



**BIS**

Boletim do Instituto de Saúde  
Volume 14 - Número 2 - Maio de 2013  
ISSN 1518-1812 / On Line: 1809-7529

# Avaliação de Tecnologias de Saúde



# Sumário

## Editorial

- Luiza Sterman Heimann, Márcio Derbli*.....130
- **A avaliação de tecnologias de saúde e a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo • Health technologies assessment and the Health Secretariat of São Paulo State**  
*Sérgio Swain Müller*.....131
  - **Desenvolvimento da Avaliação de Tecnologias de Saúde no mundo • Development of the Health Technology Assessment in the world**  
*Evelinda Trindade*.....135
  - **A importância da Avaliação de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde • The importance of technologies assessment for the Brazilian Health System**  
*Flávia Tavares Silva Elias*.....143
  - **Rede Paulista de Avaliação de Tecnologias de Saúde: primeiros passos • São Paulo State Health Technology Assessment Network: first steps**  
*Evelinda Marramon Trindade, Andrea Gomes O. Neias Zamberlan, Tereza Setsuko Toma, Sonia Isoyama Venancio, Sérgio Swain Müller, Paula Araujo Opromolla, Rede Paulista de Avaliação de Tecnologias de Saúde*.....151
  - **Avaliação de tecnologias em saúde: diretrizes para elaboração de pareceres técnico-científicos • Health technology assessment: guidelines for rapid-review**  
*Marcus Tolentino Silva*.....159
  - **A avaliação econômica em saúde na tomada de decisão: a experiência da CONITEC • Economic evaluation in health decision-making: the experience of CONITEC**  
*Fernanda de Oliveira Laranjeira, Clarice Alegre Petramale*.....165
  - **O desenvolvimento do Monitoramento do Horizonte Tecnológico no mundo e a proposta brasileira • Development of horizon scanning system for emerging health technology and Brazilian proposal**  
*Ávila Teixeira Vidal, Aline do Nascimento, Érika Aragão, Clarice Alegre Petramale, Rosimary Terezinha de Almeida*.....47
  - **Abatacepte para pacientes com artrite reumatoide refratária ao tratamento com fármacos modificadores do curso da doença • Abatacept for patients with rheumatoid arthritis refractory to treatment with drugs modifying the disease course**  
*Tereza Setsuko Toma, Eduardo Fonseca de Almeida, Eliane de Araújo Cintra, Andréia de Fátima Nascimento*....171
  - **Insulinas de ação prolongada no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 • Long-acting insulins to treat diabetes mellitus type 2**  
*Sonia Isoyama Venancio, Maria Eulália Lessa do Valle Dallora, Mirtes Loeschner Leichsenring, Andreia de Fátima Nascimento*.....187
  - **Teriparatida no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa atendidas pelo Sistema Único de Saúde • Teriparatide for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women assisted by the Brazilian Public Health System**  
*Marília Cristina Prado Louvison, Ana Aparecida Sanches Bersusa, Eliane Molina Psaltikidis, Andréia Nascimento*.....195
  - **Voriconazol e caspofungina versus anfotericina B para tratamento de aspergilose em pacientes com neoplasias malignas hematológicas, neutropenia febril ou submetidos a transplante de órgãos • Voriconazole and caspofungin versus amphotericin in the treatment of aspergillosis in high-risk patients: hematologic malignancies, febrile neutropenia or undergoing transplantation in general**  
*Silvana Andréa Molina Lima, José Ruben de A. Bonfim, Eneida Rached Campos, Andréia Nascimento*.....208
  - **Uso profilático de palivizumabe na prevenção de infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças de alto risco • Prophylactic use of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infection in high-risk children**  
*Tereza Setsuko Toma, Sonia Isoyama Venancio, Patrícia Nieri Martins, Helena Keico Sato*.....213

• **Tratamento de adultos com hepatite viral C crônica de genótipo 1 com inibidores de protease (boceprevir e ou telaprevir) • Treatment of adults with chronic hepatitis C virus genotype 1 with protease inhibitors (boceprevir and telaprevir or)**

*Ana Aparecida Sanches Bersusa, Marília Cristina Prado Louvison, José Ruben de Alcântara Bonfim.....221*

• **Heparinas de baixo peso molecular para profilaxia e tratamento de trombose venosa profunda na gravidez • Low molecular weight heparins for prophylaxis and treatment of deep venous thrombosis in pregnancy**

*Tereza Setsuko Toma, Marília Cristina do Prado Louvison, Ana Aparecida Sanches Bersusa, José Ruben de Alcântara Bonfim, Marli de Fátima Prado.....224*

• **Metilfenidato no tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade em crianças e adolescentes • Methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder and hyperactivity in children and adolescents**

*Sonia Isoyama Venancio, Rui de Paiva, Tereza Setsuko Toma, José Ruben de Alcântara Bonfim.....237*

• **Portal de manuais do Hospital de Clínicas da Unicamp: amplo acesso às informações institucionais • Portal of Work Manuals of Clinical Hospital of State University of Campinas (HC-UNICAMP): broad access to institutional information**

*Eliane Molina Psaltikidis, Marcelo A. Oliveira, Edson Luiz Kitaka, Mirtes L. Leichsenring, Renata Fagnani, Jacques Gama, Cláudia C. M. Santos, Joicilene Oliveira Luciano, Manoel Barros Bertolo.....247*

## Instituto de Saúde

Rua Santo Antonio, 590 – Bela Vista  
São Paulo-SP – CEP: 01314-000  
Tel.(11) 3116-8500 / Fax: (11) 3105-2772  
Instituto de Saúde – [www.isaude.sp.gov.br](http://www.isaude.sp.gov.br)  
e-mail: [boletim@isaude.sp.gov.br](mailto:boletim@isaude.sp.gov.br)

## Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Secretário de Estado da Saúde de São Paulo  
Giovanni Guido Cerrí

## Instituto de Saúde

Diretora do Instituto de Saúde  
Luiza Sterman Heimann

Diretora Adjunta do Instituto de Saúde  
Sônia I. Venâncio

Diretora do Centro de Pesquisa e Desenvolvimento para o  
SUS-SP  
Sílvia Regina Dias Médici Saldiva

Diretora do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP  
Sônia I. Venâncio

Diretor do Centro de Apoio Técnico-Científico  
Márcio Derbli

Diretora do Centro de Gerenciamento Administrativo  
Bianca de Mattos Santos

Editor  
Márcio Derbli

## Boletim do Instituto de Saúde – BIS

**Volume 14 – Nº 2 – Maio de 2013**  
**ISSN 1518-1812 / On Line 1809-7529**

Publicação quadrimestral do Instituto de Saúde  
Tiragem: 2000 exemplares  
Portal de Revistas da SES-SP – <http://periodicos.ses.sp.bvs.br>

Editores convidados

Tereza Setsuko Toma  
José Ruben de Alcântara Bonfim  
Sonia Isoyama Venancio

Núcleo de Comunicação Técnico-Científica  
Camila Garcia Tosetti Pejão

Administração  
Bianca de Mattos Santos

Biblioteca  
Carmen Campos Arias Paulenas  
Ana Maria da Silva

Capa  
Annelise Lopes

Ilustrações  
Danyel Moya

Revisão  
José Ruben de Alcântara Bonfim

Projeto gráfico e editoração  
RAPPORT  
[www.rapportcomunica.com](http://www.rapportcomunica.com)  
(11) 3487 2092

## Conselho editorial

Alberto Pellegrini Filho – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/Fiocruz) – Rio de Janeiro-RJ – Brasil  
Alexandre Kalache – The New York Academy of Medicine – Nova York – EUA  
Áurea Eleutério Pascalicchio - Instituto de Saúde (IS) - São Paulo-SP – Brasil  
Ausonia F. Donato – Instituto de Saúde (IS) - São Paulo-SP – Brasil  
Benedito Medrado – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife-PE – Brasil  
Camila Garcia Tosetti Pejão – Instituto de Saúde (IS) - São Paulo-SP – Brasil  
Carlos Tato Cortizo – Instituto de Saúde (IS) - São Paulo-SP – Brasil  
Ernesto Báscolo - Instituto de la Salud Juan Lazarte - Universidad Nacional de Rosario - Rosario - Argentina  
Fernando Szklo – Instituto Ciência Hoje (ICH) – Rio de Janeiro-RJ – Brasil  
Francisco de Assis Accurcio – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte-MG – Brasil  
Ingo Sarlet – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC/RS) – Porto Alegre-RS – Brasil  
José da Rocha Carvalheiro – Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) - Rio de Janeiro-RJ – Brasil  
Katia Cibelle Machado Pirota – Instituto de Saúde (IS) - São Paulo-SP – Brasil  
Luiza S. Heimann – Instituto de Saúde (IS) - São Paulo-SP – Brasil  
Márcio Derbli - Instituto de Saúde (IS) - São Paulo-SP – Brasil  
Marco Meneguzzo – Università di Roma Tor Vergata – Roma – Itália  
Maria de Lima Salum e Moraes - Instituto de Saúde (IS) - São Paulo-SP – Brasil  
Marina Ruiz de Matos - Instituto de Saúde (IS) - São Paulo-SP – Brasil  
Maria Lúcia Magalhães Bosi – Universidade Federal do Ceará (UFC) – Fortaleza-CE – Brasil  
Nelson Rodrigues dos Santos – Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo-SP – Brasil  
Raul Borges Guimarães – Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Presidente Prudente-SP – Brasil  
Samuel Antenor – Laboratório de Estudos Avançados em Jornalismo - Unicamp - Campinas -SP – Brasil  
Sônia I. Venancio – Instituto de Saúde (IS) - São Paulo-SP – Brasil  
Suzana Kalckmann – Instituto de Saúde (IS) - São Paulo-SP – Brasil



**SECRETARIA  
DA SAÚDE**



## Editorial

A Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) é um processo abrangente de avaliação e síntese do conhecimento produzido sobre as implicações da utilização das tecnologias. Estas podem ser compreendidas como medicamentos, equipamentos, procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, informacionais, educacionais e de suporte, programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população. A ATS constitui subsídio técnico importante para a tomada de decisão sobre difusão e incorporação de tecnologias de saúde e seu objetivo é verificar se uma determinada tecnologia é segura, eficaz, eficiente e economicamente vantajosa em comparação a outras opções.

O objetivo da ação da ATS no Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) é institucionalizá-la no SUS, considerando a promoção e difusão de estudos prioritários, capacitação de gestores, formação de rede e cooperação internacional. No âmbito da SES-SP, a Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde (CCTIES) é responsável por coordenar as ações relacionadas à ATS e instituiu em 2012 a Rede Paulista de ATS, que congrega todos os Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) dos hospitais universitários e outras instituições do Estado de São Paulo.

O Instituto de Saúde (IS), por meio do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS e seu Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde (NAPATS), tem colaborado com a CCTIES em diversas atividades da área, tanto no fortalecimento e expansão da Rede Paulista de ATS e na elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (PTC), como na formação de profissionais. Em 2012, o NATS/IS passou a integrar a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), coordenada pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde.

Este número do Boletim do Instituto de Saúde é mais um esforço da equipe do novo Centro em fortalecer a discussão e a prática da ATS. Apresenta textos que discutem o desenvolvimento da temática em âmbito mundial e nacional, sua importância para o SUS e diretrizes para a confecção de PTC; artigos produzidos a partir de PTC elaborados por pesquisadores do IS e outras instituições, visando contribuir com a difusão dessas informações. Assim como nos últimos números do BIS, incluímos artigos não relacionados diretamente ao tema central da edição, mas que possam contribuir com a construção do conhecimento na Saúde Coletiva, caso do último texto deste exemplar.

Boa leitura!

Luiza Sterman Heimann

Márcio Derbli

# A avaliação de tecnologias de saúde e a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

## Health technologies assessment and the Health Secretariat of São Paulo State

Sérgio Swain Müller<sup>1</sup>

Antes de examinarmos a política atual de avaliação de tecnologias de saúde (ATS) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES/SP) é preciso definir o processo e sua importância para as políticas públicas e consolidação do SUS e o histórico recente da organização da ATS no Brasil e em São Paulo. ATS pode ser definida como campo de ação multidisciplinar de análise das implicações médicas, econômicas, sociais e éticas da incorporação, difusão e uso de determinada tecnologia de saúde. A importância do processo reside na necessidade de se estabelecer ligação entre o mundo da pesquisa, aqui entendido como pesquisadores, empresas de produção de tecnologia médica e universidades e aqueles que têm que decidir pela aquisição e incorporação destas tecnologias e, também, de certa maneira, “traduzir” para o público leigo o significado, vantagens e riscos das inovações. Entende-se, como tecnologia na área da saúde, qualquer produto ou procedimento que tenha como finalidade prevenir, diagnosticar, tratar ou reabilitar o paciente portador de determinado agravo. A ATS se refere, portanto, a métodos de verificação de segurança, eficácia e viabilidade econômica, incluindo aspectos éticos, que podem ajudar o gestor na tomada de decisões. Há diferentes técnicas de produção das avaliações que não serão aqui abordadas, mas estarão presentes em outros artigos desta edição.

A organização da Política Nacional de Ciência e Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS) iniciou em 2004, com o processo de institucionalização da área de ATS no Ministério da Saúde (MS). Também nesta época foi criado o Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação. A 12ª Conferência Nacional de Saúde (2004) indicou a

formação da Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS) vinculada à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIES). Todas essas ações terminaram resultando também na organização da Rede Brasileira de Avaliação Tecnologia e Saúde (REBRATS), em 2008, institucionalizada pela Portaria 2.195/11, como parte do esforço de estabelecimento de cooperações internacionais, via associação do Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (DECIT)/SCTIE, com a International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). Recentemente foi criado, por meio do Decreto 7.797 de 30/08/2012, o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), vinculado à SCTIE.

No estado de São Paulo, como parte do esforço em se dotar os diversos órgãos da administração pública de estruturas especializadas em Ciência e Tecnologia, foi criada por meio do Decreto 49.343 de 24/01/2005, a Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde (CCTIES). A estrutura da CCTIES foi fixada pelo Decreto 51.283 de 18/11/2006, que prevê a criação do Grupo de Gerenciamento e Incorporação de Tecnologia e Insumos com dois Centros de Insumos e cada um com um Núcleo de Controle e Dispensação e do Grupo de Gerenciamento Administrativo do Centro de Monitoramento e Avaliação, com Núcleo de Avaliação de Tecnologias. Apesar da estrutura criada há que se reconhecer que na prática a CCTIES, durante muitos anos, jamais conseguiu desenvolver qualquer política de avaliação de insumos. E não o fez porque desde sua criação havia uma motivação premente, ligada à necessidade da SES/SP, de organizar de forma centralizada, a

<sup>1</sup> Sérgio Swain Müller (smuller@saude.sp.gov.br) é Médico, Professor da FMB-UNESP, Coordenador da CCTIES-SES e Membro Titular da CONITEC.

Assistência Farmacêutica e mais do que isso enfrentar com urgência o crescente número de ações judiciais e suas consequências administrativas. Até os dias de hoje as funções relativas à Ciência e Tecnologia do organograma da coordenadoria estão ocupadas por diversos servidores que foram recrutados para dar conta destas necessidades. Mais ainda, a partir de 2007, a área de informática da SES/SP organizou o chamado SCODES (Sistema de Controle de Demandas Especiais) vinculado à CCTIES até passado recente e hoje de responsabilidade da Chefia de Gabinete, que chegou a ocupar, com dezenas de servidores, todo o primeiro andar do prédio da SES/SP. Estas informações e esclarecimentos são necessários para que entendamos porque a preocupação com o desenvolvimento de estrutura e políticas de ATS é recente e ainda inicial no âmbito da CCTIES.

A partir de 2011, com o início da gestão do Secretário da Saúde, Prof. Giovanni Guido Cerri, surge a diretriz de se por em prática linhas de ação na CCTIES de acordo com o espírito inicial de criação da Coordenadoria e, além disso, organizar formas de enfrentamento da judicialização. Para que se tenha ideia da necessidade urgente de se organizar um sistema de ATS que permita a mudança, é indispensável considerar alguns números. Em um período de 12 meses (novembro/2011 a novembro/2012) foram gastos R\$ 588.667.108,00 no atendimento de demandas judiciais e solicitações administrativas de medicamentos e outros insumos. Estas demandas e solicitações abrangem milhares de itens, muitos deles solicitados com estímulo da própria classe médica e sem nenhum controle ou planejamento por parte da SES/SP. Há casos, como por exemplo, do eculizumabe<sup>II</sup>, que custaram mais de 30 milhões de reais ao contribuinte paulista durante este ano, sem que tenhamos ainda um Parecer Técnico-Científico (PTC) que ateste eficácia, segurança e custo-efetividade deste fármaco. E ainda que houvesse a certeza do benefício, o mais correto seria demandar à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no sentido de se discutir a incorporação à tabela SUS. Resumindo, quem incorpora inovações hoje no estado de São Paulo é o poder judiciário. É neste contexto que está sendo organizada a Rede Paulista de Núcleos de ATS (que será abordada em outro artigo desta edição) e a Rede Paulista de Pesquisa Clínica. Estas ações têm

sido desenvolvidas em comum acordo com a Chefia do Gabinete, no sentido de se avaliar de forma sistemática todo e qualquer insumo adquirido por via judicial e estabelecer canais de relacionamento com o Poder Judiciário, em que a SES/SP possa colocar de maneira racional a contestação a determinadas incorporações que podem ser prejudiciais aos pacientes, além de tornar muito difícil a adoção de uma política de aquisição de insumos fundamentada em bases científicas e em avaliações econômicas.

Para dar conta destes objetivos a ação inicial têm sido qualificar o corpo de pareceristas com proficiência para a tarefa. Ao longo de 2012 foram realizadas oficinas de sensibilização que deverão ser aprofundadas em 2013, com participação efetiva dos NATS já estruturados no estado de São Paulo e de todas as instituições que desejem participar do processo. O processo de formação de parecerista que tenha domínio de todas as etapas da avaliação não é tarefa trivial. É necessário preparo científico, dedicação e, sobretudo, isenção, além de treinamento tutorial específico. Ou seja, não pode ser tratado como atividade extraordinária, há necessidade de profissionalização desta função.

Iniciou-se com o Instituto de Saúde (IS) discussão sobre a estruturação e oferecimento, em futuro breve, de Programa de Aprimoramento Profissional específico em ATS. Criou-se também o Grupo Técnico de Pareceres Científicos, sob coordenação da CCTIES, para enfrentamento de demandas mais urgentes na área de Assistência Farmacêutica, em que além da judicialização, há crescente pressão pelas chamadas solicitações administrativas. Já a Rede Paulista de Pesquisa Clínica, ainda em estágio de formação, tem a missão de produzir estudos clínicos que contribuam para as avaliações, sob patrocínio do estado e dentro das prioridades estabelecidas pela SES.

É sempre interessante lembrar que a literatura científica, fonte das informações e evidências, é quase toda constituída de artigos financiados pelos próprios laboratórios interessados. É também necessário e urgente conhecer o desfecho clínico dos pacientes que receberam medicamentos por via judicial nos últimos anos e avaliar definitivamente se estas incorporações são de fato justificadas. Tem sido discutida, também, a possibilidade de convênio com a FAPESP, com recursos da SES,

<sup>II</sup> Eculizumabe é um anticorpo monoclonal indicado para síndrome hemolítico urêmico e hemoglobinúria paroxística noturna.

para aumentar a oferta de financiamento nos próximos editais do Programa de Pesquisa para o SUS (PPSUS) com ênfase em ATS e eventual criação de linha específica de editais dentro do Programa de políticas públicas.

A SES/SP tem colaborado com a CONITEC, participando como representação titular do Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (CONASS). A CONITEC, criada em substituição à Comissão de Incorporação de Tecnologia (CITEC/2006-2011), por meio do decreto 7.646/2011, possui hoje plenário com representações do MS e de outros órgãos e tem nova dinâmica na discussão e avaliação da incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, equipamentos e procedimentos à tabela SUS de maneira ágil e racional. As deliberações da CONITEC têm sido expostas à consulta pública e posteriormente submetidas à SCTIES do MS para tomada de decisão.

A estrutura da CONITEC é composta pela subcomissão de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs); de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e do Formulário Terapêutico Nacional (FTN) e subcomissão de Atualização da Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde (RENASES). Entre janeiro e setembro de 2012 foram realizadas nove reuniões com total de 134 pautas (80 externas e 54 do MS); 93 pautas (70%) relativas a medicamentos; 50 demandas finalizadas com 33 incorporações, 12 não incorporações e um caso de exclusão de CID. Foram realizadas 22 consultas públicas com um total de 1598 contribuições, o que tem dado transparência e participação de toda sociedade ao processo de discussão de incorporação. A maior parte das demandas é da própria indústria farmacêutica. É preciso, portanto, fortalecer a atividade de ATS em nosso meio para que também possamos atuar como demandantes de novas incorporações e como colaboradores nos PTC.

A tarefa colocada, portanto, não é simples. É complexa e envolve, principalmente, formação de recursos humanos em nível de especialização e organização de estruturas que possam inicialmente atender à enorme demanda represada de avaliações de tecnologia de saúde, seja nos processos judiciais ou nas solicitações administrativas. A intenção é caminhar para a constituição de um corpo de pareceristas, que possa de maneira antecipada, monitorar o horizonte tecnológico e contribuir para a elaboração de guias de medicamentos, equipamentos, procedimentos e outros que se tornem

referência para as políticas da SES/SP e para a saúde suplementar para nortear editais de licitação, além de colaborar permanentemente com a REBRATS e outras iniciativas do Ministério da Saúde. Para tanto é indispensável a colaboração de todos os atores envolvidos, não apenas a CCTIES, mas também e principalmente o Instituto de Saúde (que têm potencial para formação de pessoal especializado em ATS, além de colaborar com a elaboração de PTC e atualizações de protocolos), outros institutos de pesquisa ligados a SES/SP, universidades públicas do sistema estadual e hospitais universitários.

A ausência de políticas e mecanismos de ATS como instrumento de assessoria aos gestores na esfera pública sempre significará má utilização dos escassos recursos orçamentários e, em consequência, violação indireta dos princípios de universalidade e integralidade ao acesso da população ao Sistema Único de Saúde que são eticamente inaceitáveis.



# Desenvolvimento da Avaliação de Tecnologias de Saúde no mundo

## Development of the Health Technology Assessment in the world

Evelinda Trindade<sup>1</sup>

### Resumo

A avaliação de tecnologias de saúde (ATS) visa qualificar e quantificar de maneira sistemática, ou desenvolver o conhecimento científico sobre tecnologia(s) relevante(s) para programa(s), visando tomar decisões, seja de adoção, uso racional ou abandono, mais objetivas, com base em provas científicas e atendendo aos princípios básicos de justiça social e responsabilidade fiscal.

A influência dos programas de ATS internacionais fez emergir algumas lições relevantes, por exemplo: (a) o paralelo entre a capacidade instalada e o contexto da experiência, que pode propiciar idéias/conhecimento para desenvolver inovações e indústrias; (b) a influência na mudança do padrão das decisões de cobertura, do mérito e custo-efetividade ou accountability, mesmo em sistemas de saúde com modelo de mercado privado, diante da escalada de custos no setor; (c) a sistemática de acompanhamento dos processos de assistência incorporados para discriminar oportunidades de melhorias ou estabelecer parâmetros para benefícios em potência de novas tecnologias e sua comparação; e (d) o trabalho capilarizado em redes como multiplicador de capacidade, número de autores e especialidades, consciência, pertença e adesão às decisões, resultando em ações para a saúde com maior qualidade.

Com o melhor embasamento sólido disponível no momento de realizar a decisão, além da defesa legal e civil daqueles envolvidos na decisão, a ATS representa a melhor resposta ao desafio da solidariedade e dos princípios superiores de equidade e acesso.

**Palavras-chave:** Avaliação de Tecnologias de Saúde, Planejamento em Saúde, Cobertura Universal

### Abstract

The health technologies assessment (HTA) aims to systematically qualify and quantify, or develop the scientific knowledge about technology(s) relevant to healthcare program(s), to make more objective decisions to adopt, or either increase rational use or disinvestment, based on solid scientific evidence and considering the basic principles of social justice and fiscal responsibility.

The influence of international HTA programs brought some relevant lessons, for example: (a) the parallel between the installed capacity and the context of experience, which can provide ideas/knowledge to develop innovations and industries, (b) the influence of the change in pattern of coverage decisions, merit and cost-effectiveness or accountability, even in health systems with private market model, ahead to the escalating costs in the health sector, (c) the systematic monitoring of care processes incorporated to discriminate improvement opportunities or parameterize potential benefits of new technologies and comparisons, and (d) the capillary work within networks potentiate capacity, number of authors and specialties, awareness, a sense of belonging and adherence to decisions, resulting in actions for the health sector with higher quality.

With the best available solid foundation when making the decision, in addition to civil and legal defense of those involved in the decision, the HTA is the best response to the challenge of greater solidarity and the principles of equity and access.

**Keywords:** Health Technologies Assessment, Health Planning, Universal Coverage in Health

<sup>1</sup> Evelinda Trindade (emtrindade@saude.sp.gov.br) é Médica e diretora do Grupo de Planejamento e Incorporação de Tecnologia e Insumos da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde da SES-SP.



### A avaliação de tecnologias de saúde como instrumento para a política de assistência à saúde

A avaliação de tecnologias de saúde (ATS) tornou-se parte indispensável da governança dos sistemas de saúde e cresceu exponencialmente desde os anos 1970. Isto se deve à pressão tecnológica e econômica do desenvolvimento nas últimas décadas. Adotando os mais variados métodos de pesquisa aplicada à assistência, a avaliação de tecnologias de saúde se propõe a qualificar e quantificar de maneira sistemática, bem como desenvolver, o conhecimento científico sobre uma tecnologia para a saúde, ou um conjunto destas, relevante para um programa, visando tomar decisões, seja de adoção, uso ou abandono, mais objetivas, com base em provas científicas e atendendo aos princípios básicos de justiça social e responsabilidade fiscal.

Em contexto mais amplo, as tecnologias de saúde são a aplicação prática de conhecimentos. Desta forma, incluem máquinas, procedimentos clínicos e cirúrgicos, remédios, programas e sistemas para prover cuidados à saúde. A legislação sanitária do Brasil estabeleceu padrão para o vocabulário de serviços e produtos para a saúde, produtos estes que incluem medicamentos, equipamentos, artigos e produtos para diagnóstico *in vitro*.

Estas tecnologias, em pequenos ou grandes grupos e nas mais diversas combinações, conformam e

instrumentam programas e processos de assistência à saúde, trazendo, progressivamente nas últimas décadas, crescente dependência. As rápidas mudanças nas tecnologias utilizadas para prover a assistência à saúde, apesar de trazer inegáveis benefícios à longevidade e qualidade de vida da população, também trouxeram novos desafios e problemas.

A ATS como instrumento de política de saúde tem que ser considerada sob o contexto de uso racional, portanto usa métodos com base em provas científicas para estudar suas repercussões clínicas, sociais e econômicas, considerar aspectos de segurança, eficácia, efetividade, custo-efetividade e outros, e subsidiar decisões de incorporação e gerência destas tecnologias visando melhorar a assistência à saúde.

As políticas de saúde, no entanto, na vida real, são mais complexas e resultam da interação entre vários interessados, com diferentes ideologias e sistemas de valores, variedade de poderes ou interesses em um processo de decisão dado. O contexto da interação entre os interesses pode mudar entre os diversos modelos de financiamento dos sistemas de saúde<sup>11,4</sup>. Numerosas edições permeiam a literatura científica e os documentos oficiais referem-se à complexidade de atingir estas metas diante dos constrangimentos de orçamento para o setor de saúde pública. Mesmo assim, observa-se que o financiamento público da assistência à saúde perma-

nece o maior pagador para a saúde e sua participação apresentou aumento até naqueles países que possuem modelos mistos com o mercado privado. Assim, o grande desafio para o governo é melhorar a qualidade e a eficiência dos serviços de saúde.

Algumas lições relevantes emergem de experiências internacionais históricas sobre a ATS. Visando embasar sua discussão e perspectivas destes desenvolvimentos no sistema de saúde do Brasil, a seguir, resumem-se algumas destas experiências.

### A busca de mecanismos para tornar ótimo o emprego de tecnologias na assistência à saúde: história da interação entre o desenvolvimento da ATS e os modelos de financiamento dos sistemas de saúde

#### América do Norte

A denominação do tema “avaliação de tecnologias de saúde” emergiu há quarenta anos com a demanda do Congresso dos **Estados Unidos** por informações técnicas estruturadas necessárias para a decisão - *needed by policy makers in the right form. . . identifying policy issues, assessing the impact of alternative courses of action, and presenting its comprehensive and structured findings. Technology assessment is a form of policy research . . .*<sup>22</sup> e, em 1972, o *Congressional Office of Technology Assessment* (OTA), foi oficialmente criado para cumprir esta missão. Outras iniciativas federais com fins associados ou semelhantes se desenvolveram nas décadas de 1980 e 1990.

Com maior investimento privado em saúde, sob o modelo de mercado, houve grande desenvolvimento da indústria nos Estados Unidos. Entre os investimentos privados, 72% dos seguros são coletivos,<sup>5</sup> pagos pelos empregadores que o descontam do imposto de renda,

e apenas 7% são individuais. Entretanto, os serviços públicos - *Medicare, Medicaid, Veteran Affairs* - continuam crescendo e, em conjunto, somam cerca de 50% do gasto total controlados no plano federal pelo *Health Department, Centers for Medicare and Medicaid Services* e *Veteran Affairs Health Services*.

Neste país, considera-se que a escalada de 10%, em 1980<sup>19</sup> para 15% do seu produto interno bruto (PIB) dos custos anuais para o financiamento da saúde esteja associada com a crescente incorporação de novas tecnologias. A política de desenvolvimento científico e tecnológico dos Estados Unidos incentivou, com subsídios financeiros substanciais, a produção das mais diversas tecnologias “intermediárias”.<sup>11,21</sup> Com a liderança de 45% da indústria mundial e 65% dos *profits* desta, observa-se, efetivamente, a pressão sobre seu próprio sistema de saúde, que resultou na maior concentração de equipamentos e profissionais treinados no setor saúde por área ou população.

Apesar dos orçamentos restritos das iniciativas de ATS e de pressões significantes, os resultados demonstraram o incontornável benefício das avaliações. Isto motivou, em 1999, a autorização para a *Agency for Health Related Quality* (AHRQ) com mais de 25 vezes o financiamento anteriormente dedicado. A AHRQ possui 12 centros universitários de referência, *Evidence Practice Centers* (EPC) que revisam e analisam os temas ou tópicos necessários e requeridos. Apesar do controle de qualidade dos serviços no processo de acreditação estar relacionado com a promoção de padrões de conduta com base em provas científicas e ser de caráter voluntário, observa-se influências marcantes nos negócios de “compra”, promoção da “venda” de serviços e também no financiamento de algumas tecnologias. Sua disponibilidade já influiu na mudança do padrão das decisões

II Costa resume os três modelos organizacionais referidos: (a) de Beveridge (1942, baseado no financiamento tributário público, dotação de orçamento global baseada nas médias de séries históricas, com universalidade de acesso e gratuidade da atenção em todos os níveis de complexidade, predominantemente público, e que na Europa está vigente na Escandinávia, Inglaterra, Espanha, Itália, Portugal e Espanha); (b) bismarckiano (baseado na legislação do seguro social alemão, financiado por cotas pagas pelas empresas e trabalhadores aos fundos públicos, em que o acesso fica condicionado pela situação de emprego, médicos são autônomos e seus honorários pagos por atos, e orçamentos hospitalares globais são baseados na dotação retrospectiva, não estatal, a regulação é indireta, e na Europa está vigente na Alemanha, Áustria, Bélgica, França e Países Baixos); e, (c) modelo de mercado (organizado a partir da capacidade de compra de seguros de saúde pelos indivíduos e empresas e o acesso depende da capacidade adquirida para consumo).

III Lewis Thomas, desde 1975, distinguiu três estádios de desenvolvimento tecnológico na medicina:

- No grau mais baixo, “não-tecnologia” (nontechnology), em que os vínculos entre o paciente e a doença são fracamente compreendidos. Pouco pode ser feito pelo paciente, apenas internação em hospital e serviços de enfermagem, com pequena esperança de recuperação (câncer não tratável, artrite reumatoide grave, esclerose múltipla, cirrose avançada);
- Um pouco acima, “tecnologias intermediárias” (halfway technology), que incluiriam lidar com a doença e com os seus efeitos incapacitantes depois de estabelecida. Trata-se de tecnologias que ajustam o paciente à doença e adiam a morte (implantação de órgãos artificiais e transplante, tratamento de câncer por cirurgia, radiação e quimioterapia).
- “Alta tecnologia”, exemplificada por imunização, antibióticos, prevenção de distúrbios de nutrição, trata de doenças cujos mecanismos são conhecidos e cujo tratamento/prevenção é exequível.

de cobertura do *Centers for Medicare and Medicaid Services* para uma abordagem com base em provas. As campanhas de estímulo constante sobre a segurança do paciente (*patient safety*), também contribuíram para a popularidade das avaliações de tecnologias de saúde.

No **Canadá**, o sistema público se mantém em torno de 8,4% do PIB, constante desde 1990. Teorias<sup>7</sup> sólidas históricas<sup>9</sup> lançaram bases firmes para a atitude de pertença e fiscalização pelos cidadãos canadenses, com a consciência da própria proveniência dos recursos fiscais. O cumprimento da constituição, (*Health Act*), os atos regulatórios de autorização de comércio de produtos, as diretrizes e padrões mínimos para os serviços de saúde, são formulados no plano federal (*Health Canada*), mas a gerência do sistema e a decisão de escolha de quais tecnologias são incorporadas, são executados pelas províncias, exceto para a saúde dos indígenas, dos veteranos e do sistema carcerário federal.

Em 1989, o governo federal e governos provinciais e territoriais estabeleceram uma coordenação interprovincial de avaliação de tecnologias de saúde. Esta iniciativa visa compartilhar as informações e assegurar o uso apropriado de tecnologias custo-efetivas para o benefício de todos os canadenses. Hoje denominada *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), em conjunto com as demais quatro organizações provinciais de ATS públicas, trabalham na rede denominada *Canadian Health Evaluation Forum* (CHEF). Três outras unidades de ATS são providas por financiamento misto local. Sob a governança de conselhos provinciais, esta capilaridade das unidades de ATS serve ao planejamento do sistema de saúde que é estrito sobre o processo de avaliação para incorporação de tecnologias nos planos de desenvolvimento regional, a formação e distribuição de profissionais e dos serviços para a saúde.

O acompanhamento dos indicadores de desempenho (qualidade, quantidade, cobertura e custos dos serviços) pelo *Canadian Institute for Health Information* (CIHI), impõe certo padrão e manutenção constante do desenvolvimento dos sistemas de saúde provinciais e seus custos. O número dos serviços especialistas e equipamentos de alta tecnologia são restritos em concentrações populacionais segundo a sua capacidade de produção, exceto com relação às regiões mais isoladas. O sistema canadense se destaca como o melhor sistema de saúde segundo a Organização Mundial da Saúde, permitindo acreditar que é possível tornar ótimo o

emprego de recursos sem comprometer a qualidade da assistência e sem restringir seu acesso ou a equidade.

## Europa

As reformas introduzidas nos serviços nacionais da Europa nas últimas décadas também focaram variantes da eficiência microeconômica, segundo a matriz teórica do institucionalismo,<sup>10</sup> para gerar, ao menor custo, incentivos à qualidade da atenção e à satisfação do usuário, começando na Inglaterra e se difundindo para os demais países europeus.

Na **Inglaterra**, as autoridades sanitárias e os negociadores do seguro social ou privado foram fortalecidos pela definição de relações contratuais<sup>16</sup> com os provedores, com critérios de acreditação, incentivos e sanções.

Os gestores dos orçamentos tiveram sua responsabilidade aumentada sobre a qualidade e quantidade da atenção e ficaram mais permeáveis à consideração do mérito e custo-efetividade. Os limites, ou tetos, dos orçamentos foram acordados condicionalmente à eficiência na destinação dos recursos e à qualidade da provisão dos serviços. As organizações de hospitais deficitárias passaram a estar sujeitas de falência e fechamento, introduzindo-se maior transparência sobre as informações e competição. O acompanhamento dos indicadores padrão de desempenho (qualidade, quantidade e custos dos serviços) permitiu a manutenção dos preços alinhados aos custos. Além disto, observou-se algum progresso na capacidade de limitar as intervenções médicas desnecessárias ao introduzir-se o uso do médico de famílias como gerente de uma “cesta básica”, barreira ao *risco moral* (múltiplas visitas ao médico pelo mesmo episódio de doença ou excesso de procedimentos quando há muita oferta de médicos) e como responsável pela referência compulsória<sup>11</sup> ao nível secundário ou especializado, se não fosse caso de emergência. Houve também o reforço de médicos na atenção primária nas funções de primeiro contato com o sistema de saúde, *gate keeper*, controle dos custos e promoção da efetividade.

O *National Health System* (NHS) incorporou a rede das principais universidades, constituindo o *NHS Health Technology Assessment Programme*. Nesta rede, a ATS desenvolve importantes contribuições para a formação continuada dos profissionais da saúde e métodos de prioridade.

Os refinados mecanismos de capilarização da disseminação de avaliações precisas e diretrizes para linhas

de prática de assistência são dirigidos a todos os profissionais da saúde (de quando, como, com que grau de probabilidade de benefício e em qual protocolo uma tecnologia deve ser utilizada, por exemplo, o projeto *Getting Research into Practice (GRiP)*,<sup>6</sup> o *Effective Health Care bulletin*, ou o *Framework for Appropriate Care Throughout Sheffield (FACTS)* e incluem iniciativas destinadas aos pacientes tais como seminários e edições (*Effectiveness Matters*, por exemplo, entre outros).

Os embasamentos sistemáticos se constituíram em requerimentos oficiais para o planejamento, a incorporação e a gerência das tecnologias. O modelo descentralizado da rede de avaliações oferece oportunidade plural de aproveitar grande parte de perícias residentes, desenvolver métodos, multiplicar realizações e desenvolver pertencas ao NHS. Observando-se o desenvolvimento nos gastos em saúde parece haver bons resultados: estes evoluíram com algum crescimento, mas em magnitudes muito inferiores às observadas anteriormente,<sup>14</sup> mantendo-se em média de 8% do PIB. Embora 60 hospitais tenham sido fechados<sup>3</sup> desde 1990 e algumas comunidades tenham ficado com menos leitos de hospital que outras, considera-se que estes instrumentos e mecanismos também permitiram atingir melhor desempenho, maior acesso e equidade.

A **Suécia** possui indicadores de saúde da população que figuram entre os melhores do mundo, por exemplo, a terceira mais elevada esperança de vida. O sistema de saúde universal é público, exceto dentistas e 20% das visitas em consultórios médicos. A responsabilidade pela legislação para a saúde, previdência, diretrizes para as linhas de prática e formação dos médicos e pesquisadores, são de competência do plano central, no *Ministry of Health and Social Affairs*.

Desde 1983, a gerência está descentralizada aos *county councils (landstings)* e municípios, inclui os programas de prevenção, reabilitação, formação e planejamento dos profissionais não-médicos e para a saúde, inclusive enfermagem, integrados nas universidades dos *landstings*. Várias agências públicas auxiliam no cumprimento destas responsabilidades.

Entre estas agências, tornou-se oficial em 1987 o *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU)*, onde peritos profissionais são responsáveis de conduzir as avaliações com o propósito de melhorar eficiência e equidade do sistema de saúde. O SBU tem a responsa-

bilidade de avaliar e prover informação científica atual sobre o valor global das tecnologias ao governo central e aos médicos e serve como ponto focal de todas as atividades de avaliação de tecnologias para a saúde.

Pioneira, desde os anos 1970, a Suécia desenvolve o programa de conferências de consenso<sup>8</sup> focando a segurança e eficácia, custo-efetividade, aspectos de organização e sociais particularmente sobre as novas tecnologias de saúde.<sup>20</sup> Deste contexto, emergiram os *hospital SBU's ambassadors*, tornando formal a interação estreita, regular e de formação da autoridade sanitária com gerentes de risco diretamente ligados à assistência à saúde.

Além disto, visando superar as restrições de orçamento para a pesquisa e o número limitado de pesquisadores, a Suécia foi pioneira na ênfase e desenvolvimento, colocando alta prioridade no trabalho de colaboração internacional, inclusive administrando a primeira sociedade internacional, a *International Society for Technology Assessment in Health Care (ISTAHC)*, a rede *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*, e mantendo o secretariado do periódico específico, o *International Journal of Technology Assessment in Health Care (IJTAHC)*. Este trabalho internacional ativo tem contribuído para o desenvolvimento de projetos na busca de processos mais abrangentes e permanentes de supervisão, tais como EUR-ASSESS, HTA-Europe e, mais recentemente, o *European Collaboration Network on HTA (EuroScan)*.

Detalhes destes projetos iriam além do escopo desta breve revisão. No entanto, os leitores interessados poderão verificar os desenvolvimentos decorrentes para cada um dos países da União Européia, na revisão em profundidade, de 2000, no *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, revendo o funcionamento dos sistemas de saúde e sua relação com as atividades de avaliação de tecnologias de saúde.<sup>2</sup>

A **INAHTA** traduz o próprio espírito da disciplina de avaliação de tecnologias: (a) "Promover a partilha de informações e comparação", um dos três propósitos que a norteiam, associados à (b) Acelerar o intercâmbio e a colaboração entre as agências, e (c) Evitar a duplicação desnecessária de atividades. Além disto, ao propiciar um fórum para a identificação e busca de interesses comuns às agências de ATS, destaca a importância do trabalho colaborador e solidário, que reconhece o autor inicial e propicia a dinâmica para atualização continua-

da de todos. Entre os meios de divulgação que a rede INAHTA produz destaca-se o boletim, em três línguas, sobre iniciativas em curso e atividades entre agências membros, novos projetos dentro da rede, os recentes desenvolvimentos e tendências na pesquisa de políticas de saúde, edições no campo, e os próximos eventos. A base de dados, atualmente albergada na *University of York* e secretariada pelo *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) já conta com mais de 10.000 *Reports* de avaliação de tecnologias, mais de 11.000 Estudos de Avaliação Econômica e compila mais de 21.000 revisões sistemáticas produzidas pelos membros ou pesquisadores internacionais e que podem ser úteis para os membros. Nesta base de dados há contribuição significativa do secretariado, os resumos são estruturados e revisados por pares de notório saber, sem conflitos de interesse, o que permite utilizá-los até como material didático, além de *links* ativos para os *Reports* no *web site* de agência(s) autor(as), onde se encontra o texto pleno do documento.

Estes desenvolvimentos pioneiros que foram destacados permitem observar que as iniciativas de estruturar programas de avaliação de tecnologias foram ativamente produzidas pela necessidade de estruturar bases e defesa legal para as decisões de alocação de recursos visando, sobretudo, seu aprimoramento e transparência. Estas iniciativas foram desenvolvidas particularmente nos sistemas de saúde públicos, até por razões de *accountability*. O seu desenvolvimento está demonstrando sucessos em situações regionais, locais e hospitalares, em que vários níveis e agentes se encontram envolvidos em difíceis escolhas múltiplas com recursos restritos.

### A interação entre a ATS e os mecanismos para o desenvolvimento de inovação das tecnologias na assistência à saúde

A dinâmica exponencial de incorporação de inovação tecnológica tem sido considerada como uma das razões para o crescimento dos gastos do setor saúde. Apesar do debate, internacionalmente, haver-se centrado mais nos medicamentos de alto custo, nos estabelecimentos para a saúde, sobretudo em um hospital moderno típico, consomem-se pesados investimentos na compra de equipamentos médicos, requintados e caros. Além disso, o enorme volume de artigos e insumos que são consumidos nos programas para fazer a produção dos ser-

viços de saúde com estas tecnologias, requerem muitas vezes mais recursos que estes investimentos iniciais. Estima-se que o investimento inicial em “máquina” seja de ordem inferior a 10% do valor do programa anual de sua utilização. Ou seja, se a decisão de escolha não contemplar o programa e sua repercussão e desdobramentos pelo menos em médio prazo, o planejamento do sistema de saúde será hipotecado.

O trajeto de uma tecnologia, porém, não é um fenômeno isolado, sua influência no sistema de saúde pode ser uma cascata que propicia outros desenvolvimentos tecnológicos, determinando a existência de uma situação de permanente expansão em potência de serviços, tratamentos e curas possíveis. Este outro lado da medalha levanta dúvidas “se as novas tecnologias são parte do problema, parte da solução ou as duas coisas” (OECD, p. 3).<sup>15</sup> A evolução da tecnologia *per se* para outros paradigmas de desenvolvimento<sup>13</sup>, como a integração<sup>17</sup>, nanotecnologias<sup>12</sup>, miniaturização ou biotecnologias, pode representar mudanças e expansão de indicações e mercados consideráveis. Segundo as necessidades, possibilidades e recursos, os países podem expandir seus próprios parques tecnológicos ou se tornarem mais dependentes de importações. Os países produtores de tecnologias retiram maiores benefícios fiscais, com possibilidade de algum retorno financeiro para a assistência e a pesquisa, havendo menor pressão sobre os custos dos serviços de saúde nos sistemas nacionais. Observa-se, internacionalmente, que as instituições públicas e governamentais têm um peso expressivo em relação às fontes de financiamento para desenvolvimento de inovações e influem, portanto, na adoção e na difusão destas tecnologias. Assim, apreciar a associação direta entre progresso tecnológico e altos gastos deveria ser avaliada com cautela,<sup>1,18</sup> no sentido de não inibir o desenvolvimento no país.

Estas considerações mostram o problema das escolhas, enfatizam a potência de contribuição da ATS e sua repercussão sobre o destino do sistema de saúde e desenvolvimento do país.

### Qual é o objeto das avaliações de tecnologias de saúde?

O objeto primário das avaliações de tecnologias de saúde é embasar decisões. As decisões que se relacionam às tecnologias de saúde são tomadas por diversos agentes. Gestores do sistema de saúde e seus estabelecimentos de assistência à saúde, médicos, usuários e

cidadãos decidem sobre diferentes níveis de adoção, ou não, e indicações do uso de várias tecnologias de saúde. A demanda é modulada pela própria oferta, conhecimentos e pressões de interesses diversos, entre outros fatores determinantes ou modificadores. Neste contexto, a avaliação estruturada de tecnologias de saúde permite mostrar o melhor conhecimento disponível no momento da decisão, pois muitas escolhas podem ser feitas entre tecnologias estabelecidas ou inovações que muitas vezes competem entre si para a mesma indicação.

É relevante, então, avaliar o benefício e os custos que as novas tecnologias produzem, visando promover o uso daquelas mais custo-efetivas, restringir ou retirar aquelas menos custo-efetivas ou obsoletas. Recentemente, estabeleceu-se no Ministério de Saúde do Brasil, um mecanismo formal, transparente ao público para a avaliação das novas tecnologias. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), pluripartite, e seu funcionamento estão descritos no respectivo artigo desta edição. Sua constituição por Lei e Decreto Federais estimula os estabelecimentos de assistência de saúde a avaliar as tecnologias já incorporadas, que podem ser substituídas, abandonadas ou que se enquadram nos programas em que novas tecnologias podem ser inseridas. Assim, talvez se alcance gerência mais efetiva dos escassos recursos, permitindo aumentar o acesso aos serviços. Isto é válido sob a perspectiva do sistema de saúde ou de um estabelecimento de saúde, sobretudo, no âmbito do sistema público, pois o contexto de inserção de nova tecnologia pode requerer mudanças físicas, de insumos ou de quantidade e/ou qualificação distintas de recursos humanos. Um outro aspecto é a possível interação tecnológica. Apesar da disseminação relativamente ampla do conhecimento sobre interações farmacológicas, pouco se difunde e quase nada se aplica na prática sobre as demais interações tecnológicas. Além disto, existe o problema adicional dos desenvolvimentos desejáveis, de uma tecnologia inovadora, mas que faz com que as análises devam ser escalonadas e refeitas sempre que um novo aspecto modifique seu efeito, segurança ou indicação. A ATS permite estudar o programa necessário, documentar a lógica das considerações que levam à decisão, bem como constituir uma prova de responsabilidade fiscal e planejar as necessidades de adaptação e os efeitos de médio e longo prazos.

A avaliação das tecnologias assegura, àqueles envolvidos na decisão, o acesso a melhor informação disponível, o melhor embasamento sólido disponível no momento de realizar a decisão. Além da defesa legal e civil daqueles envolvidos na decisão, a ATS representa a melhor resposta ao desafio da solidariedade e dos princípios superiores de equidade e acesso.

Neste contexto, estruturar de modo formal a avaliação de tecnologias nos estabelecimentos de assistência à saúde, sobretudo na rede de hospitais e incluindo os grandes centros universitários, já se demonstrou ser uma solução para aumentar a eficiência do planejamento do sistema de saúde no Brasil, a exemplo do sucesso obtido em outros países que já adotaram este modelo.

## Referências

1. Albuquerque EM, Cassiolato JE. As especificidades do sistema de inovação do setor saúde: uma resenha da literatura como introdução a uma discussão sobre o caso brasileiro. Belo Horizonte: Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FESBE); 2000. (Estudos FESBE, 1)
2. Banta D, Oortwijn W, editors. Special section: Health Technology Assessment in the European Union. *Int J Technol Assess Health Care*. 2000;16(2):299-630.
3. Chantler C, Maynard A. Should trusts be allowed to fail? If failure is inevitable, the process should be planned and managed. *Brit Med J*. 1997;314:1566.
4. Costa NR. Inovações organizacionais e de financiamento: experiências a partir do cenário internacional. In: Negri B, Di Giovanni G, organizadores. *Brasil: radiografia da saúde*. Campinas: Núcleo de Estudos de Políticas Públicas; 2001. p.291-305.
5. Department of Health and Human Services. *Health, United States 2001*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2001. p.333-4.
6. Dunning M, McQuay H, Milne R. Getting a GRIP. *Health Serv J*. 1994;104(5400):24-6.
7. Evans RG. Strained mercy: the economics of Canadian health care. Toronto: Butterworths; 1984. 390 p.
8. Gaensler E, Jonsson E, Neuhauser D. Controlling medical technology in Sweden. In: Banta HD, Kemp KB, editors. *The management of health care technology in nine countries*. New York: Springer; 1982. p.167-92.
9. Hanson EJ. The public finance aspects of health services in Canada. Ottawa: Queen's Printer; 1963. 206 p.
10. Klein R. *The new politics of the NHS*. London: Longman; 1996.
11. Klein R. Why Britain is reorganizing its national health service- yet again. *Health Affairs [periódico na internet]*. 1998 [acesso em 19 fev 2013];17(4):111-25. Disponível em: <http://content.healthaffairs.org/content/17/4/111.full.pdf+html>
12. Lymberis A, Olsson S. Intelligent biomedical clothing for personal health and disease management: state of the art and future vision. *Telemed J E Health [periódico na internet]*. 2003 [acesso em 19 fev 2013];9(4):379-86. Disponível em: [http://www.orcotech.org/papers/home\\_monitoring/03\\_Lymberis\\_biomedical\\_clothing.pdf](http://www.orcotech.org/papers/home_monitoring/03_Lymberis_biomedical_clothing.pdf)
13. NBIC Convergence 2003: Converging Technologies for Improving Human Performance; 2003 February 5-7; Los Angeles, California, USA. Proceedings. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1013:1-259.
14. Office of Health Economics. *Compendium of Health Statistics*. London: Office of Health Economics, 1995.
15. Organisation for Economic Co-Operation and Development. *Biotechnology and Medical Innovation: Socio-economic Assessment of the Technology, the Potential and the Products*. OECD, 1997. 265p.
16. Oxley H, MacFarland M. *Health care reform controlling spending and increasing efficiency*. Paris: Organisation for Economic Co-Operation and Development; 1994.
17. Roco MC. Science and technology integration for increased human potential and societal outcomes. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1013:1-16.
18. Rosenberg N. *Perspectives on technology*. Cambridge: Cambridge University; 1976.
19. Simanis JG, Coleman JR. *Health Care Expenditures in Nine Industrialized Countries, 1960-1976*. *Social Security Bulletin*. 1980;43(3):10.
20. SPRI. *Magnetic resonance imaging: Issues of costs and benefits*. Stockholm: SPRI, 1984.
21. Thomas LG. *Implicit industrial policy: the triumph of Britain over France in global pharmaceuticals*. *Industrial and Corporate Change*. 1994;3(2).
22. US Congress, House of Representatives, Committee on Science and Astronautics. *Technology Assessment. Statement of Emilio Q. Daddario, chair, Subcommittee on Science, Research and Development*. Washington: 90th Congress, 1st session; 1967. p. 9-13.

# A importância da Avaliação de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde

## The importance of technologies assessment for the Brazilian Health System

Flávia Tavares Silva Elias<sup>1</sup>

### Resumo

O Sistema Único de Saúde enfrenta desafios em virtude do aumento da demanda provocada por diversos fatores, entre eles, a transição demográfica e epidemiológica, e conseqüente mudança nos padrões de consumo de serviços e da incorporação de novas tecnologias. O campo da avaliação de tecnologias em saúde fornece informações para os tomadores de decisão de maneira cientificamente válida e transparente, permitindo uso apropriado e racionalidade técnica na alocação de recursos, fatores indispensáveis para ampliar benefícios para a saúde a ser obtidos com recursos disponíveis em condições de acesso e equidade. O Brasil evoluiu na instituição da avaliação de tecnologias no SUS a partir de 2003, com o estabelecimento de diretrizes e protocolos clínicos, regulação de preços de medicamentos e política formal de avaliação, incorporação e gestão de tecnologias no âmbito do SUS.

**Palavras-chave:** Avaliação de Tecnologias em Saúde, Sustentabilidade, Sistema Único de Saúde

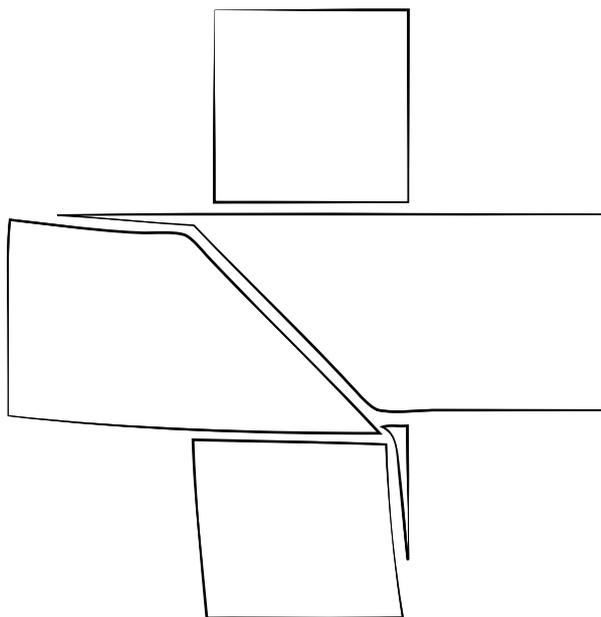
### Abstract

Brazilian Health System (SUS) is facing challenges due to the increased demand caused by several factors, including the demographic and epidemiological transition, and consequent changes in consumption patterns of services and the incorporation of new technologies. The field of health technology assessment provides to decision makers scientifically valid and transparent information, allowing proper use and technical rationality in resource allocation, essential factors to extend health benefits to be achieved with available resources in terms of access and equity. Brazil has evolved in the institution of technology assessment from 2003, with the establishment of guidelines and clinical protocols, price regulation of medicines and formal policy assessment, development and management of technologies in the SUS.

**Keywords:** Health Technologies Assessment, Sustainability, Brazilian Health System

<sup>1</sup> Flávia Tavares Silva Elias (flavia.tsalias@gmail.com) é Nutricionista, especialista em Saúde Pública, PhD em Saúde baseada em evidências e Coordenadora de ATS no Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

# SUS



## Sistemas de saúde, acesso e sustentabilidade

**N**os últimos anos, o aparecimento de novas tecnologias na área diagnóstica e terapêutica tem contribuído para melhorias na qualidade de vida ao mesmo tempo em que atua como instrumento de pressão sobre os sistemas de saúde que gerem recursos limitados.<sup>15</sup> Algumas tecnologias são adotadas sem garantia de eficácia, segurança e efetividade, e outras continuam sendo utilizadas nos serviços, mesmo sem representar a melhor opção.<sup>18</sup>

Observa-se que o balanço entre inovações e resultados em saúde é assunto debatido em diversos países desenvolvidos.<sup>17</sup> A garantia de acesso, o estímulo à inovação e a regulação do uso de tecnologias são fatores preponderantes que interferem na sustentabilidade de sistemas de saúde, ou seja, na capacidade de os benefícios de saúde serem mantidos ao longo do tempo.

No oeste europeu, os gastos em saúde como proporção do produto interno bruto (PIB), em 2004, giravam em torno de 7,1 % na Irlanda e 11% na Suíça. Entre 1970 e 2004, os dispêndios dos países duplicaram e entre os determinantes identificados estão o envelhecimento da população e o incremento de tecnologias médicas.<sup>17</sup>

No Brasil as despesas com consumo final de bens e serviços de saúde em 2009 foi de R\$ 283,6 bilhões (gasto por famílias, governo e instituições sem fins lu-

crativos). Tiveram crescimento de 8,3% em relação ao PIB em 2008 para 8,8% em 2009, mas o consumo de serviços saúde (atendimento em hospitais e consultas médicas) absorveu em média 5,6% do PIB e as despesas com medicamentos 1,9%. Os serviços foram responsáveis por 64,8% do total de gastos e os medicamentos com 22%.<sup>5</sup>

Os gastos totais do Ministério da Saúde aumentaram em 9,6%, e os gastos com medicamentos tiveram incremento de 123,9% no período de 2002 a 2006 a partir de análise do Sistema de Orçamento Público em Saúde (SIOPS).<sup>19</sup>

A situação de saúde da população brasileira merece destaque para que haja garantia de acesso com sustentabilidade. Estudo da carga de doença no Brasil de 2004<sup>16</sup> mostrou que nas dez principais causas, medidas pelos anos de vida ajustados por incapacidade, para ambos os sexos, estão o diabetes mellitus (5,1%), a doença isquêmica do coração, angina e enfarte agudo do miocárdio (5,0%), as doenças cerebrovasculares (4,6%), os transtornos depressivos (3,8%), a asfixia e traumatismo ao nascer (3,8%), a doença pulmonar obstrutiva crônica (3,4%) e a violência (3,3%).

As influências também partem do setor judiciário e sentenças são postas, muitas vezes, sem considerar provas científicas e legislação sanitária vigente.<sup>6,20</sup> A incorporação de tecnologias de forma não sistemática

e acrítica, assim como os custos advindos dessa ação estão entre as questões que afetam a sustentabilidade do financiamento da saúde em muitos países europeus, cujo desafio é manter a qualidade da atenção de forma equitativa e solidária.<sup>17</sup>

A adoção consciente de mecanismos de regulação e de uso de tecnologias apropriadas escolhidas por decisões informadas por evidências científicas é indispensável para lidar com as características apresentadas. Sob esse aspecto, se insere a avaliação de tecnologias em saúde (ATS), caracterizada por um processo de pesquisa abrangente, por meio do qual se avaliam repercussões clínicas, sociais, econômicas, éticas do uso e difusão de tecnologias de saúde.<sup>3</sup>

Segundo a Constituição Federal (1988), a saúde é um direito que deve ser garantido mediante políticas que visem à redução do risco de doenças e agravos. As ações e serviços devem ser prestados pelo Sistema Único de Saúde (Lei 8.080/90) de caráter universal e igualitário para que se garanta acesso à promoção, proteção e recuperação da saúde da população.

Mudanças legislativas no país mostram que os caminhos para a utilização das avaliações de tecnologias em saúde foram reforçados como política de Estado, uma vez que a Lei 12.401/2011 estabelece como diretriz o uso de evidências de eficácia, segurança e custo-efetividade para incorporação de tecnologias no SUS.<sup>2</sup>

Diversas características tornam a avaliação de tecnologias importantes para o SUS tendo em vista seus objetivos constitucionais e um modelo de atenção desejado.

### Dimensões e importância da avaliação de tecnologias em saúde

Tecnologias em saúde são medicamentos, equipamentos, acessórios médico-farmacêuticos e procedimentos clínicos e cirúrgicos, modelos de organização e sistemas de apoio na atenção à saúde. Essas tecnologias, empregadas nos serviços de saúde, são utilizadas para a prevenção de riscos, a proteção de danos, o diagnóstico, o tratamento e a reabilitação.

Acompanhar o desenvolvimento de tecnologias, avaliar o momento de sua introdução é uma forma de manter ou melhorar a sustentabilidade do SUS, além de permitir estabelecer padrões de qualidade com o uso apropriado de medicamentos e produtos. Isso requer compreender as dimensões a ser avaliadas e a estabelecer os métodos apropriados.

As dimensões<sup>3</sup> que podem ser selecionadas para avaliação estão descritas na sequência, e a escolha depende da informação disponível e da finalidade do tomador de decisão.

- **Eficácia:** benefício das tecnologias em condições ideais de utilização como nos ensaios clínicos randomizados. As medidas de resultados são verificadas por meio da interpretação de risco relativo, risco absoluto, redução de risco absoluto, número necessário para tratar. O melhor tipo de estudo são as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados.

- **Precisão para testes de diagnóstico,** ou seja, a capacidade das tecnologias em confirmar determinado diagnóstico em pessoas doentes. São medidos por meio de especificidade e sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo e sua relação com a prevalência.

- **Utilidade de teste diagnóstico** se refere à capacidade do exame alterar condutas clínicas, sejam para antecipar tratamentos ou aperfeiçoá-los. Tanto a precisão, quanto a utilidade, também são medidas para avaliar o rastreamento em pessoas saudáveis, ou com fatores de risco presente.

- **Segurança:** existência de eventos adversos provenientes da tecnologia, como danos à saúde, sequelas incapacitantes ou morte.

- **Efetividade:** benefício das tecnologias em condições reais de utilização nos serviços. Pode ser obtida pela análise de registros de pacientes, por revisões sistemáticas, e ensaios clínicos pragmáticos, quando os serviços de saúde podem ser randomizados, sendo os dois últimos métodos o critério de referência para delimitamento do estudo.

- **Custo-benefício, custo-utilidade, custo-efetividade, custo-minimização:** análise comparada entre os custos e os resultados em saúde gerados pela tecnologia. Busca estimar em que medida o resultado gerado compensa os custos decorrentes de sua utilização. Com essas medidas, é possível verificar a eficiência, que significa obter o máximo possível de benefício com os recursos disponíveis.

- **Impacto no orçamento:** estimativa do aumento ou redução de gasto ao se introduzir e difundir a tecnologias no serviço de saúde.

- **Equidade:** análise da proporção da população a ser beneficiada em razão de suas necessidades socio-culturais, biológicas e de gênero.

- **Ética:** adequação ao código de princípios de moralidade definidos pela sociedade ou cultura, conside-

rados ideais no caráter e na cultura. Analisa-se tanto a perspectiva do financiador, como direitos, perspectivas e valores do paciente.

- Bases legais: compatibilidade e adequação à legislação vigente, necessidade de alteração de normas.
- Logística: adequação e necessidades de alteração de infraestrutura, de pessoal, de transporte, armazenamento, e todos os aspectos relacionados a cobertura e acesso com qualidade.
- Macroeconomia: análise da alocação de recursos no sistema de saúde e dos efeitos nas políticas de propriedade intelectual, na regulação, no investimento em inovação, na transferência de tecnologias e no aumento ou diminuição de empregos.
- Meio ambiente: geração de resíduos poluentes, condições e recursos necessários para mitigação de possíveis danos ao meio ambiente.

Essas dimensões normalmente são ponderadas à luz da análise de custo-oportunidade, ou seja, àquilo a que um agente renuncia na hora de tomar uma decisão, existindo uma atribuição de valor nas escolhas na perspectiva da saúde individual ou coletiva.

A reflexão básica é investigar as consequências, de curto e médio prazos,<sup>9</sup> analisando primordialmente os

efeitos desejados, indesejados, as incertezas em torno da adoção da tecnologia,<sup>4</sup> numa perspectiva de acesso e equidade.

### Desenvolvimento da avaliação de tecnologias em saúde no Brasil

As atividades nesse campo foram iniciadas na década de 1980, principalmente no meio acadêmico. No âmbito de governo, o projeto Reforço à Reorganização do Sistema Único de Saúde iniciou os debates de avaliação de equipamentos médico-hospitalares na rede de serviços especializados,<sup>8,9</sup> mas não houve seguimento de política governamental explícita.

A partir de 2000, foi desencadeada uma série de ações de governo para formulação de estratégias e instituição da área.<sup>8</sup> Com a criação da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), em 2003, o Ministério da Saúde inicia a liderança de construção de uma política explícita de pesquisa em saúde no país, nela inserida o campo da avaliação de tecnologia em saúde. O histórico do desenvolvimento da ATS consta no resumo no Quadro 1.

Duas estratégias foram norteadoras da política de implantação da ATS nesse período: a elaboração da Política

**Quadro 1** - Histórico do desenvolvimento da ATS no Brasil

<b>2003</b>	Grupo Permanente de Trabalho em Avaliação de Tecnologias em Saúde (GT ATS) do Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (CCTI). <sup>11</sup>
<b>2004</b>	II Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde e inclusão de ATS como estratégia de aprimoramento da capacidade regulatória do Estado. <sup>14</sup>
<b>2005</b>	Comissão para elaboração da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS) pela Portaria do Ministério da Saúde nº 2.510/2005), concluída em 2007. <sup>13</sup>
<b>2005</b>	DECIT estrutura uma coordenação específica para as ações de ATS e torna-se membro da Rede Internacional de Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (INAHTA) em 2006. <sup>10</sup>
<b>2006</b>	Criação da Comissão de incorporação de tecnologias no Ministério da Saúde na Secretaria de Atenção à Saúde. Com a Portaria do Ministério da Saúde nº 2.587/2008 é transferida para SCTIE. <sup>14</sup>
<b>2009</b>	Instituição da PNGTS após aprovação na Comissão Intergestores Tripartite e Conselho Nacional de Saúde (Portaria do Ministério da Saúde nº 2690/ 2009). <sup>13</sup> Estabelecimento da coordenação de fomento e ATS, mantida no DECIT pelo Decreto nº 7.797 de 2012. <sup>1</sup>
<b>2011</b>	Organização do congresso internacional Health Technology Assessment International Annual Meeting (HTAi 2011), <sup>7</sup> no Rio de Janeiro, sob liderança do DECIT. Lei nº 12.401 amplia a Lei nº 8.080/90 no aspecto de garantia de integralidade, estabelecendo processo formal de incorporação, retirada e protocolos de tecnologias no SUS. <sup>2</sup> Instituição da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) pela Portaria do Ministério da Saúde nº 2.915/11. <sup>12</sup>
<b>2012</b>	Criação do Departamento de Incorporação e Gestão de Tecnologia em Saúde para secretaria executiva da CONITEC (Decreto nº 7.797/12). <sup>1</sup>

Nacional de Gestão de Tecnologia em Saúde (PNGTS) e a criação da Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde (CITEC). A PNGTS foi elaborada por um comitê com representação de múltiplas instâncias políticas<sup>13</sup> e tem como propósito aumentar os benefícios de saúde a ser obtidos com os recursos disponíveis assegurando o acesso da população a tecnologias efetivas e seguras, em condições de equidade. A criação da CITEC teve como finalidade estruturar fluxo para incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novas tecnologias.

As diretrizes da PNGTS, no pacto entre os três níveis de gestão do SUS, são os pilares para desenvolvimento da avaliação, incorporação e gestão de tecnologias no SUS, conforme apresentado a seguir: utilização de prova científica para subsidiar a gestão por ATS; aprimoramento do processo de incorporação de tecnologias; racionalidade da utilização da tecnologia; sistematização e disseminação; apoio à intensificação do ensino e pesquisa em gestão de tecnologias em saúde; fortificação das estruturas de governo e articulação político-institucional.<sup>13</sup>

Participaram na construção da política, órgãos e agências que iniciavam o uso da ATS. O Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DECIT) com a produção de avaliação de medicamentos e equipamentos de alto custo, a Secretaria de Atenção à Saúde com os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com a regulação de preços de medicamentos e vigilância

pós-registro e a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) com a gerência do rol de procedimentos e protocolos de uso de tecnologias.

As ações de avaliação de tecnologias mantidas no DECIT, pelo Decreto 7.797 de 30 de agosto de 2012, atribuem a esta área a coordenação da formulação e implementação de políticas, programas e ações de avaliação de tecnologias no SUS.<sup>1</sup>

De forma resumida existem dois eixos: a produção, disseminação de estudos para subsidiar decisões de cobertura e o desenvolvimento de capacidades de ATS no SUS. O primeiro eixo está dirigido ao processo decisório de âmbito nacional do SUS com a produção de estudos para a CONITEC, cuja função é deliberar sobre a incorporação, retirada de tecnologias e protocolos clínicos no SUS. O segundo na constituição e reforço da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS).

As etapas do processo de produção de avaliação de tecnologias em saúde realizadas pelo DECIT estão representadas na Figura 1. O ponto de partida é a seleção de temas prioritários para a política de saúde nos diversos níveis de atenção, seguido de análise e qualificação da demanda. Após essa etapa é escolhido o mecanismo de elaboração do estudo. Há uma produção interna de relatórios de ATS ou se faz o fomento a estudos – revisões sistemáticas, avaliações econômicas, pesquisas clínicas, estudos de gestão de tecnologias – a partir de convocações públicas ou contratações diretas.

**Figura 1** - Ciclo de promoção de estudos de ATS no DECIT/SCTIE/MS.



Fonte: Elaboração própria para o DECIT, 2009

Mecanismos de monitoria e interação entre os agentes são realizados por meio de reuniões com os pesquisadores e gestores, tanto no início do projeto, quanto nas fases de execução do estudo. As diretrizes metodológicas elaboradas e sob padrões são inseridas nos instrumentos de convocação visando manutenção de qualidade e comparabilidade dos estudos produzidos.

Estrategicamente, a parceria com órgãos de ciência e tecnologia<sup>11</sup> para lançamento dos editais de pesquisa e o fomento a mestrados profissionais permitiram a criação da REBRATS, visando a produção e disseminação da ATS e o desenvolvimento de capacidades no país.<sup>12</sup>

A instituição da rede em 2011 resultou de regimento interno com regras claras de inserção de instituições candidatas para a ampliação da rede.<sup>12</sup> Atualmente conta com 53 membros, entre eles vinte e seis núcleos de ATS em hospitais, nove instituições gestoras e dezessete instituições de ensino e pesquisa, distribuídos por várias regiões do país, conforme mapa da Figura 2.

Os membros estão organizados em cinco grupos de trabalho voltados ao acompanhamento de tecnologias novas e emergentes, instrução e educação continuada, desenvolvimento e estabelecimento de padrão de métodos, informação e disseminação e prioridade e fomento de estudos.

A REBRATS mantém um banco de estudos, disponível para o público em geral e divulga os métodos para realização dos estudos. As informações podem ser obtidas em [www.saude.gov.br/rebrats](http://www.saude.gov.br/rebrats). Tanto a conformação da REBRATS, como a promoção de aperfeiçoamento e formação de pessoal e fomento a pesquisas estratégicas são as ações adotadas para o desenvolvimento de ATS no SUS.

Alguns desafios se apresentam para aprimorar a qualidade da ATS e seus processos de prioridade para o SUS, entre elas de executar uma avaliação orientada a tecnologia para uma avaliação orientada a problemas de saúde, e avaliar a repercussão da instituição da ATS no SUS.

**Figura 2** - Distribuição regional dos membros da REBRATS.



Fonte: DECIT, 2012, [www.saude.gov.br/rebrats](http://www.saude.gov.br/rebrats)

Destaca-se a inclusão de quatro secretarias estaduais de saúde - Ceará, São Paulo, Bahia, e Santa Catarina - que por livre candidatura, preencheram as exigências de inserção da REBRATS, ao estabelecer seus processos de avaliação de tecnologias em saúde, seja na produção e fomento de estudos, seja no desenvolvimento de capacidades no âmbito de sua política estadual.

- logy Assessment (HTA) Glossary. [monografia na internet] Stockholm: International Network of Agencies for Health Technology Assessment; 2006. [acesso em 19 fev 2013]. Disponível em: [http://inahta.episerverhotell.net/upload/HTA\\_resources/Edu\\_INAHTA\\_glossary\\_July\\_2006\\_final.pdf](http://inahta.episerverhotell.net/upload/HTA_resources/Edu_INAHTA_glossary_July_2006_final.pdf)
4. Health Technology Assessment. Int J Technol Assess Health Care [periódico na internet]; 2009 [acesso em 19 fev 2013];25(Suppl.1):10. Disponível em: <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=5886992&fulltextType=RA&fileId=S0266462309090345>
  5. IBGE. Contas-Satélite de Saúde no Brasil, 2007-2009 [monografia na internet]. Rio de Janeiro; 2012 [acesso em 19 fev 2013]. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia\\_impressao.php?id\\_noticia=2070](http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_impressao.php?id_noticia=2070)
  6. Marques SB, Dallari SG. Garantia do direito social à assistência farmacêutica no Estado de São Paulo. Rev Saúde Pública [periódico na internet]. 2007 [acesso em 19 fev 2013]; 41 (1):101-7. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41n1/15.pdf>
  7. Ministério da Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Encontro anual da Sociedade Health Technology Assessment International, Brasil, 2011. Rev Saúde Pública [periódico na internet]. 2011 [acesso em 19 fev 2013];45(6):1201-5. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v45n6/it-decit.pdf>
  8. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia em Saúde. Diretrizes para Planejamento de Ações de Ciência e Tecnologia em Saúde [monografia na internet]. Brasília (DF); 2002. 76p. (Série B. Textos Básicos de Saúde). [acesso em 19 fev 2013]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_acoes.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_acoes.pdf)
  9. Ministério da Saúde, Secretaria Executiva. Reforço à Reorganização do Sistema Único de Saúde - REFORSUS. Avaliação tecnológica em saúde: subsidiando a melhoria da qualidade e eficiência do SUS. Brasília (DF);1998.
  10. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Consolidação da área de avaliação de tecnologias em saúde no Brasil. Rev Saúde Pública [periódico na internet]. 2010 [acesso em 19 fev 2013]; 44(2):381-3. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n2/22.pdf>
  11. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.418, de 24 de julho de 2003. Institui o Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde [portaria na internet]. Diário Oficial União, 25 de jul 2003; Seção 1. [acesso em 19 fev 2013]. Disponível em: <http://www.brasilus.com.br/legislacoes/gm/13560-1418.html>
  12. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.915/GM, de 12 de

## Referências

1. Brasil. Decreto 7.797 de 30 de agosto de 2012. Define estrutura regimental e atribuições do Ministério da Saúde [decreto na internet]. 2012. [acesso em 19 fev 2013]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Decreto\\_7797\\_2012\\_Estrutura\\_Regimental\\_MS.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Decreto_7797_2012_Estrutura_Regimental_MS.pdf)
2. Brasil. Lei 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS [lei na internet]. Diário Oficial União. 29 abr 2011. [acesso em 19 fev 2013]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/LEI\\_12401.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/LEI_12401.pdf)
3. Facey K, Topfer LA, Chan L, editors. INAHTA Health Techno-

- dezembro de 2011. Institui a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) [portaria na internet]. 2011. [acesso em 19 fev 2013]. Disponível em: [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2915\\_12\\_12\\_2011.html](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2915_12_12_2011.html)
13. Ministério da Saúde. Portaria nº 2690/GM de 05 de novembro de 2004. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde [portaria na internet]. Diário Oficial União, 6 nov 2009;Seção1:61. [acesso em 19 fev 2013]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria\\_n\\_2690\\_5\\_novembro\\_2009.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_n_2690_5_novembro_2009.pdf)
  14. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde [monografia na internet]. 2.ed. Brasília (DF):2008. 44p. (Série B. Textos Básicos em Saúde). [acesso em 19 fev 2013]. Disponível em: [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_portugues.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_portugues.pdf)
  15. Nunes R, Rego G. Prioridades na Saúde. Lisboa: McGraw-Hill; 2002.
  16. Schramm JMA, Valente JG, Leite IC, Campos MR, Gadelha AMJ, Portela MC, et al. Perfil epidemiológico segundo os resultados do estudo de carga de doença no Brasil, 1998. In: Ministério da Saúde. Saúde no Brasil. Contribuições para a Agenda de prioridades de Pesquisa [monografia na internet]. Brasília (DF); 2004. 306p. [acesso em 19 fev 2013]. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude.pdf>
  17. Steering Committee. Financing sustainable healthcare in Europe: new approaches for new outcomes. Conclusions from collaborative investigation into contentious areas of healthcare [monografia na internet]. 2007. [acesso em 19 fev 2013]. Disponível em: [http://elibrary.zdrave.net/document/EU/Commission%20of%20the%20EC/eure324972771\\_en.pdf](http://elibrary.zdrave.net/document/EU/Commission%20of%20the%20EC/eure324972771_en.pdf)
  18. U.S. Congress, Office of Technology Assessment. Identifying health technologies that work: searching for evidence. OTA-H-608 [monografia na internet]. Washington (DC); 1994. [acesso em 19 fev 2013]. Disponível em: <http://www.fas.org/ota/reports/9414.pdf>
  19. Vieira FS, Zucchi P. Aplicações diretas para aquisição de medicamentos no Sistema Único de Saúde. Rev Saúde Pública [periódico na internet]. 2011 [acesso em 19 fev 2013];45(5):906-13. Disponível em: <http://www.scielo.org/pdf/rsp/v45n5/2708.pdf>
  20. Vieira FS, Zucchi P. Distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil. Rev Saúde Pública [periódico na internet]. 2007 [acesso em 19 fev 2013];41(2):2-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41n2/5587.pdf>

# Rede Paulista de Avaliação de Tecnologias de Saúde: primeiros passos

## São Paulo State Health Technology Assessment Network: first steps

Evelinda Marramon Trindade<sup>I</sup>, Andrea Gomes O. Neias Zamberlan<sup>II</sup>, Tereza Setsuko Toma<sup>III</sup>,  
Sonia Isoyama Venancio<sup>IV</sup>, Sérgio Swain Müller<sup>V</sup>, Paula Araujo Opromolla<sup>VI</sup>,  
Rede Paulista de Avaliação de Tecnologias de Saúde<sup>VII</sup>

### Resumo

A avaliação de tecnologias de saúde é método para estudar produtos, programas e estratégias visando subsidiar decisões para incorporar inovações, usá-las, justificar reformas ou aperfeiçoar melhorias. O Estado de São Paulo está multiplicando sua capacidade de avaliar tecnologias de saúde com o propósito de aprimorar o planejamento do SUS-SP pela integração dos hospitais nas instâncias de gestão estadual e local.

A Rede Paulista de ATS já compreende 33 hospitais na SES-SP e outras instituições, contando com mais de uma centena de profissionais aptos. Necessidades, interesses institucionais ou oportunidades foram identificados e prioridades estabelecidas de acordo com a magnitude da indicação, características e repercussão de tecnologia no serviço de saúde, por consenso entre os participantes. Estudos clínicos ou de revisão da literatura científica, unicêntrico ou multicêntricos estão em desenvolvimento, usam métodos e diretrizes do Ministério da Saúde e abordam temas diversos.

A capilaridade destas discussões, tanto internas como regionais, podem dar potência aos esforços de execução de políticas públicas, ensejar soluções inovadoras e propiciar o aprimoramento dos processos de assistência. Assim, os NATS da Rede Paulista de ATS oferecem às instituições uma interlocução direta com a SES-SP e espaço de interação e integração local, construindo conhecimentos, articulação e inovação local e regional.

**Palavras-chave:** Avaliação de Tecnologias de Saúde, Redes Regionais de Assistência à Saúde, Incorporação de Novas Tecnologias no SUS

### Abstract

Health technology assessment is a method to study healthcare products, programs and strategies, in order to provide solid basis for decision making concerning its adoption, use and reforms. São Paulo State is multiplying its health technology assessment capacity through integration of its hospitals with the state and local public managers, aiming to improve the healthcare planning. Currently, the São Paulo HTA Network has 33 hospitals and other institutions integrated with the São Paulo State Health Secretariat and over one hundred trained professionals. Needs, interests or institutional opportunities were identified and priorities were set according to the magnitude of disease burden, technology characteristics or its healthcare impact, through by participants' consensus. For a variety of themes, single or multicenter clinical studies or scientific literature reviews are being developed using the Health Ministry's Directive and methods. Broad internal and regional discussions may lead to an exponential growth of public policy implementation efforts, development of innovative solutions and improve healthcare processes. Therefore, the Hospitals' HTA centers of São Paulo HTA Network offer a direct link with the SP Health Secretariat, as well as a local inter-active and integrative strength, building knowledge, articulation and local and regional healthcare innovation.

**Keywords:** Health Technology Assessment, Regional Healthcare Networks, Innovative Healthcare Technology Adoption

<sup>I</sup> Evelinda Marramon Trindade (emtrindade@saude.sp.gov.br) é Médica e Diretora do Grupo de Planejamento e Incorporação de Tecnologia e Insumos da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde (CCTIES/SES-SP).

<sup>II</sup> Andrea Gomes O. Neias Zamberlan (agzamberlan@saude.sp.gov.br) é Enfermeira e participa do Grupo de Planejamento e Incorporação de Tecnologia e CCTIES/SES-SP.

<sup>III</sup> Tereza Setsuko Toma (ttoma@isaude.sp.gov.br) é Médica, pesquisadora e Diretor técnico de saúde I do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde do IS/SES-SP.

<sup>IV</sup> Sonia Isoyama Venancio (soniav@isaude.sp.gov.br) é Médica, pesquisadora e Diretor técnico de saúde II do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP do IS/SES-SP.

<sup>V</sup> Sérgio Swain Müller (smuller@saude.sp.gov.br) é Médico e Coordenador da CCTIES/SES-SP.

<sup>VI</sup> Paula Araujo Opromolla (opromolla@saude.sp.gov.br) é Bióloga, pesquisadora e Assessora do Coordenador da CCTIES/SES-SP.

<sup>VII</sup> Hospitais e outras instituições apresentadas no Quadro 1.

## Introdução

O planejamento de saúde na Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (SES-SP) é voltado para as necessidades de saúde da população e tem como propósitos principais desenvolver e tornar ótimo os processos de produção e absorção de conhecimento científico e tecnológico pelos sistemas, serviços e instituições de saúde, centros de formação de recursos humanos, empresas do setor produtivo e demais segmentos da sociedade. Isto exige envolvimento, consenso e compromisso em todos os níveis de uso e gestão dos recursos.

Duas diretrizes maiores do Plano Estratégico 2012-2015 da SES-SP estão sendo realizadas pela Coordenadoria de Ciência, Tecnologia, Insumos Estratégicos e Inovação em Saúde (CCTIES). A primeira destas, *Propiciar inovação tecnológica para o aprimoramento dos processos em saúde*, visa o desenvolvimento de ações de incentivo, ordenação e regulação na área de ciência, tecnologia e inovação em saúde, orientando linhas de pesquisa translacional, incorporação tecnológica, avaliação de tecnologias de saúde, que atendam às necessidades de saúde da população e os ditames técnico-científicos do corpo profissional da área de saúde. A segunda, *Aperfeiçoar os mecanismos de desenvolvimento de pessoal para a qualificação dos profissionais do SUS*, consiste em desenvolver estratégias de aprimoramento contínuo das competências inter- e multidisciplinares para executar, avaliar, acompanhar e aprender as oportunidades de melhorias em ações no âmbito do sistema de saúde.

A SES-SP, por meio da CCTIES, deu um passo singular nesta direção ao instituir o projeto *Ampliação e Fortalecimento dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS)* no Estado de São Paulo. Este artigo tem por intenção descrever as principais estratégias para a criação e consolidação de uma rede de Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) no âmbito do SUS-SP.

<sup>viii</sup> A Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) é um processo abrangente de avaliação de repercussões clínicas, sociais e econômicas das tecnologias de saúde. A ATS considera aspectos de eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e outros relacionados à organização dos serviços de assistência à saúde. O princípio básico da ATS é aplicar os conhecimentos disponíveis para auxiliar os gestores em saúde na tomada de decisões coerentes e racionais quanto à incorporação ou desinvestimentos relativos às tecnologias de saúde e à promoção da eficiência no sistema de saúde.

## Rede Paulista de Avaliação de Tecnologias de Saúde

Os NATS se constituem em hospitais, inicialmente por convite da SES-SP e subsequente designação de representantes com o apoio da direção do hospital. Os profissionais designados possuem grau superior, reconhecida competência e experiência e espera-se que consigam formar equipes locais com composição multidisciplinar e multiprofissional, capazes de participar de atividades ligadas à avaliação tecnológica em saúde, gerência de riscos, economia da saúde, finanças e políticas públicas, administração de hospitais e atividades relacionadas.

A Rede Paulista de ATS<sup>viii, ix</sup>, já conta com representantes nomeados de 33 instituições, que incluem 11 hospitais próprios e 18 hospitais de ensino, com compromisso formal e apoio da administração e direção de seus respectivos hospitais (Quadro 1).

Os NATS se destinam a ser núcleos organizados que articulam um conjunto de ações em ATS que ocorrem para um propósito comum pré-estabelecido, mensurado por indicadores, visando a solução de um problema ou demanda solicitada. Os instrumentos principais para o embasamento das atividades dos NATS consistem em avaliações da eficácia, efetividade, eficiência e segurança das intervenções de diagnóstico, prevenção, tratamento, recuperação ou cuidados paliativos, e criação de diretrizes terapêuticas com base em provas visando o uso racional de tecnologias e a segurança do paciente.

Em conjunto, as instituições com NATS do Estado de São Paulo formam a Rede Paulista de ATS que atua junto da Secretaria de SES-SP. O trabalho em Rede propicia oportunidades de compartilhar buscas de soluções, aprendizado e promover inovações.

## Oficinas de Pareceres Técnico-Científicos

Sob o lema *A união faz a força!* foi delineada uma estratégia de formação para os profissionais de saúde que compõem a Rede. Esta iniciativa, visando a execução da diretriz *Aperfeiçoar os mecanismos de desen-*

<sup>ix</sup> Considera-se Tecnologia de Saúde ou Tecnologia Sanitária os processos relacionados a produtos para diagnóstico in vitro ou in vivo, equipamentos e acessórios médicos, tais como órteses e próteses, materiais especiais ou convencionais, procedimentos e técnicas médicas e cirúrgicas sujeitos de ser utilizadas para prevenção, diagnóstico, tratamento e recuperação de afecções clínicas concretas, incluindo-se ainda os sistemas de apoio, organização, administração e demais procedimentos envolvidos na assistência, íntegra ou parcial, a pacientes.

**Quadro 1** - Hospitais com Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde e outras instituições que compõem a Rede Paulista de Avaliação de Tecnologias de Saúde e seu respectivo número de profissionais participantes, 2012

	INSTITUIÇÃO	PARTICIPANTES
1	Biblioteca Central - Faculdade de Medicina da USP e Secretaria da BVS Saúde - BIREME	6
2	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da UNICAMP - CAISM	17
3	Centro de Estudos Emílio Ribas do HC-FMUSP	2
4	Hospital Base da Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto - FUNFARME	3
5	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP - HC-FMUSP	8
6	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto - HCRP - FMUSP	3
7	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP	16
8	Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP	73
9	Hospital Estadual de Ribeirão Preto	2
10	Hospital Estadual Vila Alpina	1
11	Hospital Faculdade de Medicina de Marília - FAMEMA	1
12	Hospital Geral de Itapeverica da Serra	3
13	Hospital Guilherme Álvaro - Santos	5
14	Hospital Regional de Cotia	7
15	Hospital Regional de Presidente Prudente	3
16	Hospital São Paulo	1
17	Hospital Universitário da USP	1
18	Instituto Central do HC/FMUSP - ICHC - HC-FMUSP	13
19	Instituto da Criança Professor Pedro de Alcântara - ICR- HC-FMUSP	7
20	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - IDPC-FAJ-SES/SP	10
21	Instituto de Ortopedia e Traumatologia - IOT - HC-FMUSP	4
22	Instituto de Psiquiatria - IPq - HC-FMUSP	5
23	Instituto de Radiologia - INRAD - HC-FMUSP	6
24	Instituto de Saúde - IS - SES/SP	6
25	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo "Octávio Frias de Oliveira" - ICESP - HC-FMUSP	2
26	Instituto do Coração - InCor - HC-FMUSP	13
27	Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo	4
28	Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo - SES/SP	5
29	Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo - Hospital Municipal Dr. Carmino Caricchio -HMCC/Tatuapé	3
30	Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo - SMS-SP	3
31	Serviço Social da Construção Civil do Estado de São Paulo - SAS/SECONCI-SP	1
32	Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos - SOBRAVIME	1
33	Universidade Federal do ABC	2
	TOTAL	237

volvimento de pessoal para a qualificação dos profissionais do SUS, consiste de uma série de oficinas para formar pareceristas de acordo com os métodos para a construção e apresentação de Pareceres Técnico-Científicos (PTC). A intenção destas oficinas foi apresentar e discutir as etapas metodológicas para a elaboração de um PTC no contexto do cotidiano de trabalho dos participantes, tendo como base as Diretrizes Metodológicas da Rede Brasileira de ATS (REBRATS).<sup>x</sup>

Em 2012 foram realizadas 5 oficinas sobre PTC, cada uma com duração de 20 horas. A primeira oficina, realizada em 29 de fevereiro, contou com as parcerias do Grupo de Trabalho de Avaliação de Tecnologia em Saúde (GT-ATS) do Departamento de Ciência e Tecnologias (DECIT) da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), do Hospital das Clínicas

(HC-FMUSP), e da Escola de Educação Permanente (EEP-HC/FMUSP).

O Instituto de Saúde (IS), por meio do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP, partilhou com a CCTIES o projeto *Ampliação e Fortalecimento dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde no Estado de São Paulo*, que tornou exequível a realização de oficinas para elaboração de PTC e reuniões mensais para apresentação e discussão de propostas dos NATS. O IS também acolheu duas oficinas nos meses de maio e junho, e a EEP-HC/FMUSP outras duas, realizadas em agosto e setembro, sempre em parceria com os técnicos da CCTIES, FMUSP e IS. Cada uma delas foi conformada com apresentações teóricas sobre métodos para pesquisas científicas, bem como de trabalhos orientados de busca de provas científicas em bases de dados bibliográficos indexados, exercícios de avaliação crítica e classificação destas provas (Quadro 2). Em decorrência deste processo de estímulo surgiu a demanda para realizar oficina semelhante no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) em outubro de 2012, com envolvimento de técnicos da CCTIES, do IS e da FMUSP, além de professores da própria UNICAMP.

Esta estratégia contribuiu para a formação 220 profissionais paulistas quanto a elaboração de PTC, entre os quais médicos, engenheiros, tecnólogos, enfermeiros, farmacêuticos, nutricionistas, biólogos, biomédicos, filósofo, sociólogos, biblioteconomistas, psicólogos, fisioterapeutas e estatístico. A análise dos relatórios de avaliação das oficinas, elaborados pelo Instituto de Saúde, mostrou que a maioria deles tinha algum curso de especialidade, assim como mestrado ou doutorado. Embora atuando em setores com interface com avaliação de tecnologias de saúde, mais de 80% não havia feito um curso específico sobre o tema. A avaliação das oficinas pelos participantes, de maneira geral, foi positiva. No entanto, a carga horária nem sempre foi considerada satisfatória comprometendo o desenvolvimento dos conteúdos. As oficinas foram importantes para a formação das equipes sobre ATS e PTC, porém com base na avaliação desse processo, concluiu-se que a SES poderia desenvolver um sistema de tutoria para que os participantes consigam elaborar um PTC depois da oficina.

<sup>x</sup> Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 3.

Uma Oficina de Farmacoeconomia também foi realizada em setembro de 2012, da qual participaram 17 profissionais, incluindo farmacêuticos, médicos, enfermeiros, odontólogos e engenheiros (Quadro 3). Isto permitiu aprender sobre as condições e requerimentos de proficiência que ainda precisa-se desenvolver para formar avaliadores de aspectos econômicos e modelagem de repercussão no orçamento das tecnologias propostas para incorporação ou desinvestimentos. Todo o material de curso e as apresentações feitas nas oficinas foram distribuídos aos participantes e estes foram fortemente encorajados a multiplicar a experiência em sua ambiência de trabalho e influência. Além disto, 6 visitas técnicas com preleções ao corpo clínico, diretores e profissionais interessados foram feitas em 5 hospitais, visando a divulgação e envolvimento destes no projeto da Rede Paulista de ATS.

#### Câmara de evidências científicas

Em paralelo a estas oficinas, desenvolveu-se um grupo técnico de apoio constituído por especialistas de informação em saúde (bibliotecários, enfermeiros e médicos). Este grupo denominado Câmara de Evidências Científicas realizou duas reuniões de consenso e treinamentos de métodos em três ocasiões, participou e ministrou formação em cada uma das oficinas, além de subsidiar os trabalhos dos demais profissionais dos NATS por meio de buscas sistemáticas de literatura científica e envio eletrônico de artigos solicitados.

#### Reuniões da Rede

Desde fevereiro de 2012, uma agenda de reuniões mensais da Rede Paulista de ATS se desenvolveu na SES-SP. Nestas, a SES-SP propicia o lócus para parceria e consenso sobre recursos necessários e meios para obtê-los, visando a efetiva execução dos projetos.

A cada reunião profissionais que atuam nos NATS são convidados a apresentar um tema gerador de debates e consensos, a partir dos quais poderão ser desenvolvidos PTC e ou projetos de pesquisa de colaboração entre as instituições participantes (Quadro 4).

Quatro grandes áreas temáticas já têm consenso para estudos multicêntricos: (1) Controle de infecção hospitalar; (2) Incorporação de produtos; (3) Impacto da

ed., revisada e atualizada – Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). [acesso em 23 de janeiro de 2012]. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DiretrizesPTC.pdf>

**Quadro 2** - Programa das Oficinas de Pareceres Técnico-Científicos

HORÁRIO	CONTEÚDO
PRIMEIRO DIA	
14:00-14:15	Recepção
14:15-14:45	Abertura
14:45-15:30	Apresentação dos participantes
15:30-17:00	Introdução a ATS e conceitos
SEGUNDO DIA	
08:00-10:30	Metodologia do PTC- formulação da pergunta e etapas da elaboração
10:30-11:30	Estratégia de busca de evidências em bases eletrônicas
11:30-12:00	Fontes de informações epidemiológicas
12:00-13:00	Almoço
13:00-18:00	Busca de evidências em bases eletrônicas primária e secundária (exercício)
TERCEIRO DIA	
08:00-10:00	Avaliação crítica de ensaios clínicos randomizados
10:00-12:00	Avaliação crítica de estudos não randomizados e revisões sistemáticas
12:00-13:00	Almoço
13:00-15:00	Apresentação dos resultados do PTC
15:00-16:30	Interpretação dos resultados das evidências e recomendação
16:30-17:00	Orientação dos PTC a serem desenvolvidos pelos participantes

**Quadro 3** - Programa da Oficina de Farmacoeconomia

HORÁRIO	CONTEÚDO
PRIMEIRO DIA	
14:00-14:15	Abertura
14:15-14:45	Apresentação dos participantes
14:45-15:30	Avaliação de Tecnologias em Saúde e relevância das avaliações econômicas
15:30-16:00	Intervalo
16:00-17:00	Custos: conceitos básicos
SEGUNDO DIA	
08:30-10:30	Análise de Decisão, Teoria e Prática
10:30-17:00	Estudo de caso: Medicamentos biológicos para artrite reumatoide - Medindo e Estimando Efeitos - Medindo e Estimando Custos - Cálculo da relação de custo-efetividade
12:00-13:00	Almoço
TERCEIRO DIA	
08:30-10:30	Análise de Decisão, Teoria e Prática
10:30-17:00	Estudo de caso: Agentes de contraste - Medindo e Estimando Efeitos - Medindo e Estimando Custos - Cálculo da relação de custo-efetividade
12:00-13:00	Almoço
QUARTO DIA	
08:30-09:30	Farmacoeconomia e medidas de estado de saúde

09:30-10:30	Qualidade de vida relacionada à saúde: medidas de utilidade versus medidas de estado de saúde
10:30-11:30	Estudo de Caso
11:30-12:00	Outras aplicações de análises farmacoeconômicas
12:00-12:30	Modelos e etapas da modelagem, possibilidades e restrições
12:30-13:00	Esclarecimento de dúvidas

**Quadro 4** - Temas tratados pelos NATS das instituições de saúde participantes da Rede Paulista de ATS, em reuniões realizadas de março a novembro de 2012

Tema tratado	Instituição demandante
Análise de custo-efetividade da angiotomografia vascular ou coronariana com múltiplas camadas de detectores	Instituto Dante Pazzanese; InCor – HC/FMUSP
Análise de custo-efetividade do uso de alteplase para trombólise precoce nos casos de AVC.	HC de Botucatu; HCRP – FMUSP; SES/SP; IC – HC/FMUSP
Análise de impacto e relação de custo-efetividade da infusão de correção de NaCl nos suportes avançados de vida, pré-hospitalar, SAMU...	IPq – HC/FMUSP; Hospital de Base de São José do Rio Preto
Avaliação da efetividade de estratégias para a implantação de programas de pré-qualificação de materiais e insumos hospitalares.	HC de Botucatu; Santa Casa de Misericórdia de São Paulo; IOT-HC FMUSP; CAISM/UNICAMP
Avaliação de biológicos para oncologia – proposta de avaliação da efetividade de fármacos prioritários para o SUS em São Paulo	Núcleo de Assistência Farmacêutica CCTIES - SES/SP
Avaliação de impacto de abordagens para controle de infecção de sítio cirúrgico	HC de Botucatu; Hospital de Base de Marília
Comparação entre antibioticoprofilaxia para parto cesáreo antes da incisão ou após o clampamento do cordão umbilical	CAISM/UNICAMP
Custo-efetividade comparativa de novos medicamentos oncológicos, antivirais ou outros versus estratégias convencionais de medicamentos, cirurgia, quimioterapia e radioterapia	Núcleo de Assistência Farmacêutica CCTIES - SES/SP
Custo-efetividade de canetas com hormônio de crescimento em solução pronta para aplicação	IC – HC/FMUSP
Estudo comparativo de custo-efetividade de válvulas antissifão programáveis x válvulas comum para hidrocefalia.	IPq – HC/FMUSP
Estudo comparativo de saneantes na desinfecção de aparelhos de endoscopia (glutaraldeído x ácido peracético x água ácida)	Instituto Emílio Ribas
Estudo comparativo do impacto clínico e econômico do procedimento de hipodermóclise x punção periférica em pacientes sob cuidados paliativos.	IC – HC/FMUSP
Estudo da abordagem e acompanhamento das gestantes com acretismo placentário	CAISM - UNICAMP
Estudo de custo-efetividade de cânulas de traqueostomia e endopróteses traqueobrônquicas	InCor – HC/FMUSP
Estudo de custo-efetividade de cirurgias endoscópicas para implante de válvulas para controle de hidrocefalia	IPq – HC/FMUSP
Estudo de custo-efetividade de cirurgias endoscópicas de derivação ventricular para cura de hidrocefalia	IPq – HC/FMUSP
Estudo de custo-efetividade do laser de baixa intensidade para aceleração da cicatrização de lesões cutâneas crônicas, cirúrgicas ou trauma extenso	IPq – HC/FMUSP
Estudo de segurança e custo-efetividade na criação de Central de Misturas intravenosas - Farmácia Clínica	IC – HC/FMUSP
Estudo prospectivo do impacto clínico e uso de recursos por estratos de risco dos pacientes adultos submetidos à cirurgias cardíacas no SUS/SP	InCor – HC/FMUSP; Hospital de Base de São José do Rio Preto; IDPC/FAJ-SES/SP; HC de Botucatu; HCRP – FMUSP; SES/SP
Estudos de custo-efetividade em curativos à vácuo – terapia de uso da pressão negativa	Santa Casa de São Paulo; HC de Botucatu
Estudos de custo-efetividade na trombólise dirigida por cateter na trombose venosa periférica aguda e uso da alteplase em procedimentos endovasculares periféricos	Hospital de Base de São José do Rio Preto

Impacto clínico e orçamentário da cirurgia de mielomeningocele em pós-parto imediato ou screening fetal de mielomeningocele	IPq – HC/FMUSP
Impacto clínico e orçamentário da vigilância e rastreabilidade de implantes ortopédicos: exemplo pela análise periódica das AIH e APAC faturadas ao SUS	IOT – HC/FMUSP; Hospital de Base de São José do Rio Preto
Impacto da implantação das Portarias (fluxo e estratégias programáticas na assistência a pacientes vítimas de AVC).	HC de Botucatu; HCRP – FMUSP; SES/SP; IC – HC/FMUSP
Impacto orçamentário da vigilância e rastreabilidade de implantes nos programas de pré-qualificação	CAISM/UNICAMP; InCor – HC/FMUSP; Hospital de Base de São José do Rio Preto
Levantamento epidemiológico da demanda de cuidados paliativos no Estado de São Paulo	HC de Botucatu; IC – HC/FMUSP; ICESP – HC/FMUSP; HMCC/Tatuapé/SP; HCRP – FMUSP; SES/SP; HC - UNICAMP
OPME de alto custo para discussão de possíveis estudos: adesivos cirúrgicos biológicos, kit de drenagem biliar endoscópica, tela para cirurgia de incontinência urinária, medicamentos vasopressores e antifúngicos alternativos...	Hospital de Base de São José do Rio Preto
Programa de assistência ao portador de doenças raras – Projeto da Rede DORA – modelo de fluxograma de assistência	SES/SP
Proposta de projetos de pesquisa para incorporação do suporte respiratório extracorpóreo	Hospital de Base de São José do Rio Preto; IC – HC/FMUSP; ICR – HC/FMUSP
Radiologia digital – estudo comparativo de métodos de captura de imagens – placas transportáveis ou sistemas de captura integrados	SES-SP; Hospital de Base de São José do Rio Preto; Santa Casa de São Paulo; ICESP – HC/FMUSP; INRAD – HC/FMUSP
Relação de custo-efetividade do diagnóstico confirmatório com ressonância magnética e do tratamento pela embolização de artérias uterinas pré-histerectomia por percretismo de vilosidades coriônicas	CAISM - UNICAMP
Relação de custo-efetividade do implante de tela sintética x tela absorvível em cirurgias de prolapso genital	CAISM - UNICAMP
Screening de acretismo placentário por ultrassonografia com Doppler de vilosidades coriônicas	CAISM - UNICAMP
Screening fetal de malformações cardíacas congênitas e estudo de fluxo e impacto de estratégias programáticas de referenciamento e contrarreferências na assistência a recém-nascidos com malformações congênitas no Estado de São Paulo.	SES/SP

incorporação de tecnologias de imagens médicas; e, (4) Pactuação no SUS-SP. Cada um destes grandes temas inclui uma série de prioridades de interesse de duas ou mais instituições com delineamentos específicos de estudos, cujos detalhes de operação se encontram sob consultas institucionais internas.

Sob a égide do novo contexto regulatório no SUS, os NATS da Rede Paulista de ATS identificam tecnologias inovadoras para o SUS, em utilização e que ainda não constam na Tabela do SUS e buscam articular-se para estudos ou revisões multicêntricos, visando apresentar demandas para a Comissão Nacional de Incorporação Tecnologias no SUS (CONITEC).

Vários destes projetos já foram submetidos para fomento no âmbito de dois programas da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP): o Programa de Pesquisa para o SUS (PPSUS) e o de Políticas Públicas.

No âmbito da SES-SP a promoção da integração des-

tes projetos com suas diversas Coordenadorias pode intensificar os esforços de instituição de políticas públicas inovadoras e aprimoramento dos processos de assistência. A busca por informações da melhor qualidade disponível, interpretação e valorização de dados sobre assistência nas bases locais de produção e sua discussão, diante do contexto demográfico, clínico, econômico e social das Regiões de Saúde do Estado de São Paulo vem valorizando os esforços de pareceristas, integrando equipes técnicas e reconhecendo sua competência profissional. A capilaridade destas discussões e esforços, tanto internas nos próprios hospitais como com os órgãos centrais, regionais e dos municípios pode propiciar maiores desenvolvimentos para a rede de assistência do SUS do Estado de São Paulo.

Assim, os NATS da Rede Paulista de ATS oferecem às suas instituições uma interlocução direta com a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e um espaço

privilegiado de interação e integração locais, construindo conhecimentos, articulação e inovação local e regional, processos indispensáveis para a efetivação do nosso sistema de saúde.

# Avaliação de tecnologias em saúde: diretrizes para elaboração de pareceres técnico-científicos

## Health technology assessment: guidelines for rapid-review

Marcus Tolentino Silva<sup>1</sup>

### Resumo

O artigo tem como propósito apresentar a diretriz metodológica para elaboração de pareceres técnico-científicos, do Ministério da Saúde. Normalmente, esses pareceres visam subsidiar a tomada de decisão gestora nas fases de incorporação, utilização e abandono de tecnologias. São descritos os sete passos na elaboração dos pareceres: formulação da pergunta, definição da estratégia de busca, busca em fontes de estudos secundários, busca em fontes de estudos primários, avaliação crítica da informação disponível, síntese e interpretação dos resultados, e elaboração de recomendações.

**Palavras-chave:** Avaliação da Tecnologia Biomédica, Relatório Técnico, Diretrizes

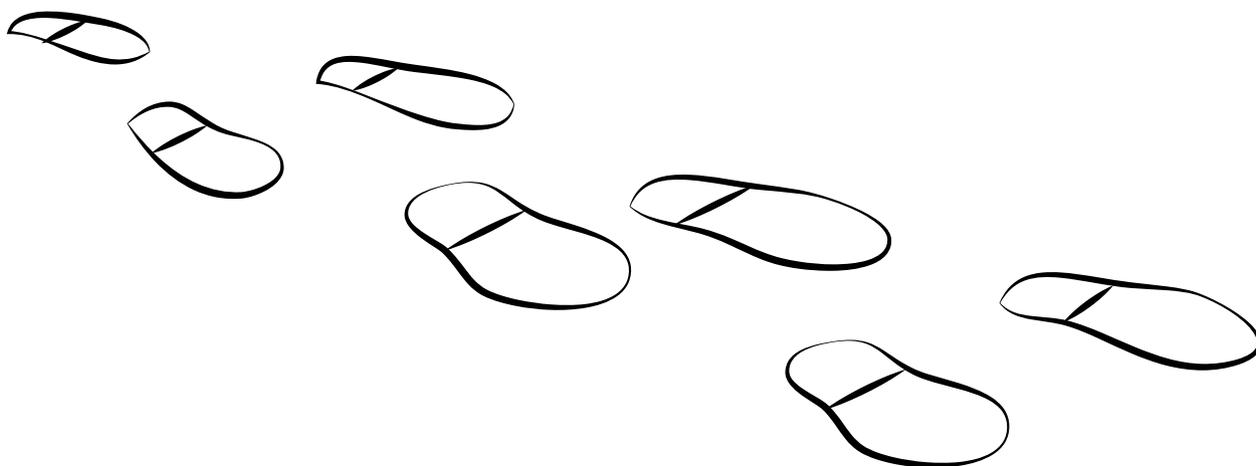
### Abstract

This paper aims to introduce the rapid-review guidelines for health technology assessment published by the Ministry of Health of Brazil. Typically, this approach supports the decision making of health managers on acquisition, diffusion and obsolescence stages of health technologies. The seven steps of rapid-review were also described: framing the question, search strategy, search for secondary sources, search for primary sources, critical appraisal of evidence validity, synthesis and interpretation of results, and making recommendations.

**Keywords:** Biomedical Technology Assessment, Technical Report, Guidelines

---

<sup>1</sup>Marcus Tolentino Silva (marcus.silva@saude.gov.br) é Farmacêutico, especialista em Epidemiologia, mestre em Efetividade de Saúde Baseada em Evidências, Doutorando em Ciências da Saúde (UnB) e Técnico especializado do Ministério da Saúde, lotado no Departamento de Ciência e Tecnologia.



## Introdução

Quando utilizados apropriadamente, tecnologias em saúde são estratégias custo-efetivas que diminuem a mortalidade e morbidade da população.<sup>12</sup> Apesar de vantagens, observa-se número limitado de insumos e serviços que mudam radicalmente a história natural de doenças importantes. Em verdade, o crescimento expressivo na oferta de tecnologias associou-se ao aumento do gasto em saúde diante de benefícios nulos, incertos ou deletérios para a sociedade.<sup>2</sup>

Tais constatações sugerem que sistemas de saúde organizam-se para identificar as consequências conhecidas e prováveis repercussões não intencionais das tecnologias na sociedade. Desse modo, é importante que a gestão desses sistemas disponha de recursos que os auxilie no processo de tomada de decisão. Como observado em outros países, esses instrumentos são constituídos por orientações políticas, legais e normativas, pela formação de recursos humanos, pelo acesso a informação científica qualificada e pela instituição de métodos de trabalho.<sup>2</sup>

Na área de avaliação de tecnologias em saúde existe diversidade de tipos de estudos que podem nortear a tomada de decisão: ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, estudos de avaliação econômica, análises de impacto orçamentário, entre outros. Na maioria dos países, esse conhecimento concentra-se em instituições de ensino e pesquisa, uma vez que se

dispõe de tempo, estrutura e massa crítica necessária para sua realização.<sup>2</sup>

Para diminuir o espaço entre a academia e a gestão, instituições de governo nos sistemas de saúde desenvolveram meios para estabelecer padrões como a informação sobre tecnologias deveria ser rapidamente e minimamente identificada, selecionada, avaliada e sintetizada. Em 2006, o Ministério da Saúde optou pelo desenvolvimento da série “Diretrizes Metodológicas”. O primeiro produto, “Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos”, foi lançado em outubro de 2007.<sup>17</sup> Desde então, esse manual técnico tem sido utilizado, divulgado e atualizado. Este artigo tem como intenção apresentar a finalidade e os passos discutidos nesse documento.

## Pareceres técnico-científicos de avaliação de tecnologias em saúde

No cotidiano, muitas decisões são tomadas sem orientação científica. Entretanto, existe alta probabilidade de deliberações tomadas ao acaso estarem equivocadas quando consideramos intervenções de saúde. Para diminuir os riscos desses erros, o levantamento de informações de boa confiança, de modo rápido e consistente, revela-se estratégico quando alguma tecnologia relaciona-se com um sistema de saúde.

As tecnologias conectam-se com sistemas de saúde em seis estádios: 1º. pré-clínico (compreendido pelas etapas de pesquisa molecular, desenvolvimento e inovação); 2º. primeiro uso em seres humanos (ensaios

clínicos); 3°. entrada no mercado (quando autorizado para comércio); 4°. incorporação em sistemas de saúde (seja privado ou público); 5°. amplamente utilizado (plenamente difundido em sistemas de saúde); e 6°. abandono (obsolescência da tecnologia).<sup>10</sup>

Para o primeiro estágio alguns países possuem políticas de ciência, tecnologia e inovação norteadas por prioridades de saúde.<sup>10</sup> Para o segundo, há sistemas centralizados ou descentralizados que aprovam a realização desses estudos com base na ética de pesquisa envolvendo seres humanos.<sup>5</sup> No terceiro, ações de vigilância sanitária garantem que produtos seguros, eficazes e que possuam qualidade de produção averiguada estejam disponíveis para a população.<sup>10</sup> Esses estágios compreendem, em maior ou em menor grau, as atividades de avaliação de tecnologias em saúde.

Do quarto estágio em diante as relações das tecnologias com os sistemas de saúde são mais perceptíveis. Na maioria dos casos as etapas anteriores são caracterizadas por forte assimetria de informação por serem custeadas pelo setor produtivo, que almeja retorno de seus investimentos. Como resultado, ele organiza-se para propor a entrada e/ou continuidade de subsídios financeiros a seus insumos nos sistemas de saúde.

Assim, é necessário identificar novas provas científicas que confirmam ou que condenam o desempenho desses insumos até o sexto estágio. Portanto, outros domínios são ponderados, como o desempenho da tecnologia no cotidiano (efetividade), os possíveis custos e resultados de sua adoção (eficiência) e a incerteza do conhecimento disponível quanto ao conjunto dessas informações.<sup>20</sup>

Com o propósito de criar um primeiro conhecimento compreensivo ao gestor sobre as tecnologias da quarta etapa em diante, o Brasil e outros países adotaram a utilização de pareceres técnico-científicos, também conhecidos por *Rapid-review* ou *mini-HTA*.<sup>6,14</sup> Esses documentos têm a mesma racionalidade da avaliação de tecnologias em saúde, entretanto, são de execução e de conteúdos simplificados, conforme descrito a seguir.

### **Passos para elaboração de um parecer técnico-científico de avaliação de tecnologias em saúde**

De modo muito semelhante à revisão sistemática e às etapas da medicina baseada em evidências, a elabo-

ração de um parecer técnico científico segue os passos do quadro abaixo:<sup>17</sup>

No primeiro passo, há necessidade de especificar a população alvo do parecer, a tecnologia em análise, tecnologias comparadas e os resultados em saúde esperados (desfechos).<sup>7</sup> Muitas dessas especificações pode-

- 1° formulação da pergunta**
- 2° definição da estratégia de busca**
- 3° busca em fontes de estudos secundários**
- 4° busca em fontes de estudos primários**
- 5° avaliação crítica da informação disponível**
- 6° síntese e interpretação dos resultados**
- 7° elaboração de recomendações**

rão compor a introdução do parecer, como informações a respeito de aspectos epidemiológicos e demográficos, assim como dados quanto à disponibilidade e preço das tecnologias abrangidas no parecer.

O segundo passo consiste em identificar os termos usados na literatura médica que melhor se aproximam da especificação da pergunta. Esses termos são organizados em vocabulários estruturados. Os mais utilizados são os termos MeSH (do inglês, *Medical Subject Heading*), empregados na catalogação do conteúdo disponível do MEDLINE.<sup>13</sup> Algumas opções de terminologia são importantes, como o DeCS (Descritores de Ciência da Saúde da Biblioteca Virtual da Saúde), que dispõe dos vocábulos MeSH e outros em espanhol e em português.<sup>3</sup>

Uma vez identificados os termos, sugere-se a busca por estudos secundários. Tais documentos são compilações de análises primárias, ou seja, na maioria das vezes os seus autores não tiveram contato direto com o sujeito de pesquisa. Para o parecer técnico científico, há especial interesse nas diretrizes clínicas, nas revisões sistemáticas, nos relatórios de agências de avaliação de tecnologias em saúde, nas avaliações econômicas (quando aplicável) e nas sinopses baseadas em evidências. Esses relatórios possuem a vantagem de agregar muitos artigos primários e podem melhorar o tempo de busca por informação. No terceiro passo sugere-se consulta a fontes de informações que dispõem esse tipo de conteúdo de modo gratuito: *National Guideline Clearinghouse*, *The Cochrane Library*, *Centre for Review and Dissemination*, e *TripDatabase*.

É relativamente comum que os estudos secundários não existam ou estejam sem aperfeiçoamentos. Assim,

sugere-se que a quarta etapa seja a de consulta a estudos primários que tenham delineamento epidemiológico adequado. Entre as várias bases disponíveis, as mais acessadas são: o MEDLINE (via PubMed, que dispõe de conteúdos de acesso restrito), o EMBASE (acesso concedido a profissionais de saúde do Brasil registrados em seus conselhos de categoria)<sup>16</sup> e a Biblioteca Virtual em Saúde (motor de busca que abrange LILACS, SciELO, entre outras, algumas com acesso restrito). Cabe ressaltar que essas recomendações não são uma “camisa de força”, outras bases de dados que compreendam o assunto em análise também devem ser consultadas.

A terceira e a quarta etapas são apresentadas em tabelas, contendo os termos de busca e a data realizada, de modo que seja factível sua reprodução. É comum a apresentação do processo de seleção em fluxograma, contendo os motivos de exclusão de estudos não incluídos no parecer.

Uma vez identificados estudos secundários e/ou primários, há necessidade de averiguar se os procedimentos usados na realização do estudo foram os mais adequados. Trata-se da avaliação de sua validade interna. Várias listas de verificação são usadas nessa tarefa.<sup>1</sup> Para execução da quinta etapa, o manual do Ministério da Saúde adaptou estas listas da série *User's Guides of Medical Literature do Journal of the American Medical Association*,<sup>9</sup> assim como sugeriu o uso do *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.<sup>8</sup> É importante não confundir esses instrumentos com listas de redação científica (STROBE, CONSORT, PRISMA, entre outros).<sup>11</sup>

Na sexta etapa, o parecerista resume as características e os resultados de estudos que respondam apropriadamente a pergunta da primeira etapa. Nesse momento, vinculam-se os efeitos observados da tecnologia com a qualidade da informação disponível. Em única tabela, é possível identificar os riscos e benefícios da intervenção e o grau de incerteza dos achados encontrados.

Entretanto, a informação científica de métodos diagnósticos e terapêuticos é frequentemente proveniente de países desenvolvidos que adotam seus parâmetros epidemiológicos e de sua capacidade instalada,<sup>12</sup> o que pode não refletir necessariamente o contexto brasileiro. De maneira narrativa, vale ressaltar no parecer a consistência dos resultados em contextos heterogêneos, se existem diferenças importantes para a realidade local, a influência do sistema de saúde na produção do resul-

tado e as barreiras e estratégias no caso de utilização da tecnologia.<sup>15</sup>

Finalmente, espera-se uma resposta em documento de avaliação de tecnologias em saúde. Na sétima etapa, a pergunta norteadora do parecer é respondida e plenamente justificada. Quanto à utilização da tecnologia, a recomendação pode ser a favor ou contra. Quanto à confiança, a recomendação pode ser fraca ou forte. São julgamentos subjetivos influenciados tanto pela experiência do parecerista no assunto como na avaliação crítica da informação científica. Adicionalmente, são ponderadas as possíveis repercussões da utilização da tecnologia na rotina dos serviços, as lacunas no conhecimento ainda a ser pesquisadas e as consequências do uso pelos pacientes.

### Considerações

A avaliação de tecnologias em saúde é um instrumento para a qualificação do processo de gestão, pois oferece subsídios técnicos baseados na melhor prova científica contemporânea com a intenção de dar fundamento a decisões.

Apesar dos esforços brasileiros empreendidos até então, ainda persistem algumas barreiras para acolhimento efetivo dessa cultura na tomada de decisão. São exemplos disso: (1) a mútua descrença entre pesquisadores e tomadores de decisão, (2) o desconhecimento das técnicas por parte dos tomadores de decisão, (3) as estratégias pouco efetivas aplicadas pelos pesquisadores em transmitir as recomendações dos estudos aos tomadores de decisão, e (4) a inabilidade de adaptar a prova científica ao contexto da tomada de decisão.<sup>19</sup>

Assim como em outros países, a adoção da avaliação de tecnologias em saúde partiu como um mecanismo de resposta a pressões de mercado ao invés de recurso prioritário de ações em saúde pública.<sup>4</sup> Esse acolhimento foi indispensável para subsidiar os governos no que se refere às decisões sobre a incorporação de tecnologias no sistema de saúde, uma vez que existe uma pressão organizada e de setores da população. Entretanto, essas atividades não reduzirão as iniquidades em saúde, considerando que a população de maior risco não consegue agir politicamente e, conseqüentemente, não articula suas prioridades.

O manual de elaboração e dezenas de pareceres técnico-científicos estão disponíveis no portal da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde ([www.saude.gov.br/rebrats](http://www.saude.gov.br/rebrats)). Apesar da influência dessa ação ser difícil de mensurar, é provável que essas e outras

iniciativas brasileiras tenham refletido positivamente no sistema de saúde nos últimos anos.<sup>18</sup>

### Agradecimentos

O autor agradece às pesquisadoras Roberta Moreira Wichmann e Taís Freire Galvão pela revisão do texto.

### Referências

1. Bai A, Shukla V, Bak G, Wells G. Quality Assessment Tools Project Report. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012.
2. Banta D. The development of health technology assessment. *Health Policy*. 2003;63(2):121-32.
3. Campanatti-Ostiz H, Andrade CR. Health sciences descriptors in the Brazilian speech-language and hearing science. *Pro Fono* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 4 fev 2013];22(4):397-402. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/pfono/v22n4/en\\_06.pdf](http://www.scielo.br/pdf/pfono/v22n4/en_06.pdf)
4. Ciani O, Tarricone R, Torbica A. Diffusion and use of health technology assessment in policy making: What lessons for decentralised healthcare systems? *Health Policy*. 2012;108(2-3):194-202.
5. Fitzgerald MH, Phillips PA. Centralized and non-centralized ethics review: a five nation study. *Account Res*. 2006;13(1):47-74.
6. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J* [periódico na internet]. 2009 [acesso em 4 fev 2013];26(2):91-108. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x/pdf>
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395-400.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence-study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407-15.
9. Guyatt GH, Rennie D. Users' guides to the medical literature. *JAMA* [periódico na internet]. 1993 [acesso em 4 fev 2013];270(17):2096-7. Disponível em: [http://calgaryem.com/files/2009\\_08\\_13-Stats\\_moment-Users\\_guide.pdf](http://calgaryem.com/files/2009_08_13-Stats_moment-Users_guide.pdf)
10. Henshall C, Mardhani-Bayne L, Frønsdal KB, Klemp M. Interactions between health technology assessment, coverage, and regulatory processes: emerging issues, goals, and opportunities. *Int J Technol Assess Health Care* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 4 fev 2013];27(3):253-60. Disponível em: <http://journals.cambridge.org/action/displayFulltext?type=1&fid=8327827>

&jid=THC&volumeld=27&issueld=03&aid=8327825

11. Hirst A, Altman DG. Are peer reviewers encouraged to use reporting guidelines? A survey of 116 health research journals. *PLoS One* [periódico na internet]. 2012 [acesso em 4 fev 2013];7(4):e35621. Disponível em: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0035621>
12. Howitt P, Darzi A, Yang GZ, Ashrafian H, Atun R, Barlow J, et al. Technologies for global health. *Lancet*. 2012;380(9840):507-35.
13. Huang M, Névéol A, Lu Z. Recommending MeSH terms for annotating biomedical articles. *J Am Med Inform Assoc* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 4 fev 2013];18(5):660-7. Disponível em: <http://171.67.114.118/content/18/5/660.full.pdf+html>
14. Kidholm K, Ehlers L, Korsbek L, Kjaerby R, Beck M. Assessment of the quality of mini-HTA. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25(1):42-8.
15. Lavis JN, Oxman AD, Souza NM, Lewin S, Gruen RL, Fretheim A. SUPPORT Tools for evidence-informed health Policymaking (STP) 9: Assessing the applicability of the findings of a systematic review. *Health Res Policy Syst*. 2009;7 (Suppl 1):S9.
16. Ministério da Saúde. Portal Saúde Baseada em Evidências [base de dados na internet]. Brasília (DF);2012. [acesso em 4 fev 2013]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/index.cfm?portal=página.visualizarArea&codArea=392>
17. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [monografia na internet]. 3.ed.rev.atual. Brasília (DF); 2012. [acesso em 4 fev 2013]. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/DiretrizesPTC.pdf>
18. Silva MT, Almeida RT, Gava CM, Galvão TF, da Silva EM, Santos VC, et al. Brazilian health technology assessment bulletin: editorial process, dissemination strategies, critical appraisal, and initial impact. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012;28(1):65-9.
19. Souza LE, Contandriopoulos AP. Research utilization in health policy-making: obstacles and strategies. *Cad Saude Publica* [periódico na internet]. 2004 [acesso em 4 fev 2013];20(2):546-54. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v20n2/23.pdf>
20. Tromp N, Baltussen R. Mapping of multiple criteria for priority setting of health interventions: an aid for decision makers. *BMC Health Serv Res* [periódico na internet]. 2012 [acesso em 4 fev 2013];12(1):454. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6963-12-454.pdf>

# A avaliação econômica em saúde na tomada de decisão: a experiência da CONITEC

## Economic evaluation in health decision-making: the experience of CONITEC

Fernanda de Oliveira Laranjeira<sup>I</sup>  
Clarice Alegre Petramale<sup>II</sup>

### Resumo

A avaliação econômica em saúde é campo do conhecimento que almeja entrelaçar a racionalidade da economia à tomada de decisões em saúde. A necessidade de utilizar esse conhecimento se torna evidente, no que concerne à utilização racional de recursos limitados da saúde. Atualmente, os gestores dos sistemas de saúde se deparam com desafios que, juntos, acontecem concatenada e subsequentemente: a crescente inovação tecnológica, o aumento proporcional nos gastos de saúde, a restrição de recursos de orçamento, a pressão da indústria, da mídia e dos profissionais de saúde, a demanda de usuários por direitos e a consequente judicialização da saúde. Nesse sentido, a missão da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que existe desde dezembro de 2011, é analisar as solicitações de incorporação de tecnologias, em consonância com as necessidades sociais na saúde e de gestão do SUS e com as evidências científicas. Todas as demandas por incorporação de tecnologias devem apresentar resultados científicos de eficácia e segurança, sob forma de revisões sistemáticas ou pareceres técnico-científicos, além de estudos de avaliação econômica e impacto orçamentário na perspectiva do SUS. Neste artigo, são apresentados os conceitos dos tipos de análises econômicas em saúde e a experiência da CONITEC em seu primeiro ano de trabalho.

**Palavras-chave:** Avaliação Econômica em Saúde, Incorporação de Tecnologias, Impacto Orçamentário

### Abstract

Health economic analysis is a field of knowledge that aims to weave the rationality of economic into decision making in health. The need to use this knowledge becomes evident regarding the rational use of health constricted resources. Currently, health decision makers face challenges that happen together and subsequently concatenated: the increasing technological innovation, the proportional increase in health spending, the constraint of budget resources, the pressure from industry, the media and health professionals, the users demand for rights and consequent judicialization of health. In this sense, the mission of National Committee for Incorporation of Technologies in the Health System (CONITEC), which has existed since December 2011, is to analyze requests for coverage of technologies, in line with social needs in health and management of the Brazilian Health System (SUS) and with scientific evidence. All demands by coverage technologies must present scientific evidence of efficacy and safety, in the form of systematic reviews or summaries, and economic analysis and budget impact studies on SUS perspective. In this paper, we present the concepts of the types of health economic analysis and the CONITEC's experience in its first year of work.

**Keywords:** Health Economic Analysis, Health Technology Assessment, Technology Coverage, Budget Impact, Unified Health System

<sup>I</sup> Fernanda de Oliveira Laranjeira (fernanda.laranjeira@saude.gov.br) é Fisioterapeuta, Mestre em Engenharia Biomédica, Especialista em Economia da Saúde e Consultora Técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGTIS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE, Ministério da Saúde.

<sup>II</sup> Clarice Alegre Petramale (clarice.petramale@saude.gov.br) é Médica infectologista, Especialista em Saúde Pública com experiência em Gestão de Sistemas de Saúde e Regulação de Tecnologias em Saúde. Presidente da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC e Diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGTIS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE, Ministério da Saúde.

### Conceitos de avaliação econômica em saúde

A avaliação econômica em saúde ou, basicamente, economia da saúde se refere ao campo do conhecimento que almeja entrelaçar a racionalidade da economia à tomada de decisões em saúde.<sup>5</sup>

Isso, aos olhos de alguns profissionais e pesquisadores puristas da saúde, pode parecer pouco sensato, porque não dizer desnecessário: “Para que acrescentar a discussão de custos e recursos da saúde na prática clínica”? Mas, na realidade da gestão dos sistemas de saúde, essa necessidade se torna evidente, no que concerne à utilização racional de recursos limitados da saúde.<sup>5</sup>

Adicionalmente, a análise econômica, predominantemente na área da saúde, está submergida num cenário de múltiplas premissas. Muitas das informações necessárias para a construção de análises econômicas não estão facilmente disponíveis, o que leva à necessidade permanente de utilização de modelos.<sup>4</sup> Essa característica não enfraquece a robustez das análises, desde que apropriadamente realizadas.<sup>4,5</sup> Como disse Warren Buffett, um legendário investidor americano, “É melhor estar aproximadamente certo do que precisamente errado”.

Nesse sentido, a economia da saúde está cada vez mais incorporada nos processos de decisão de saúde.<sup>13</sup> No Brasil, há mais de uma década os conceitos e práticas da economia de saúde existem nesses processos e na estrutura de instâncias centrais – Ministério da Saúde, Anvisa, ANS – e, cada vez mais, também nas instâncias estaduais e municipais do Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>13</sup>

### Avaliação econômica na realidade do Sistema Único de Saúde

Atualmente, os gestores dos sistemas de saúde se deparam com grandes desafios que, juntos, acontecem concatenada e subsequentemente: a crescente inovação tecnológica em ritmos exponenciais, o aumento proporcional nos gastos de saúde, a restrição de recursos no orçamento, a pressão da indústria, da mídia e dos profissionais de saúde, a demanda de usuários por direitos pautada nos princípios de integralidade e universalidade do SUS, e a consequente judicialização da saúde.<sup>9,11,13</sup>

No país, depois de 25 anos de SUS, percebeu-se que o princípio da integralidade precisava ser reinterpretado, à luz da sustentabilidade do sistema.<sup>7</sup> Em 28 de abril de 2011, foi promulgada a Lei n° 12.401 que

altera a Lei n° 8080/1990, base normativa do SUS, e que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.<sup>2</sup> Essa lei define a integralidade como se segue:

*“A assistência terapêutica integral a que se refere a alínea d do inciso I do art. 6º da Lei 8080 (“Estão incluídas ainda no campo de atuação do Sistema Único de Saúde (SUS): I – a execução de ações: d) de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica) consiste em:*

*I - dispensação de medicamentos e produtos de interesse para a saúde, cuja prescrição esteja em conformidade com as diretrizes terapêuticas definidas em protocolo clínico para a doença ou o agravo à saúde a ser tratado ou, na falta do protocolo, em conformidade com o disposto no art. 19-P;*

*II - oferta de procedimentos terapêuticos (...) constantes de tabelas elaboradas pelo gestor federal do SUS (...)*

*Na falta de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, a dispensação será realizada:*

*I - com base nas relações de medicamentos instituídas pelo gestor federal do SUS, observadas as competências estabelecidas nesta Lei (...);*

*II - no âmbito de cada Estado e do Distrito Federal, de forma suplementar, com base nas relações de medicamentos instituídas pelos gestores estaduais do SUS (...);*

*III - no âmbito de cada Município, de forma suplementar, com base nas relações de medicamentos instituídas pelos gestores municipais do SUS (...).”*

Esta Lei define ainda que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou diretriz terapêutica.<sup>2</sup> A missão da CONITEC é analisar as solicitações de incorporação de tecnologias, em consonância com as necessidades sociais de saúde e de gestão do SUS e com as evidências científicas, e recomendar ao Ministro da Saúde a incorporação ou não de tecnologias.<sup>2,7</sup>

Nesse cenário, a importância de estudos que conjuguem desfechos clínicos e custos provém não de justificativas acadêmicas ou políticas, mas de argumento legal e, sobretudo, da constatação de que os gastos com

saúde crescem em ritmo exponencial, sem um aumento proporcional do orçamento da saúde.<sup>12</sup> Em âmbito mundial, os sistemas de saúde, na tentativa de melhorar a eficiência, a expansão da oferta e cobertura, e incorporar novas tecnologias que sejam comprovadamente eficazes e seguras, adotam estratégias de acompanhamento e avaliação, utilizando-se de instrumentos da economia da saúde e avaliação de tecnologias em saúde.<sup>12</sup>

No contexto das decisões da CONITEC, segundo as exigências legais,<sup>2,3</sup> todas as demandas por incorporação de tecnologias devem apresentar evidências científicas de eficácia e segurança, na forma de revisões sistemáticas ou pareceres técnico-científicos,<sup>9</sup> além de estudo de avaliação econômica e impacto orçamentário na perspectiva do SUS.

### Tipos de avaliação econômica em saúde

No que concerne às avaliações econômicas de tecnologias em saúde, essas são sempre comparativas e devem partir do pressuposto de que a tecnologia avaliada é pelo menos tão eficaz quanto às opções existentes ou disponíveis no sistema. Elas compreendem cinco tipos:<sup>8,11,14</sup>

- *Análise de custo-efetividade*: é a mais comum de todas as avaliações econômicas em saúde. Diz respeito à comparação de custos e benefícios clínicos em saúde, sendo estes últimos medidos em unidades naturais na saúde – anos de vida ganhos, eventos clínicos evitados. A decisão sobre quanto de efetividade adicional justifica o incremento de custo é tomada pela sociedade ou pelo decisor, e depende de valores sociais e da disponibilidade de recursos.

- *Análise de custo-utilidade*: é a análise que estabelece a comparação de custos e benefícios para a saúde, sendo os benefícios medidos em termos de utilidade, frequentemente como anos de vida ajustados por qualidade (QALY – quality-adjusted life years). Os resultados podem ser comparados entre doenças, estados de saúde ou tecnologias diferentes, já que se considera QALY uma medida universal – determinada no lugar –, sendo útil para estabelecer prioridades de alocação de recursos. Alguns autores consideram a análise de custo-utilidade como um tipo de análise de custo-efetividade.

- *Análise de custo-benefício*: é a comparação de custos e benefícios, ambos medidos em termos monetários. Essa análise não é muito utilizada no campo sanitário, pela dificuldade de se medir a vida humana em termos

monetários. Utiliza o método do capital humano para determinar os custos agregados de uma vida humana. Esse método se baseia na produção. A análise esbarra, no entanto, no obstáculo de se mensurar resultados quanto a saúde e vidas humanas em termos monetários.

- *Análise de custo-minimização*: é a análise que compara apenas os custos de duas ou mais tecnologias, partindo do pressuposto que as opções sob comparação têm igual eficácia ou efetividade. Para realização deste tipo de análise é indispensável a apresentação de evidência científica comparada que suporte a premissa de eficácia equivalente. É a mais simples das avaliações econômicas.

- *Análise de impacto orçamentário*: é a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de nova tecnologia de saúde, em cenário de saúde com recursos finitos. Trata-se de análise da factibilidade de incorporação da tecnologia na realidade do sistema de saúde.<sup>1</sup> Necessita, para sua elaboração, de dados epidemiológicos sobre prevalência e incidência da doença ou agravo em questão e é complemento às análises de custo-efetividade, custo-utilidade e custo-minimização. Considera-se também os custos da tecnologia avaliada, recursos associados às opções terapêuticas em uso no sistema e realocações de recursos para os casos em que a inclusão de nova tecnologia possa resultar em economias ao sistema de saúde.<sup>6,8</sup>

As avaliações econômicas, quando utilizadas para a tomada de decisão, devem considerar o chamado custo de oportunidade. É o valor ou benefício da melhor opção perdida, quando se toma a decisão por outra opção.<sup>14</sup> Os custos associados às oportunidades perdidas referem-se a recursos que são utilizados em outra tecnologia e não de forma que produza o maior valor possível<sup>1,14</sup>.

Outro conceito importante para se entender as análises econômicas em saúde é o de razão de custo-efetividade (ou utilidade) incremental, que caracteriza o aumento no custo resultante da obtenção de uma unidade adicional de benefício para a saúde. Nada mais é do que o desfecho das análises de custo-efetividade ou utilidade, o qual irá subsidiar de fato a tomada de decisão em saúde.<sup>11</sup>

Pode-se concluir, portanto, que dados de estudos de avaliação econômica são um recurso indispensável para apoiar os tomadores de decisão sobre a incorporação de novas tecnologias em saúde.

### Realidade dos estudos de avaliação econômica submetidos à CONITEC

A CONITEC, nos seus primeiros doze meses, tem enfrentado alguns desafios. Um deles é o alto índice de não conformidade dos processos de demandas por incorporação às exigências do Decreto nº 7.646,<sup>3</sup> de modo que aproximadamente 40% dos processos têm sido classificados como não conformes.

Em geral, o grande motivo para a não conformidade dos processos é a inadequação dos estudos de avaliação econômica. De acordo com o Regimento Interno da CONITEC,<sup>10</sup> aprovado pela Portaria nº 2.009, de 13 de setembro de 2012, é obrigatória a apresentação por parte dos demandantes de uma avaliação econômica, sob a forma de análise de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização ou custo-benefício na perspectiva do SUS, de acordo com a edição atual da Diretriz Metodológica de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde.<sup>11</sup>

Os principais problemas encontrados nos estudos de avaliação econômica submetidos atualmente são:

- Escolha do tipo inadequado de análise;
- Escolha do método de análise de custo-minimização sem evidência de que as tecnologias têm eficácia ou efetividade equivalentes;
- Utilização de comparador inadequado, que não esteja disponível no SUS para a indicação em questão;
- Utilização de preços inadequados no modelo econômico;
- Omissão dos custos de outras tecnologias necessárias à utilização da tecnologia – exames, procedimentos diagnósticos por imagem, acompanhamento, revisão, além dos custos associados às complicações e eventos adversos;
- Utilização de horizonte temporal ou de perspectiva inadequados.

Esses problemas limitam a capacidade da CONITEC de utilizar os resultados de estudos inadequados na instância do Plenário para a tomada de decisão.

### Desafios da utilização dos resultados das avaliações econômicas na CONITEC

Alguns desafios podem ser apontados na análise desse primeiro ano de atuação da CONITEC, com relação à utilização dos resultados de estudos de custo-efetividade e impacto orçamentário na tomada de decisão.

Uma lacuna de importância identificada é a falta de um limiar (*threshold*) de custo-efetividade para o país. Sem ele atualmente não se pode determinar se uma tecnologia é ou não custo-efetiva, pois não se tem a que comparar. Conseguir determinar esse limiar depende de métodos complexos e da realização de estudos, e torna-se necessário contar com o apoio das instituições de ensino e pesquisa da área.

Uma solução apontada pela CONITEC é determinar um limiar provisório antes dos resultados de possível estudo. Alguns limiares propostos internacionalmente evocam a comparação do custo incremental ao valor de duas ou três vezes o PIB per capita. Por falta de algo mais consistente, esse número tem sido usado com frequência nas decisões do Plenário.

Outra lacuna pode ser encontrada na não utilização do conceito de custo de oportunidade, isto é, considerar o quanto de saúde se perde com uma decisão, em detrimento de outra.

Ademais, aponta-se a necessidade de estabelecimento de critérios de priorização nas incorporações de tecnologias. A análise desenvolvida pela CONITEC não consegue ultrapassar o desafio dos recursos orçamentários limitados em saúde. Por isso, identifica-se como outro grande desafio em 2013 dar prioridade às decisões com base em critérios claros, visando a melhor utilização do dinheiro público.

Finalmente, a decisão não pode se basear apenas nos custos ou na análise de custo-efetividade, pois deve levar em conta a distribuição racional dos recursos de forma justa, ou seja, a equidade. Felizmente, isso a CONITEC tem conseguido, mesmo enfrentando ainda algumas limitações conceituais, por meio de discussões pautadas em evidências robustas, participação de diferentes interessados – incluindo pacientes, profissionais da saúde e produtores – e considerando as grandes diferenças regionais do Brasil nos processos de decisão.

### Conclusão

O direito à saúde está inscrito na Constituição Federal de 1988 e é concretizado por meio da oferta de um sistema universal, integrado, igualitário e descentralizado de atenção à saúde, segundo as necessidades de prevenção, promoção, diagnóstico, tratamento e reabilitação da saúde, com base nas melhores práticas disponíveis. Para levar essa missão a termo, o SUS tem se pautado nos princípios da universalidade, da integralidade e da equidade.<sup>7</sup>

Não se pode esquecer, no entanto, desse terceiro princípio, tão necessário quanto os outros. A equidade não pode ser garantida quando se solicita na Justiça o ressarcimento acrítico de medicamentos de custo exorbitante para uma pequena porção de pacientes, e se deixa de comprar insumos básicos para enorme população de afetados por doenças prevalentes ou negligenciadas, que também dependem do sistema de saúde. É necessária a alocação racional dos recursos da saúde.

Assim, oferecer atenção integral e universal à saúde, como é a missão do SUS, é muito mais do que simplesmente oferecer acesso a tecnologias em saúde. Em vista do custo expressivo dessas tecnologias e da complexa logística necessária para a sua operação, a modernização do sistema é preocupação constante dos gestores do SUS.<sup>7</sup> Tendo em vista a necessidade de maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a integralidade deve-se pautar em evidências científicas de qualidade, critérios de custo-efetividade, impacto orçamentário, enfim, na racionalidade da decisão.

#### Referências

1. Araújo DV, Lima VC, Ferraz MB. Análise de Impacto do Stent Farmacológico no Orçamento do Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol* [periódico na internet]. 2007 [acesso em 23 dez 2012]; 88(4):458-63. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v88n4/16.pdf>
2. Brasil. Lei n° 12.401, de 28 de abril de 2011. Dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS [lei na internet]. Brasília (DF); 2011a. [acesso em 23 dez 2012]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/LEI\\_12401.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/LEI_12401.pdf)
3. Brasil. Decreto n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Regulamenta a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC [decreto na internet]. Brasília (DF); 2011b. [acesso em 23 dez 2012]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm)
4. Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T, Vray M. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Econ*. 1997;6(3):217-27.
5. Drummond M, Stoddart G, Labelle R, Cushman R. Health economics: an introduction for clinicians. *Ann Intern Med*. 1987; 107(1):88-92.
6. Ferreira-da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saúde Pública* [periódico na internet]. 2012 [acesso em 23 dez 2012];28(7):1223-38. Disponível em: <http://>

portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Diretrizparaa-naliseimpacto\_FerreiradaSilvaetal.pdf

7. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Nova Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias de Saúde e impacto ao Sistema Único de Saúde. Rev Saúde Pública [periódico na internet]. 2011 [acesso em 23 dez 2012];45(5):993-6. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102011000500024&lng=pt&nrm=iso&tIng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000500024&lng=pt&nrm=iso&tIng=pt)
8. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema Único de Saúde [monografia na internet]. Brasília (DF); 2012b. [acesso em 23 dez 2012]. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Livro%20Manual%20de%20Analise%20de%20Impacto%20Orçamentario.pdf>
9. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [monografia na internet]. 3. ed. rev. atual. Brasília (DF); 2011c. [acesso em 23 dez 2012]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/diretrizes\\_ptc.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/diretrizes_ptc.pdf)
10. Ministério da Saúde. Portaria Ministério da Saúde nº 2.009, de 13 de setembro de 2012. Publica o Regimento Interno da CONITEC [portaria na internet]. 2012a [acesso em 23 dez 2012]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009\\_13\\_09\\_2012.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009_13_09_2012.html)
11. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde [monografia na internet]. Brasília (DF); 2009. 145p.: il. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). [acesso em 11 mar 2013]. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/AVALIACAOECONOMICA.pdf>
12. Secoli SR, Nita ME, Ono-Nita SK, Nobre M. Avaliação de Tecnologia em Saúde. II. A análise de custo-efetividade. Arq Gastroenterol [periódico na internet]. 2010 [acesso em 23 dez 2012];47(4):329-33. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ag/v47n4/v47n4a02.pdf>
13. Silva LK. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. Cien Saude Colet [periódico na internet]. 2003 [acesso em 23 dez 2012];8(2):501-20. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v8n2/a14v08n2.pdf>
14. Smith MD. Custo em saúde, qualidade e desfechos: o livro de termos da ISPOR. São Paulo: Associação Brasileira de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos; 2009.

# O desenvolvimento do Monitoramento do Horizonte Tecnológico no mundo e a proposta brasileira

## Development of horizon scanning system for emerging health technology and Brazilian proposal

Ávila Teixeira Vidal<sup>I</sup>, Aline do Nascimento<sup>II</sup>, Érika Aragão<sup>III</sup>, Clarice Alegre Petramale<sup>IV</sup>, Rosimary Terezinha de Almeida<sup>V</sup>

### Resumo

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) é uma das etapas de um sistema de avaliação de tecnologias em saúde que tem por finalidade identificar e monitorar tecnologias novas e emergentes com possibilidades de repercussão econômica, na prática clínica e na organização de serviços. A partir da década de 1980 começaram a ser desenvolvidos os Sistemas de MHT. Em 1999, foi criada a European Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan), uma rede de colaboração internacional formada por dezoito agências. No Brasil, as atividades de MHT se iniciaram no âmbito da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) em 2008, com a criação do Grupo de Trabalho de Monitoramento do Horizonte Tecnológico. As recentes mudanças no processo de incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) trouxeram novas atribuições e responsabilidades. Entre os marcos legais destacam-se o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011 que regula a composição e as atribuições da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e o Decreto nº 7.797 de 30 de agosto de 2012 que cria o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DEGITS). Com a criação do DEGITS ocorre a legitimidade de espaço formal para a coordenação do sistema de MHT no SUS.

**Palavras-chave:** Avaliação de Tecnologia Biomédica, Planejamento em Saúde, Estratégias, Políticas Públicas de Saúde

### Abstract

Horizon Scanning (HS) of new and emerging technologies is one of the steps of a health technology assessment system that aims to identify and monitor new and emerging technologies with possible economic repercussions in clinical practice and service organization. The first HS system was established in the beginning of 1980s. In 1999, European Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan) was created, a network of international collaboration formed by eighteen agencies. Here, the activities of HS started within the Brazilian Network for Health Technology Assessment (REBRATS) in 2008 by the establishment of the Task Force of HS of Health Technologies. Recent changes in the process of incorporating technology in the Unified Health System (SUS) brought new roles and responsibilities. Among the legal landmarks stand out the Decree No. 7646 of December 21th 2011, which regulates the composition and duties of the National Committee of Incorporation of Technologies in SUS (CONITEC) and the Decree No. 7797 of August 30th 2012, establishing the Department of Management and Health Technology Incorporation (DEGITS). The establishment of the DEGITS legitimated a formal system to coordinate the HS activities in the SUS by the reorganization of activities and responsibilities on the issue.

**Keywords:** Biomedical Technology Assessment, Health Planning, Strategies, Public Health Policy

<sup>I</sup>Ávila Teixeira Vidal (avila.vidal@saude.gov.br) é Nutricionista, especialista em Saúde Coletiva, mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde e assessora técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde.

<sup>II</sup>Aline do Nascimento (alinen@peb.ufrj.br) é Farmacêutica industrial, especialização em Farmácia Hospitalar, mestrado em Engenharia Biomédica e doutoranda em Engenharia Biomédica.

<sup>III</sup>Érika Aragão (erikaaragao@uol.com.br) é Economista, mestre em Economia, doutora em Saúde Pública e Pesquisadora do Programa Economia, Tecnologia e Inovação em Saúde do Instituto de Saúde Coletiva da UFBA (PECS/ISC/UFBA). Analista de Gestão em Saúde da Fiocruz - Bahia. Pesquisadora do INCT

de Inovação em Doenças Negligenciadas (CDTS/Fiocruz).

<sup>IV</sup>Clarice Alegre Petramale (clarice.petramale@saude.gov.br) é Médica e diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde.

<sup>V</sup>Rosimary Terezinha de Almeida (rosal@ufrj.br) é Ph.D. em Engenharia Biomédica pela Universidade de Linköping, Suécia, pós-doutorado no National Institute of Health Research - Horizon Scanning Centre da Universidade de Birmingham, Reino Unido e Professora Adjunta do Programa de Engenharia Biomédica do Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação e Pesquisa em Engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.



## Introdução

A avaliação de tecnologias de saúde (ATS) teve origem na década de 1970, nos Estados Unidos, a partir da preocupação com os benefícios, a segurança e as consequências econômicas geradas pela incorporação de tecnologias no campo sanitário.<sup>6,16,17</sup> A temática se difundiu pela Europa e outras regiões, com atuação abrangente, que visa o estudo sistemático das consequências, em curto e longo prazo, da utilização de tecnologias, individualmente, em grupos ou por áreas temáticas.<sup>14</sup>

Uma das etapas de um sistema de avaliação de tecnologias de saúde é a identificação de tecnologias novas (em fase de aprovação ou recém-aprovadas por agências reguladoras) e emergentes (em fase de desenvolvimento), que tem por finalidade fazer a monitoria de tecnologias com potencial impacto econômico na prática clínica e na organização dos serviços.<sup>5</sup> A essa etapa se denominou de Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) - *Horizon Scanning of New and Emerging Technologies*;<sup>4,6,12</sup> no entanto, mais recentemente, estas atividades passaram a ser denominadas de Alerta e Conhecimento Precoce - *Early Awareness and Alert*.<sup>15</sup>

As atividades de Alerta e Conhecimento Precoce têm função imprescindível na organização e planejamento das ações relacionadas ao processo de incorporação de

tecnologias em saúde, tendo em vista que utilizam instrumentos que permitem o acesso a informações úteis e em tempo hábil sobre tecnologias novas e emergentes, logo, tornam possível um processo de decisão planejado e ativo. De outro lado, esse método pode ainda ser usado para prever a obsolescência de tecnologias em uso.

Além disto, as informações geradas por um sistema de MHT podem permitir o alinhamento entre as políticas de saúde, ciência e tecnologia e desenvolvimento econômico e industrial, subsidiando e mobilizando gestores de outras esferas do complexo produtivo da saúde.<sup>6</sup>

## O desenvolvimento do MHT no mundo

A partir da década de 1980 começaram a ser desenvolvidos os Sistemas de MHT, inicialmente na Holanda, e posteriormente, na década de 1990, se difundiu nas agências de ATS de outros países, que começaram a desenvolver métodos para essa monitoria.<sup>6,7,8,16,18</sup>

Ainda na década de 1990 iniciaram-se as discussões sobre a importância de se desenvolver uma rede para colaboração e troca de experiências sobre a temática, que foi intensificada na conferência organizada pelo *Danish Hospital Institute*, em 1995, e contou com a participação de representantes da Dinamarca, Finlândia, França, Luxemburgo, Países Baixos, Suécia e Reino Unido.<sup>13</sup> Dessas discussões ocorreu o estabe-

lecimento, em 1999, da primeira rede internacional de MHT denominada *European Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan)*, composta inicialmente pelas agências dos países participantes da conferência do Danish Hospital Institute e uma agência do Canadá.<sup>13</sup> Em 2006, com o crescente interesse e participação de agências de outros continentes a rede passou a ser denominada EuroScan International Network.<sup>9</sup>

A *EuroScan* é uma rede de colaboração internacional formada por dezoito agências de ATS. Essa rede tem por propósito a troca de informações importantes sobre

tecnologias novas e emergentes, incluindo o desenvolvimento de métodos para a identificação e avaliação precoce dessas tecnologias.

Para destacar as atividades desenvolvidas na rede, são descritas na Tabela 1 informações de quinze agências, disponíveis na página eletrônica da *EuroScan*.<sup>9</sup> Estas informações referem-se à meta principal de cada agência, os tipos de tecnologias avaliadas por elas e seu endereço eletrônico para auxiliar em pesquisas futuras. Cada agência tem características próprias de acordo com suas intenções específicas e interesses, entretanto algumas características são

**Tabela 1** - Descrição de instituições participantes da EuroScan por principais propósitos, tipos de tecnologias avaliadas e endereço eletrônico.

Nome da Instituição	Propósitos	Tecnologias Avaliadas <sup>1</sup>	Endereço eletrônico
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)	Auxiliar as decisões sobre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobertura ou reembolso de serviços de saúde</li> <li>• Despesas financeiras correntes</li> <li>• Realização de pesquisa</li> </ul>	Todas exceto medicamentos	<a href="http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-estructura-directiva/fd-subdireccion-general-evaluacion-fomento-investigacion/fd-centros-unidades/agencia-evaluacion-tecnologias-sanitarias.shtml#">http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-estructura-directiva/fd-subdireccion-general-evaluacion-fomento-investigacion/fd-centros-unidades/agencia-evaluacion-tecnologias-sanitarias.shtml#</a>
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)	Auxiliar as decisões sobre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobertura ou reembolso de serviços de saúde</li> <li>• Realização de pesquisa</li> </ul>	Todas exceto programas e serviços de saúde	<a href="http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/aetsa/default.asp">http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/aetsa/default.asp</a>
Agenzia Nazionale per I Servizi Sanitari Regionali (Age.Na.S)	Auxiliar as decisões sobre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realização de pesquisa</li> <li>• Adoção de tecnologias novas e emergentes em saúde</li> </ul>	Todas exceto medicamentos	<a href="http://www.agenas.it/">http://www.agenas.it/</a>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Auxiliar as decisões sobre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobertura ou reembolso de serviços de saúde</li> <li>• Despesas financeiras correntes</li> <li>• Realização de pesquisa</li> </ul>	Todas exceto serviços de saúde	<a href="http://cadth.ca/">http://cadth.ca/</a>
Committee for Evaluation & Diffusion of Innovative Technologies (CEDIT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definir tópicos para ATS</li> <li>• Informar os decisores sobre grandes inovações e tendências para os próximos cinco anos</li> </ul>	Todas exceto medicamentos	<a href="http://cedit.aphp.fr/">http://cedit.aphp.fr/</a>
Finish Office for Health Technology Assessment (FinOHTA)	Auxiliar as decisões sobre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Despesas financeiras correntes</li> <li>• Realização de pesquisa</li> </ul>	Equipamentos, diagnósticos e procedimentos	<a href="http://finohta.stakes.fi/EN/index.htm">http://finohta.stakes.fi/EN/index.htm</a>
Health Advisory Committee on Technology (Health PACT)	Auxiliar as decisões sobre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobertura ou reembolso de serviços de saúde</li> <li>• Despesas financeiras correntes</li> <li>• Realização de pesquisa</li> <li>• Configuração de sistemas de monitoramento</li> <li>• Tecnologias emergentes</li> </ul>	Todas exceto medicamentos e procedimentos	<a href="http://www.health.qld.gov.au/healthpact/">http://www.health.qld.gov.au/healthpact/</a>
Medical Technology Policy Division, Ministry of Health, Israel	Auxiliar as decisões sobre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobertura ou reembolso de serviços de saúde</li> <li>• Realização de pesquisa</li> </ul>	Todas além de reabilitação e prevenção	<a href="http://www.health.gov.il/English/MinistryUnits/HealthDivision/MedicalTechnologies/MTPD/Pages/default.aspx">http://www.health.gov.il/English/MinistryUnits/HealthDivision/MedicalTechnologies/MTPD/Pages/default.aspx</a>
Italian Horizon Scanning Project (IHPS)	Auxiliar as decisões sobre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobertura ou reembolso de serviços de saúde</li> <li>• Despesas financeiras correntes</li> <li>• Realização de pesquisa</li> </ul>	Medicamentos e diagnósticos	<a href="http://horizon.cineca.it/">http://horizon.cineca.it/</a>

Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI – HTA)	Auxiliar as decisões sobre cobertura ou reembolso de serviços de saúde <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fornecer informação sobre eficácia de novos medicamentos oncológicos</li> </ul>	Medicamentos e diagnósticos	<a href="http://hta.lbg.ac.at/en/index.php">http://hta.lbg.ac.at/en/index.php</a>
National Institute for Health Research – Horizon Scanning Centre (NIHR-HSC)	Auxiliar as decisões sobre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobertura ou reembolso de serviços de saúde</li> <li>• Realização de pesquisa</li> <li>• Desenvolvimento de orientações/guias para o serviço de saúde</li> </ul>	Todas exceto serviços de saúde	<a href="http://www.hsc.nihr.ac.uk/">http://www.hsc.nihr.ac.uk/</a>
The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC)	Auxiliar as decisões sobre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobertura ou reembolso de serviços de saúde</li> <li>• A introdução de novas tecnologias no hospital</li> </ul>	Todas exceto serviços	<a href="http://www.kunnskapssenteret.no">http://www.kunnskapssenteret.no</a>
Basque Office for Health Technology Assessment (OSTEBA)	Auxiliar as decisões sobre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobertura ou reembolso de serviços de saúde</li> <li>• Despesas financeiras correntes</li> <li>• Realização de pesquisa</li> <li>• Sistemas de monitoramento</li> <li>• Retirada de tecnologia da lista de itens cobertos pelo sistema de saúde</li> </ul>	Todas	<a href="http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkoste01/en/">http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkoste01/en/</a>
Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	Auxiliar as decisões sobre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobertura ou reembolso de serviços de saúde</li> <li>• Despesas financeiras correntes</li> </ul>	Todas exceto programas e serviços de saúde	<a href="http://www.sbu.se/en/Home/">http://www.sbu.se/en/Home/</a>
Swiss Federal Office of Public Health (SFOPH)	Auxiliar as decisões sobre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobertura ou reembolso de serviços de saúde</li> <li>• Realização de pesquisa</li> </ul>	Todas sendo incluídas somente vacinas na classe de medicamentos	<a href="http://www.bag.admin.ch/index.html?lang=en">http://www.bag.admin.ch/index.html?lang=en</a>

<sup>1</sup>Tipos de tecnologias consideradas: medicamentos, equipamentos, diagnósticos, procedimentos, programas e serviços de saúde.

Fonte: EuroScan, 2012

semelhantes, por exemplo, a principal fonte financiadora e principal cliente, que na maioria das agências é o sistema de saúde do país.

O principal propósito das agências é o fornecimento de informações sobre tecnologias novas e emergentes em saúde que possam ter significativa repercussão no sistema de saúde, auxiliando deste modo a tomada de decisão quanto à saúde. Entre os propósitos das agências podem ser destacados o auxílio às decisões sobre cobertura ou reembolso de serviços de saúde (80%), sobre a realização de pesquisa (73%) e sobre despesas financeiras (47%).

As tecnologias avaliadas pelos membros da *EuroScan* incluem medicamentos, equipamentos, diagnósticos, procedimentos, programas e serviços de saúde. Entre as quinze agências, 67% avaliam medicamentos, sendo que uma delas avalia somente fármacos antineoplásicos.

As tecnologias avaliadas em maior número pelos membros da *EuroScan* são os diagnósticos (93%), os equipamentos (87%) e os procedimentos (80%). Em

seguida destacam-se os programas que existem nas avaliações de 67% das agências e os serviços de saúde em 47% das agências.

### A proposta brasileira de MHT

No Brasil, a temática ganhou espaço de discussão, inicialmente, no âmbito da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). Criada em 2008, a Rede é composta por órgãos e entidades do Ministério da Saúde, instituições de ensino e pesquisa, Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde em hospitais de ensino (NATS) e instituições gestoras. A Rede conta desde seu início com o Grupo de Trabalho de Monitoramento do Horizonte Tecnológico (GT-MHT), que tem como uma das finalidades a identificação de redes e grupos com atividades de MHT, assim como a identificação e definição dos métodos a ser utilizados por estes, à semelhança de diversas agências no mundo.<sup>10,11</sup>

Recentemente, o processo de incorporação de tecnologias no sistema de saúde brasileiro passou por mudan-

ças significativas. Entre os marcos legais de destaque dessas mudanças estão: 1- a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011,<sup>1</sup> que alterou a Lei nº 8080/1990 quanto à assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde; 2- o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011<sup>2</sup> que regula a composição e as atribuições da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC); 3- o Decreto nº 7.797 de 30 de agosto de 2012<sup>3</sup> que cria o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DEGITS).

As mudanças no processo de incorporação trouxeram novas atribuições e responsabilidades aos agentes participantes desse processo, entre eles a CONITEC, que possui a atribuição de assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a elaboração ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.<sup>2</sup>

Para assessorar o Ministério da Saúde a CONITEC conta com estrutura de funcionamento composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria Executiva. O Plenário é responsável pela emissão de pareceres conclusivos para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica das tecnologias. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, ANS, CNS, CONASS, CONASEMS e CFM. A Secretaria Executiva faz o apoio administrativo e a coordenação das atividades da CONITEC.<sup>2</sup> Cabe à Secretaria Executiva elaborar os pareceres técnicos dos processos de solicitação de incorporação, com base em provas, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além de considerar a avaliação econômica comparada de benefícios e de custos em relação às tecnologias existentes.

Com a nova estrutura de regimento do Ministério da Saúde<sup>3</sup> foi criado o DEGITS, que possui entre outras atribuições, aquelas que estão relacionadas ao apoio técnico à CONITEC, inerentes à Secretaria Executiva, como: acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da CONITEC; realizar a análise técnica dos processos submetidos à CONITEC; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em eficácia, segurança e custo-efetividade. É também atribuição desse Departamento reorganizar o processo de gestão

da incorporação de tecnologias no SUS. Dessa forma, o monitoramento do horizonte tecnológico é uma das suas atividades, sendo atribuída ao Departamento a coordenação das ações de acompanhamento de tecnologias novas e emergentes no setor saúde visando a antecipação de demandas por tecnologias a serem incorporadas e a indução da inovação tecnológica.

Assim, com a criação do DEGITS ocorre legitimidade para a coordenação do sistema de MHT no âmbito do SUS. Esta definição reorganiza as atribuições e responsabilidades sobre a temática, compreendendo que para a criação de um Sistema de MHT será necessária a integração e parceria com outras instituições, órgãos, agências e redes, entre elas a REBRATS e a *EuroScan*.

Com o surgimento de novos agentes, atribuições e responsabilidades também aparecem novos desafios, entre eles o acesso a informações para subsidiar o sistema de monitoramento do horizonte tecnológico, muitas vezes adstritas à indústria, que normalmente não tem interesse em divulgá-las por questões de mercado, e às agências reguladoras, pois também é difícil obter informações pelo caráter de confidência de algumas delas.

Outro desafio que se apresenta é a instrução de agentes envolvidos no processo de MHT, seja da equipe técnica para elaboração dos alertas e comunicados, como dos gestores e agentes de decisão para a utilização desta informação.

### Conclusão

O monitoramento de tecnologias novas e emergentes é indispensável para a antecipação das demandas com possibilidade para incorporação no sistema de saúde. No atual contexto de reorganização do processo de incorporação de tecnologias no SUS isso é muito oportuno, tendo em vista que a forma como o processo de incorporação será conduzido repercutirá na pauta de incorporação de tecnologias e de desenvolvimento tecnológico.

O processo de acompanhamento de tecnologias novas e emergentes antecipará para o gestor as tecnologias prioritárias para o sistema de saúde, o que permitirá um planejamento da pauta de incorporação, assim como a direção das pesquisas e avaliações de tecnologia de saúde, tornando racional o tempo e os recursos para investimento em pesquisa. Além disto, o planejamento da pauta de incorporação resultará em melhor destinação dos recursos do sistema de saúde.

A definição das tecnologias prioritárias para o SUS também é fator determinante no investimento em inovação e desenvolvimento tecnológico. O MHT pode propiciar o mapeamento de inovações relevantes para, por exemplo, identificar tecnologias que possam ser transferidas para empresas brasileiras, tornando exequível a produção interna, e até mesmo apontar rotas tecnológicas, orientando os investimentos em pesquisa e desenvolvimento de tecnologias que atendam as demandas de saúde pública do país.

Diante dos desafios aqui apresentados, pode-se concluir que para a execução de um sistema de MHT é preciso buscar meios de articulação com os detentores das informações disponíveis localmente, como as agências reguladoras e a indústria, assim como com outras instituições e redes de MHT, sendo ainda indispensável a formação de uma equipe técnica capaz de elaborar documentos em linguagem clara e em tempo hábil.

## Referências

1. Brasil. Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS [lei na internet]. Diário Oficial União. 29 abr 2011:1. [acesso em 11 mar 2013]. 2011c. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm)
2. Brasil. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências [decreto na internet]. Diário Oficial União. 22 dez 2011:3. [acesso em 11 mar 2013]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm).
3. Brasil. Decreto nº 7.797 de 30 de agosto de 2012. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde [decreto na internet]. Diário Oficial União. 31 ago 2012:7. [acesso em 11 mar 2013]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2012/Decreto/D7797.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2012/Decreto/D7797.htm).
4. Carlsson P, Hultin H, Törnwall J. The early experiences of a national system for the identification and assessment of emerging health care technologies in Sweden. *Int J Technol Assess Health Care*. 1998;14(4):687-94.
5. Carlsson P, Jorgensen T. Scanning the horizon for emerging health technologies: conclusions from a European Workshop. *Int J Technol Assess Health Care*. 1998;14(4):695-704.
6. Douw K, Vondeling H, Eskildsen D, Simpson S. Use of the Internet in scanning the horizon for new and emerging health technologies: a survey of agencies involved in horizon scanning. *J Med Internet Res* [periódico na internet]. 2003 [acesso em 11 mar 2013];5(1):e6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1550552>
7. Douw K, Vondeling H. Selection of new health technologies for assessment aimed at informing decision making: a survey among horizon scanning systems. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006;22(2):177-83.
8. Douw K, Vondeling H. Selecting new health technologies

- for evaluation: can clinical experts predict which new anticancer drugs will impact Danish health care? *Soc Sci Med.* 2007;64(2):283-6.
9. EuroScan Member List. EuroScan [periódico na internet]. 2012 [acesso em 28 nov 2012];13. Disponível em : <http://euroscan.org.uk/technologies/member/all>
  10. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.915/GM, de 12 de dezembro de 2011. Institui a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) [portaria na internet]. Brasília (DF);2011a. [acesso em 11 mar 2013]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2915\\_12\\_12\\_2011.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2915_12_12_2011.html)
  11. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Monitoramento do horizonte tecnológico em saúde no âmbito da Rebrats: proposta preliminar [monografia na internet]. Brasília (DF); 2011b. [acesso em 11 mar 2013]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/monitoramento\\_horizonte\\_tecnologico.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/monitoramento_horizonte_tecnologico.pdf)
  12. Packer C, Fidan D. DEC methods for appraising new drugs. Horizon scanning is important for emerging health technologies. *BMJ.* 1999;319(7215):1006.
  13. Packer C, Simpson S. European Information Network on New and Changing Health Technologies. EuroScan: Status Report. EuroScan [periódico na internet]. 2005 [acesso em 11 mar 2013]. Disponível em: <https://euroscan.org.uk/mmlib/includes/sendfile.php?id=44>
  14. Panerai RB, Mohr JP. Applying technology assessment health care. In: Panerai RB; Mohr JB, organizadores. *Health Technology Assessment Methodologies for Developing Countries.* Washington (DC): Pan American Health Organization; 1989. p.9-23.
  15. Simpson S, Hiller J, Gutierrez-Ibarluzea I, Kearney B, Norderhaug I, Fay AF, et al. A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies, 2009. EuroScan [periódico na internet] 2012. [acesso em 19 dez 2012]. Disponível em: <http://euroscan.org.uk/mmlib/includes/sendfile.php?id=24>
  16. Storz P, Kolpatzik K, Perleth M, Klein S, Häussler B. Future relevance of genetic testing: a systematic horizon scanning analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2007;23(4):495-504.
  17. Suntharalingam G, Cousins J, Gattas D, Chapman M. Scanning the horizon: emerging hospital-wide technologies and their impact on critical care - commentary. *Crit Care* [periódico na internet]. 2005 [acesso em 11 mar 2013];9(1):12-5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1065120>
  18. Wild C, Langer T. Emerging health technologies: informing and supporting health policy early. *Health Policy.* 2008;87(2):160-71.



# Abatacepte para pacientes com artrite reumatoide refratária ao tratamento com fármacos modificadores do curso da doença

## Abatacept for patients with rheumatoid arthritis refractory to treatment with drugs modifying the disease course

Tereza Setsuko Toma<sup>I</sup> Eduardo Fonseca de Almeida<sup>II</sup>  
Eliane de Araújo Cintra<sup>III</sup> Andréia de Fátima Nascimento<sup>IV</sup>

### Resumo

A artrite reumatoide (AR) é doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva, que acomete membrana sinovial, articulações, ossos e cartilagens. Controlar dor e rigidez, reduzir perda da função e incapacidade articular e melhorar qualidade de vida são os propósitos no manejo da AR. Anti-inflamatórios não esteroides e analgésicos são usados no alívio dos sintomas. Medicamentos denominados drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) biológicas ou não biológicas são utilizados para reduzir dano articular. As DMCD biológicas suprimem o sistema imunológico e a resposta inflamatória. Abatacepte é fármaco biológico imunomodulador seletivo da co-estimulação, inibindo linfócitos T. O objeto deste artigo é discutir provas científicas sobre efetividade e segurança do abatacepte no tratamento da AR refratária ao uso de DMCD não biológicas. Realizou-se busca de documentos nas bases PubMed, EMBASE, TRIP DATABASE, Google Acadêmico, SciELO e LILACS, de 2009 a 2012. De 360 estudos identificados, 19 foram selecionados. Conclui-se que abatacepte é indicado para pacientes com AR grave que não respondem a pelo menos dois esquemas com DMCD não biológicas, sendo opção quando não há resposta a tratamento com biológicos anticitocinas do grupo dos anti-TNF.

**Palavras-chave:** Abatacepte, Drogas Biológicas, Artrite Reumatoide

### Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory, chronic and progressive disease which affects the synovial membrane, joints, bones and cartilage. The goals of management of RA are control pain and stiffness, reduce loss of function and joint failure, improve quality of life. Anti-inflammatory drugs and analgesics are used for relief of symptoms. Medicines called disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) biological or nonbiological are used to reduce joint damage. The biological DMARD suppress the immune system and inflammatory response. Abatacept is a selective immunomodulating biological drug which inhibits T lymphocytes. The aim of this article is to discuss scientific evidence on effectiveness and safety of abatacept in the treatment of RA refractory to the use of biological and DMARD. Documents were searched on the literature databases PubMed, EMBASE, TRIP DATABASE, Google Scholar, SciELO and LILACS, from 2009 to 2012. It has identified 360 studies and 19 of them selected. Abatacept is recommended for patients with severe RA who do not respond to at least two regimens with no biological drugs. It is an option for the refractory cases of treatment with anti-cytokine biological anti-TNF.

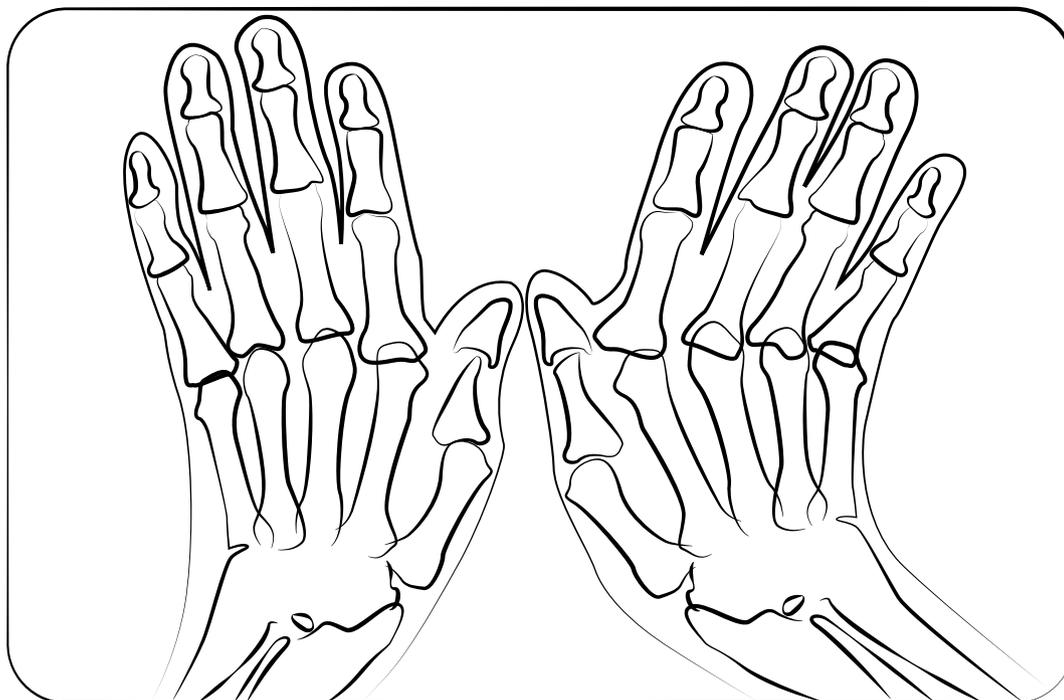
**Keywords:** Abatacept, Biological Drugs, Rheumatoid Arthritis

<sup>I</sup>Tereza Setsuko Toma (ttoma@isaude.sp.gov.br) é Médica, pesquisadora e Diretor Técnico de Saúde I do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo-SP.

<sup>II</sup>Eduardo Fonseca de Almeida (edufons@gmail.com) é Administrador, graduado e mestre pela Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade da Universidade de São Paulo – FEA/USP.

<sup>III</sup>Eliane de Araújo Cintra (licintra1@hotmail.com) é Enfermeira, Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas. Professora Doutora em Ciências Médicas pela UNICAMP.

<sup>IV</sup>Andréia de Fátima Nascimento (andreiafn@yahoo.com.br) é Médica e professora do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.



### Introdução

**A**rtrite reumatoide (AR) é doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva que acomete a membrana sinovial das articulações, podendo levar à destruição de cartilagens e ossos. As características mais comuns são o acometimento de várias articulações, artrite em mãos e punhos, artrite simétrica e cumulativa e rigidez matinal. Este quadro pode ser precedido ou acompanhado de sintomas gerais como fadiga, febre e perda de peso. A gravidade da doença, seu curso clínico e as respostas individuais ao tratamento tem grande variedade. A progressão da doença pode ser inexorável ou caracterizada por remissões parcial ou total a intervalos que não podem ser previstos quanto ao tempo e duração. Embora as manifestações articulares sejam as que melhor caracterizam a AR, podem ocorrer manifestações em outros órgãos, incluindo quadros cutâneos, oculares, pleuropulmonares, cardíacos, hematológicos, neurológicos e osteometabólicos.<sup>4,10</sup>

As características clínicas e demográficas da AR diferem de acordo com a população acometida. Estima-se que a AR atinja de 0,5% a 1,0% da população mundial, sendo três vezes mais frequente em mulheres do que homens e com picos de aparecimento entre as idades de 40 anos e 70 anos.<sup>4</sup> Há poucos estudos sobre AR na população brasileira. Estudo multicêntrico realizado em

1993, nas macrorregiões do país, indicou prevalência de artrite reumatoide do adulto entre 0,2% e 1,0%, o que corresponderia, à época, até 1.300.000 pessoas acometidas pela doença.<sup>5,10</sup>

A causa específica da AR ainda não foi identificada. A influência genética é estimada entre 50% e 60%. Agentes infectantes são suspeitos de causá-la, mas não foi mostrada relação consistente com um deles. Hormônios sexuais têm sido cogitados por causa de maior prevalência de AR em mulheres e tendência da doença melhorar na gravidez. Uma ligação causal com fatores de modo de vida tais como ocupação, dieta, ou tabagismo também não foi comprovada.<sup>4</sup>

A artrite reumatoide é diagnosticada por identificação de anormalidades clínicas, de laboratório e radiográficas. Nenhum teste isoladamente confirma o diagnóstico. Diversas doenças podem cursar com quadro de artrite, sendo necessário fazer diagnóstico de diferença com a AR. As manifestações articulares podem reverter na fase inicial, por isso o diagnóstico precoce é desejável. No entanto, o diagnóstico nesta fase pode ser difícil, uma vez que as alterações sorológicas e radiográficas costumam não ocorrer. Entre os exames de análises clínicas utilizados incluem-se medidas da velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, fator reumatoide, anticorpos antiproteínas e peptídeos citrulinados, anticorpos

antipeptídeos e citrulinados cíclicos, além de marcadores genéticos. Entre os métodos de imagem, a radiografia convencional é a mais utilizada na avaliação do dano das articulações acometidas pela doença. A ultrassonografia musculoesquelética e a ressonância magnética de imagem são apontadas como instrumentos mais sensíveis para a identificação precoce e monitoria da atividade inflamatória e de sinais de destruição articular.<sup>4,10</sup>

A principal meta no manejo da AR inicial é conseguir sua remissão. Muitos pacientes na fase inicial da doença podem alcançá-la e o tratamento então é suspenso em uma proporção deles sem recidiva. No entanto, 57% dos pacientes com AR inicial não têm remissão, cerca de um terço não respondem adequadamente ao tratamento e de 31% a 54% deles apresentam lesões articulares progressivas. Controlar os sintomas de dor e rigidez nas articulações, reduzir a perda da função, melhorar a qualidade de vida e diminuir o risco de incapacidade associada às lesões articulares são as principais metas no manejo da AR em todas as fases. Estas metas não são cumpridas apenas com a terapia farmacológica; os pacientes muitas vezes necessitam de aconselhamento e apoio de uma equipe multidisciplinar.<sup>4</sup>

Anti-inflamatórios não esteroides e analgésicos são comumente usados para alívio dos sintomas da AR. Estes fármacos não modificam o processo da doença e recomenda-se diminuir o uso por causa de sua toxicidade em potência. Os corticosteroides são amplamente utilizados para o controle de curto prazo, enquanto se esperam os efeitos de drogas modificadoras do curso da doença (DMCD).<sup>4</sup>

Um conjunto de medicamentos é agrupado sob a denominação DMCD. São medicamentos com potência para reduzir ou prevenir dano articular, podendo ser divididos em DMCD biológicas e não biológicas.

As DMCD não biológicas, tais como o metotrexato, leflunomida, hidroxiquina e sulfasalazina mostraram reduzir a atividade da doença, retardar sua progressão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Estes fármacos são recomendados para todo paciente com definição diagnóstica de artrite reumatoide. No entanto, uma proporção significativa de pacientes com AR é incapaz de tolerar esses princípios ativos por longos períodos de tempo ou experimentam apenas benefícios parciais. A relação benefício-toxicidade faz com que o metotrexato

seja o fármaco de escolha para o tratamento inicial na maioria dos pacientes com AR. Não havendo resposta clínica com doses máximas toleradas de metotrexato ou, quando há efeitos adversos, recomenda-se a troca ou, preferentemente, o uso de combinações de DMCD.<sup>2,7</sup>

As DMCD biológicas foram desenvolvidas nos últimos dez anos. Este grupo de fármacos suprime o sistema imune, reduzindo o quadro inflamatório. Apesar de a supressão do sistema imune tornar um pouco mais difícil o combate a infecções, também ajuda a controlar um sistema hiperativo. Esses fármacos imitam substâncias que ocorrem no sistema imune durante reação inflamatória e são capazes de atuar especificamente em partes desse sistema, reduzindo a inflamação e, como consequência, os sintomas da artrite reumatoide.<sup>6</sup>

O abatacepte é novo fármaco biológico da empresa Bristol-Myers Squibb, aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), dos EUA, em dezembro de 2005, sob o nome comercial de Orencia, para uso em pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave que não responderam adequadamente à DMCD oral (como o metotrexato) ou aos antagonistas do TNF-alfa<sup>v</sup>. Abatacepte é uma proteína de fusão, um modulador seletivo da coestimulação, que inibe a ativação de linfócitos T, processo que ocorre no início da reação inflamatória. Desta forma, impede a cadeia de eventos que leva à inflamação das articulações, prevenindo a dor e o dano articular. Ele é administrado por via intravenosa durante aproximadamente 30 minutos e, subsequente a primeira dose, são aplicadas doses adicionais em duas e quatro semanas e depois a cada quatro semanas.<sup>4</sup> No Brasil, o produto foi registrado pela ANVISA apenas em 2010<sup>vi</sup>.

O uso de produtos biológicos é limitado pelo alto custo, forma de administração e incerteza sobre eventos adversos. Verificou-se que em curto prazo (ensaios clínicos com duração mediana de seis meses) a utilização global de produtos biológicos esteve relacionada com risco significativamente maior de eventos adversos, interrupção do tratamento por eventos adversos e reativação de tuberculose.<sup>14</sup>

Os ensaios clínicos para avaliar a eficácia de tratamentos para AR costumam utilizar como parâmetros de avaliação da resposta terapêutica os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology* - ACR), o Escore de Atividade da Doença

<sup>v</sup> Acesso em 15/12/2011. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>

<sup>vi</sup> Acesso em 15/12/2011. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/banco\\_med.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/banco_med.htm)

(Disease Activity Score - DAS), o Questionário de Avaliação da Saúde (*Health Assessment Questionnaire* - HAQ) e avaliações radiográficas, entre outros. O ACR tem como fundamento a melhoria na contagem do número de articulações dolorosas e inchadas (examinando-se articulações definidas) e pelo menos três outros itens: avaliação de um observador sobre a atividade geral da doença; avaliação do paciente sobre a atividade da doença em geral; avaliação específica do paciente sobre a dor; uma pontuação de deficiência física e melhoria nos exames de sangue na fase aguda. As respostas são definidas como ACR20, ACR50 ou ACR70, e os números se referem ao percentual de melhoria dessas mensurações clínicas. Esses parâmetros são bons para a classificação de pacientes com AR estabelecida, porém não funcionam adequadamente para identificar casos iniciais da doença. Por isso, em 2010, o Colégio Americano de Reumatologia e a Liga Europeia contra o Reumatismo (*European League Against Rheumatism* - EULAR) propuseram novos critérios que podem ser aplicados a qualquer tipo de paciente (ACR/EULAR).

A escala DAS mede a atividade da doença e calcula-se usando fórmula que inclui a contagem de articulações dolorosas e inchadas, avaliação pelo paciente de sua saúde geral (em uma escala de 0 a 100) e avaliação da fase aguda em exames de sangue (como o PCR). O HAQ é uma família de questionários utilizados para avaliar a capacidade funcional do paciente. A versão mais usada é o HAQ modificado (MHAQ), composto por oito itens como a capacidade de se vestir, deitar e levantar da cama, segurar um copo, caminhar ao ar livre e se lavar. Os resultados radiográficos são aceitos por muitos como o desfecho mais importante na AR. No entanto, a variedade de inflamação das articulações tem repercussão maior e rápida percepção sobre a deficiência nas funções em comparação com o efeito lento e cumulativo de danos registrados por radiografia.<sup>4</sup>

## Objeto

O objeto deste artigo é discutir as provas científicas sobre efetividade e segurança do abatacepte no

tratamento da artrite reumatoide refratária ao uso de drogas modificadoras do curso da doença.

## Método

Realizou-se um parecer técnico-científico (PTC) sobre o abatacepte para atender a demanda da SES-SP.<sup>1</sup> O PTC foi elaborado durante o Curso de ATS do Projeto de Desenvolvimento Institucional do Sistema de Saúde (PROAD) do Departamento de Ciência e Tecnologia em parceria com o Hospital Alemão Oswaldo Cruz e o Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria da Argentina, utilizando como base as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde.<sup>8</sup> Inicialmente, realizou-se pesquisa exploratória para levantamento de revisões sistemáticas. A data de busca (e não de edição) dessas revisões serviu como ponto de partida. Verificou-se que as principais revisões sistemáticas foram divulgadas entre 2010 e 2011, mas suas buscas e seleções de ensaios clínicos foram efetivadas em 2009. Por isso, foram levantados documentos de ATS, revisões sistemáticas, protocolos, políticas de cobertura e consensos editados até 15 de novembro de 2011 e ensaios clínicos randomizados a partir de agosto 2009.

A busca encontrou a seguinte quantidade, segundo fontes: 110 documentos PubMed<sup>vii</sup>, 59 EMBASE<sup>viii</sup>, 59 TRIP DATABASE<sup>ix</sup>, 38 Google Acadêmico<sup>x</sup>, 90 SciELO<sup>xi</sup> e quatro LILACS<sup>xii</sup>. Os critérios para inclusão foram: revisões sistemáticas, relatórios de avaliações de tecnologias de saúde, ensaios clínicos randomizados, protocolos e diretrizes nos idiomas inglês, português ou espanhol, tendo como população os pacientes adultos com artrite reumatoide e sem resposta a tratamentos anteriores com DMCD e como desfechos a remissão ou melhora do quadro, melhora na qualidade de vida e ocorrência de eventos adversos. Os critérios de exclusão foram: artrite reumatoide juvenil e pacientes virgens de tratamento com DMCD não biológicas. Subsequente a esse processo foram selecionados 19 dos 360 estudos identificados para análise, sendo um amplo estudo de ATS, cinco revisões sistemáticas, três extensões de ensaios clínicos

<sup>vii</sup> BUSCA GERAL: ((“arthritis, rheumatoid”[MeSH Terms] OR (“arthritis”[All Fields] AND “rheumatoid”[All Fields]) OR “rheumatoid arthritis”[All Fields] OR (“rheumatoid”[All Fields] AND “arthritis”[All Fields])) AND (“abatacept”[Supplementary Concept] OR “abatacept”[All Fields]) AND (“humans”[MeSH Terms] AND “2008/11/20”[PDat] : “2011/11/19”[PDat]); BUSCA ESPECIALIZADA: Therapy/Broad[filter] AND ((“arthritis, rheumatoid”[MeSH Terms] OR (“arthritis”[All Fields] AND “rheumatoid”[All Fields]) OR “rheumatoid arthritis”[All Fields] OR (“rheumatoid”[All Fields] AND “arthritis”[All Fields])) AND (“abatacept”[Supplementary Concept] OR

“abatacept”[All Fields])) AND (“2008/11/20”[PDat] : “2011/11/19”[PDat])  
<sup>viii</sup> ‘abatacept’/exp/mj AND rheumatoid AND ‘arthritis’/exp/mj AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2012]/py AND ‘rheumatoid arthritis’/de AND (‘Article’/it OR ‘Article in Press’/it OR ‘Review’/it)  
<sup>ix</sup> (abatacept rheumatoid arthritis) (not title:juvenile) from:2010  
<sup>x</sup> Tudo no título: abatacept “rheumatoid arthritis” (definindo na busca avançada: “publicado a partir de 2010”)  
<sup>xi</sup> rheumatoid arthritis  
<sup>xii</sup> abatacept AND rheumatoid AND arthritis

randomizados controlados, uma revisão sistemática sobre avaliação econômica, seis protocolos ou políticas de cobertura e três consensos de associações médicas, os quais foram utilizados para a elaboração do PTC.<sup>1</sup>

## Resultados

Em julho de 2012, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) elaborou recomendação sobre todos os medicamentos biológicos para tratamento de AR registrados no país, em resposta às demandas para incorporação deles no SUS.<sup>9</sup>

Neste artigo foram considerados os resultados de amplo estudo de ATS,<sup>4</sup> as cinco revisões sistemáticas<sup>3,6,11,12,13</sup> utilizados no PTC<sup>1</sup> e acrescentados os dados do documento da CONITEC.<sup>9</sup>

A ATS do *National Institute for Health Research* do Reino Unido<sup>4</sup> fez revisão sistemática de estudos primários com as bases de dados de Biblioteca Cochrane, MEDLINE e EMBASE até julho de 2009. Trinta e cinco estudos foram incluídos: cinco ensaios clínicos randomizados controlados, um estudo comparado, um estudo controlado e 28 estudos sem controle. Um ensaio clínico randomizado demonstrou a eficácia do abatacepte. Aos seis meses, de modo significativo, mais pacientes tratados com abatacepte alcançaram os critérios ACR20, ACR50 e ACR70 em comparação com aqueles tratados com placebo. Diferenças significantes entre os grupos em favor do abatacepte foram observadas em seis meses para a mudança na média em relação ao valor inicial no escore DAS28 e mudança na média do valor inicial do HAQ.

A revisão de revisões sistemáticas Cochrane realizada por Singh et al<sup>13</sup> incluiu todas as revisões sistemáticas completas e revistas da Biblioteca Cochrane sobre DMCD biológicas para artrite reumatoide, avaliadas até 30 de maio de 2009. De 54 estudos identificados, foram selecionados seis revisões Cochrane. Com relação ao abatacepte, havia sete estudos nessas revisões. Os resultados em termos de odds ratio (OR) de ACR70 para cada DMCD biológica foram as seguintes: abatacepte 4,00 (IC 95% 2,21-7,21); adalimumabe 3,98 (IC 95% 2,48-6,40); anacinra 1,63 (IC 95% 0,72-3,65); etanercepte 4,05 (IC 95% 2,07-7,93); infliximabe 3,23 (IC 95% 1,42-7,37); e rituximabe 5,30 (IC 95% 2,35-11,92). Os resultados em

termos de NNTB<sup>xiii</sup> foram de cinco pacientes necessários para obter benefício de um caso para o abatacepte, quatro para adalimumabe, três para etanercepte, cinco para infliximabe e quatro para rituximabe.

A revisão sistemática de Kristensen et al<sup>3</sup> foi feita a partir de busca de dados no MEDLINE, EMBASE, Web of Science e Registro Cochrane de Ensaios Clínicos Controlados até 1 de novembro de 2009. A busca inicial identificou 114 artigos em potência relevantes, mas apenas um estudo tinha critérios de inclusão quanto ao abatacepte. Em geral, todos os cinco fármacos mostraram eficácia clínica símile e estatisticamente significativa quando comparados a placebo. Em termos de NNTB, os resultados foram: quatro pacientes necessários para abatacepte, quatro para certolizumabe, cinco para golimumabe-50, seis para golimumabe-100, cinco para rituximabe-0.5, cinco para rituximabe-1.0, cinco para tocilizumabe-4 e quatro para tocilizumabe-8.

A revisão sistemática realizada por Maxwell e Singh<sup>6</sup> trabalhou com dados do Cadastro Central Cochrane de Ensaios Controlados (CENTRAL, The Cochrane Library 2007, Issue 1), MEDLINE (desde 1966), EMBASE (desde 1980), ACP Journal Club (desde 2000), e Previews Biosis (desde 1990), no período de março de 2007 a dezembro de 2008. Sete ensaios clínicos com 2.908 pacientes foram incluídos. Comparado a placebo, os pacientes do grupo abatacepte apresentaram 2,2 vezes mais chances de conseguir uma resposta ACR50 em um ano: risco relativo (RR) de 2,21 (IC 95% 1,73 a 2,82) com uma diferença de risco absoluto de 21% (IC 95% 16-27). O NNTB para atingir uma resposta ACR50 foi de 5 pacientes (IC 95% 4-7).

A revisão sistemática com meta-análise de Salliot et al<sup>12</sup> incluiu estudos divulgados até outubro de 2009, segundo as bases de dados MEDLINE, Cochrane Central e EMBASE. A pesquisa incluiu também busca de resumos de recentes reuniões científicas (ACR e EULAR de 2007 a 2009), além de contato com a indústria farmacêutica quando necessário. No total foram incluídos na análise 17 estudos editados e um resumo. Para os pacientes com resposta inadequada ao metotrexato, a comparação indireta de todos os anti-TNF versus abatacepte sugere que os anti-TNF são mais eficazes com relação a atingir os critérios ACR50 (OR 1,81; IC 95% 1,23-2,65).

<sup>xiii</sup> NNTB é o número necessário de pacientes que precisam ser tratados para que seja obtido um resultado positivo.

A revisão sistemática de Nam et al<sup>11</sup> incluiu dados do MEDLINE, EMBASE e Cochrane para vários agentes biológicos, de 1962 a fevereiro de 2009, além de resumos de conferências do Colégio Americano de Reumatologia e EULAR em 2007-2008. De 11.458 artigos, 87 deles e 40 resumos preencheram os critérios de inclusão. Os resultados para alcançar o ACR20 aos seis meses de tratamento indicaram que o abatacepte mais metotrexato é mais eficaz que apenas metotrexato, apresentando um RR de 1,68 (IC 95% 1,47-1,90), no subgrupo de pacientes com resposta incompleta ao metotrexato. Resultados semelhantes foram apresentados por outros fármacos biológicos, com exceção de anacinra que mostrou ser a menos eficaz entre biológicos. O abatacepte também apresentou maior eficácia que o placebo em pacientes com resposta incompleta aos TNF, com um RR de 2,56 (IC 95% 1,77-3,69).

O documento de recomendação da CONITEC<sup>9</sup> avaliou os oito produtos biológicos registrados no país para tratamento da AR. Infiximabe, adalimumabe e etanercepte já estavam disponíveis no SUS. Como não há ensaios clínicos divulgados que comparem diretamente todos os oito fármacos biológicos, realizou-se busca nas bases MEDLINE (via PubMed), The Cochrane Library (via Bireme), EMBASE e Biblioteca Virtual em Saúde, com a intenção de encontrar revisões sistemáticas de estudos de comparação indireta entre eles. Desta forma, três estudos foram incluídos, dois a respeito da eficácia e um sobre segurança. A Comissão recomendou a incorporação de golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe, bem como a manutenção de infiximabe, adalimumabe e etanercepte, uma vez que as provas disponíveis mostram que possuem eficácia semelhante para o tratamento da AR, com diferenças em seus perfis de segurança.

### Conclusão

Considerando a decisão para incorporação do abatacepte na linha de tratamento da artrite reumatoide no SUS, cite-se as seguintes recomendações do documento da CONITEC com relação aos novos fármacos biológicos:<sup>9</sup>

- Estes fármacos são indicados para os pacientes com AR moderada a grave, que não respondem a pelo menos dois esquemas com DMCD sintéticas.
- Eles são administrados por via intravenosa ou subcutânea e não podem ser combinados entre si sob nenhuma hipótese. O fármaco biológico deve ser pres-

crito sempre com uma DMCD não biológica, preferentemente o metotrexato.

- Recomenda-se pela experiência mundial que se inicie o tratamento pelos fármacos biológicos anticitocinas do grupo dos anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infiximabe, etanercepte ou adalimumabe). A escolha entre eles no momento da prescrição deve ser feita considerando seus diferentes perfis de toxicidade, possíveis eventos adversos e menor custo de tratamento por paciente.

- Na falha terapêutica ou contra-indicação dos anti-TNF, recomenda-se a utilização de rituximabe, tocilizumabe ou abatacepte, levando em conta a segurança e o menor custo de tratamento.

Curso de Avaliação de Tecnologias em Saúde [monografia na internet]. São Paulo; 2012. [acesso em 24 nov 2012]. Disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/nucleos/nucleo-de-analise-e-projetos-de-avaliacao-de-tecnologias-de-saude/ptc\\_abatacept\\_f--evereiro2012.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/nucleos/nucleo-de-analise-e-projetos-de-avaliacao-de-tecnologias-de-saude/ptc_abatacept_f--evereiro2012.pdf)

2. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM, et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* [periódico na internet]. 2007 [acesso em 4 jun 2011];47(3):151-9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v47n3/03.pdf>
3. Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, Geborek P, Blieddal H, Saxne T, et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(1):1-7.
4. Malotki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 15 nov 2011];15(14):1-278. Disponível em: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1514.pdf>
5. Marques Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM, et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol*. 1993;33(5):169-73.
6. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. The Cochrane Library [base de dados na internet], Issue 09, Art. No. CD007277. DOI: 10.1002/14651858.CD007277.pub4, 2011. [acesso em 15 nov 2011]. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=abatacept&lang=pt>
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE nº 66 de 06 de novembro de 2006. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide [portaria na internet]. Brasília (DF); 2006. [acesso em 15 nov 2011]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/.../pcdt\\_artrite\\_reumatoide\\_2006.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/.../pcdt_artrite_reumatoide_2006.pdf)
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [monografia na internet]. 3.ed. rev.atual. Brasília (DF); 2011. 80 p. (Série A. Normas e manuais técnicos). [acesso em 23 jan 2012]. Disponível

## Referências

1. Almeida EF, Cintra EA, Toma TS. Abatacepte para pacientes com artrite reumatoide refratária ao tratamento com drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) não biológicas. Parecer Técnico-Científico elaborado para o

em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DiretrizesPTC.pdf>

9. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Medicamentos Biológicos (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da Artrite Reumatóide. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [monografia na internet]. Brasília (DF); 2012. [acesso em 24 nov 2012]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/CONITECRel12BiologicosAR.pdf>
10. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 4 jun 2011]; 51(3): 207-19. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n3/v51n3a02.pdf>
11. Nam JL, Winthrop KL, Van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EMA, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:976-86.
12. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:266-71.
13. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [base de dados na internet];08, Art. No. CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub4, 2011a. [acesso em 15 nov 2011]. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=artrite%20and%20reumatoide&lang=pt>
14. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong GE, Maxwell L, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [base de dados na internet];8, Art. No. CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2, 2011b. [acesso em 15 nov 2011]. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=artrite%20and%20reumatoide&lang=pt>

# Insulinas de ação prolongada no tratamento de diabetes mellitus tipo 2

## Long-acting insulins to treat diabetes mellitus type 2

Sonia Ioyama Venancio<sup>I</sup>, Maria Eulália Lessa do Valle Dallora<sup>II</sup>,  
Mirtes Loeschner Leichsenring<sup>III</sup>, Andreia de Fátima Nascimento<sup>IV</sup>

### Resumo

Este informe foi desenvolvido no âmbito do Curso Avançado de Avaliação de Tecnologias em Saúde, oferecido pelo Decit/Ministério da Saúde em parceria com Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) e finalizado em fevereiro de 2012. Objeto: Avaliar as evidências sobre a eficácia das insulinas de ação longa (glargina e detemir) no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 comparada ao tratamento convencional (insulina NPH). Métodos: Realizou-se busca nas bases de dados MEDLINE, Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, Trip Database e LILACS, e de forma global, em diversas fontes para localizar Avaliações Tecnológicas, Políticas de Cobertura e Avaliações Econômicas. Deu-se prioridade a estudos de revisão sistemática (RS) de 2000 a 2011 e ensaios clínicos randomizados divulgados em português, inglês e espanhol, de 2008 a 2011, no intuito de aperfeiçoar a última RS identificada, publicada em 2010. Resultados: As insulinas de longa duração não se mostraram superiores à insulina NPH em relação ao controle glicêmico, medido pela hemoglobina glicosilada; mostraram-se mais eficazes em relação à insulina NPH na redução de episódios de hipoglicemia noturna e hipoglicemia em geral, em pacientes que recebem tanto insulina glargina quanto detemir, mas não se observou redução de episódios de hipoglicemia grave; as alterações no ganho de peso não foram analisadas em muitos estudos, mas houve tendência a menor ganho de peso com as insulinas de longa duração.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus; Insulinas Análogas; Revisão Sistemática

### Abstract

This report was developed during the Advanced Course on Health Technology Assessment offered by Decit /MS with the Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) and was finalized in February 2012. Objective: To evaluate the scientific evidence on the effectiveness of long-acting insulin (glargine and detemir) in the treatment of patients with diabetes mellitus type 2 compared to conventional treatment (NPH). Methods: We conducted a search in MEDLINE, PubMed, EMBASE, Cochrane Library, LILACS and Trip Database for Technology Reviews, Coverage Policies and Economic Evaluations. Systematic Review (SR) was prioritized in the period from 2000 to 2011 and randomized clinical trials (RCTs) published in English, Portuguese and Spanish in the period from 2008 to 2011 in order to upgrade the latest RS identified, published in 2010. Results: The long-acting insulins were not superior to NPH in relation to glycemic control as measured by glycosylated hemoglobin and were more effective compared to NPH in reducing episodes of nocturnal hypoglycemia and hypoglycemia in general in both patients using insulin glargine or detemir, but the same was not observed in relation to severe hypoglycemia; changes in weight gain have not been examined in many studies, but there was a trend toward less weight gain with long acting insulin.

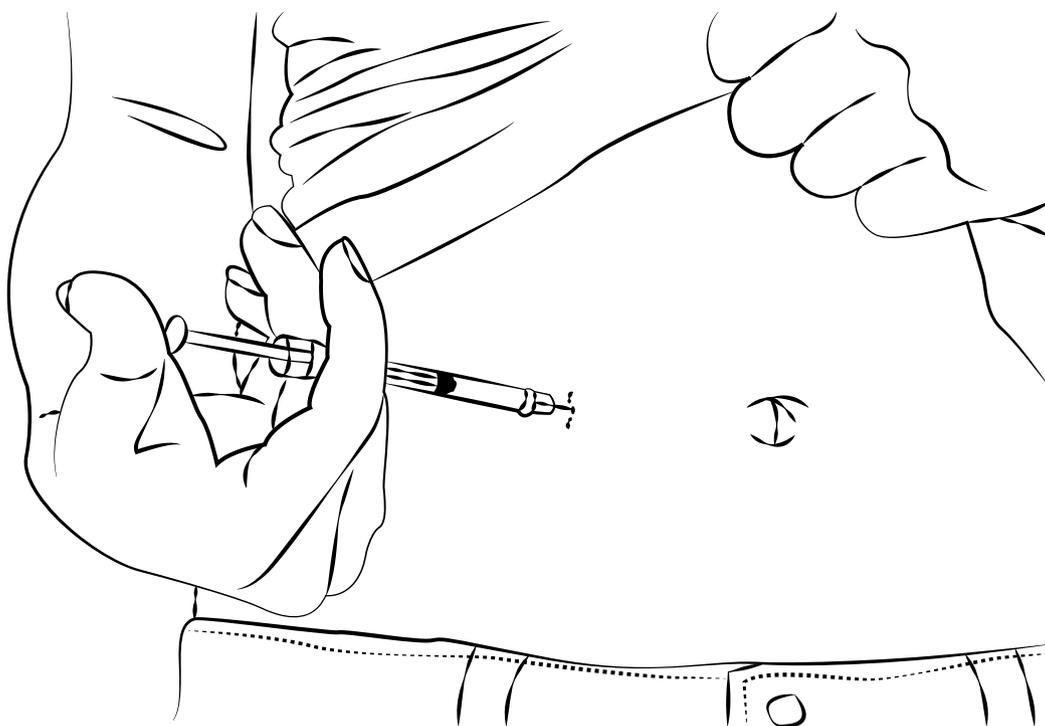
**Keywords:** Diabetes Mellitus, Insulin Analogues; Systematic Review

<sup>I</sup> Sonia Ioyama Venancio (soniav@isaude.sp.gov.br) é Médica, pesquisadora e Diretor Técnico de Saúde II, Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

<sup>II</sup> Maria Eulália Lessa do Valle Dallora (meulalia@hcrp.usp.br) é Estatístico, Doutora em Ciências Médicas e Dirigente da Assessoria Técnica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

<sup>III</sup> Mirtes Loeschner Leichsenring (mirtes@hc.unicamp.br) é Enfermeira do controle de infecção hospitalar do Hospital de Clínicas da UNICAMP e Gerente de Risco do Hospital Sentinela.

<sup>IV</sup> Andreia de Fátima Nascimento (andreaifn@yahoo.com.br) é Médica e professora do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.



## Introdução

### Contexto epidemiológico

O diabetes *mellitus* (DM) é doença crônica, caracterizada por aumento anormal da glicose no sangue (hiperglicemia). Apresenta alta morbimortalidade com perda importante na qualidade de vida. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou em 1997 que, após 15 anos de doença, 2% dos indivíduos acometidos estariam cegos e 10% teriam deficiência grave de visão. Além disso, estimou que, no mesmo período de doença, 30% a 45% teriam algum grau de retinopatia, 10% a 20% de nefropatia, 20% a 35% de neuropatia e 10% a 25% teriam desenvolvido doença cardiovascular.<sup>2</sup>

O DM é comum e de incidência crescente, tornando-se a epidemia do século. Afeta atualmente cerca de 246 milhões de pessoas em todo o mundo. Estimou-se que em 1995, atingia 4% da população adulta mundial e que, em 2025, alcançará a cifra de 5,4%. A maior parte desse aumento se dará em países em desenvolvimento, acentuando-se, nesses países, o padrão atual de concentração de casos no grupo de 45-64 anos.<sup>8</sup>

No Brasil, no fim da década de 1980, estimou-se que o diabetes ocorria em cerca de 8% da população de 30 a 69 anos de idade, residente em áreas metropolitanas. Essa prevalência mudava de 3% a 17% entre 30-39 anos e 60-69 anos.<sup>8</sup> De acordo com o Sistema

de Monitoramento de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas Não Transmissíveis (Vigitel, 2007)<sup>6</sup> no país a ocorrência média de diabetes na população adulta (acima de 18 anos) é de 5,2%, o que representa 6.399.187 de pessoas afetadas pela doença. A prevalência aumenta com a idade: o DM acomete 18,6% da população com idade superior a 65 anos.

Os tipos de DM mais frequentes são o DM1, anteriormente conhecido como diabetes juvenil, que compreende cerca de 10% do total de casos, e o DM2, anteriormente conhecido como diabetes do adulto, que abrange cerca de 90% do total de casos.<sup>12</sup> Como o DM é doença progressiva, com o decorrer dos anos quase todos os pacientes requerem tratamento farmacológico, muitos deles com insulina, uma vez que as células beta do pâncreas tendem a um estado de falência parcial ou total ao longo dos anos.

Vários estudos têm demonstrado que o bom controle metabólico para os acometidos de DM1 ou DM2 diminui as complicações agudas e crônicas da doença. O controle glicêmico é o desfecho mais frequentemente avaliado em ensaios clínicos para a comparação dos tratamentos de DM, medido por glicemia de jejum ou dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c). A hemoglobina glicada reflete a glicemia média de um indivíduo num período de três meses e é indispensável para avaliar o controle glicêmico e a eficácia do tratamento administrado.<sup>11</sup>

As insulinas têm sido aplicadas para controlar a glicemia, mantendo valores de HbA1c em teor que permitiria: retardar a progressão da doença; aumentar a qualidade de vida; prevenir emergências diabéticas; reduzir o risco de complicações microvasculares e macrovasculares e diminuir os eventos adversos do tratamento, principalmente os episódios de hipoglicemia. Os valores normais de hemoglobina glicada, para pessoas sem DM, estão entre 4% e 6%. Para pacientes com DM os valores abaixo de 7% indicam controle adequado. Teores acima de 7% estão relacionados a maior risco de complicações como doenças cardiovasculares, renais, dos nervos periféricos e dos olhos.<sup>11</sup>

As opções terapêuticas tradicionalmente disponíveis podem promover o controle adequado, porém aumentando o risco de hipoglicemia, uma das mais temíveis complicações agudas do DM. O medo desta complicação é considerado o maior obstáculo para o controle glicêmico com o tratamento insulínico intensivo. A hipoglicemia pode ter um efeito devastador na qualidade de vida do paciente, durante e após um evento. Além disto, as hipoglicemias repetidas podem levar a complicações neurológicas importantes. Nas últimas décadas, observou-se o surgimento de novas opções terapêuticas as quais pretendem ser mais eficazes e seguras que as tradicionais. Nesse sentido, as insulinas análogas têm sido crescentemente indicadas no tratamento desses pacientes, porém, sem critérios com padrões.<sup>7,11</sup> Vale ressaltar que até o momento não foram incorporadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

### Contexto político

Este artigo foi elaborado por solicitação da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (CCTIES) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, a qual tem como principais atribuições “coordenar a política de aquisição de insumos estratégicos para as atividades relacionadas às áreas de sua competência e o sistema de sangue, componentes e derivados do Estado de São Paulo”. Tal solicitação foi feita em razão de expressiva demanda pela compra de insulinas análogas por meio de ações judiciais, após a constatação de que fazem parte da relação dos medicamentos mais frequentemente solicitados por esse meio e que em de 2006 totalizaram 442 processos judiciais.<sup>3</sup> Nesse contexto, a CCTIES declarou interesse na elaboração desse estudo, desenvolvido no âmbito do Curso Avançado

de Avaliação de Tecnologias em Saúde, oferecido pelo Decit/Ministério da Saúde em parceria com *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria* (IECS) da Argentina. Dessa forma, não existe conflito de interesse por parte do demandante ou dos pesquisadores envolvidos na sua elaboração, uma vez que não estão envolvidos na produção, importação ou comércio da tecnologia avaliada.

### Descrição da tecnologia

A insulina é indicada para todos os pacientes com DM1, bem como para pacientes com DM2 que são incapazes de alcançar controle glicêmico adequado através de exercício, dieta e hipoglicemiantes orais. A principal função da insulina basal é regular a homeostase hepática da glicose no estado de jejum ou entre as refeições, mimetizando o que ocorre com a secreção fisiológica de insulina pelas células beta pancreáticas em indivíduos não diabéticos.

As primeiras preparações de insulinas foram extraídas de animais até o início dos anos 1980. A partir daí grandes foram os avanços. Pelo uso da tecnologia do DNA recombinante iniciou-se a era das insulinas biosintéticas, análogas das insulinas humanas: de ação ultrarrápida (lispro, 1996; aspart, 1999 e glulisina, 2004) e de ação longa (glargina, 2004 e detemir, 2006).<sup>12</sup>

Estão registradas na ANVISA e disponíveis no mercado quatro marcas de insulina NPH ou isófana (InsunormN®, Novolin N®, Insuneon® e Hamolin®) e duas insulinas de ação longa (insulina glargina – Lantus® e detemir - Levemir®). A farmacodinâmica e a farmacocinética das insulinas análogas de ação longa são distintas, porém se assemelham pela maior previsão de ação em relação à NPH. Segue uma breve descrição das insulinas de interesse neste artigo.<sup>2</sup>

**NPH** (Neutral Protamine de Hagedorn) ou isófana: é a insulina exógena mais prescrita a diabéticos insulino-dependentes, e é também o composto insulínico mais barato disponível no mercado.

**Insulina glargina:** insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana. É produzida pela substituição da aspargina na posição A21 da molécula de insulina humana pela glicina e pela adição de duas moléculas de arginina na posição B30. Essa modificação reduz a solubilidade quando em contato com o pH do tecido subcutâneo e retarda a absorção resultando num suprimento basal constante, assemelhando-se mais à insulina fisiológica. Em razão do perfil de redu-

ção de glicose sem pico com duração de ação longa, a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. Pode ser aplicada a qualquer hora do dia, entretanto, no mesmo horário todos os dias.

**Insulina detemir:** é análogo de insulina basal solúvel de longa ação com um perfil de ação uniforme com ação longa. É produzida pela remoção do aminoácido treonina da posição B30 e a adição de um ácido graxo (ácido mirístico) na posição B29. O perfil de ação de tempo é significativamente menos diverso que insulina NPH e insulina glargina. A ação longa resulta de forte autoassociação das moléculas de insulina detemir no lugar da injeção e ligação de albumina pela cadeia lateral de ácido graxo. É mais vagarosamente distribuída para tecidos periféricos alvo comparado com insulina NPH. Esses mecanismos combinados fornecem um perfil de ação e absorção mais reproduzível dessa insulina comparado com insulina NPH. O efeito de diminuição de glicose sanguínea é causado pela absorção facilitada de glicose após ligação de insulina a receptores em células adiposas e musculares e pela inibição simultânea da liberação de glicose pelo fígado. A duração de ação é de até 24 horas dependendo da dose, propiciando a oportunidade para administração de uma ou duas vezes ao dia.

### Objeto

Avaliar as evidências científicas sobre a eficácia das insulinas de ação longa – glargina e detemir - no tratamento de pacientes de DM2 comparada ao tratamento convencional (insulina NPH).

### Método

#### Pergunta de investigação

A especificação do problema a avaliar baseou-se na proposta de utilização conhecido por “PICO”, sigla das iniciais das palavras População/Intervenção/Controle/Outcomes (resultados), cujos tópicos identificam com clareza e precisão a formulação da pergunta da investigação conforme recomendação do Ministério da Saúde no documento “Diretrizes para a elaboração de Pareceres Técnico-Científicos”.<sup>9</sup>

**População:** pacientes adultos com DM2. Optou-se por estes porque é o tipo de DM com maior prevalência e porque em diversos protocolos clínicos há consenso sobre a inclusão de pacientes de DM1 em situações clínicas específicas,<sup>7,12</sup> o que leva a crer que existem mais

dúvidas em relação à indicação das insulinas análogas nos pacientes portadores de DM2.

**Intervenção:** Insulinas de ação longa: glargina e detemir. Optou-se por focar o estudo nas insulinas de ação longa empregadas no tratamento em domicílio de pacientes DM2.

**Controles:** Pacientes que utilizam insulina de ação intermediária (NPH). A opção pela insulina NPH foi feita em razão de ser a primeira escolha para o tratamento de pacientes diabéticos nos protocolos clínicos e pelo fato de o fármaco estar disponível no SUS.

**Outcomes (resultados):** controle glicêmico (avaliado por meio da hemoglobina glicada); episódios de hipoglicemia, ganho de peso, eventos adversos e qualidade de vida.

### Estratégia de busca e análise

Realizou-se busca nas bases de dados MEDLINE, Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, Trip Database e LILACS, e de forma global, em diversas fontes para localizar Avaliações Tecnológicas, Políticas de Cobertura e Avaliações Econômicas. Deu-se prioridade a estudos de revisão sistemática (RS) de 2000 a 2011 e ensaios clínicos randomizados (ECR) divulgados em português, inglês e espanhol de 2008 a 2011, no intuito de aperfeiçoar a última RS identificada, de 2010. As estratégias de busca utilizadas encontram-se no Quadro 1.

A análise da qualidade dos estudos foi feita com base nas recomendações do Manual para elaboração de pareceres técnico-científicos, do Ministério da Saúde.<sup>9</sup>

### Resultados

#### Revisões sistemáticas

Foram identificadas nove RS de 2000 a 2011, voltadas à avaliação de aspectos clínicos e econômicos das insulinas análogas em comparação à NPH. Como vários estudos incluíam insulinas análogas de ação rápida e ação longa, optou-se por incluir as nove RS, extraindo somente os resultados pertinentes às insulinas de longa duração, as quais são objeto deste artigo. Dois estudos são comunicados de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), elaboradas pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) e pela *Canadian Agency for Drugs And Technologies in Health* (CADTH).

Os resultados das RS são sintetizados a seguir:

Waught et al (2010)<sup>17</sup> fizeram um informe de Avaliação Tecnológica sobre o manejo do DM2 com o intuito de aprimorar o informe do NICE, de maio de 2008.

**Quadro 1** - Estratégia de busca.

BASE DE DADOS	TERMOS
Trip Database	Long acting insulin type 2 Diabetes
Cochrane Library	Long acting insulin type 2 Diabetes
PubMed	((“insulin, long-acting”[MeSH Terms] OR (“insulin”[All Fields] AND “long-acting”[All Fields]) OR “long-acting insulin”[All Fields] OR (“long”[All Fields] AND “acting”[All Fields] AND “insulin”[All Fields]) OR “long acting insulin”[All Fields]) AND (“diabetes mellitus, type 2”[MeSH Terms] OR “type 2 diabetes mellitus”[All Fields] OR “diabetes type 2”[All Fields])) AND (“humans”[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp] AND English[lang] AND “adult”[MeSH Terms])
EMBASE	long AND acting AND (‘insulin’/exp OR insulin) AND glargine AND detemir AND type AND 2 AND (‘diabetes’/exp OR diabetes) AND [2008-201 1]
LILACS	Assunto: DM tipo 2; Tipo: Artigo; Aspecto clínico: Terapia; Tipo de Estudo: ECR; Assunto: Insulinas

Foram incluídos quatro grupos de medicamentos utilizados no tratamento de DM2, dentre eles, as insulinas de longa duração (glargina e detemir). O informe incluiu cinco revisões sistemáticas, que tinham incluído pelo menos um ensaio clínico randomizado de seguimento de pacientes por pelo menos 12 semanas: Duckwort et al (2007)<sup>4</sup>, Wang (2003)<sup>15</sup>, Horvath et al (2007)<sup>5</sup>, esta última uma revisão Cochrane; Warren et al (2004)<sup>16</sup> e Tran et al (2007)<sup>14</sup>. Essas revisões abrangeram 14 ECR sobre insulina glargina e dois ECR sobre insulina detemir. Meta-análises foram realizadas usando o Cochrane Review Manager software (RevMan) e os desfechos analisados foram: controle glicêmico segundo HbA1c, episódios de hipoglicemia, alterações no peso, eventos adversos, qualidade de vida e custos. Os dados foram resumidos para variantes contínuas (por exemplo, HbA1c, mudança de peso) como WDM (diferença de médias ponderadas) com IC 95%, utilizando o método de variância inversa e um modelo de efeitos ao acaso. Para variantes dicotômicas (hipoglicemia), os dados foram expressos em relação aos riscos com IC de 95%. Em relação ao controle glicêmico, não houve diferença no teor de HbA1c entre glargina e NPH. No tocante à hipoglicemia não houve diferença na frequência de hipoglicemia grave entre os análogos e NPH, mas, sobretudo a hipoglicemia noturna foi menos frequente com as insulinas de longa duração. As meta-análises mostraram que aqueles que receberam a insulina glargina tiveram ganho de peso um pouco menor do que aqueles com NPH, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Em relação à insulina detemir, a diferença era um pouco maior (1,2 kg; IC 95% de -1,6 a -0,8).

Sumeet et al (2009)<sup>13</sup> realizaram ampla revisão sobre os efeitos das insulinas de ação rápida e de longa duração, em comparação à NPH. Foram incluídos 68

ensaios clínicos controlados sobre insulinas de ação rápida e 49 ensaios sobre insulinas de ação prolongada, mas para esta análise foram extraídos somente os resultados relativos à comparação das insulinas glargina e detemir com a insulina NPH. Os autores não identificaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos que receberam insulinas análogas ou NPH em relação aos desfechos analisados (hemoglobina glicada e episódios de hipoglicemia noturna).

Horvarth et al (2008)<sup>5</sup> incluíram em sua revisão sistemática seis estudos comparando a insulina glargina à insulina NPH e dois estudos comparando a insulina detemir com a insulina NPH. Nesses ensaios, com duração entre 24 a 52 semanas, 1.715 pacientes foram randomizados para insulina glargina e 578 pacientes a insulina detemir. O controle metabólico medido pela HbA1c e os efeitos adversos não diferiram clinicamente de forma relevante entre os grupos de tratamento. Porém, diferenças a favor das insulinas análogas foram identificadas em relação às frequências de hipoglicemia sintomática, em geral e noturna.

O estudo de Monami et al (2008)<sup>10</sup> incluiu 14 ECR com uma duração superior a 12 semanas, que compararam insulinas análogas de ação longa (glargina ou detemir) com a insulina NPH em diabéticos tipo 2. Dados sobre HbA1c e índice de massa corporal (IMC) ao fim do seguimento e incidência de vários tipos de hipoglicemia foram analisados. Análogos de longa duração não produziram qualquer melhoria significativa da HbA1c, em comparação com NPH. Ao analisar o efeito de análogos de longa duração sobre o peso corporal, a insulina detemir foi associada com um ganho de peso significativamente menor do que a insulina humana. Ambas, glargina e detemir, foram associadas a risco reduzido de hipoglicemia noturna e sintomática.

Bazzano et al (2008)<sup>14</sup> analisaram sistematicamente as provas sobre a segurança e eficácia das insulinas NPH e glargina no manejo do DM2. Dados de 4.385 pacientes participantes de 12 ECR foram incluídos na meta-análise, que averiguou desfechos relacionados ao controle glicêmico, ganho de peso e hipoglicemia. Não foram identificadas diferenças significantes em relação à glicemia de jejum e HbA1c entre os grupos NPH e glargina. Os pacientes no grupo da insulina glargina apresentaram menos episódios de hipoglicemia (em geral, sintomática e noturna) e as diferenças entre os grupos foram estatisticamente significantes. De outro lado, os pacientes no grupo da insulina NPH apresentaram menor ganho de peso, quando comparados ao grupo da insulina glargina.

Tran et al (2007)<sup>14</sup> fizeram uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar aspectos clínicos e econômicos do uso de análogos de longa duração para o tratamento do DM, comparando insulinas análogas e NPH. Um total de 34 ensaios clínicos randomizados foram selecionados para a revisão, sendo 23 ensaios de pacientes com DM1 e 11 ensaios em DM2. A evidência disponível sugere que as insulinas de ação longa não mostraram diferenças clinicamente importantes na hemoglobina glicada, um marcador amplamente utilizado no controle glicêmico no DM tipos 1 e 2. A insulina glargina reduziu o risco de hipoglicemia noturna, mas isso não ocorreu em relação à hipoglicemia grave em pacientes com DM2.

Duckworth e Davis (2007)<sup>4</sup> realizaram revisão sistemática incluindo 8 ensaios clínicos randomizados, feitos na Europa e nos Estados Unidos, com duração entre 4 e 52 semanas. Os estudos foram comparados em relação aos delineamentos, parâmetros de eficácia primários e secundários, HbA1c, glicemia de jejum e incidência de hipoglicemia. Todos os estudos compararam a insulina glargina com insulina NPH administradas uma ou duas vezes isoladamente ou em conjunto com hipoglicemiantes orais em pacientes com DM2. Os autores concluíram que a eficácia da insulina glargina é semelhante à NPH quanto ao controle glicêmico. Porém a insulina glargina teve associação estatisticamente significativa com menos episódios de hipoglicemia, especialmente a hipoglicemia noturna.

Warren et al (2004)<sup>16</sup> analisaram o uso de insulina glargina no tocante a aspectos clínicos e econômicos. Foram identificados 19 estudos, mas relatórios comple-

tos estavam disponíveis apenas para seis. Em relação ao DM2 não houve evidências de que insulina glargina é mais eficaz do que NPH na redução da glicemia de jejum ou HbA1c. Resultados de controle da hipoglicemia foram controversos, sem demonstração conclusiva de que a insulina glargina é superior à NPH no controle da hipoglicemia sintomática, hipoglicemia grave ou noturna.

Wang et al (2003)<sup>15</sup> produziram uma revisão sistemática com 14 ECR realizados na Europa e nos Estados Unidos com mais de 100 pacientes e com duração entre 4 e 52 semanas, que comparou insulina glargina a insulina NPH em pacientes de DM2. Os autores informaram que os estudos primários tinham amostras pequenas, com pouco poder estatístico para identificar diferenças em relação à HbA1c, além de apresentarem vários problemas metodológicos. Nesse contexto, a insulina glargina pareceu reduzir os níveis da glicemia de jejum quando comparada à NPH, sem promover reduções significantes na HbA1c. Os achados relacionados à hipoglicemia e ganho de peso eram diversos de estudo para estudo, com indícios de melhores resultados da insulina glargina em relação a episódios de hipoglicemia noturna. Os pacientes expressaram maior satisfação com o tratamento de insulina glargina, porém o custo desse tratamento é o dobro daquele com insulina NPH.

### Ensaio Clínico Randomizado

Na busca adicional não foram identificados novos ECR publicados depois da revisão sistemática de Wau-gh et al.<sup>17</sup>

### Discussão

A questão da incorporação das insulinas análogas pelo SUS e sua repercussão econômica continua sendo pauta nas agendas dos gestores, uma vez que é crescente a solicitação desse fármaco pelos pacientes por meio de ações judiciais.

Analisando-se as evidências disponíveis, as insulinas de longa duração não se mostraram superiores à NPH em relação ao controle glicêmico, medido pela hemoglobina glicosilada; mostraram-se mais eficazes em relação à NPH na redução de episódios de hipoglicemia noturna e hipoglicemia em geral, em pacientes que receberam tanto a insulina glargina quanto a detemir, mas isso não se observou em relação à hipoglicemia grave; as alterações no ganho de peso não foram analisadas em muitos estudos, mas houve

tendência a menor ganho de peso com as insulinas de longa duração.

As avaliações econômicas analisadas no informe (as quais não foram apresentadas no escopo desse artigo) não são conclusivas em relação ao custo-efetividade das insulinas análogas. Em dezembro de 2010 o Ministério da Saúde apresentou o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS)<sup>8</sup> sobre as insulinas glargina e detemir no controle da DM1, em que os custos das três insulinas foram analisados. Para a base de cálculo foram considerados o menor preço aprovado pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) e a dose estabelecida para um paciente adulto de 70 kg. A análise desses resultados mostrou que os custos para o tratamento com as insulinas análogas de longa duração glargina e detemir é significativamente superior ao tratamento convencional com NPH.<sup>7</sup>

Considerando que os recursos financeiros na saúde são escassos e à luz da crescente prevalência de DM2, há necessidade de se estabelecer critérios bem definidos para uso das insulinas análogas, com base nas evidências disponíveis. Recentemente foi instituído, por meio da Resolução SS nº 115, de 14 de novembro de 2012, um Comitê Técnico de Diabetes da Comissão de Farmacologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CF-SES/SP), a fim de promover ações de melhoria no tratamento farmacológico do paciente diabético no Estado de São Paulo. Este artigo foi encaminhado para a apreciação desse grupo e espera-se que possa contribuir para a elaboração de critérios quanto à dispensa de insulinas análogas a pacientes em tratamento no SUS-SP.

## Referências

1. Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2008; 25(8):924-32.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Long-Acting insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes: CADTH Technology Overviews [periódico na internet]. 2010 [acesso em 24 abr 2013];1(1):e0113. Disponível em: <http://www.cadth.ca/en/products/cadth-overviews/vol-1-issue-1/vol-issue-2-13>
3. Chieffi AL, Barata RCB. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. *Rev Saúde Pública* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 12 abr 2012];44(3):421-9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n3/05.pdf>
4. Duckworth W, Davis SN. Comparison of insulin glargine and NPH insulin in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical studies. *J Diabetes Complications*. 2007;21:196-204.
5. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* [base de dados na internet]. 2007;18(2):CD005613. [acesso em 24 abr 2013]. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=3469&id=CD005613&lang=pt&dblang=&lib=COC&print=yes>
6. Ministério da Saúde. Vigitel 2007. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [monografia na internet]. Brasília (DF); 2008. [acesso em 20 out 2011]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/vigitel2007\\_final\\_web.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/vigitel2007_final_web.pdf).
7. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Insulina glargina e insulina detemir no controle da diabetes mellitus tipo 1. BRATS: Bol Bras Aval Tecnol Saúde [periódico na internet] 2010. [acesso em 10 maio 2011];5(3):1-15. Disponível em: [http://bvsm.saude.gov.br/bvs/ct/pdf/brats2010\\_n13.pdf](http://bvsm.saude.gov.br/bvs/ct/pdf/brats2010_n13.pdf)
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus [monografia na internet]. Brasília (DF);2006. 64p. (Cadernos de atenção básica, 16. Série A. Normas e manuais técnicos). [acesso em 10 out 2011]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/abcd16.pdf>
9. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres

- res técnico-científicos [monografia na internet]. Brasília (DF); 2011. 80p. (Série A. Normas e manuais técnicos). [acesso em 23 jan 2012]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DiretrizesPTC.pdf>
10. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 81(2):184-9.
  11. Sociedade Brasileira de Diabetes Mellitus. Atualização sobre hemoglobina glicada para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais [monografia na internet]. São Paulo: Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada - A1C; 2009. [acesso em 20 out 2011]. Disponível em: [http://www.diabetes.org.br/attachments/502\\_posicionamentos\\_SBD\\_3\\_jan09.pdf](http://www.diabetes.org.br/attachments/502_posicionamentos_SBD_3_jan09.pdf)
  12. Sociedade Brasileira de Diabetes Mellitus. Revisão sobre análogos de insulina: indicações e recomendações para a disponibilização pelos serviços públicos de saúde Posicionamento Oficial SBD nº 01/2011 [monografia na internet]. São Paulo; 2011. [acesso em 20 out 2011]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/attachments/posicionamento/posicionamento-sbd-n-01-2011.pdf>
  13. Sumeet RS, Fida A, Avtar L, Changhua Yu, Zemin B, Heather B. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180(4):385-97.
  14. Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness [monografia na internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. (Technology report, 920). [acesso em 20 out 2011]. Disponível em: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=32007000623>
  15. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long acting insulin analogue. *Clin Ther.* 2003; 25(6): 1541-77.
  16. Warren E, Weartheley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of long acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* [periódico na internet]. 2004. [acesso em 2 fev 2013];8(45)1-57. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0015055/pdf/summ845.pdf>
  17. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 2 fev 2013];14(36):1-248. Disponível em: [http://wrap.warwick.ac.uk/44115/2/WRAP\\_Waugh\\_Newer\\_agents\\_blood.pdf](http://wrap.warwick.ac.uk/44115/2/WRAP_Waugh_Newer_agents_blood.pdf)

# Teriparatida no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa atendidas pelo Sistema Único de Saúde

## Teriparatide for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women assisted by the Brazilian Public Health System

Marília Cristina Prado Louvison<sup>I</sup>, Ana Aparecida Sanches Bersusa<sup>II</sup>,  
Eliane Molina Psaltikidis<sup>III</sup>, Andréia Nascimento<sup>IV</sup>

### Resumo

A osteoporose é doença sistêmica que se caracteriza por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, o que aumenta o risco de fraturas. Existe vasto arsenal terapêutico para o seu tratamento. No entanto, no Estado de São Paulo, há demandas judiciais para obtenção de teriparatida. O fármaco estimula a formação de novo tecido ósseo e não está selecionado para uso no SUS. Com o propósito de contribuir para o uso racional desse fármaco, realizou-se revisão sistemática sobre o tema e inclusive estudos divulgados a partir de 2008, em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, tendo como desfechos as fraturas e a densidade mineral óssea (DMO). As provas indicam eficácia superior de teriparatida em relação a alendronato de sódio, considerando a redução de fraturas apenas em pacientes na pós-menopausa, com osteoporose grave e fraturas prévias. Para mulheres nos diferentes graus de osteoporose, no entanto, há provas de melhores resultados de teriparatida somente quanto à DMO, tanto em relação ao alendronato de sódio, quanto ao placebo. A teriparatida deve ser recomendada como opção aos bifosfonatos apenas para mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave, pós-fraturas osteoporóticas ou com insucesso do tratamento convencional, pelo período máximo de dois anos.

**Palavras-chave:** Osteoporose, Teriparatida, Hormônio Paratireoideiano Humano

### Abstract

Osteoporosis is a systemic disease characterized by low bone mass and micro-architectural deterioration of bone tissue, which increases the risk of bone fractures. There is a vast therapeutic arsenal for its treatment. However, in the State of São Paulo there are lawsuits to obtain the teriparatide. The drug stimulates the formation of new bone tissue and is not selected by use in the Brazilian Public Health System (SUS). A systematic review was conducted aiming to contribute to the rational use of teriparatide, and included studies published from 2008, in postmenopausal women with osteoporosis, considering fractures and bone mineral density (BMD) as outcomes. Evidence indicates superior efficacy of teriparatide compared to sodium alendronate, considering the reduction of fractures only in postmenopausal patients with severe osteoporosis and previous fractures. For women at different degrees of osteoporosis, however, there is evidence of better results as teriparatide only for BMD, as compared to sodium alendronate or placebo. Teriparatide should be recommended as an alternative to bisphosphonates only for postmenopausal women with severe osteoporosis, osteoporotic fractures or post-treatment failure with conventional, for a maximum period of 2 years.

**Keywords:** Osteoporosis, Teriparatide, Human Parathyroid Hormone

<sup>I</sup> Marília Cristina Prado Louvison (mariliacpl@isaude.sp.gov.br) é Médica e Pesquisadora do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde (NAPATS/IS/SES-SP).

<sup>II</sup> Ana Aparecida Sanches Bersusa (anab@isaude.sp.gov.br) é Enfermeira Pesquisadora Científica V do NAPATS/IS/SES-SP.

<sup>III</sup> Eliane Molina Psaltikidis (emolina@hc.unicamp.br) é Enfermeira e Assistente

Técnica do Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp.

<sup>IV</sup> Andréia Nascimento (andreiagn@yahoo.com.br) é Médica e Professora do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.



## Introdução

**A** osteoporose é doença que recebeu mais atenção a partir da década de 1960 e pode-se afirmar que se transformou em uma epidemia mundial, por causa de aumento da longevidade e da alteração do perfil demográfico da população.<sup>18</sup> Caracteriza-se pela perda de massa óssea e desarranjo de sua microarquitetura, acarretando fragilidade óssea e aumento no risco de fraturas.<sup>14</sup>

O diagnóstico da osteoporose é feito por meio da mensuração da densidade mineral óssea (DMO) que reflete a quantificação de mineral em uma área do esqueleto, expressa em gramas por área de volume medido. A densitometria óssea é o exame realizado para identificação da DMO e as alterações indicam as seguintes anormalidades: osteopenia quando a perda é de 1 a 2,5 desvios padrão (DP) de valores do exame, e osteoporose quando a perda é maior do que 2,5 DP.

A osteoporose pode ser considerada grave quando, além do critério da DMO, já existir uma fratura decorrente de fragilidade óssea.<sup>18</sup> No homem, a osteoporose é negligenciada e não há, no Brasil, estudos de prevalência. Sabe-se que as mulheres têm de 40% a 50% de risco de apresentarem fraturas osteoporóticas em suas vidas e os homens de 25% a 30%.<sup>3</sup> Na mulher em pós-menopausa, a deficiência

estrogênica é o principal fator determinante da perda de massa óssea em razão de maior atividade metabólica óssea.<sup>2</sup>

No Brasil, os fármacos disponíveis aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da osteoporose são: bifosfonatos (em especial, alendronato de sódio), carbonato de cálcio, colecalciferol e calcitriol que reduzem o índice de perda óssea e a reabsorção óssea. Já a teriparatida, que estimula a formação óssea pela ação dos osteoblastos, não é disponível aos usuários do SUS de forma sistemática, apenas por ações judiciais. O estudo de Chieffi e Barata<sup>11</sup> indica que, em 2006, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) recebeu 380 ações judiciais de usuários pleiteando o tratamento de osteoporose com teriparatida. Essas ações têm aumentado consideravelmente nos últimos anos, fazendo com que a SES-SP despenda elevados recursos financeiros para o atendimento dessas demandas judiciais.

Os bifosfonatos foram estabelecidos como terapia de primeira escolha para a osteoporose e vários destes fármacos reduzem significativamente o risco de fraturas osteoporóticas.<sup>28</sup> A teriparatida possui sequência idêntica aos 34 aminoácidos N-terminais do hormônio da paratireoide humano endógeno (PTH), sendo o único fármaco para tratamento da osteoporose anabólica.

Atua estimulando formação de osso novo, restauração da microarquitetura óssea, atenuação do processo de osteoporose grave, ganho de massa óssea na coluna lombar e no colo do fêmur e redução do risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais em pacientes com osteoporose, tanto em homens quanto em mulheres.<sup>10,14</sup>

A teriparatida deve ser utilizada somente na osteoporose grave e, segundo o produtor, não é recomendada para osteopenia, visto que o paciente pode vir a precisar dela, futuramente, e o período de seu uso não pode exceder a dois anos.<sup>16</sup> Apesar de sua eficácia documentada, a teriparatida apresenta desvantagens, tais como a administração subcutânea diária, a necessidade de estocagem sob refrigeração, o alto custo e o monopólio comercial.<sup>14,16</sup>

### Objeto

Realizou-se revisão sistemática sobre as provas da eficácia de teriparatida no tratamento de mulheres na pós-menopausa com osteoporose atendidas pelo SUS-SP, visando subsidiar a decisão sobre a incorporação do fármaco na relação de medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica na rede pública de saúde.

### Método

A população estabelecida foram mulheres em pós-menopausa com osteoporose (perda maior do que 2,5 desvios padrão na DMO). A intervenção avaliada consiste na utilização de teriparatida por via subcutânea, para tratamento de osteoporose, tendo como comparador primário os bifosfonatos por serem estes os tratamentos habitualmente dispensados pelo SUS. Adotou-se como comparador secundário o uso de placebo, por constar da maior parte dos estudos.

O desfecho primário considerado foi redução de fraturas vertebrais e não-vertebrais em razão de grande repercussão na vida dos pacientes. Como desfecho secundário considerou-se o aumento de DMO verificado por densitometria óssea. A estratégia adotada para elaboração da pergunta foi o método PICO no qual são explanados: o problema de saúde ao qual se aplica (P = população de interesse = mulheres em pós-menopausa com osteoporose), a tecnologia a ser avaliada (I = intervenção = teriparatida), as tecnologias alternativas de comparação (C = comparador = bifosfonatos como comparador primário e placebo

como comparador secundário) e os resultados ou desfechos em saúde de interesse (O = *outcome* [resultado] = redução de fraturas [desfecho primário] e aumento da DMO [desfecho secundário]).<sup>22</sup>

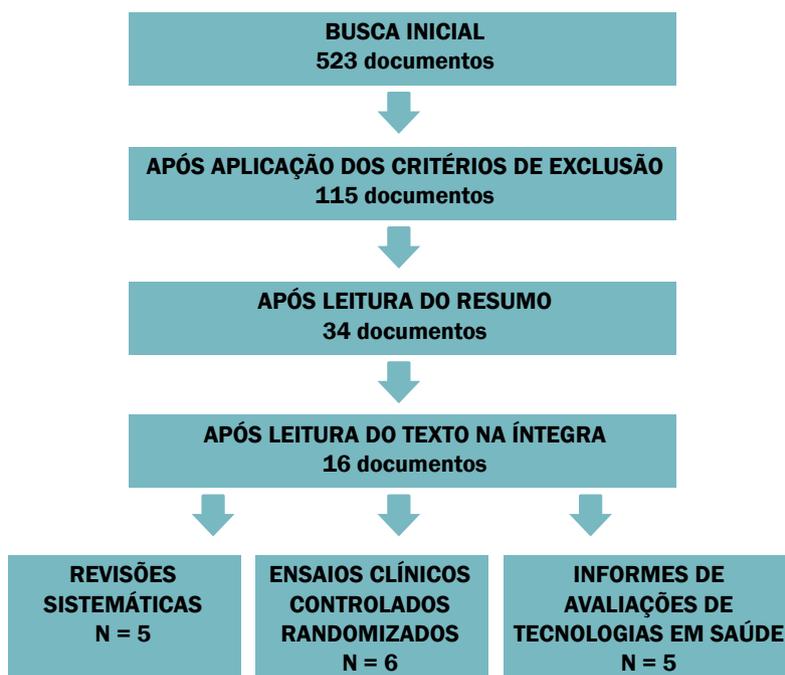
Foram definidos como critérios de inclusão dos estudos: Revisões Sistemáticas, Ensaios Clínicos Controlados Randomizados e Avaliação de Tecnologias em Saúde, incluindo políticas de cobertura; com definição apenas de estudos sobre o uso de teriparatida por via subcutânea, em mulheres na pós-menopausa com diferentes graus de osteoporose, tendo como desfechos fraturas e/ou DMO.

Os critérios de exclusão foram: estudos com menor grau de prova ou de qualidade metodológica inferior. Também foram excluídos os estudos com edição anterior a 2008, pois se adotou como referência e ponto de partida a revisão sistemática do Centro Cochrane do Brasil de 2008.<sup>30</sup> As fontes e os termos utilizados para as buscas, realizadas até outubro de 2012, foram: TRIP DATABASE (“Osteoporosis” and “teriparatide” and “Osteoporotic Fractures”), COCHRANE LIBRARY (“Osteoporosis” and “teriparatide” and “Osteoporotic Fractures”), PUBMED CLINICAL QUERIES (“Osteoporosis” and “teriparatide” and “Osteoporotic Fractures”), BANDOLERA via BVS (“Osteoporosis”), CRD (“Osteoporosis” and “teriparatide” and “Osteoporotic Fractures”), SUMSEARCH (“Osteoporosis” and “teriparatide” and “Osteoporotic Fractures”), EMBASE (“Osteoporosis” and “teriparatide” and “Osteoporotic Fractures”), LILACS (“Osteoporosis” and “teriparatide”), GOOGLE AVANÇADO E HTAI (“Osteoporosis” and “teriparatide”), SITES OFICIAIS BRASILEIROS - Ministério da Saúde, ANVISA, ANS (Osteoporose e teriparatida). A Figura 1 apresenta as diferentes etapas adotadas para exclusão dos estudos.

Após esta análise, foram selecionados 34 estudos para leitura completa, sendo aplicado método para avaliação da qualidade de prova.<sup>22</sup> A avaliação de cada estudo foi discutida pelos autores e definida a sua inclusão ou não na elaboração do informe, sendo selecionados 5 revisões sistemáticas, 6 ensaios clínicos e 5 avaliações de tecnologia.

### Resultados e discussão

A revisão Cochrane (2008)<sup>30</sup> identificou benefícios da teriparatida em relação à redução do número de novas fraturas vertebrais e não-vertebrais e aumento da densidade mineral óssea lombar e femural, quan-

**Figura 1** - Demonstração das etapas de exclusão de estudos

do comparada com o placebo. É importante considerar que, dada a escassez de estudos relacionados, esses resultados refletem basicamente os do extenso ensaio de Neer et al.<sup>25</sup> Esse ensaio avaliou o risco de fraturas osteoporóticas em estudo multicêntrico, duplo cego, controlado e com 1.637 pacientes que utilizaram a teriparatida, comparada apenas a placebo. Comparou o número de fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa com história de fratura de fêmur, entre um grupo que utilizou placebo e outros dois que utilizaram autoinjeção subcutânea diária de teriparatida, um utilizando 20µg e o outro 40µg, e que receberam suplemento de cálcio e vitamina D. Concluiu que o tratamento da osteoporose pós-menopausa com teriparatida diminuiu os riscos de fraturas vertebrais e não-vertebrais, aumentou a DMO vertebral, femural e de todo o corpo. Verificou que a dose de 40µg teve maior efeito no aumento da DMO, não ocorrendo significativa redução do risco de fraturas e, ainda, apresentou mais eventos adversos (Quadro 1). Cabe considerar que o estudo foi interrompido após 21 meses, em consequência de informação sobre o desenvolvimento de osteossarcoma em ratos com o uso de teriparatida.<sup>31</sup>

Dos outros três ensaios clínicos relacionados na revisão sistemática mencionada, apenas um trata de comparação com alendronato de sódio, foco desta análise. Body et al<sup>4</sup>, em estudo duplo cego, randomizado, in-

cluindo 146 pacientes na pós-menopausa e que tinham entre 35 e 85 anos de idade, com DMO, no quadril e coluna vertebral, menor do que 2,5 desvios padrão abaixo da média, com seis meses de seguimento, compararam a eficácia da teriparatida de 40µg com alendronato de sódio 10 mg. Das outras revisões sistemáticas analisadas, editadas após 2008, nenhuma era específica para teriparatida. Brandão et al<sup>8</sup> identificaram apenas os estudos já citados, entre eles o de Body et al<sup>4</sup> que compara a teriparatida com alendronato de sódio. MacLean<sup>21</sup> selecionou três estudos, além do ensaio de Neer et al,<sup>25</sup> um relacionado ao extenso ensaio referido e outro relacionado a homens, concluindo que a teriparatida reduz o risco de fraturas tanto quanto os outros fármacos, mas os dados não são suficientes para determinar a eficácia e segurança relativas ao tratamento da osteoporose, assim como a supremacia de qualquer um deles sobre os outros. Gallacher,<sup>17</sup> também baseado apenas em estudos já anteriormente identificados, considerou que há eficácia da teriparatida na melhora da resistência óssea e na redução dos fatores de risco de fratura.

Nos ensaios clínicos divulgados após 2008, foram identificados alguns novos resultados que reforçam os anteriormente descritos. Dois destes estudos compararam a eficácia da teriparatida a outros medicamentos do grupo dos bifosfonados que não alendronato de só-

Quadro 1 - Estudos incluídos para análise

AUTOR, ANO, PAÍS	PLACEBO COMO COMPARADOR		BIFOSFONADO COMO COMPARADOR	
	DMO como desfecho	Fraturas como desfecho	DMO como desfecho	Fraturas como desfecho
Trevisani et al, 2008 <sup>20</sup> , (EC de Neer et al, 2001 e Body et al, 2002)	Aumento da DMO corporal - RR 3,1 (IC 95% 1,65 - 4,55) para 20 µg e RR 4,5 (IC 95% 2,78 - 6,22) para 40 mg; aumento da DMO lombar - RR 9,6 (IC 95% 7,79-9,41) para 20 µg e RR 12,6 (IC 95% 11,62-13,58) para 40 µg; aumento da DMO do fêmur (RR 3,6; IC 95% 2,75-4,45), para 20 µg, e RR 4,6, (IC 95% 3,71-5,49), para 40 µg.	Ocorrência de 14% de novas fraturas vertebrais no grupo placebo e 5 e 4 % respectivamente nos grupos de teriparatida de 20 µg e 40 µg. Redução da incidência de fraturas vertebrais (67%) e fraturas não-vertebrais (38%). Redução do número de novas fraturas vertebrais - RR 0,35 (IC 95% 0,22-0,55) para 20 µg e RR 0,29 (IC 95% 0,18-0,48) para 40 µg; redução do número de novas fraturas não-vertebrais - RR 0,54 (IC 95% 0,37-0,79) para 20 µg e RR 0,5 (IC 95% 0,34-0,74) para 40 µg.	Na comparação com alendronato, houve aumento de massa óssea da coluna lombar a partir dos valores iniciais para ambos os grupos, 6,6% para o grupo alendronato e 15,15% para o grupo teriparatida (p<0,001).	Na comparação com alendronato, não houve diferença estatística em relação à incidência de novas fraturas vertebrais e não-vertebrais (RR 0,3; IC 95% 0,09-1,05).
Sethi et al, 2008 <sup>29</sup>	O percentual de aumento da DMO foi significativamente (p <0,001) maior no grupo teriparatida comparado ao do grupo controle (6,58% vs 1,06%).			
Prevrhal et al, 2009 <sup>27</sup>		O risco de fraturas vertebrais foi reduzido no grupo placebo com relação à teriparatida em 84% (RR=0,16; p<0,001) e o risco de duas ou mais fraturas vertebrais também foi significativamente reduzido em 94% (RR = 0,06; p<0,001).		
Bouxsein, 2009 <sup>27</sup>		O tratamento com teriparatida reduziu os riscos de qualquer fratura vertebral (nova, adjacente) em 72% e 75% respectivamente.		O tratamento com raloxifeno reduziu os riscos de qualquer fratura vertebral em 54%, tanto para nova, como para adjacente.
Cosman et al, 2011 <sup>13</sup>			Teriparatida combinada com ácido zoledrônico aumentou a DMO em 7,5% teriparatida e placebo aumentou em 7,0% e ácido zoledrônico em 4,4%.	Incidência de fraturas foi significativamente menor no grupo da combinação do que no ácido zoledrônico, mas não foi significativamente diferente para a combinação contra teriparatida sozinha.
Panico et al, 2011 <sup>26</sup>				No grupo tratado com teriparatida ocorreu uma nova fratura vertebral (2,4%) enquanto seis novas fraturas vertebrais ocorreram no grupo tratado com bifosfonatos (15,7%).

Nakamura et al, 2012 <sup>23</sup>	O aumento da densidade mineral óssea de 6,4; 3,0 e 2,3% na coluna lombar, do quadril e colo do fêmur, respectivamente, em comparação com o placebo (p <0,01).	Reduziu o risco de novas fraturas vertebrais, com incidência cumulativa de 3,1% no grupo de teriparatida, comparado com 14,5% no grupo do placebo (p <0,01), e um risco relativo de 0,20 (IC 95% 0,09-0,45).		
Han e Wan, 2012 <sup>20</sup>	O tratamento foi associado a um aumento da massa óssea na coluna de 8,14% (IC 95% 6,72-9,55%) em oito ensaios, n = 2206 e 2,48% (IC 95% 1,67-3,29%); em sete ensaios, n = 1303, no quadril.	O tratamento foi associado com redução de risco de 70% nas fraturas vertebrais (RR 0,30; IC 95% 0,21-0,44; três ensaios, n = 1452) e redução de risco de 38% em fraturas não-vertebrais (RR 0,62; IC 95%; 0,44-0,87; três ensaios, n = 1842).		

dio, como ácido zoledrônico e raloxifeno. Bouxsein et al<sup>7</sup> mostraram em estudo randomizado que, em mulheres na pós-menopausa, o tratamento com teriparatida reduziu os riscos de fratura vertebral em 72% e 75%, respectivamente para fratura nova e adjacente. Ambos os estudos foram comparados com placebo e patrocinados por indústria farmacêutica. Cosmam et al<sup>12</sup> identificaram, em estudo comparando o ácido zoledrônico à teriparatida (em monoterapia ou combinados) que, apesar da teriparatida combinada melhorar a DMO na coluna, o ácido zoledrônico em monoterapia tem melhor ação no quadril. Isso indica que o sítio das fraturas pode estar relacionado à eficácia dos fármacos.

Sethi et al<sup>29</sup>, na Índia, mostraram que a teriparatida é eficaz e segura no aumento da DMO, sendo mais uma opção terapêutica para pacientes em pós-menopausa com osteoporose e com elevado risco de fratura. Prevrhal et al<sup>27</sup> utilizaram o mesmo ensaio de Neer et al<sup>25</sup> e propõem identificação de fraturas por métodos mais específicos, quantitativos, não encontrando diferença com relação ao que já se conhecia. Um estudo, realizado na Itália por Panico et al<sup>26</sup> foi o único que utilizou o alendronato de sódio como comparador, além do estudo de Body et al<sup>4</sup> e indica que a teriparatida é eficaz e bem tolerada em mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave previamente tratada. O estudo tinha como desfecho primário a qualidade de vida e foram incluídas pacientes mais graves que nos estudos anteriormente realizados. Observou-se redução nas fraturas e sintomas de dor, diminuição da necessidade de terapia analgésica, e melhora de qualidade de vida no grupo tratado com teriparatida, quando comparado com pacientes tratados com bifosfonatos (alendronato de sódio 70mg semanal). Ao fim de 18 meses, apenas uma nova fratu-

ra vertebral ocorreu no grupo tratado com teriparatida (2,4%), enquanto seis novas fraturas vertebrais ocorreram no grupo tratado com bifosfonatos (15,7%).

Em 2012, ensaio clínico desenvolvido no Japão<sup>23</sup> indicou aumento de DMO e redução de fraturas, mas utilizou doses mais elevadas (injeções semanais de 56,5 mg por 72 semanas). Também em 2012 uma meta-análise realizada por Han e Wan<sup>19</sup> que incluiu oito ensaios clínicos, todos já identificados anteriormente, reafirmou a eficácia da teriparatida para mulheres com osteoporose na pós-menopausa que estão em risco de fratura. Incluiu na meta-análise dois estudos com comparação ao uso de alendronato de sódio,<sup>13,15</sup> mas apenas como tratamento concomitante, assim como a reposição hormonal de estrogênios e o emprego de cálcio em outros estudos.

Entre as diretrizes e coberturas propostas, nenhuma apresenta revisão sistemática e/ou meta-análise que indiquem novos resultados não relacionados anteriormente. O documento brasileiro das Diretrizes Clínicas da Saúde Suplementar<sup>14</sup> recomenda a teriparatida para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa que tenham elevado risco para fraturas vertebrais e não-vertebrais. A dose recomendada é de 20µg/dia, por via subcutânea, e o tempo de tratamento não deve exceder a dois anos. A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*<sup>9</sup> tem documentos de 2010 a respeito do tratamento de osteoporose grave em mulheres, recomendando a teriparatida como opção às pacientes que não podem tolerar por via oral os bifosfonatos.

Em 2011, o *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*<sup>24</sup> comparou alendronato, etidronato, risedronato, raloxifeno, ranelato de estrôncio e teriparatida para prevenção secundária de fragilidade e fraturas ósseas em mulheres na pós-menopausa. Neste, a

teriparatida é recomendada como opção de tratamento para a prevenção secundária de fraturas por fragilidade osteoporótica, em mulheres pós-menopáusicas com contraindicação ou insucesso de terapêuticas primárias, que apresentem T-score de  $\leq -4,0$  DP ou T-score de  $\leq -3,5$  DP além de duas ou mais fraturas para as mulheres com 65 anos ou mais e as que apresentem T-score  $\leq -4$  DP além de duas ou mais fraturas para as com idade entre 55-64 anos.

A AETNA, empresa norte americana de cuidados de saúde (2010),<sup>1</sup> em seu boletim, recomenda injeção diária de teriparatida para mulheres pós-menopáusicas com osteoporose e que têm elevado risco de fratura, quando ambos os critérios a seguir forem atendidos: T-score inferior a -2,5 e fratura de compressão vertebral osteoporótica anterior, com falha de tratamento (perda óssea documentada persistente depois de 2 ou mais anos com uso de um bifosfonato ou de um modulador seletivo do receptor de estrogênio). A *Blue Cross Blue Shield*, outra empresa norte-americana,<sup>3</sup> recomenda a teriparatida para pacientes com diagnóstico de osteoporose (T-score  $\leq -2,5$  e fratura pré-existente) ou pacientes com muito baixa densidade mineral óssea (T-score  $\leq -3,5$  SD) ou, ainda, pacientes com osteoporose ou fraturas por fragilidade que não tiveram uma resposta adequada à primeira linha terapêutica.

Com relação às avaliações econômicas, Borba e Mañas<sup>5</sup> analisaram que a teriparatida é produto caro, mas que deve ser considerada como terapia de primeira linha em pacientes com elevado risco de fratura ou resposta terapêutica insuficiente a outros tratamentos realizados ou, ainda, para os que apresentam fratura na vigência de terapia. Liv et al<sup>20</sup> verificaram que o uso de teriparatida é mais caro e produz um aumento menor em QALYs (*quality-adjusted life year*) do que o alendronato de sódio. Porém, alguns estudos mostraram ser mais custo-efetiva, como no trabalho de Borgström et al<sup>6</sup> que analisou uma coorte de mulheres suecas na pós-menopausa, com uso de teriparatida e sem tratamento para osteoporose. Verificou-se que o custo por QALY ganho nas pacientes que utilizaram teriparatida foi estimado em 43.473 euros e parece ser opção mais vantajosa, quando comparado à falta de tratamento.

Em pesquisa realizada pelos autores deste artigo nas principais redes de farmácias da Grande São Paulo, em novembro de 2011, verificou-se que o preço do medicamento estava em torno de R\$ 2.700,00 para 28

doses de 20 $\mu$ g. Assim, um tratamento pelo período recomendado de 2 anos poderia ser de R\$ 64.800,00; em comparação com todos os outros fármacos utilizados para o tratamento da osteoporose, o tratamento com teriparatida é o mais caro.

### Conclusão e recomendação

Em face da literatura analisada, as provas indicam eficácia superior da teriparatida, em relação ao alendronato de sódio, considerando a redução de fraturas, apenas em pacientes na pós-menopausa, com osteoporose grave e fraturas prévias. Para mulheres em diferentes graus de osteoporose, no entanto, há provas de melhores resultados da teriparatida apenas quanto à DMO, tanto em relação ao alendronato de sódio, quanto ao placebo.

Efeitos adversos, no entanto, em especial a possibilidade de osteossarcoma, restringem o tempo de uso da teriparatida. A posologia recomendada é de 20 $\mu$ g, por via subcutânea, com período não excedente a dois anos. Há também necessidade de conservação do produto sob refrigeração. Estas necessidades complicam a logística de dispensa farmacêutica e de adesão do paciente à terapêutica. Os custos da teriparatida são significativamente superiores aos fármacos selecionados pelo SUS para tratamento da osteoporose.

Este conjunto de aspectos justificaria a restrição do uso da teriparatida para casos de mulheres em pós-menopausa, com osteoporose documentada por baixa DMO, com fraturas vertebrais ou não vertebrais e que apresentaram insucesso terapêutico ou intolerância aos bifosfonatos ou ranelato de estrôncio. Cabe destacar que a teriparatida é contraindicada para pacientes com predisposição à malignidade esquelética (hiperparatireoidismo, doença de Paget e com elevações inexplicadas de fosfatase alcalina).

A teriparatida pode ser recomendada como opção aos bifosfonatos apenas para mulheres na pós-menopausa, com osteoporose grave, pós-fraturas osteoporóticas ou com insucesso do tratamento convencional, pelo período máximo de 2 anos.

## Referências

1. AETNA. Teriparatide (Forteo). Clin Policy Bull [periódico na internet]. 2011. [acesso em 15 dez 2011] Disponível em: [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600\\_699/0666.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0666.html).
2. Binkley N. Osteoporosis in men. Arq Bras Endocrinol Metab [periódico na internet]. 2006 [acesso em 6 mar 2013];50(4):764-74. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v50n4/31877.pdf>
3. Blue Cross Blue Shield of Illinois. Forteo® (teriparatide) prior authorization coverage criteria [monografia na internet]. 2011. [acesso em 15 dez 2011]. Disponível em: <http://www.bcbsal.org/providers/pharmPolicies/final/0179.pdf>.
4. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab [periódico na internet]. 2002 [acesso em 6 mar 2013]; 87(10):4528-35. Disponível em: <http://jcem.endojournals.org/content/87/10/4528.full.pdf+html>
5. Borba VZ C, Mañas NCP. The use of PTH in the treatment of osteoporosis. Arq Bras Endocrinol Metabol [periódico na internet]. 2010 [acesso em 6 mar 2013];54(2):213-9. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/abem/v54n2/18.pdf>
6. Borgström F, Ström O, Marin F, Kutahov A, Ljunggren O. Cost effectiveness of teriparatide and PTH(1-84) in the treatment of postmenopausal osteoporosis. J Med Econ. 2010;13(3):381-92.
7. Boussein ML, Chen P, Glass VE, Kallmes DF, Delmas PD, Mitlak BH. Teriparatide and raloxifene reduce the risk of new adjacent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Results from two randomized controlled trials. J Bone Joint Surg Am. 2009; 91(6):1329-38.
8. Brandão CMR, Lima MG, Silva AL, Silva GD, Guerra Júnior AA, Acúrcio FA. Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review. Cad Saude Pública [periódico na internet]. 2008 [acesso em 6 mar 2013];24(suppl.4):592-606. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/csp/v24s4/11.pdf>
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Teriparatide. ACP Submission (Forteo – Eli Lilly Canada Inc.). Indication: severe osteoporosis in women [monografia na internet]. 2010 [acesso em 15 dez 2011]. Disponível em: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Forteo-ACP\\_March-17-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Forteo-ACP_March-17-2010.pdf).
10. Centro Cochrane do Brasil. Teriparatida (hormônio da paratireoide recombinante humana 1-340) para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa [monografia na internet]. São Paulo; 2005. [acesso em 15 dez 2011]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/teriparatida\\_para\\_osteoporose\\_txt.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/teriparatida_para_osteoporose_txt.pdf)
11. Chieffi AL, Barata RCB. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. Rev Saúde Pública [periódico na internet]. 2010 [acesso em 6 mar 2013];44(3):421-9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n3/05.pdf>
12. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guañabens N, Kasperk C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res [periódico na internet]. 2011 [acesso em 6 mar 2013];26(3):5003-11. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.238/pdf>
13. Cosman F, Nieves J, Zion M, Woelfert L, Luckey M, Lindsay R.. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. N Engl J Med [periódico na internet]. 2005 [acesso em 6 mar 2013];353:566-75. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa050157>
14. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia e Sociedade Brasileira de Reumatologia. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Osteoporose: tra-

- tamento [monografia na internet]. Brasília (DF): Agência Nacional de Saúde Suplementar; 2011. [acesso em 29 nov 2011]. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/osteoporose-tratamento.pdf>.
15. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocr Metab* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 6 mar 2013];95:1838-45. Disponível em: <http://jcem.endojournals.org/content/95/4/1838.full.pdf+html>
  16. Eli Lilly. Forteo: highlights of prescribing information [monografia na internet]. Indianápolis; 2002. 14p. [acesso em 5 dez 2011] Disponível em: <http://pi.lilly.com/us/forteo-pi.pdf>.
  17. Gallacher SJ, Dixon T. Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review. *Calcif Tissue Int*. 2009; 87(6): 469-84.
  18. Guarniero R, Oliveira L G. Osteoporose: atualização no diagnóstico e princípios básicos para o tratamento. *Rev Bras Ortop*. 2004; 39 (9): 477-85.
  19. Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2012;66(2):199-209.
  20. Liu H, Michaud K, Nayak S, Karpf DB, Owens DK, Garber AM. The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. *Arch Intern Med* [periódico na internet]. 2006 [acesso em 6 mar 2013];166(11):1209-17. Disponível em: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=410445>
  21. MacLean C, Maglione SNM, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M, Mojica W, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* [periódico na internet]. 2008 [acesso em 6 mar 2013];148(3):197-213. Disponível em: <http://annals.org/article.aspx?articleid=739219>
  22. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [monografia na internet]. 3.ed. rev.atual. Brasília (DF): 2011. 80p. (Série A. Normas e manuais técnicos). [acesso em 23 jan 2012]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DiretrizesPTC.pdf>
  23. Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, et al. Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] once-weekly efficacy research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3097-106.
  24. National Institute for Health and Clinical Excellence. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women [monografia na internet]. London; 2010. 82p. [acesso em 15 dez 2011]. Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/TA161>.
  25. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* [periódico na internet]. 2001 [acesso em 6 mar 2013];344(19):1434-41. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200105103441904>
  26. Panico AABDE, Lupoli GADE, Marciello FC, Lupoli RB, Cacciapuoti ME, Martinelli AF, et al. Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Med Sci Monit*. 2011; 17(8):442-8.
  27. Prevrhal A, Krege JH, Chen PC, Genant H, Black DM. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(4):921-8.
  28. Rizzoli R. Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? *QJM* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 6 mar 2013];104(4):281-300. Disponível em: <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/104/4/281.full.pdf+html>
  29. Sethi BK, Chadha M, Modi KD, Prasanna Kumar KM, Mehrotra R, Sriram U. Efficacy of teriparatide in increasing bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis-an Indian experience. *J Assoc Physicians India* [periódico na internet]. 2008 [acesso em 6 mar 2013];56:418-42. Disponível em: [http://www.japi.org/june\\_2008/O-418.pdf](http://www.japi.org/june_2008/O-418.pdf)
  30. Trevisani VFM, Riera R, Mizusaki IA, Saconato H, Atallah AN. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review. *São Paulo Med J* [periódico na internet]. 2008 [acesso em 6 mar 2013];126(5):279-84. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/spmj/v126n5/07.pdf>
  31. Vahle JL, Sato M, Long GG, Long JK, Young, PC, Francis, J A, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injection of recombinant human parathyroid hormone (rc1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* [periódico na internet]. 2002 [acesso em 6 mar 2013];30:312-21. Disponível em: <http://tpx.sagepub.com/content/30/3/312.long>



# Voriconazol e caspofungina versus anfotericina B para tratamento de aspergilose em pacientes com neoplasias malignas hematológicas, neutropenia febril ou submetidos a transplante de órgãos

## Voriconazole and caspofungin versus amphotericin in the treatment of aspergillosis in high-risk patients: hematologic malignancies, febrile neutropenia or undergoing transplantation in general

Silvana Andréa Molina Lima<sup>I</sup>, José Ruben de A. Bonfim<sup>II</sup>, Eneida Rached Campos<sup>III</sup>, Andréia Nascimento<sup>IV</sup>

### Resumo

**Introdução:** A anfotericina B é o antifúngico utilizado no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de infecção fúngica invasiva (IFI). Novos antifúngicos estão sendo selecionados com pouca definição epidemiológica e elevado custo. **Objeto:** Realizar avaliação de tecnologia de saúde sobre a segurança e a eficácia de voriconazol (VOR) e de caspofungina (CAS) versus anfotericina (AmB) no tratamento de aspergilose em pacientes de risco: neoplasias malignas hematológicas, neutropenia febril ou submetidos a transplantes em geral. **Método:** Foram realizadas buscas de artigos nas bases de dados Trip Database, PubMed, LILACS e Cochrane. As palavras utilizadas para busca foram voriconazole, caspofungin, amphotericin, aspergillus e fusarium. **Desfechos:** sobrevivência, resposta terapêutica e descontinuidade do tratamento. **Resultados:** A análise principal considerou 3 revisões sistemáticas e 4 ensaios clínicos. Na análise auxiliar foram considerados 6 artigos (2 estudos de observação e 4 avaliações econômicas), 2 diretrizes e 2 artigos tipo editorial. **Conclusão:** O VOR e a CAS não são inferiores à AmB. Há indícios de superioridade desses dois fármacos em algumas condições específicas. É vital o avanço de novas técnicas diagnósticas precoces e específicas para a decisão do tratamento de pacientes com IFI, pois há maior eficácia e segurança no uso de antifúngicos em pacientes com infecção comprovada.

**Palavras-chave:** Voriconazol, Caspofungina, Anfotericina B

### Abstract

**Background:** Amphotericin B is the antifungal agent used in the Brazilian Public Health System (SUS) for the treatment of invasive fungal infection (IFI). New antifungal agents are being selected with little epidemiological definition and high cost. **Objective:** To conduct health technology assessment on the safety and efficacy of voriconazole (VOR) and Caspofungin (CAS) versus Amphotericin (AmB) in the treatment of aspergillosis in high-risk patients: hematologic malignancies, febrile neutropenia or undergoing transplantation in general. **Methods:** It was conducted searches of articles in Trip Database, PubMed, LILACS and Cochrane. The words used were voriconazole, caspofungin, amphotericin, aspergillus and fusarium. **Outcomes:** survival, response to therapy and discontinuation of treatment. **Results:** The primary analysis considered 3 systematic reviews and 4 clinical trials. The auxiliary analysis considered 6 articles (2 observational studies and 4 economic evaluations), 2 guidelines and 2 editorial articles. **Conclusion:** The VOR and CAS are not inferior to AmB. There is evidence of superiority of these two drugs in some specific conditions. It's essential new diagnostic techniques for early and specific treatment decision for patients with IFI, because there is greater efficacy and safety in the use of antifungal agents in patients with proven infection.

**Keywords:** Voriconazole, Caspofungin, Amphotericin B

<sup>I</sup> Silvana Andréa Molina Lima (smolina@fmb.unesp.br) é Enfermeira, Professora Assistente Doutor do Departamento de Enfermagem da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Gerente de Risco Sanitário e Coordenadora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

<sup>II</sup> José Ruben de A. Bonfim (jrbonfim@isaude.sp.gov.br) é Médico Sanitarista e pesquisador do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde/Instituto de Saúde/Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

<sup>III</sup> Eneida Rached Campos (eneida@hc.unicamp.br) é Analista de sistemas, Assessora de melhoria da qualidade do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), doutora em Saúde Coletiva pela Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp e mestre em Qualidade pelo Instituto de Matemática e Computação Científica da Unicamp.

<sup>IV</sup> Andréia de Fátima Nascimento (andreiafn@yahoo.com.br) é Médica e professora do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.



## Introdução

O número de pacientes com neoplasias malignas hematológicas, neutropenia febril ou submetidos a transplante de órgãos que desenvolvem infecção fúngica invasiva (IFI) tem aumentado em todo o mundo nas últimas décadas.<sup>18</sup>

Entre as infecções fúngicas, *Aspergillus* spp. e espécies de *Candida* são as de maior incidência.<sup>12,17,18</sup> Os maiores índices de letalidade por infecção fúngica invasiva estão relacionados a zicomicose (64%), fusariose (53%), aspergilose (42%) e candidemia (33%).<sup>18</sup>

A escolha ideal do tratamento antifúngico deveria ocorrer depois da identificação do organismo infectante, porém frequentemente é necessário iniciar o tratamento empírico antes disso, especialmente em pacientes com imunossupressão nos quais a infecção se instala rapidamente.<sup>15</sup>

Até dez anos atrás, a anfotericina B (AmB) era considerada o único fármaco efetivo no tratamento da IFI. Entretanto, as introduções recentes das formulações lipídicas da anfotericina, dos novos triazoles variconazol (VOR) e posaconazol e das equinocandinas caspofungina (CAS), micofungina e anidulafungina modificaram os esquemas tradicionais da terapia antifúngica e a possibilidade de melhorar os resultados terapêuticos.<sup>12,17,18</sup>

Embora novos antifúngicos tenham sido introduzidos, houve aumento de notificações de reações adver-

sas (especialmente as de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade) e índice de mortalidade.<sup>12,17,18</sup>

Atualmente, no Brasil, o antifúngico utilizado no Sistema Único de Saúde (SUS) é a AmB.<sup>15</sup> Emprega-se, cada vez mais, novos antifúngicos como os azóis, entre eles VOR, e as equinocandinas, e neste grupo a caspofungina, tanto na terapia profilática quanto primeira terapia ou como terapia refratária à anfotericina.<sup>15</sup>

Todavia, os antifúngicos recentes carecem de estudos epidemiológicos para estabelecer bases para a decisão terapêutica e são de elevado custo e, no SUS, sua prescrição necessita de autorização de comissões de controle de infecção de hospital para cada solicitação de uso na assistência ao paciente. Desta maneira, este estudo teve como propósito realizar avaliação de tecnologia de saúde sobre a segurança e a eficácia do VOR e da CAS versus AmB no tratamento de aspergilose em pacientes de risco: neoplasias malignas hematológicas, neutropenia febril ou submetidos a transplantes em geral.

## Método

Trata-se de recorte de estudo de avaliação de tecnologia de saúde (ATS), seguindo o método do Parecer Técnico-Científico (PTC) do Ministério da Saúde,<sup>16</sup> elaborado em dezembro de 2011 durante o Curso de ATS do Projeto de Desenvolvimento Institucional do Sistema



de Saúde do Departamento de Ciência e Tecnologia em parceria com o Hospital Alemão Oswaldo Cruz e o Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria da Argentina.

Métodos de busca: foram realizadas buscas no período de 01/01/2006 a 15/12/2011 nas seguintes bases de dados: Trip Database, LILACS, PubMed e Cochrane. Também foram utilizados artigos do *New England Journal of Medicine* e acessadas edições dos Periódicos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). As palavras de busca: inicialmente voriconazole, caspofungin, amphotericin, aspergillus e fusarium. Em segunda busca foram inseridos termos como revisão sistemática e neutropenia. As estratégias utilizadas foram direcionadas para identificação dos estudos de melhor qualidade metodológica. Foram excluídos os artigos que analisavam exclusivamente pacientes não onco-hematológicos submetidos a transplante; não-neutropênicos; pediátricos; com infecções diferentes de aspergilose; com fármacos diferentes de VOR e de AmB; estudos *in vitro* ou em animais ou de farmacodinâmica ou de comparação de métodos e estudo de casos; estudos realizados antes de 2005, exceto os de Walsh et al (2002)<sup>21</sup> e Herbrecht et al (2002)<sup>8</sup> e de Walsh et al (2004).<sup>22</sup> Do total de 662 artigos encontrados, 17 foram selecionados para este estudo (7 utilizados na análise principal e 10 na análise auxiliar), e envolveram predominantemente pacientes adultos e pequena proporção de pacientes de 16 a 18 anos.

## Resultados e Discussão

A análise principal foi composta com base em 7 artigos (3 revisões sistemáticas<sup>6,10,23</sup> e 4 ensaios clínicos<sup>8,9,21,22</sup>). Na análise auxiliar foram consideradas 6 artigos (2 estudos de observação<sup>4,13</sup> e 4 avaliações econômicas<sup>1,5,7,11</sup>), 2 diretrizes – uma dos Estados Unidos<sup>20</sup> e outra do Reino Unido<sup>19</sup> – e 2 artigos do tipo editorial<sup>2,3</sup>. Em relação aos aspectos de interesse desse comunicado, com base nos 7 artigos da análise principal, todos os estudos tinham populações amplas: 6 deles com mais de 250 pacientes e com maior proporção de pacientes com doenças de interesse do comunicado do que outras doenças, e um estudo que tinha 42 pacientes exclusivamente submetidos a transplante de célula-tronco.<sup>9</sup> Os fármacos mais estudados nestes 7 artigos foram AmB e VOR, seguidos por CAS. Estudos que abrangeram um número maior de fármacos ressaltaram em suas conclusões pelo menos um desses 3 antifúngicos (Anexo).

Apenas um estudo<sup>23</sup> teve como desfecho a descontinuidade do tratamento e concluiu que a CAS apresentou menor índice de descontinuidade (3,8%), seguida por VOR com 9,5% (apesar de apresentar um alto risco de disfunção hepática foi possível a continuidade do tratamento), seguida pela AmB, que apresentou a maior proporção de descontinuidade (13,4%).

Quanto à resposta terapêutica, as três revisões sistemáticas<sup>6,10,23</sup> não encontraram diferenças significantes entre AmB, VOR e CAS e não fizeram recortes para destacar resultados quanto ao subgrupo de pacientes de alto risco. Também são pequenas e de pouca significância estatística diferenças entre os índices de sucesso e falha terapêutica dos estudos clínicos randomizados, exceto em um,<sup>22</sup> que chegou a uma diferença importante entre CAS e AmB quando no tratamento de um subgrupo específico de pacientes com IFI como doença de base: superioridade da CAS (51,9%) em relação a AmB (21,9%). Outro estudo<sup>21</sup> separou de sua população os pacientes de alto risco e encontrou diferença importante entre VOR e AmB na terapia profilática (1,2% com VOR tiveram IFI vs 9,1% AmB com  $p=0,02$ ).

Quanto aos índices de mortalidade e de sobrevida, todos os estudos mostram alta mortalidade independente do uso de AmB, VOR ou CAS. Contudo, 2 artigos associam o uso de VOR<sup>6,8</sup> com aumento discreto no índice de sobrevivência.

Quanto ao momento de utilização dos antifúngicos – profilaxia, primeira terapia e terapia de resgate – os quatro ensaios clínicos<sup>8,9,21,22</sup> levaram a algumas indicações: VOR pode ser usado em lugar da AmB (terapia profilática<sup>21</sup>, terapia inicial contra aspergilose invasiva<sup>8</sup>) e a CAS é opção (terapia empírica<sup>22</sup>, terapia inicial contra aspergilose invasiva<sup>9</sup>). Vale ressaltar que a terapia combinada não foi estudada em nenhum dos 7 artigos da análise principal deste comunicado.

As 3 revisões sistemáticas e os quatro estudos clínicos randomizados não encontraram informações epidemiológicas suficientemente robustas para dar base à tomada de decisão quanto a substituição de AmB pelos antifúngicos recentes VOR e CAS. Contudo, nenhum estudo concluiu sobre a inferioridade do VOR e da CAS em relação à AmB e alguns levantam indícios da superioridade desses agentes antifúngicos em relação à AmB em terapia de profilaxia ou em terapia na aspergilose comprovada.

Diante da falta de informações epidemiológicas dos estudos clínicos randomizados apresentados neste co-

municado, elaborou-se uma análise auxiliar que teve como base dois estudos de observação<sup>4,13</sup> e quatro avaliações econômicas<sup>1,5,7,11</sup>. De um lado, os dois estudos de observação mostram que as preferências terapêuticas tendem para o aumento do uso de VOR como primeira terapia ou como terapia de resgate quando comparado a CAS e a AmB. Entretanto, mostram pouca variedade nos altos índices de mortalidade. De outro lado, as avaliações econômicas, exceto a australiana,<sup>1</sup> apontaram para melhor custo-efetividade de VOR em relação à CAS e à AmB em diferentes situações: diminuição do custo de internação em relação à CAS,<sup>11</sup> pacientes com peso menor que 103 kg em relação à CAS,<sup>5</sup> primeiro tratamento de aspergilose invasiva em relação à CAS,<sup>7</sup> em relação ao tratamento inicial com AmB e mudança apenas para VOR em caso de insuficiência renal ou não-resposta.<sup>7</sup> A avaliação econômica australiana afirma que AmB tem 99,8% de chances de ter custo menor do que VOR quando usado na primeira terapia empírica de pacientes com neutropenia febril.<sup>1</sup>

As diretrizes de diferentes países propõem duas estratégias de tratamento para a aspergilose invasiva. De um lado, a prática clínica comum primeiramente com a tradicional AmB e, se necessário, em seguida, o acréscimo de outros tipos de antifúngicos. De outro lado, a prática clínica de primeiramente VOR ou CAS. A diretriz americana<sup>20</sup> recomenda mais VOR do que as diretrizes do Reino Unido e da Europa<sup>19</sup> e as do Brasil.<sup>15</sup>

No Brasil, o SUS optou pelo padrão de AmB em doses elevadas para o tratamento de aspergilose.<sup>15</sup> Pacientes imunocomprometidos podem receber fármacos antifúngicos profilaticamente; antifúngicos triazólicos são fármacos de escolha para a profilaxia. Os dois artigos do tipo editorial<sup>2,3</sup> elaborados por especialistas sobre o tema assinalam o uso em diferentes momentos de terapia dos antifúngicos VOR, CAS e AmB e consideram, também, o posaconazol.

## Conclusão

Pode-se concluir que quanto à eficácia e à segurança no tratamento de aspergilose em pacientes com neoplasias malignas hematológicas, neutropenia febril ou submetidos a transplante de órgãos o VOR e a CAS não são inferiores à AmB, sendo portanto opções de tratamento, principalmente quando houver intolerância aos fármacos ou sintomas de nefrotoxicidade ou hepatotoxicidade. Há indícios de superioridade de VOR e de CAS

em algumas condições específicas e para grupos de pacientes de alto risco de infecção por aspergilose invasiva, que ainda não estão bem estabelecidos. Também, há indicações levantadas pelos estudos econômicos de que o custo-efetividade de VOR e de CAS é melhor no tratamento da aspergilose em algumas situações específicas, mesmo diante do elevado custo destes fármacos em relação ao custo da AmB.

Há escassez de estudos sobre o tema: aspergilose versus VOR, CAS, AmB com formulação tradicional e AmB com formulações lipídicas. Não se encontrou revisões sistemáticas conclusivas sobre os antifúngicos estudados, mostrando que continua sendo um desafio o tratamento de aspergilose em pacientes com neoplasias malignas hematológicas, neutropenia febril ou submetidos a transplante de órgãos.

É vital o avanço de técnicas diagnósticas mais precoces e específicas para a tomada de decisão quanto ao tratamento de pacientes com infecção fúngica invasiva,<sup>14</sup> uma vez que há indicação de maior eficácia e segurança no uso de antifúngicos em pacientes com infecção comprovada. A comprovação da infecção ainda é pouco frequente, conforme a maioria dos estudos.

É importante aumentar o número de estudos sobre as tendências da infecção por *Aspergillus* ssp. na América Latina, dado o aumento da incidência da doença relacionado a uma alta letalidade no mundo todo, além do acréscimo nos montantes financeiros exigidos na incorporação dos antifúngicos azóis e equinocandinas nos tratamentos, tendência assinalada nas edições científicas sobre o tema.

## Anexo. Artigos que compõem a análise principal

Estudo	Pacientes (n)	Doença de base	Infeção fúngica	Descontinuidade	Terapia empírica, definitiva, profilática	Mortalidade e Sobre vivência	Resposta Terapêutica	Conclusão
Wang et al <sup>23</sup> RS com <sup>39</sup> ECR	8.745	Neutropenia Leucemia Transplante	Aspergilose= 866 Candidíase=2709	Fármaco: AmB=13,4; VOR=9,5%; CAS=3,8%.  Infeção: Aspergilose= 16,5% Candidíase=6,1%	Empírica semelhante a definitiva	NA	NA	CAS: menor risco de des- continuidade  VOR maior risco de disfun- ção hepática, com conti- nuidade do tratamento
Jørgensen et al <sup>20</sup>  RS com 2ECR	1.148	Idem a Walsh et al (2002) e Herbrecht et al (2002)	Aspergilose Candidíase	AmB semelhante a VOR		NA		Sem provas para trocar AmB por VOR
Freemantle et al <sup>6</sup>  1RS em 5 ECR	4.094	Neutropenia febril em doenças hemato- lógicas, transplante de célula- tronco autólogo ou alogênico	Infeção fúngica invasiva (IFI)	Não estuda descontinuidade: L-AmB ABCD VOR CAS	CAS mais efetiva na terapia empírica e VOR na terapia definitiva  Empírico semelhante a profilático	sobrevivência: VOR mais significante que L-AmB	VOR seme- lhante a L-AmB	VOR semelhan- te a L-AmB
Walsh et al (2002) <sup>21</sup>  ECR	837	neutropenia e febre persistente, transplante hema- topoiético (n=415) Leucemia (n=260) Linfoma (n=120) Mieloma (n=46) Tumor sólido (n=110) Outros (n=125)	Infeções mais pre- valentes foram can- didíase, seguida por as- pergilose, zigomicrose e fungemia por <i>Trichoderma</i>	Não estuda descontinuidade: VOR e AmB	VOR melhor em profi- laxia em grupo de alto risco. 1,2% com VOR tiveram infecção fúngica invasiva vs 9,1% AmB (p=0,02)			Este estudo mostra que uma segunda geração de triazóis (VOR) pode ser usado no lugar de AmB para tratamento antifúngico precoce.
Herbrecht et al (2002) <sup>8</sup>  ECR	277	transplante hema- topoiético, Leucemia aguda, Outros tipos de câncer hematológico, transplante de órgãos sólidos AIDS Outros	Aspergilose	Não estuda descontinuidade: VOR e AmB	Primeira terapia contra aspergilose: VOR superior a AmB	Sobrevivência: 70,8% VOR vs 57,9% AmB	52% VOR vs 31,6% AmB	Superioridade do VOR sobre AMB na terapia inicial contra aspergilose

Walsh et al (2004) <sup>22</sup> ECR	1.095	neutropenia e febre persistente, sendo 94,2 % com câncer hematológico	Infecção fúngica invasiva	Não estuda descontinuidade: CAS+placebo L-AmB+ placebo	Terapia empírica	Sobrevivência em 7 dias: CAS L-AmB	Sucesso pacientes com IFI como doença de base foi maior para CAS (51,9%) do que para L-AmB (25,9%) com $p=0,04$ .	CAS é efetiva e geralmente melhor tolerada do que L-AmB quando utilizada na terapia empírica de pacientes com neutropenia e febre persistente
Herbrecht et al (2010) <sup>9</sup> ECR	42	transplante de célula-tronco	Aspergilose suspeita ou comprovada	Não foram observados eventos adversos que levassem a descontinuidade do tratamento.	CAS é bem tolerada na terapia empírica	Sobrevivência: Em 6 semanas: 79%. Em 12 semanas: 50%	Em 8 semanas: Sucesso 42%; Falha 58%; Em 12 semanas: Sucesso 33%; Falha 66% pacientes	CAS é bem tolerada e efetiva na primeira terapia de pacientes com alto risco de aspergilose invasiva em transplante alogênico de célula-tronco
<p>ABCD - Anfotericina B de dispersão coloidal; AmB - anfotericina B; CAS - caspofungina; L-AmB - anfotericina de formulação lipídica; VOR - voriconazol; ECR-ensaio clínico randomizado; RS- revisão sistemática</p>								



## Referências

1. Al-Badriyeh D, Liew D, Stewart K, Kong DCM. Cost-effectiveness evaluation of voriconazole versus liposomal amphotericin B as empirical therapy for febrile neutropenia in Australia. *J Antimicrob Chemother* [periódico na internet]. 2008 [acesso em 7 fev 2013]; 63(1):197-208. Disponível em: <http://jac.oxfordjournals.org/content/63/1/197.full.pdf+html>
2. De Pauw B, Donnelly J. Editorial. Prophylaxis and aspergillosis: has the principle been proven? *N Engl J Med*. 2007; 356(4): 409-11.
3. Del Bono V, Mikulska M, Viscoli C. Invasive aspergillosis: diagnosis, prophylaxis and treatment. *Curr Opin Hematol*. 2008; 15:586-93
4. Díaz Pedroche C, Cisneros JM, Lumbreras C, Aguado JM, Grupo Clinico Espanol de Estudio de Voriconazol. Treatment of invasive fungal infections with voriconazole. Evaluation of experience with compassionate use of voriconazole in Spain. *Rev Esp Quimioter* [periódico na internet]. 2005 [acesso em 7 mar 2013];18(2):149-58. Disponível em <http://www.seq.es/seq/0214-3429/18/2/149.pdf>
5. Dominguez-Gil A, Martin I, Garcia Vargas M, Del Castillo A, Diaz S, Sanchez C. Economic evaluation of voriconazole versus caspofungin for the treatment of invasive aspergillosis in Spain. *Clin Drug Invest*. 2007; 27(3):197-205.
6. Freemantle N, Tharmanathan P, Herbrecht R. Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 7 fev 2013];66(Suppl1):i25-35. Disponível em: [http://jac.oxfordjournals.org/content/66/suppl\\_1/i25.full.pdf+html](http://jac.oxfordjournals.org/content/66/suppl_1/i25.full.pdf+html)
7. Garbino J, Schnetzler G, Roberts C. Invasive aspergillosis: is treatment with 'inexpensive' amphotericin B cost-saving if 'expensive' voriconazole is only used on demand. *Swiss Med Wkly* [periódico na internet]. 2006 [acesso em 7 fev 2013]; 136(39-40):624-630. Disponível em: <http://www.smw.ch/docs/pdf200x/2006/39/smw-11259.pdf>
8. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett, J. E., Greene, R. E., Oestmann, J. W. et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* [periódico na internet]. 2002 [acesso em 7 fev 2013];347:408-15. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa020191>
9. Herbrecht R, Maertens J, Baila L, Aoun M, Heinz W, Martino R, et al. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study. *Bone Marrow Transpl* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 7 fev 2013];45:1227-33. Disponível em: <http://www.nature.com/bmt/journal/v45/n7/pdf/bmt2009334a.pdf>
10. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [base de dados na internet];10, Art. No. CD004707. DOI: 10.1002/14651858.CD004707.pub1. Ano 2009. [acesso em 23 dez 2011]. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=2791&id=CD004707&lang=pt&dblang=&lib=COC&print=yes>
11. Kim A, Nicolau DP, Kuti JL. Hospital costs and outcomes among intravenous antifungal therapies for patients with invasive aspergillosis in the United States. *Mycoses*. 2011; 54: e301-e312.
12. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaisie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 7 fev 2013];50:1091-100. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/content/50/8/1091.full.pdf+html>
13. Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, Monbriçon F, Le Strat Y, et al. . Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 7 fev 2013]; 17(12):1882-1889. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03548.x/pdf>
14. Miceli MH, Lee SA. Emerging moulds: epidemiological trends and antifungal resistance. *Mycoses*. 2011. 54, e666-e678.
15. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010 [monografia na internet]. 2. ed. Brasília (DF); 2010. 1135 p. (Série B. Textos básicos de saúde). [acesso em 12 dez 2011]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN\\_2010.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf).
16. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [monografia na internet]. 3.ed. rev.atual. Brasília (DF); 2011. 62 p. (Série A. Normas e manuais técnicos). [acesso em 23 jun 2012]. Disponível

em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/DiretrizesPTC.pdf>

17. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Marr KA, Olyaei A. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult haematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of multicentre Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* [periódico na internet]. 2009 [acesso em 7 fev 2013]; 48:265-73. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/content/48/3/265.full.pdf+html>
18. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* [periódico na internet]. 2006 [acesso em 7 fev 2013];91:1068-75. Disponível em:<http://www.haematologica-thj.org/content/91/8/1068.full.pdf>
19. Prentice AG, Glasmacher A, Hobson RP, Schey S, Barnes RA, Donnelly JP, Jackson G. Guidelines on the management of invasive fungal infection during therapy for haematological malignancy. *British Committee for Standards in Haematology 2010* [monografia na internet]. [acesso em 26 nov 2011]. Disponível em: [http://www.bcsghguidelines.com/documents/fungal\\_infection\\_bcsgh\\_2008.pdf](http://www.bcsghguidelines.com/documents/fungal_infection_bcsgh_2008.pdf)
20. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [periódico na internet]. 2008 [acesso em 7 fev 2013];46:327-60. Disponível em: [http://www.ups.upenn.edu/bugdrug/antibiotic\\_manual/idsa-aspergilloisrx-2008guidelines.pdf](http://www.ups.upenn.edu/bugdrug/antibiotic_manual/idsa-aspergilloisrx-2008guidelines.pdf)
21. Walsh TJ, Pappas P, Winston D, Lazarus H, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* [periódico na internet]. 2002 [acesso em 7 mar 2013];346(4):225-34. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200201243460403>
22. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* [periódico na internet]. 2004 [acesso em 7 fev 2013];351:1391-402. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa040446>
23. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 7 fev 2013];54(6):2409-2419. Disponível em: <http://aac.asm.org/content/54/6/2409.full.pdf+html>

# Uso profilático de palivizumabe na prevenção de infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças de alto risco

## Prophylactic use of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infection in high-risk children

Tereza Setsuko Toma<sup>I</sup>, Sonia Ioyama Venancio<sup>II</sup>,  
Patrícia Nieri Martins<sup>III</sup>, Helena Keico Sato<sup>IV</sup>

### Resumo

O palivizumabe, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado indicado para a prevenção de infecções do trato respiratório inferior causadas pelo vírus sincicial respiratório (VSR), teve seu registro em 1999 na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Geralmente são suficientes cinco doses mensais para promover proteção da criança, administrados antes e durante a sazonalidade do vírus. Objeto: verificar se a profilaxia com palivizumabe reduz internações e mortalidade por infecção pelo VSR em crianças de alto risco. Método: realizou-se busca por informes de ATS, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados nas bases de dados de literatura científica. Tomou-se como ponto de partida um informe técnico sobre o palivizumabe, em 2011, do Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Uma atualização deste boletim foi feita com base em três revisões sistemáticas. Resultados: As revisões mostram resultados semelhantes, indicando que a profilaxia com palivizumabe é eficaz na redução do número de internações em prematuros  $\leq 35$  semanas e ou crianças com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita. Os resultados em relação à redução da mortalidade ainda são controversos. Conclusão: O palivizumabe é dispensado desde 2007 pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. O Ministério da Saúde decidiu, em 2012, pela incorporação do palivizumabe no SUS para crianças prematuras nascidas de 32 semanas ou menos e crianças até dois anos com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.

**Palavras-chave:** Palivizumabe, Vírus Sincicial Respiratório, Internação em Hospital

### Abstract

The palivizumab, a humanized IgG1 monoclonal antibody, was registered in the National Health Surveillance Agency - ANVISA in 1999. Usually, 5 doses monthly / child beginning before the seasonality of RSV are sufficient.

Objective: to determine whether prophylaxis with palivizumab reduces hospitalization and mortality from RSV infection in high-risk children. Methods: A search looking for reports on Health Technology Assessment, systematic reviews and randomized clinical trials was carried out in scientific literature databases. A number of the Boletim da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde, published in 2011, contained a technical report on palivizumab and was taken as a reference. An update task was carried out from three systematic reviews presented in this bulletin. Results: The results of the reviews were similar, showing that prophylaxis with palivizumab was effective in reducing the number of hospitalizations. The results regarding the reduction of mortality are still controversial. Conclusion: The palivizumab is dispensed by the Health Secretariat of São Paulo State since 2007. The Ministry of Health decided in 2012 by the incorporation of palivizumab for premature infants with gestational age less than or equal to 32 weeks and children up to 2 years with chronic lung disease or congenital heart disease.

**Keywords:** Palivizumab, Respiratory Syncytial Virus, Hospitalization

<sup>I</sup>Tereza Setsuko Toma (ttoma@isaude.sp.gov.br) é Médica, pesquisadora e Diretor Técnico de Saúde I, Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (NAPATS/IS/SES-SP).

<sup>II</sup>Sonia Ioyama Venancio (soniav@isaude.sp.gov.br) é Médica, pesquisadora e Diretor Técnico de Saúde II, Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

<sup>III</sup>Patrícia Nieri Martins (pnieri@isaude.sp.gov.br) é Cirurgiã-dentista, NAPATS/IS/SES-SP.

<sup>IV</sup>Helena Keico Sato (hsato@saude.sp.gov.br) é Médica e Diretora Técnica da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.



### Introdução

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um dos principais agentes etiológicos envolvidos nas infecções respiratórias no primeiro ano de vida.<sup>2,14,19</sup> A infecção costuma cursar como um resfriado comum, porém cerca de 25% das crianças afetadas apresentam, no primeiro episódio, um quadro de bronquiolite ou pneumonia e 0,5% a 2% delas podem requerer internação por transtorno respiratório agudo.<sup>14</sup> A população mais vulnerável, na qual a doença pode desenvolver-se sob forma grave, inclui lactentes menores de seis meses de idade, principalmente aqueles nascidos com menos de 35 semanas de gestação, bebês com doença pulmonar crônica da prematuridade e cardiopatas.<sup>2,14</sup> A infecção ocorre quando o vírus afeta o organismo através das mucosas da conjuntiva, da orofaringe e da nasofaringe ou pela inalação de gotículas de tosse ou espirro. O VSR pode sobreviver por várias horas nas mãos e fômites, razão pela qual lavar as mãos e precauções de contato são importantes para prevenir a disseminação direta e indireta do vírus. O período de excreção viral geralmente é de três a oito dias, mas pode durar até quatro semanas em adultos jovens. O período de incubação normalmente é de quatro a seis dias.<sup>2</sup>

O diagnóstico da infecção por VSR pode ser feito clinicamente e as características clínicas que embasam

o diagnóstico incluem a idade inferior a 12 meses, doença do trato respiratório inferior e época conhecida de circulação do VSR. A confirmação de laboratório da infecção pelo VSR deve ser obtida por meio da análise das secreções respiratórias com técnicas de imunofluorescência direta ou indireta e de biologia molecular.<sup>2,3</sup>

Em países de clima temperado, o VSR tem sazonalidade definida, ocorrendo principalmente durante o outono e o inverno. Em climas tropicais e subtropicais, os surtos sazonais geralmente estão associados à estação chuvosa. No Brasil, alguns estudos têm sugerido que o período de infecção pelo VSR muda de acordo com a região: na cidade do Rio de Janeiro ocorreria entre março e maio, em São Paulo e Minas Gerais entre abril e maio e na Bahia entre maio e julho.<sup>18</sup>

As infecções causadas pelo VSR têm distribuição universal e, segundo a Organização Mundial da Saúde, é responsável por cerca de 60 milhões de infecções com 160.000 mortes por ano em todo o mundo. No Brasil, embora não haja vigilância epidemiológica oficial para VSR, estudos realizados em diversas regiões do país e os dados de internação por bronquiolite indicam que a carga da doença assemelha-se aos registros em todo o mundo. Nos EUA houve duplicação nos índices de internação de lactentes por VSR nos últimos 20 anos, no Reino Unido esses índices triplicaram nos últimos 25

anos. Em São Paulo observou-se um aumento de 70% nas últimas duas décadas<sup>14,18</sup> e um estudo prospectivo revelou que entre crianças internadas com infecção no trato respiratório inferior 56,4% eram de etiologia viral e em 52,4% destes casos o VSR foi identificado.<sup>18</sup>

O palivizumabe, cujo registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) data de 1999, é indicado para a prevenção de doença grave do trato respiratório inferior causada pelo VSR em pacientes pediátricos com alto risco. Trata-se de anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, composto por 95% de sequências de aminoácidos humanos e 5% de murinos<sup>v</sup>. A segurança e eficácia do palivizumabe foram estabelecidas em prematuros com menos de 35 semanas de gravidez, em menores de dois anos com displasia broncopulmonar sintomática e afetadas por cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa. Deve ser administrado por via intramuscular, 15mg/kg/dia, a cada 30 dias, antes e durante a sazonalidade do VSR. Em geral, cinco doses são suficientes para promover proteção durante a sazonalidade inteira.<sup>1</sup> O palivizumabe é contraindicado a pacientes adultos, não deve ser administrado durante a gravidez e lactação e para crianças com história de reação anterior grave ao fármaco ou a qualquer de seus excipientes ou a outros anticorpos monoclonais humanizados.

Uma pesquisa realizada com dados de ações judiciais registradas entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2006, no estado de São Paulo, mostrou que o palivizumabe estava entre os medicamentos mais solicitados, ocupando o 8º lugar, com 70 processos judiciais ajuizados neste ano.<sup>5</sup>

A falta de política de cobertura do palivizumabe em âmbito nacional e a pressão das ações judiciais levaram a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) a aprovar Norma Técnica estabelecendo as diretrizes para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório no âmbito do Sistema Único de Saúde do Estado de São Paulo.<sup>12</sup>

Considerando o alto custo do Programa, a demanda crescente pela procura do palivizumabe e a inexistência de estudos de seguimento dos pacientes que o receberam, a Coordenação da Assistência Farmacêutica da Co-

ordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (CCTIES) da SES-SP solicitou à equipe de avaliação de tecnologias do Instituto de Saúde um parecer técnico científico (PTC), com o intuito de realizar revisão sobre as indicações da utilização do medicamento e subsidiar a formulação de pesquisas que avaliassem sua eficácia.

### Objeto

Analisar as provas científicas sobre eficácia e segurança do palivizumabe na profilaxia da infecção pelo VSR em crianças de alto risco.

### Método

Em maio de 2012 realizou-se um PTC para atender a demanda da SES-SP com relação à análise das provas científicas sobre a eficácia e segurança da utilização do palivizumabe na profilaxia de infecções pelo VSR em crianças.<sup>17</sup> O parecer foi desenvolvido no âmbito do Curso Avançado de Avaliação de Tecnologias em Saúde, oferecido pelo Departamento de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DECIT) em parceria com Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria da Argentina (IECS). Neste artigo aperfeiçoa-se o PTC, incluindo informações atuais sobre a incorporação do palivizumabe no país, assim como o funcionamento do programa de dispensa do fármaco no Estado de São Paulo.

Para elaboração do PTC realizou-se busca no portal da ANVISA, no item “medicamentos”, que levou à identificação do Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde, de 2011, contendo análise sobre o palivizumabe.<sup>1</sup> Tomando este comunicado como ponto de partida e visando sua renovação buscaram-se estudos do tipo Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS), revisão sistemática com ou sem meta-análise e ensaio clínico randomizado nas seguintes bases de dados: Biblioteca Cochrane via Biblioteca Virtual em Saúde (utilizou-se o termo palivizumab, para acesso a revisões sistemáticas completas); *Center for Reviews and Dissemination* (pelo item “our databases” e depois “go to databases”, empregou-se o termo palivizumab para acesso a ATS e revisões sistemáticas para os anos 2011-2012); PubMed (utilizou-se o termo Mesh

<sup>v</sup> <http://www.bulas.med.br/bula/7674/synagis.htm>

<sup>vi</sup> “palivizumab”[Supplementary Concept] OR (“palivizumab”[Supplementary Concept] OR “palivizumab”[All Fields] OR “medi 493”[All Fields]) OR (“palivizumab”[Supplementary Concept] OR “palivizumab”[All Fields] OR “mono-clonal antibody medi 493”[All Fields]) OR (“palivizumab”[Supplementary Concept] OR “palivizumab”[All Fields] OR “medi 493”[All Fields]) OR

(“palivizumab”[Supplementary Concept] OR “palivizumab”[All Fields] OR “synagis”[All Fields]) OR (“palivizumab”[Supplementary Concept] OR “palivizumab”[All Fields] OR (“palivizumab”[Supplementary Concept] OR “palivizumab”[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND “infant”[MeSH Terms] AND (“2010/11/01”[PDAT] : “2012/04/12”[PDAT]))

palivizumab, com limites para ensaios clínicos randomizados, crianças de 1 a 23 meses de idade e divulgados entre 01/11/2010 a 12/04/2012<sup>vi</sup>); Embase e NICE (empregou-se o termo palivizumab e limite para os anos 2011-2012); SciELO (por meio dos termos Vírus Sincicial Respiratório e Vírus Sincicial Respiratório Humano e limite para os anos 2011-2012).

A estratégia de busca levou à identificação de 15 artigos, dos quais 11 foram excluídos pelos seguintes motivos: 5 não se referiam a palivizumab, 2 eram relativos a outros fármacos além do palivizumab, 2 eram estudos de prevalência, 1 referia-se a pôster apresentado em congresso e 1 estava repetido.

Os estudos selecionados foram: o Informe da ANVISA,<sup>4</sup> a revisão sistemática de Wang et al<sup>20</sup> e as meta-análises de Morris et al<sup>11</sup> e de Cecchia et al.<sup>4</sup> Para análise da qualidade das provas utilizaram-se os formulários recomendados pelas Diretrizes do Ministério da Saúde.<sup>8</sup> A partir da leitura destes artigos houve necessidade de analisar também os ensaios clínicos randomizados incluídos nas revisões sistemáticas, IMPact<sup>16</sup> e Feltes et al,<sup>7</sup> para esclarecimento de dúvidas.

## Resultados

O documento da ANVISA<sup>4</sup> analisou as revisões sistemáticas de Wang et al<sup>20</sup> e de Morris et al.<sup>11</sup>

A revisão sistemática de Wang et al<sup>20</sup> examinou 2 ensaios clínicos de alta qualidade, comparando os resultados do uso do palivizumab com placebo: os estudos do grupo IMPact<sup>16</sup> e de Feltes et al<sup>7</sup>. A revisão sistemática com meta-análise de Morris et al<sup>11</sup> analisou os 2 estudos citados anteriormente além do ensaio clínico de Subramanian et al.<sup>15</sup> Os resultados dessas duas revisões são semelhantes, indicando que a profilaxia com palivizumab foi eficaz na redução do número de internações e admissões na UTI. Nenhuma delas mostrou diferença significativa entre os grupos com relação à mortalidade.

O ensaio clínico randomizado do grupo IMPact<sup>16</sup>, realizado em 139 serviços dos Estados Unidos, do Reino Unido e do Canadá, de 1996 a 1997, abrangeu 1.502 crianças pré-termo ( $\leq 35$  semanas de gravidez) ou com displasia broncopulmonar, randomizadas para receber 5 injeções intramusculares de palivizumab (15 mg/kg

ou volume equivalente de placebo, a cada 30 dias. O desfecho primário deste estudo foi internação por VSR, verificando-se 10,6% no grupo placebo e 4,8% no grupo palivizumab, ou seja, uma redução de 55% (IC 95% 38-72%). Isso equivale a um NNT=17, de maneira que para prevenir 1 internação por VSR é necessário que 17 crianças de risco recebam o tratamento com injeções mensais durante cinco meses<sup>vii</sup>.

Na análise de subgrupos a redução de internação foi de 39% entre as crianças com doença pulmonar crônica. Entre as crianças pré-termo com doença pulmonar crônica essa redução foi de 78%.<sup>20</sup> As crianças nascidas entre 32 e 35 semanas de gravidez apresentaram redução de 80% na internação por VSR.<sup>11</sup> Também foi estatisticamente significativa a redução nos dias totais de internação e na admissão em UTI.<sup>20</sup>

O ensaio clínico randomizado de Feltes et al,<sup>7</sup> feito na América do Norte e Europa, reuniu 1.287 crianças com doença cardíaca congênita. O índice de internação por VSR foi de 9,7% no grupo placebo e 5,3% no grupo que recebeu palivizumab, ou seja, redução de 45% ( $p=0,003$ ). Houve também redução de 56% no total de dias de internação ( $p=0,003$ ) e redução de 73% no total de dias de uso acrescido de oxigenioterapia ( $p=0,014$ ).<sup>7,20</sup>

A revisão sistemática com meta-análise de Cecchia et al,<sup>4</sup> além dos ensaios clínicos randomizados citados anteriormente, incluiu estudos de qualidade metodológica mais baixa (estudos de coorte). Desta forma, abrangeu cerca de 15.000 crianças na análise, o que permitiu mostrar diferenças na mortalidade não identificada nas duas outras revisões. Os resultados indicam que entre as crianças pré-termo ( $\leq 35$  semanas de gravidez) que receberam o palivizumab o risco de morte foi 70% menor em comparação a crianças que não o receberam (OR=0,30;  $p<0,001$ ). E entre as crianças pré-termo abaixo de 32 semanas de gravidez o risco de morte foi 75% menor (OR=0,25;  $p<0,001$ ). Com relação à mortalidade as diferenças não foram estatisticamente significantes para crianças pré-termo com doença pulmonar crônica, crianças pré-termo entre 32 e 35 semanas de gravidez e crianças com doença cardíaca congênita. Esta revisão apontou um risco menor de in-

<sup>vii</sup> NNT, abreviação de número necessário para tratar, é um modo adicional de se medir o resultado de uma intervenção; representa o número de pacientes que se precisa tratar para se prevenir um evento indesejado (Coutinho e Cunha, 2005).<sup>6</sup>

ternação entre as crianças que receberam palivizumabe em todos os subgrupos analisados: pré-termo com  $\leq 35$  semanas de gravidez, pré-termo com  $\leq 32$  semanas de gravidez, pré-termo entre 32 e 35 semanas de gravidez, pré-termo com doença pulmonar crônica, crianças com doença cardíaca congênita. O NNT para esses subgrupos teve variedade de 11 a 23.

Com base nas provas disponíveis, pode-se concluir que o palivizumabe é eficaz na prevenção de internações em crianças de alto risco (prematuros com  $\leq 35$  semanas de gravidez e ou afetadas por doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita). Em relação à segurança, os estudos analisados mostram que os eventos adversos relacionados ao palivizumabe são raros e que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos intervenção e controle.

## Discussão

O palivizumabe foi licenciado para a profilaxia de infecções pelo VSR nos EUA em 1998 e na Europa em 1999 e, desde então, vem sendo paulatinamente incorporado pelos países.<sup>20</sup> No entanto, a despeito das provas sobre sua eficácia e segurança não existe consenso em relação a seu custo-efetividade.

No Estado de São Paulo, a Norma Técnica da SES-SP<sup>12</sup> estabelece que o palivizumabe deve ser fornecido e aplicado apenas durante o período de sazonalidade, que corresponde aos meses de abril a agosto, nas seguintes condições: crianças menores de 1 ano que nasceram até 28 semanas de gravidez, após alta do hospital, crianças menores de 2 anos com cardiopatia congênita de repercussão hemodinâmica importante ou crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade (DPCP) que necessitaram de tratamento nos 6 meses anteriores ao período de sazonalidade do VSR.

A execução do programa no Estado é feita pelo Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) e pela Assistência Farmacêutica da SES-SP, com participação de neonatologistas que atuam em quatro serviços de autorização da dispensa e dezesseis de aplicação do medicamento.

A solicitação deve ser realizada pelo médico que acompanha a criança, por preenchimento de formulário próprio entregue pelos familiares em uma das 31

Farmácias de Medicamentos de Uso Excepcional dos Departamentos Regionais de Saúde (DRS) da área de abrangência do município de residência do paciente. O formulário deve ser acompanhado da certidão de nascimento, cartão SUS e comprovação de residência. Quando se tratar de menores de 1 ano de idade nascidas com 28 semanas ou menos de gravidez é necessário anexar também o relatório de alta da unidade neonatal. Quando se tratar de crianças entre 1 e 2 anos de idade nascidas com 28 semanas ou menos de gravidez e com diagnóstico de DPCP ou crianças cardiopatas com hipertensão pulmonar é necessário anexar um relatório médico atual<sup>xiii</sup>.

Essa solicitação será encaminhada ao Grupo de Vigilância Epidemiológica (GVE) correspondente e, posteriormente, para a Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” (CVE). Em 2011, o processo de análise foi descentralizado para as GVE de Presidente Prudente, Ribeirão Preto e São José do Rio Preto, que passaram a avaliar as solicitações dos seus municípios e das regiões de saúde vizinhas, permitindo maior agilidade na liberação de palivizumabe.

As solicitações são examinadas por médicos, considerando-se as especificações das indicações, e autorizadas se estiverem em conformidade com a Resolução SS-249. As solicitações em desacordo com a Resolução são respondidas individualmente por telegrama, com especificação do motivo do não atendimento.

No caso das solicitações autorizadas, as crianças recebem o produto em data previamente agendada em um das 16 unidades de aplicação mais próximas de sua residência: Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) da região do ABC paulista, CRIE Universidade Federal de São Paulo, CRIE Universidade Estadual de Campinas, CRIE Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, CRIE Botucatu, Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros (São Paulo), Hospital Maternidade de Interlagos (São Paulo), Hospital de Base de São José do Rio Preto, Hospital das Clínicas de Marília, Hospital Estadual de Bauru, Santa Casa de Araçatuba,

<sup>xiii</sup> [Acesso em 04 de dezembro de 2012]. Disponível em <http://www.saude.sp.gov.br/ses/acoes/assistencia-farmacutica/prevencao-da-infeccao-pelo-virus-sincicial-respiratorio/prevencao-da-infeccao-pelo-virus-sincicial-respiratorio-palivizumabe?br.com.mmcafe.mmublish.core.entity>. Folder : PERFIL - id: 81

**Quadro 1** - Número de pedidos analisados, de crianças atendidas e de frascos de palivizumabe dispensados no Estado de São Paulo, de 2008 a 2011.

Ano	Pedidos analisados	Crianças atendidas (%)	Frascos dispensados	Consumo médio por criança
2008	Sem informação	1.162 (?)	2.972	2,5
2009	2.425	1.754 (72,3)	3.977	2,3
2010	2.753	2.014 (73,2)	5.847	2,9
2011	3.059	2.501 (81,6)	7.486	3,0

Fonte: CVE – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Complexo Hospitalar de Sorocaba, Hospital Estadual de Presidente Prudente, PAMO Central de Taubaté e Hospital Estadual Guilherme Álvaro (Santos).

No Quadro 1 observa-se que o número de crianças atendidas vem aumentando ano a ano. Em 2011, três anos após a instituição do programa, dobrou o número de crianças atendidas pela SES-SP. Estima-se que, em 2011, a SES-SP gastou em torno de R\$ 30.500.000,00 com a dispensa de palivizumabe, considerando o preço de um frasco ampola em R\$ 4.210,00<sup>ix</sup>.

Em 2012, o início da aplicação do palivizumabe foi antecipado para março, uma vez que os dados coletados pelas unidades sentinelas da vigilância de influenza têm mostrado que, no Estado de São Paulo, a circulação do VSR é proporcionalmente maior em relação aos demais vírus respiratórios desde o mês de janeiro.

Com a finalidade de verificar a efetividade do palivizumabe na profilaxia de infecção pelo VSR, a Área de Assistência Farmacêutica da SES-SP emitiu Nota Técnica com vistas no seguimento terapêutico da prevenção da infecção pelo VSR com palivizumabe.<sup>13</sup> Um formulário preenchido durante o período em que a criança está recebendo o palivizumabe coletará informações (quanto a internação, duração, uso de oxigênio, permanência em unidade de terapia intensiva e necessidade de ventilação mecânica).

No âmbito nacional, em julho de 2012 a recém-criada Comissão Nacional para Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC) emitiu documento técnico recomendando a incorporação do palivizumabe para a prevenção da infecção grave associada ao vírus sincicial respiratório em crianças do subgrupo de mais alto risco para internações ou complicações, ou seja, prematuros com menos de 28 semanas de gravidez e crianças até 2 anos com doença pulmonar

crônica e doença cardíaca congênita, desde que sejam atendidas as seguintes condições: elaboração de orientação de uso pelo Ministério da Saúde e redução significativa do preço do medicamento.<sup>9</sup> Decorrente de pressão de ações judiciais, o palivizumabe já está incorporado em alguns estados como São Paulo, Santa Catarina, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, e nos municípios de Rio de Janeiro e Goiânia.

Finalmente, a decisão do Ministério da Saúde, de 30 de novembro de 2012, foi a de incorporar no SUS o palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em prematuros até 32 semanas e crianças até dois anos com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.<sup>10</sup>

<sup>ix</sup> Segundo a Divisão de Imunização – CVE “Prof. Alexandre Vranjac” – CCD – SES/SP.



## Referências

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Uso profilático do palivizumabe em crianças com alto risco para doença por vírus sincicial respiratório. *Bol Bras Aval Tecnol Saúde* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 9 abr 2012];6(15):1-9. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6d732900481096c9b4bbb470623c4ce6/BRATS\\_15.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6d732900481096c9b4bbb470623c4ce6/BRATS_15.pdf?MOD=AJPERES)
2. Barr FE, Graham BS. 1 Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. *UpToDate* [periódico na internet] 2011. [acesso em 12 abr 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis>
3. Carraro E, Neto DF, Benfica D, Perosa AHS, Granato CF, Bellei NC. Applications of a duplex reverse transcription polymerase chain reaction and direct immunofluorescence assay in comparison with virus isolation for detection on influenza A and B. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 57(1):53-7.
4. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach K, Welliver RC. Mortality and morbidity among infants at high risk receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(5):580-8.
5. Chieffi AL, Barata RC. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. *Rev Saúde Pública* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 12 abr 2012];44(3):421-9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n3/05.pdf>
6. Coutinho ESF, Cunha GM. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. *Rev Bras Psiquiatr* [periódico na internet]. 2005 [acesso em 8 maio 2012];27(2):146-51. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v27n2/a15v27n2.pdf>
7. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):532-40.
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [monografia na internet]. 3.ed. rev.atual. Brasília (DF); 2011. 80p. (Série A. Normas e manuais técnicos). [acesso em 23 jan 2012]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DiretrizesPTC.pdf>
9. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório. Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC [monografia na internet]. Brasília (DF); 2012. [acesso em 25 set 2012]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio\\_Palivizumabe\\_Virussincicial\\_CP.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio_Palivizumabe_Virussincicial_CP.pdf)
10. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 53, de 30 de novembro de 2012. Decisão de incorporar o medicamento palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório no Sistema Único de Saúde (SUS) [portaria na internet]. Diário Oficial União. 3 dez 2012; Seção 1:78. [acesso em 4 dez 2012]. Disponível em: [ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe\\_eletronico/2012/iels.dez.12/iels226/U\\_PT-MS-SCTIE-53\\_301112.pdf](ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe_eletronico/2012/iels.dez.12/iels226/U_PT-MS-SCTIE-53_301112.pdf)
11. Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infectious Diseases* [periódico na internet]. 2009 [acesso em 2 maio 2012];9:106. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-9-106.pdf>
12. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP). Gabinete do Secretário. Resolução SS-249, de 13-7-2007, aprova Norma Técnica elaborada pela Coordenadoria de Controle de Doenças/Centro de Vigilância Epidemiológica e Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde, que estabelece as diretrizes para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) no âmbito do Sistema Único de Saúde do Estado de São Paulo [resolução na internet]. Diário Oficial Estado. 14 jul 2007; Seção 1. [acesso em 12 abr 2012]. Disponível em: [ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/.../E\\_RS-249\\_130707.pdf](ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/.../E_RS-249_130707.pdf)

13. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Assistência Farmacêutica. Nota Técnica AF/SS nº 08, de 03 de maio de 2012. Diretrizes para o fornecimento do palivizumabe para prevenção da infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) no Estado de São Paulo [nota técnica na internet]. São Paulo; 2012. [acesso em 25 set 2012]. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/assistencia-farmacutica/notas-tecnicas-da-assistencia-farmacutica/notas-tecnicas-2012>
14. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) [monografia na internet]. São Paulo; 2011. [acesso em 21 abr 2012]. Disponível em: [http://www.sbp.com.br/pdfs/diretrizes\\_manejo\\_infec\\_vsr\\_versao\\_final1.pdf](http://www.sbp.com.br/pdfs/diretrizes_manejo_infec_vsr_versao_final1.pdf)
15. Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sánchez PJ, Steichen J, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *MEDI-493 Study Group. Pediatr Infect Dis J.* 1998, 17(2):110-5.
16. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanised respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalisation from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998;102(3):531-7.
17. Toma TS, Venancio SI, Martins PN. Uso profilático do palivizumabe na prevenção de infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças de alto risco: parecer técnico [monografia na internet]. São Paulo: Instituto de Saúde; 2012. 36p. [acesso em 6 mar 2013]. Disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/ptc\\_palivizumabe.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/ptc_palivizumabe.pdf)
18. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DA, Durigon EL, Torok TJ, Anderson LJ et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* [periódico na internet]. 2001 [acesso em 12 abr 2012];43(3):125-31. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v43n3/a02v43n3.pdf>
19. Vieira SE, Gilio AE, Durigon EL, Ejzenberg B. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus in infants: the role played by specific antibodies. *Clinics* [periódico na internet]. 2007 [acesso em 12 abr 2012]; 62(6):709-16. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/clin/v62n6/07.pdf>
20. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [periódico na internet]. 2008 [acesso em 2 maio 2012];12(36). Disponível em: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1236.pdf>

# Tratamento de adultos com hepatite viral C crônica de genótipo 1 com inibidores de protease (boceprevir e ou telaprevir)

## Treatment of adults with chronic hepatitis C virus genotype 1 with protease inhibitors (boceprevir and telaprevir or)

Ana Aparecida Sanches Bersusa<sup>I</sup>, Marília Cristina Prado Louvison<sup>II</sup>, José Ruben de Alcântara Bonfim<sup>III</sup>

### Resumo

Apresenta-se revisões sistemáticas e meta-análises, e políticas de cobertura sobre o emprego de inibidores de protease (boceprevir e telaprevir) no tratamento de pacientes adultos infectados pelo vírus da hepatite C de genótipo 1, comparando-se o tratamento de alfapeginterferona e ribavirina com alfapeginterferona, ribavirina e inibidor de protease. Mostrou-se que a adição de inibidor de protease tem repercussão significativa no desfecho de resposta virológica sustentada.

**Palavras-chave:** Hepatite C, Inibidores de Protease, Interferonas

### Abstract

It presents systematic reviews and meta-analyzes, and coverage policies on the use of protease inhibitors (boceprevir and telaprevir) to treat adult patients infected with hepatitis C genotype 1, comparing the treatment of peginterferon alfa and ribavirin with peginterferon alfa ribavirin and protease inhibitor. It was shown that the addition of protease inhibitor has significant impact on the sustained virologic outcome.

**Keywords:** Hepatitis C, Protease Inhibitors, Interferons

<sup>I</sup> Ana Aparecida Sanches Bersusa (anab@isaude.sp.gov.br) é Enfermeira e Pesquisadora Científica V do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde/SES – SP.

<sup>II</sup> Marília Cristina Prado Louvison (mariliacpl@isaude.sp.gov.br) é Médica e Pesquisadora do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde/SES – SP.

<sup>III</sup> José Ruben de Alcântara Bonfim (jrabonfim@isaude.sp.gov.br) é Médico Sanitarista do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde/SES – SP.

## Introdução

As hepatites virais são um grave problema de saúde pública no mundo. A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC, ou na sigla em inglês HCV) é uma das causas mais frequentes de doença crônica do fígado, e entre as hepatites virais, determinante principal de transplantes e de mortes no país.<sup>13</sup>

Desde a década de 1980, fármacos foram desenvolvidos para o tratamento da infecção pelo VHC. Atualmente são distribuídos, por protocolos clínicos, alfainterferona, alfapeginterferona 2a e 2b e ribavirina.<sup>11</sup> Em 2001, entraram no mercado os inibidores de protease que, combinados a alfapeginterferona e ribavirina, resultam em maior resposta virológica sustentada (RVS), em particular para pacientes adultos com genótipo tipo 1, de maior prevalência e menor resposta virológica aos tratamentos ora disponíveis. Esses inibidores de protease visam aumentar a RVS e deter a replicação viral, mas também podem levar à mutação do vírus, tornando a população tratada resistente a essa terapia.<sup>14,16</sup>

O boceprevir (Victrelis, Merck Sharp & Dohme), aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 13 de maio de 2011<sup>8</sup> e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 25 de julho de 2011, é o primeiro fármaco antiviral de ação direta contra o vírus da hepatite C; o telaprevir (Incivek, Janssen Cilag) foi aprovado pela FDA em 23 de maio de 2011<sup>9</sup> e pela ANVISA em 28 de outubro de 2011, comercializado no país como Incivo.

São utilizados combinados a alfapeginterferona e ribavirina em pacientes adultos com infecção crônica de genótipo 1 e têm extensa lista de interações farmacológicas, com advertências e precauções, além de eventos adversos, sendo os principais: fadiga, anemia, dor de cabeça, náuseas, erupções cutâneas, anemia, neutropenia, plaquetopenia, eosinofilia, indisposição, insônia, disgeusia, hemorróidas, desconforto anorretal.<sup>8,9</sup>

O custo-efetividade de boceprevir e telaprevir foi avaliado em pacientes não tratados (vírus de genótipo 1) e observou-se que o esquema tríplice (alfapeginterferona mais ribavirina e boceprevir ou telaprevir) é mais custo efetivo do que o esquema duplo (alfapeginterferona e ribavirina). O resultado aponta ganho em anos de vida e redução de custos.<sup>4,12</sup> No Brasil o cálculo da repercussão financeira da incorporação de inibidores de protease foi realizado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)<sup>12</sup> que, ao utilizar o preço máximo de venda ao governo, assinalou que a

apresentação farmacêutica de boceprevir 200 mg, com 336 cápsulas, tem um valor de R\$ 4.785,43, e a de telaprevir 375 mg, com 168 comprimidos, de R\$ 16.266,19, ambos com alíquota zero de ICMS. O custo do tratamento com telaprevir (12 semanas) é de R\$ 48.798,57 e o de boceprevir de R\$ 52.639,74.<sup>12</sup>

O objeto dessa comunicação é a comparação da RVS entre os tratamentos: alfapeginterferona e ribavirina, e alfapeginterferona, ribavirina e inibidor de protease.

## Método

A busca de provas considerou os termos meSH “Hepatitis C Chronic” and “boceprevir” or “telaprevir” and “sustained virological”, com algumas variantes, tendo sido encontrados inicialmente 74 documentos, além de 12 adicionais.

Considerando a recente produção na área definiram-se critérios de inclusão de estudos sobre boceprevir e ou telaprevir que compreenderam estudos de revisão sistemática, com ou sem meta-análises e a avaliações de tecnologias de saúde. Foram excluídos estudos com menor grau de provas.

Depois de busca sistemática fez-se seleção por leitura de resumo e identificou-se 5 documentos (2 meta-análises e 3 revisões sistemáticas) que tinham maior grau de prova e qualidade no método, além de 5 documentos relativos a políticas de cobertura.

## Resultados de meta-análise e revisões sistemáticas selecionadas

Mostrou-se que boceprevir ou telaprevir tiveram repercussão significativa no RVS em comparação ao tratamento com alfapeginterferona e ribavirina.<sup>6,10,18</sup> Outro estudo,<sup>7</sup> somente com o telaprevir, chegou à mesma conclusão. Não se identificou estudo de comparação entre os dois fármacos.

A meta-análise de Cooper et al<sup>6</sup> concluiu que ambos os fármacos mostraram eficácia. Os ensaios de boceprevir foram os de Kwo et al e Poordad et al (pacientes virgens de tratamento); Bacon et al, e Flamm et al (pacientes com tratamento anterior). Os delineamentos tiveram variedade quanto a dose total, tempo de tratamento e complemento de distintas alfapeginterferonas (2a ou 2b). Em relação ao telaprevir foram analisados os estudos de Hezode et al, Jacobson et al, Kumada et al, Zeuzem et al sendo 4 estudos com pacientes virgens de tratamento e 2 em pacientes com tratamentos pré-

vios inclusive com avaliação de pacientes respondedores nulos em delineamentos diferentes segundo critério de inclusão e tempo de tratamento. A conclusão da meta-análise<sup>6</sup> foi “Os resultados das análises indicaram que não há diferenças significantes entre boceprevir e telaprevir quanto a RVS, recaída, ou interrupção da terapia para os pacientes tratados com dose e tempo de tratamento padrão ou mesmo quando a dose foi sendo ajustada pela resposta do paciente”.

Para pacientes cirróticos o mesmo estudo<sup>6</sup> concluiu que “Os resultados indicam que o boceprevir em combinação ao tratamento duplo tem maior propensão de alcançar RVS nos pacientes que já tiveram tratamentos anteriores”.

A segunda meta-análise<sup>7</sup> teve como foco o telaprevir e incluiu 33 estudos. Todas as conclusões assinalaram maior eficácia na RVS quando comparada ao tratamento duplo (alfapeginterferona e ribavirina), ou seja, telaprevir é eficaz em pacientes com infecção de genótipo 1 virgens de tratamento, nos não respondentes ao tratamento duplo e nos recidivantes, embora com índices mais elevados de descontinuação em razão de eventos adversos.

As três revisões sistemáticas selecionadas tinham excelente qualidade de método e extraíram suas conclusões de análise de todos os ensaios clínicos de boceprevir e telaprevir, incluídos os de fases II e III.<sup>10,17,18</sup>

Shiffman et al<sup>17</sup> analisaram os estudos clínicos que resultaram no registro desses inibidores de protease pela FDA. Os estudos incluídos para a análise de telaprevir foram: ADVANCE, planejado para comparar o uso de telaprevir em 8 semanas versus 12 semanas sob terapia tríplice; ILLUMINATE, delineado para comparar tratamento tríplice de 12 semanas de telaprevir, seguido pelo tratamento duplo com 24 semanas ou 36 semanas, de acordo com a resposta virológica do paciente e o último, REALIZE, projetado para documentar o resultado de telaprevir com base na terapia tríplice em pacientes que não alcançaram uma resposta virológica (RNA detectável) durante tratamento prévio duplo e para determinar se 4 semanas de “lead-in” (emprego inicial de alfapeginterferona) tem influência na detecção de RNA viral. O resultado final foi o de que: telaprevir deve ser iniciado nas 12 primeiras semanas de tratamento seguido de alfapeginterferona e ribavirina por 24 ou 48 semanas de acordo com a resposta virológica do paciente; ser utilizado em pacientes virgens de tratamento ou não respondentes ao esquema duplo, inicialmente podendo ser tratados com 12 sema-

nas de terapia tríplice seguido por 24 a 36 semanas de esquema duplo dependendo da resposta virológica; ser empregado naqueles pacientes que depois de 4 semanas de esquema tríplice continuem com RNA-HCV detectável, devendo ser tratados por 48 semanas (12 de esquema tríplice e 36 de esquema duplo) sob o mesmo esquema de 48 semanas indicado para pacientes cirróticos; ser interrompido em qualquer paciente com um teor de RNA-HCV > 1000 UI / mL em 4 ou 12 semanas.

Os estudos analisados referentes ao boceprevir foram:<sup>17</sup> SPRINT 2 delineado para pacientes virgens de tratamento depois de “lead in” de 4 semanas seguido por esquema tríplice podendo chegar até 44 semanas, sob monitoria de resposta virológica e o RESPOND 2 concebido para pacientes que não responderam ao esquema duplo. A conclusão foi: a) deve ser iniciado após 4 semanas de “lead-in” seguidos de terapia tríplice com boceprevir em esquema fixo ou determinado pela resposta virológica do paciente; b) pacientes que são RNA-HCV não detectável na semana de tratamento 8 (4 semanas de esquema duplo e 4 de esquema tríplice com boceprevir) e que continuam com RNA-HCV não detectável na 12<sup>a</sup> semana e podem seguir por mais 24 semanas de tratamento perfazendo um total de 28 semanas (4 semanas de esquema duplo “lead-in” e 24 semanas de esquema tríplice); c) em pacientes que tenham RNA-HCV não detectáveis com mais de 4 semanas de tratamento em esquema tríplice devem ser tratados por 48 semanas (4 semanas com esquema duplo “lead in”, 32 semanas com esquema tríplice seguido com 12 semanas de esquema duplo); d) pacientes que são resistentes a alfapeginterferona (menos de 1 log<sub>10</sub> de declínio no RNA-HCV durante o “lead-in”) ou com tratamento prévio e antes não-respondedores e pacientes com cirrose hepática deverão receber 4 semanas de esquema duplo “lead-in” seguido de 44 semanas de esquema tríplice); e) o tratamento deve ser interrompido em doentes com RNA-HCV de > 1000 UI / mL avaliados na 12<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> semanas.

Lee et al<sup>10</sup> e Tungol et al<sup>18</sup> analisaram os mesmos ensaios clínicos básicos descritos anteriormente. Lee et al<sup>10</sup> reforçam a eficácia dos inibidores de protease NS3/4 apontando estudos iniciais com outros agentes como TMC 435/B1201335 ou inibidores de polimerase de nucleotídeos PSI-7977 que poderão trazer grandes benefícios para esses pacientes, particularmente sob o aspecto de combinação.

Tungol et al<sup>18</sup> concluíram que tanto boceprevir quanto telaprevir mostraram ser eficazes no trata-

mento de pacientes virgens e de respondedores parciais, mas só telaprevir foi estudado em respondedores nulos. Ressaltam que o cuidado para todos os pacientes que utilizam inibidores de protease deve ter um acompanhamento adicional, pois os eventos

adversos têm muita influência na descontinuidade do tratamento, ao trazer prejuízos para o paciente e elevar os custos.

Os estudos selecionados constam do Quadro 1.

**Quadro 1** - Apresentação dos estudos clínicos de fase III de telaprevir e boceprevir segundo população, delineamento, amostra do estudo e resposta virológica sustentada (RVS).

Nome do estudo Autores/População	Delineamento do estudo	Nº	RVS até 24 semanas
<b>TELAPREVIR</b>			
ADVANCE Para pacientes virgens de tratamento	Telaprevir com alfapeginterferona 2a + ribavirina por 12 semanas + 12 semanas de complemento com alfapeginterferona 2a + ribavirina; pacientes com respostas mais lentas o tratamento foi prorrogado até 36 semanas.	363	75%
	Telaprevir com alfapeginterferona 2a + ribavirina por 8 semanas + 4 semanas de complemento com alfapeginterferona 2a + ribavirina; pacientes com respostas mais lentas o tratamento foi prorrogado até 36 semanas.	364	69%
	Terapia com 12 semanas de placebo e complemento com 36 semanas de alfapeginterferona 2a + ribavirina	361	44%
ILLUMINATE Para pacientes sem tratamento prévio e com HCV por mais de 6 meses	Telaprevir com alfapeginterferona 2a + ribavirina por 12 semanas e complemento de 24 semanas com alfapeginterferona 2a + ribavirina	160	92%
	Telaprevir com alfapeginterferona 2a + ribavirina 12 semanas e complemento de 36 semanas com alfapeginterferona 2a + ribavirina	162	88%
REALIZE Pacientes com RVS e RNA-HCV detectável mesmo depois de receber 80% do tratamento duplo	Telaprevir com alfapeginterferona 2a + ribavirina por 12 semanas e complemento de 32 semanas com alfapeginterferona + ribavirina	266	83%
	Terapia com "lead in" de 4 semanas com alfapeginterferona 2a + ribavirina + telaprevir com alfapeginterferona 2a + ribavirina por 12 semanas e complemento de 32 semanas com alfapeginterferona 2a + ribavirina	264	88%
	Terapia por 16 semanas com placebo seguida de 32 semanas com alfapeginterferona 2a e ribavirina	132	24%
<b>BOCEPREVIR</b>			
SPRINT 2* Para pacientes virgens tendo um braço fixo e outro guiado pelo RNA HCV	Terapia com "lead in" de 4 semanas com alfapeginterferona 2a ou 2b + ribavirina seguida de 24 semanas de terapia tríplice com boceprevir + alfapeginterferona 2a ou 2b + ribavirina. Se RNA-HCV for detectável continua-se com tratamento tríplice por mais 20 semanas, completando 48 semanas de tratamento.	368	63%
	Terapia com "lead in" com 4 semanas de alfapeginterferona 2a ou 2b + ribavirina seguida de 44 semanas de terapia tríplice com boceprevir + alfapeginterferona 2a ou 2b + ribavirina.	366	66%
	Terapia com 4 semanas de placebo seguida de 44 semanas com alfapeginterferona 2b ou 2a + ribavirina	363	38%
RESPOND 2 Para pacientes com tratamento prévio e resposta parcial no RNA-HCV	Terapia de "lead in" com 4 semanas de alfapeginterferona 2b + ribavirina seguida 32 semanas de terapia tríplice com boceprevir + alfapeginterferona 2b + ribavirina. Se RNA-HCV for detectável será complementada a terapia tríplice boceprevir + alfapeginterferona 2b + ribavirina por mais 12 semanas completando 48 semanas de tratamento.	162	59%
	Terapia de "lead in" com 4 semanas de alfapeginterferona 2b + ribavirina seguida de 44 semanas de terapia tríplice com boceprevir + alfapeginterferona 2b + ribavirina.	161	66%
	Terapia com 4 semanas de placebo seguida de 44 semanas com alfapeginterferona 2b + ribavirina	80	21%

\* O estudo SPRINT 2 analisou dois grupos os de pacientes: brancos e negros. No estudo sob monitoria os brancos tiveram uma RVS de 67% e negros de 42% enquanto no estudo fixo os brancos tiveram uma RVS de 68% e os negros de 53%.

Fonte: Parecer Técnico-Científico: Inibidor de protease NS3/4 (boceprevir e telaprevir) associado a alfapeginterferona e ribavirina no tratamento de adultos com hepatite viral C crônica de genótipo 1. Disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/nucleos/nucleo-de-analise-e-projetos-de-avaliacao-de-tecnologias-de-saude/ptc\\_boceprevir\\_telaprevir\\_mai\\_2012.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/nucleos/nucleo-de-analise-e-projetos-de-avaliacao-de-tecnologias-de-saude/ptc_boceprevir_telaprevir_mai_2012.pdf)

## Resultados de políticas de cobertura selecionados

Todas as políticas de cobertura analisadas indicaram que os inibidores de protease constituem tratamento eficaz e têm efeitos significantes na RVS para os pacientes adultos com hepatite viral C de genótipo.<sup>2,5,12,14,15</sup>

No Brasil a CONITEC<sup>12</sup> concluiu que a indicação prioritária dos inibidores de protease no Sistema Único de Saúde será “para pacientes com maior risco de progressão de doença e morte, definido pelo grau de fibrose F3 ou F4 ou evidências endoscópicas ou ecográficas de cirrose hepática. Pacientes com classificação de fibrose ≤ F2 que possuam indicação de tratamento devem receber o tratamento convencional”.

Ou seja, as indicações propostas para pacientes virgens de tratamento ou em retratamento são:<sup>12</sup>

“1. Telaprevir como preferencial para pacientes com classificação histológica F4 ou com cirrose definida por sinais endoscópicos e/ou de imagem;

2. Telaprevir como preferencial para pacientes nulos de resposta ao tratamento convencional quer sejam F3 ou F4/Cirrose;

3. Boceprevir como alternativo nas situações descritas nos itens 1 e 2 deste quadro, de acordo com critérios de individualização de tratamento, considerando a relação risco-benefício e autorização dos comitês estaduais;

4. Boceprevir ou telaprevir em pacientes F3, exceto nulos de resposta, condicionado ao menor custo”.

No entanto, as demais políticas de cobertura tem visão distinta com relação a escolha de telaprevir como fármaco preferente, isto é, não fazem a escolha inicial de telaprevir.

O *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)<sup>14</sup> apresenta dados epidemiológicos do mundo, particularmente dos EUA e discute os ensaios básicos sinteticamente, concluindo que tanto boceprevir como telaprevir são eficazes para o tratamento de pacientes adultos com hepatite C, pois para além do efeito a ser produzido no próprio paciente com resultados significantes na RVS, eles contribuirão para a erradicação do vírus no indivíduo.

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)<sup>5</sup> já no título do documento esclarece que está voltado ao retratamento de pacientes com hepatite C, e que a decisão tem por base estudos de eficácia e eficiência. Alerta também que déficit de qualidade de boas provas não significa falta de eficácia e conclui

que: a) até o momento não existe nenhuma prova disponível que oriente os pacientes e defina se podem ser retratados com sucesso por outro inibidor de protease além daquele já em uso ou se pode ser substituído por causa de baixa tolerabilidade ou por fraca resposta; b) para o paciente em curso de tratamento, o único estudo disponível é com boceprevir, empregado a partir 4 semanas de “*lead in*”, pois o telaprevir só tem um estudo com esse enfoque uma vez que não há nenhuma prova para o uso de inibidor de protease em pacientes que receberam mais de 4 semanas de tratamento com alfapeginterferona e ribavirina; c) o tratamento de pacientes virgens tanto com boceprevir como com telaprevir aumentaram a RVS comparada com a terapia dupla (alfapeginterferona e ribavirina); d) não há dados comparando boceprevir e telaprevir em relação a utilização do “*lead in*”; e) uma questão importante a ser estudada é se há vantagem para a adição de um inibidor de protease em pacientes que obtêm resposta virológica rápida (RVR), isto é, RNA-HCV não detectável em menos de quatro semanas, pois os benefícios dos inibidores de protease nesta população são incertos uma vez que a maioria dos pacientes com RVR é capaz de atingir RVS com apenas 24 semanas de terapia dupla (alfapeginterferona e ribavirina); f) ainda não é possível concluir que a terapia tríplice com inibidores de protease pode ser estendida além do tempo em que foram estudadas.

Ramachandran et al<sup>15</sup> descreveram diretrizes para o uso de inibidores de protease na Escócia para tratamento de pacientes com hepatite C de genótipo 1, mesmo cientes de que a incorporação trará maior complexidade de assistência, mais eventos adversos e maiores custos. Apontam estudos com resultados relacionados ao RVS, significantes, indicando também que apenas o boceprevir não tem um delineamento de estudo para pacientes nulos de resposta ao tratamento duplo (alfapeginterferona e ribavirina).

O estudo de custo-efetividade apresentado<sup>15</sup> baseia-se na análise de pacientes de genótipo 1 subtipo 1a, pois sabe-se que o subtipo 1b tem maior chance de cura quando recebe somente o tratamento duplo (alfapeginterferona e ribavirina) e assim existe parcela menor de pacientes de genótipo 1 a ser incluída para receber inibidores de protease. Assinalou-se como fatores predisponentes de relevo para emprego de inibidor de protease: a) elevados níveis de RNA-HCV (> 800 000 UI / mL em mais de uma amostra);

b) presença de fibrose avançada ou cirrose; c) não ser do genótipo subtipo IL-28B; d) ter tido resposta nula em tratamentos anteriores; e) situação no pós-tratamento com redução apenas de  $<1 \log_{10}$  IU/mL de RNA-HCV na 4ª semana com tratamento duplo (alfapeginterferona e ribavirina). Concluiu-se que não há diferença entre o uso do boceprevir e telaprevir, sendo ambos indicados, devendo-se considerar os dados clínicos do paciente.

Na Austrália<sup>2,3</sup> a recomendação contraindica de pronto a incorporação de inibidores de protease, pois se considerou que os estudos eram frágeis e havia insuficiência de provas.

### Conclusões

Os ensaios clínicos de fase III apresentados pelos produtores de boceprevir e telaprevir demonstram eficácia para o desfecho RVS quando comparado com o tratamento duplo (alfapeginterferona e ribavirina), porém eles apresentam variantes que devem ser consideradas:

1) Os delineamentos dos estudos tiveram variedade quanto à população de pacientes virgens de tratamento, com parcial resposta a tratamentos anteriores e sem resposta, sendo neste caso somente testado o telaprevir. O boceprevir ainda não tem resultados finais de estudo em andamento com pacientes nulos de resposta;

2) Os estudos foram diferentes também no tratamento duplo utilizado, pois aqueles com telaprevir utilizaram alfapeginterferona 2a e os estudos com boceprevir a alfapeginterferona 2b (somente o SPRINT 2 teve um braço que utilizou 2a ou 2b). Shiffman et al<sup>17</sup> indicam que há especulação no campo da pesquisa clínica que atribui a redução de eventos adversos nos estudos de boceprevir ao uso de alfapeginterferona 2b;

3) Os estudos de boceprevir tiveram um período inicial de tratamento (indução) de 4 semanas denominado "lead in". Este fármaco só deve ser utilizado com prévio tratamento de alfapeginterferona. Os estudos de telaprevir não apontam necessidade de indução prévia, porém foi realizado um estudo com "lead in". A eficácia foi maior nos que houve indução prévia.<sup>5</sup> Segundo Shiffman et al,<sup>17</sup> os pacientes que não respondem à alfapeginterferona tendem a ter menor chance de êxito no tratamento com os inibidores de proteases;

4) O tempo de tratamento com o esquema tríplice que inclui o boceprevir vai de 12 a 44 semanas depen-

dendo da RVS, enquanto o tempo de tratamento de telaprevir é fixo em 12 semanas;

5) Não há ainda estudos clínicos comparados entre boceprevir e telaprevir. O CADTH5 indica que não houve tempo hábil desde seus registros para isso;

6) O boceprevir e telaprevir não foram testados em outros genótipos, em crianças, grávidas e em coinfeções de outros vírus de hepatites e ou HIV;

7) Somente o telaprevir foi estudado e demonstrou eficácia nos casos de pacientes nulos de respostas ao esquema duplo. Boceprevir tem estudos em andamento para avaliar os nulos de resposta (PROVIDE),<sup>12</sup> mas segundo Shiffman et al<sup>17</sup> pode-se dizer, de forma semelhante, que aqueles pacientes que utilizam o boceprevir e que depois do "lead in" continuam com RNA-HCV detectável poderiam ser os nulos de resposta;

8) Os pacientes do genótipo 1 subtipo 1b tendem a ter maior chance de cura;

9) Há pacientes que respondem bem ao tratamento duplo (alfapeginterferona e ribavirina), tendo resultado de RVS semelhantes no uso ou não de inibidores de protease;

10) Os inibidores de protease poderão induzir resistência viral, não havendo estudos, até o momento, que indiquem benefício na troca de um inibidor por outro durante o tratamento, mesmo diante de uma reação adversa, ou falta de eficácia;

11) Os produtores dos fármacos indicam a suspensão do tratamento quando existe RNA-HCV detectável ( $2 \log_{10}$ ) na 24ª semana de tratamento;

12) O tempo do uso do fármaco não pode exceder ao indicado pelo produtor, pois foi estabelecido nos estudos clínicos;

13) Os inibidores de protease não podem, sob nenhuma condição, ser utilizado em monoterapia;

14) Os pacientes a serem tratados com boceprevir deverão utilizar os fármacos coadjuvantes alfapeginterferona 2a ou 2b, enquanto os tratados com telaprevir deverão utilizar apenas alfapeginterferona 2a, pois a alfainterferona 2b não foi empregada nos estudos com telaprevir;

15) Para pacientes em curso de tratamento duplo só deve-se empregar o boceprevir, pois seu uso requer início prévio deste tratamento.<sup>5</sup> Somente houve um braço de estudo com telaprevir que utilizou o "lead in".

- ódico na internet]. 2012 [acesso em 10 maio 2012];79 (3):213-22. Disponível em: <http://www.ccmj.org/content/79/3/213.full.pdf+html>
2. Australian Government. Department of Health and Ageing. Public Summary Documents by Meeting Boceprevir, capsule 200 mg, Victrelis® [monografia na internet]. 2011. [acesso em 10 maio 2012]. Disponível em <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-boceprevir-july11>
  3. Australian Government. Department of Health and Ageing. Public Summary Documents by Meeting. Telaprevir, tablet (film coated), 375 mg, Incivo® [monografia na internet]. 2011. [acesso em 10 maio 2012]. Disponível em: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-telaprevir-nov11>
  4. Cammà C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, et al. Cost-effectiveness of Boceprevir or Telaprevir for untreated patients with Genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2012;56(3):850-60.
  5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Retreatment, Switching and Extended Therapy with Boceprevir and Telaprevir for Chronic Hepatitis C Infection: a review of the clinical effectiveness and safety [monografia na internet]. 2012 [acesso em 02 maio 2012]. Disponível em: <http://64.26.163.205/media/pdf/htis/mar-2012/RC0327-001%20Extended%20Therapy%20Final.pdf>
  6. Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nacheva JB, Khoury ACEI, O'Regan C, et al. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* [periódico na internet]. 2012 [acesso em 13 nov 2012];8:105-30. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3307664/pdf/tcrm-8-105.pdf>
  7. Dang SS, Wan WJ, Wang XF, Li YP, Li M, Jia XL, et al. Telaprevir for chronic hepatitis C with Genotype 1: a meta-analysis. *Hepatogastroenterol*. 2012;59(114):461-8.
  8. Department of Health & Human Services. US Food Drug Administration. Protecting and Promotion your Health. 2011. Approval of Victrelis (boceprevir) a direct acting antiviral drug (DAA) to treat hepatitis C virus (HCV) [monografia na internet]. Silver Spring, MD; 2011. [acesso em 10 abr 2012] Disponível em: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/ucm255413.htm>
  9. Department of Health & Human Services. US Food Drug Administration. Protecting and Promotion your Health. Approval of Incivek (telaprevir), a direct acting antiviral drug (DAA) to treat hepatitis C (HCV) [monografia na internet]. Silver Spring, MD; 2011. [acesso em 10 abr 2012]. Disponível em: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/ucm256328.htm>

## Referências

1. Alkhouri N, Zein NN. Protease inhibitors: Silver bullets for chronic hepatitis C infection? *Cleve Clin J Med* [peri-

10. Lee LY, Tong CYW, T. Wilkinson WM. New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. *Int J Clin Pract.* 2012;66(4):342-55.
11. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções [monografia na internet]. Brasília (DF); 2011. [acesso em 9 maio 2012]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/49960/protocolo\\_hepatitec\\_marc\\_pdf\\_29595.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/49960/protocolo_hepatitec_marc_pdf_29595.pdf)
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Inibidores de protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite C crônica. Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-01 [monografia na internet]. Brasília (DF); 2012. [acesso em 13 nov 2012]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Rel\\_IP\\_Hepatite\\_C\\_final.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Rel_IP_Hepatite_C_final.pdf)
13. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento [monografia na internet]. 3 ed. Brasília (DF); 2008. [acesso em 9 maio 2012]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/brasil\\_atento\\_3web.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/brasil_atento_3web.pdf)
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE publishes final draft guidance on telaprevir for chronic hepatitis C [monografia na internet]. 2012 [acesso em 12 abr 2012]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/FinalDraftTelaprevirHepC.jsp>
15. Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, Austin A, Brown A, Foster GR, et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(6):647-62.
16. Romano KP, Ali A, Aydin C, Soumana D, Ozen A, Deveau LM, et al. The molecular basis of drug resistance against hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitors. *PLoS Pathog* [periódico na internet]. 2012 [acesso em 6 nov 2012];8(7). Disponível em: <http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1002832>
17. Shiffman ML, Esteban R. Triple therapy for HCV genotype 1 infection: telaprevir or boceprevir? *Liver Int* [periódico na internet]. 2012 [acesso em 13 nov 2012];32(Suppl1):54-60. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2011.02718.x/pdf>
18. Tungol A, Rademacher K, Schafer JA. Formulary management of the protease inhibitors Boceprevir and Telaprevir for chronic hepatitis C virus. *J Manag Care Pharm* [periódico na internet]. 2012 [acesso em 10 maio 2012];17(9):685-94.. Disponível em <http://www.amcp.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=13668>

# Heparinas de baixo peso molecular para profilaxia e tratamento de trombose venosa profunda na gravidez

## Low molecular weight heparins for prophylaxis and treatment of deep venous thrombosis in pregnancy

Tereza Setsuko Toma<sup>I</sup>, Marília Cristina do Prado Louvison<sup>II</sup>, Ana Aparecida Sanches Bersusa<sup>III</sup>, José Ruben de Alcântara Bonfim<sup>IV</sup>, Marli de Fátima Prado<sup>V</sup>

### Resumo

**Introdução:** A trombose venosa profunda (TVP) caracteriza-se por formação aguda de trombos no sistema venoso profundo. A grávida apresenta um risco seis vezes maior de ocorrência de TVP. Heparinas não fracionada (HNF) e de baixo peso molecular (HBPM) têm sido prescritas para trombopprofilaxia durante a gravidez. **Objeto:** Este estudo foi realizado para atender demanda da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, em razão da HBPM enoxaparina sódica ser motivo de ações judiciais e administrativas. **Método:** Realizou-se análise de provas acerca da eficácia e segurança da enoxaparina em comparação a outras heparinas ou placebo nas principais bases de dados científicos. Seis revisões sistemáticas foram selecionadas para análise. **Resultados:** Não há provas de alta qualidade para afirmar que enoxaparina sódica seja diferente de outras HBPM em eficácia e segurança na profilaxia e tratamento da TVP na gravidez. No entanto há indícios de que elas causam menos episódios de sangramento do que as HNF. **Conclusão:** Recomenda-se que as solicitações de HBPM por demandas judiciais ou administrativas para a SES-SP sejam atendidas com o fornecimento de dalteparina sódica (incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais), considerando-se ajustes posológicos a ser definidos pelo prescritor.

**Palavras-chave:** Enoxaparina Sódica, Heparinas, Trombose Venosa Profunda

### Abstract

**Introduction:** Deep venous thrombosis (DVT), highly prevalent disorder, is characterized by acute thrombus formation in veins of the deep system. A pregnant presents a six fold increased risk of thromboembolism due to DVT. Unfractionated heparins (UFH) and fractionated heparin (LMWH) have been prescribed for thromboprophylaxis during pregnancy. **Objective:** This study was undertaken to meet the demand of the Coordinator for Science, Technology and Strategic Supplies of the Health Secretariat of São Paulo State since LMWH enoxaparin has been the subject of lawsuits and administrative process. **Methods:** We performed an analysis of evidence on the efficacy and safety of enoxaparin compared with other heparins or placebo. A search was conducted of 28/11/2012 to 03/12/2012 in the following databases of scientific literature: Centre for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library by BVS, PUBMED, EMBASE, LILACS, SciELO Regional and International Prescrire. Six systematic reviews were selected for analysis. **Results:** No evidence of high quality state that enoxaparin sodium is different from other LMWH for efficacy and safety in the prophylaxis and treatment of deep venous thrombosis in pregnancy. There is evidence that they cause fewer episodes of bleeding than unfractionated heparins. **Conclusion:** It is recommended that requests for LMWH lawsuits or administrative process for SES-SP are met by providing dalteparin sodium (included in the List of Essential Medicines), considering dose adjustments to be defined by the prescriber.

**Keywords:** Enoxaparin, Heparin, Deep Venous Thrombosis

<sup>I</sup> Tereza Setsuko Toma (ttoma@isaude.sp.gov.br) é Médica, pesquisadora e Diretor Técnico de Saúde I do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde (NAPATS/IS/SES-SP).

<sup>II</sup> Marília Cristina do Prado Louvison (mariliacpl@isaude.sp.gov.br) é Médica e pesquisadora do NAPATS/IS/SES-SP.

<sup>III</sup> Ana Aparecida Sanches Bersusa (anab@isaude.sp.gov.br) é Enfermeira e

Pesquisadora Científica V do NAPATS/IS/SES-SP.

<sup>IV</sup> José Ruben de Alcântara Bonfim (jrbonfim@isaude.sp.gov.br) é Médico sanitário e pesquisador do NAPATS/IS/SES-SP.

<sup>V</sup> Marli de Fátima Prado (mliprado@isaude.sp.gov.br) é Bióloga e pesquisadora do Núcleo de Serviços e Sistemas de Saúde do Instituto de Saúde (NSSS/IS/SES-SP).



### Introdução

A trombose venosa profunda (TVP) caracteriza-se por formação aguda de trombos no sistema venoso profundo e acomete mais comumente os membros inferiores. A doença que é de alta prevalência ocorre especialmente como complicação de outro processo como neoplasias, infecções, pós-operatório de grandes cirurgias, traumas e imobilizações prolongadas de membros inferiores. A TVP também pode ocorrer em associação a outras doenças, como as trombofilias hereditárias.<sup>18</sup> Uma vez instalada a TVP podem surgir três principais complicações: tromboembolia pulmonar (TEP), síndrome pós-trombótica e gangrena venosa. Em geral, o trombo se fixa na parede do vaso, cresce e flutua na corrente sanguínea, o que pode explicar seu fácil desprendimento caracterizado como tromboembolismo venoso (TEV).

Estima-se a incidência anual de TEV de um a dois episódios por 1.000 habitantes na população em geral. O Consenso Europeu para prevenção da doença tromboembólica estima incidência anual de 160 casos de TVP e de 60 casos de embolia pulmonar (EP) fatal para cada 100.000 habitantes nos países ocidentais.<sup>25</sup>

A grávida apresenta um risco seis vezes maior de ocorrência de TEV, e a TVP incide em 1 a 2 casos por 1.000 gravidezes. O risco maior de TVP é no primeiro

trimestre da gravidez e no puerpério até 6 semanas do parto.<sup>18,26</sup> Este risco aumentado se deve principalmente à estase venosa provocada pelo crescimento uterino e também como consequência de alterações hormonais próprias deste período. Depois do parto ocorre também diminuição da atividade fibrinolítica pela liberação de tromboplastina tecidual durante a separação da placenta. Essas alterações fisiológicas diminuem o risco de hemorragia na gravidez e preparam para o parto, porém esse processo pode se tornar morbígeno para algumas grávidas.<sup>15,18,26</sup> Antecedentes de TVP, TEV e flebite superficial em gravidezes anteriores são fatores significantes para instalação de novos episódios. Na fase puerperal o risco pode ser o parto cesáreo, e no parto normal o trauma das veias pélvicas.<sup>26</sup>

A tendência ao desenvolvimento de trombose durante a gravidez, denominada trombofilia, se dá tanto de forma hereditária como adquirida. A trombofilia adquirida é representada pela síndrome antifosfolípide (SAF) em que um ou mais anticorpos antifosfolípidos (anticorpo anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anti-beta 2 - glicoproteína I) existem no sangue. A trombofilia hereditária decorre de mutações em fatores envolvidos na coagulação sanguínea, sendo os principais a deficiência das proteínas C, S e antitrombina, fator V de Leiden, mutação G20210A no gene da protrombina (fator



II da coagulação) e mutação C677T no gene da enzima metileno tetrahidrofolato redutase.<sup>20</sup>

As complicações venosas são importantes causas de morbimortalidade na gravidez no Brasil e também em São Paulo. Segundo dados do Sistema de Informações de Nascidos Vivos e o de Mortalidade (SINASC e SIM), a razão de mortalidade materna por complicações venosas no país no período de 2008 a 2010 foi de 2,5 óbitos maternos para cada 100 mil nascidos vivos. De um total de 856 óbitos maternos registrados no período, em São Paulo, 29 foram relacionados a complicações venosas na gravidez.

A profilaxia não farmacológica recomendada durante a gravidez e no puerpério compreende uso de meias de compressão, hidratação adequada, evitar viagens terrestres e aéreas de longas distâncias (mais de 4 horas) e imobilização prolongada de membros inferiores.<sup>24</sup> A deambulação durante e após o parto são medidas preventivas indispensáveis na prevenção do TVP puerperal. A profilaxia mecânica, induzida por exercícios ativos e passivos, incluindo flexão e extensão dos tornozelos, joelhos e quadris, pode evitar a estase venosa.<sup>1,3</sup>

Argumenta-se que trombotoprofilaxia por fármacos na gravidez deve ser avaliada antes mesmo da concepção ou pelo menos no início da gravidez. Destaque-se, porém, que apesar de haver uma longa lista de fatores de risco para o desenvolvimento de TEP e TEV, a maioria das mulheres não necessita de anticoagulação durante a gravidez.<sup>3</sup>

As heparinas dividem-se em não fracionadas (HNF) e fracionadas ou de baixo peso molecular (HBPM). As HBPM são derivadas da HNF por processo de despolimerização química ou enzimática. As heparinas se ligam a antitrombina alterando sua forma e aumentando sua interação com fatores de coagulação e protrombina. A HNF tem uma interação mais ou menos equivalente com fatores Xa e II, e prolonga o tempo de tromboplastina parcial ativada (TPPA), utilizado como indicador na monitoria da intensidade de anticoagulação. A HBPM, de outro lado, interage relativamente pouco com o fator II não sendo necessário o acompanhamento rigoroso de TPPA.<sup>5,11,29</sup>

Usa-se HNF na gravidez porque ela não atravessa a placenta e, desta forma, diminui-se o risco de efeitos te-

ratogênicos. No entanto, a preocupação com a osteoporose como efeito adverso da HNF aumentou o interesse clínico pelas HBPM.<sup>2</sup>

Ambas têm sido prescritas para trombotoprofilaxia durante a gravidez. A HNF é de administração subcutânea duas vezes ao dia e seus principais eventos adversos são trombocitopenia e osteoporose a médio e longo prazo. Nos últimos anos há preferência quanto a HBPM pela facilidade de monitoria e administração.<sup>11</sup> O custo elevado das preparações de HBPM seria compensado pelo fato de propiciar uso domiciliar com redução dos gastos com internações.<sup>2,29</sup>

As HBPM registradas no país são<sup>vi</sup>: dalteparina sódica, enoxaparina sódica, nadroparina cálcica, reviparina sódica e bemiparina sódica, porém as duas últimas não estão comercializadas. A dalteparina sódica foi incluída na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)<sup>21</sup> desde 2008 e também na Relação de Medicamentos Essenciais para a Rede Básica da Prefeitura do Município de São Paulo, podendo ser dispensada em todas as unidades de saúde.<sup>23</sup>

Estudos que comparam enoxaparina sódica e dalteparina sódica não identificaram diferenças significantes entre elas quanto a efetividade na trombotoprofilaxia e nem quanto a segurança.<sup>5</sup> Apesar disto, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo gastou R\$ 872.543,45 de janeiro a outubro de 2012 com a dispensa de enoxaparina sódica para a prevenção de TVP em grávidas, em razão de 120 casos de ações judiciais (R\$ 192.893,79) e de 599 casos de processos administrativos (R\$ 679.649,66)<sup>vii</sup>. Neste artigo discute-se se a enoxaparina sódica é eficaz e segura para a profilaxia da TVP em grávidas em comparação a outras heparinas e ou placebo.

## Método

Esta revisão foi realizada para atender a demanda da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCTIES/SES-SP),<sup>27</sup> utilizando-se como referência as diretrizes metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde.<sup>22</sup>

A pergunta de investigação foi elaborada com base no método PICO: População (P= grávidas), Intervenção

<sup>vi</sup> Lista DCB 2007 consolidada. [acesso em 28/12/2012]. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/dcb/lista\\_dcb\\_2007.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/dcb/lista_dcb_2007.pdf)

<sup>vii</sup> Informação obtida da Lista de fármacos para solicitação de elaboração de parecer técnico-científico, da CCTIES/SES-SP, 21/11/2012.



(I= enoxaparina sódica), Comparador (C= outras heparinas e ou placebo), Outcome ou resultado (O= casos evitados e ou tratados de TVP; eventos adversos). A busca por comunicados de ATS, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, foi realizada de 28/11 a 03/12/2012 nas seguintes bases de dados da literatura científica: Center for Reviews and Dissemination (CRD)<sup>viii</sup> The Cochrane Library via BVS<sup>ix</sup>, PubMed<sup>x</sup>, EMBASE<sup>xi</sup>, LILACS<sup>xii</sup>, SciELO Regional<sup>xiii</sup> e Prescrire International<sup>xiv</sup>.

Esta estratégia de busca identificou 335 documentos. Após exclusão de documentos repetidos, revisões narrativas, séries de casos, estudos observacionais, consensos e conferências, restaram nove documentos para análise. Mais quatro documentos foram excluídos depois de análise das revisões sistemáticas porque se referiam a ensaios clínicos discutidos nestas revisões. Um documento citado numa das revisões foi buscado posteriormente. Portanto, seis documentos foram analisados quanto à qualidade metodológica para responder ao objeto deste estudo, conforme mostra o fluxograma.

Além disso, também se fez análise de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas identificadas nas buscas iniciais no PubMed e em uma busca adicional no Google Acadêmico.

## Resultados e discussão

Ensom e Stephenson<sup>9</sup> concluíram que as HBPM são seguras e eficazes quando administradas para tromboprofilaxia durante a gravidez. Seus benefícios nesta situação continuariam inconclusivos até que fossem realizados ensaios clínicos randomizados controlados comparando-as à HNF. De 40 estudos selecionados somente três eram ensaios clínicos controlados. A maioria dos estudos incluídos era de baixa qualidade metodológica.

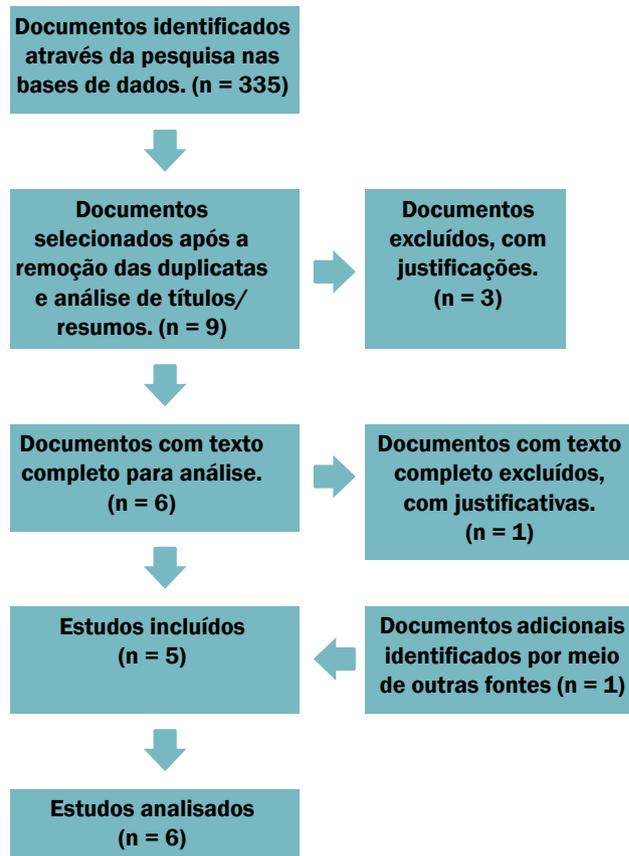
<sup>viii</sup> Termos utilizados para a busca: enoxaparin.

<sup>ix</sup> Termos utilizados para a busca: enoxaparin and pregnancy.

<sup>x</sup> Termos utilizados para a primeira busca: "thrombosis"[All Fields] OR "venous thrombosis"[All Fields] OR ("deep"[All Fields] AND "venous"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields]) OR "deep venous thrombosis"[All Fields] AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) AND ("enoxaparin"[MeSH Terms] OR "enoxaparin"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]). Termos utilizados para a segunda busca:

(("venous thrombosis"[MeSH Terms] OR "venous"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields]) OR "venous thrombosis"[All Fields] OR ("deep"[All Fields] AND "vein"[All Fields] AND "thrombosis"[All Fields]) OR "deep vein thrombosis"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) AND ("heparin, low-molecular-weight"[MeSH Terms] OR "heparin"[All Fields] AND "low-molecular-weight"[All Fields]) OR "low-molecular-weight

## Fluxograma da seleção dos estudos



Greer e Nelson-Piercy<sup>12</sup> informaram que as HBPM são seguras e eficazes na prevenção e tratamento de TEV na gravidez. A revisão incluiu 64 estudos com casos descritos até 2003, selecionados a partir de busca realizada nas bases EMBASE, PubMed e The Cochrane Library.

Empson et al<sup>8</sup> realizaram revisão sistemática sobre tratamentos utilizados na prevenção de perdas fetais em mulheres com abortos anteriores relacionados à existência de anticorpo antifosfolípide. Análise de 13 estudos indicou que a HNF combinada com ácido acetil-

heparin"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "molecular"[All Fields] AND "weight"[All Fields] AND "heparins"[All Fields]) OR "low molecular weight heparins"[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang])).

<sup>xi</sup> Termos de busca: Deep AND venous AND thrombosis/exp AND pregnancy/exp AND ((cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ((english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim.

<sup>xii</sup> Termos utilizados para a busca: Enoxaparin and deep venous thrombosis and pregnancy; Enoxaparina sódica e trombose venosa profunda e grávidas.

<sup>xiii</sup> Termos utilizados para a busca: enoxaparina sódica.

<sup>xiv</sup> Termo utilizados para a busca: enoxaparin.



salicílico reduziu significativamente as perdas de gravidez em comparação ao uso isolado deste antiagregante plaquetário. No entanto, as HBPM não apresentaram efeito estatisticamente significativo.

Tooher et al<sup>28</sup> realizaram revisão sistemática de 13 ensaios clínicos randomizados. Os resultados indicam que não houve provas com relação à prevenção de eventos tromboembólicos sintomáticos durante a profilaxia na gravidez e após cesariana, quando HBPM ou HNF foram comparadas a placebo, assim como quando HBPM foram comparadas a HNF. Com relação a eventos adversos, concluíram que na profilaxia antenatal a HBPM esteve ligada a menos episódios de sangramento do que a HNF. Na profilaxia em mulheres com cesariana, HBPM ou HNF estiveram relacionadas a mais episódios de sangramento. No entanto, chamam a atenção para a identificação pouco expressiva de diferenças por causa de tamanhos pequenos das amostras nos estudos analisados.

Che Yaakob et al<sup>6</sup> não encontraram nenhum ensaio clínico randomizado que atendessem aos critérios da revisão, concluindo que não há provas sobre eficácia da HBPM para TVP na gravidez.

Bates et al<sup>4</sup> realizaram uma revisão sistemática para responder a diversas perguntas cuja finalidade foi o aperfeiçoamento de diretrizes terapêuticas em uso. Concluíram não haver provas sobre eficácia da HBPM contra placebo para prevenção de TEV em mulheres submetidas a cesariana e em grávidas com TEV prévia. As recomendações indicaram a força das provas segundo o sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*<sup>xv</sup> (GRADE).<sup>13,14</sup> A partir de extrapolação de resultados de estudos realizados em população de não grávidas, os autores apontaram que há provas de qualidade moderada quanto a melhor resposta da HBPM contra placebo em mulheres que fizeram cesariana no que se refere à redução de TEV sintomática, TVP, embolia pulmonar e episódios de sangramentos importantes. As provas são de baixa qualidade quanto a indicar melhor resposta da HBPM contra placebo na TEV sintomática recorrente, TVP e embolia pulmonar, quando usadas em doses profiláticas em grávidas com TEV prévia ou com trombofilia.<sup>4</sup>

Em síntese, os resultados das revisões sistemáticas analisadas indicam que não há provas de alta qualidade para afirmar que a eficácia de HBPM é diferente de HNF ou placebo na prevenção de TEV sintomática, TVP e embolia pulmonar, quando utilizados na gravidez e ou após cesariana. Com relação a eventos adversos a HBPM esteve relacionada a menos episódios de sangramento do que a HNF na profilaxia antenatal, porém tanto HBPM quanto HNF estiveram relacionadas a mais episódios de sangramento na profilaxia em mulheres que realizaram cesariana.

O plenário da CONITEC (2012) apreciou proposta de incorporação da heparina de baixo peso molecular em gestantes e puérperas com trombofilia e, por unanimidade, decidiu-se pela não incorporação do fármaco no SUS.<sup>19</sup>

Apesar dessa escassez de provas a HBPM tem sido comumente recomendada para a profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso durante a gravidez em diferentes países por meio de consensos, protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.<sup>4,7,10,16,17,20</sup> No Manual Técnico sobre Gestação de Alto Risco, do Ministério da Saúde, há recomendação preferente para o uso de HBPM (sem contudo assinalar preferência entre elas), tanto na anticoagulação profilática em grávidas com síndrome antifosfolípide ou trombofilia hereditária quanto no tratamento da TVP.<sup>20</sup>

### Conclusão e recomendações

A maioria das provas que servem de base para as recomendações dos protocolos clínicos é oriunda de estudos realizados em populações de não grávidas. Há tendência para o uso de HBPM em lugar de HNF, por causa de sua semelhança quanto a eficácia e as vantagens de operação das HBPM e possível redução nos episódios de sangramento.

Considerando a existência de recomendações do Ministério da Saúde de uso preferente de HBPM em grávidas, referenda-se que sejam utilizadas na prática clínica até que surjam outras provas e recomendações. Uma vez que as HBPM são semelhantes quanto a eficácia e eventos adversos, recomenda-se a preferência por dalteparina por estar incluída na RENAME e disponível em todas as unidades de saúde do município de São Paulo.

<sup>xv</sup> O sistema GRADE classifica as recomendações como fortes ou fracas e tem sido utilizado como referência por diversas agências. A qualidade das provas é apresentada pelas letras A (alta qualidade), B (moderada), C (baixa) e D (muito baixa). A força da recomendação é de 1 (forte) a 2 (fraca).





Com relação às demandas judiciais ou administrativas para a SES-SP de enoxaparina sódica para profilaxia de TVP em grávidas, recomenda-se que as solicitações de HBPM sejam atendidas com o fornecimento de dalteparina sódica considerando-se ajustes posológicos a ser definidos pelo prescritor.

### Agradecimentos

Os autores agradecem à Priscilla de Castro Magalhães, da Sobravime, pela busca das bulas dos produtos comercializados no país; à Carmen Campos Arias Paulenas, diretora da Biblioteca do IS e às bibliotecárias da Biblioteca da Faculdade de Medicina da USP por providenciar o texto na íntegra de algumas referências selecionadas.

### Referências

1. Andrade BAM, Gagliardo GI, Amedée-Péret FJ. Tromboembolismo venoso no ciclo gravídico-puerperal. FEMINA [periódico na internet]. 2009 [acesso em 5 dez 2012]; 37(11):611-18. Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br/arquivos/femina/Femina2009/novembro/Femina-v37n11p611-8.pdf>
2. Avila WS, Grinberg M. Anticoagulação, gravidez e cardiopatia. Uma tríade, três domínios e cinco momentos. Arq Bras Cardiol [periódico na internet]. 2005 [acesso em 19 dez 2012];84(1):44-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v84n1/23005.pdf>
3. Bagaria SJ, Bagaria VB. Strategies for diagnosis and prevention of venous thromboembolism during pregnancy. J Pregnancy [periódico na internet]. 2011 [acesso em 7 dez 2012]:2011:1-7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3159016/pdf/JP2011-206858.pdf>
4. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9. ed. American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2 Suppl):e691S-736S.
5. Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidências do Sistema Unimed. Enoxaparina sódica versus Dalteparina [monografia na internet]. 2009 [acesso em 28 dez 2012]. Disponível em: [http://www.unimed.coop.br/pct/index.jsp?cd\\_canal=53023&cd\\_secao=53006&cd\\_materia=309918](http://www.unimed.coop.br/pct/index.jsp?cd_canal=53023&cd_secao=53006&cd_materia=309918)
6. Che Yaakob CA, Dzarr AA, Ismail AA, Zuky Nik Lah NA, Ho JJ. Anticoagulant therapy for deep vein thrombosis (DVT)



- in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews [base de dados na internet]; 11, Art. No. CD007801. [acesso em 30 nov 2012]. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=enoxaparin&lang=pt>
7. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, et al. Pregnancy and Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(5):457; 1-21.
  8. Empson MB, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database of Systematic Reviews [base de dados na internet]; 11, Art. No. CD002859. [acesso em 18 dez 2012]. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=Prevention%20and%20of%20and%20recurrent%20and%20miscarriage%20and%20for%20and%20women%20and%20with%20and%20antiphospholipid%20and%20antibody%20or%20lupus%20and%20anticoagulant&lang=pt>
  9. Ensom MH, Stephenson MD. Low-molecular-weight heparins in pregnancy. *Pharmacotherapy* [periódico na internet]. 1999. [acesso em 18 dez 2012];19(9):1013-25. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=Low%20and%20molecular%20and%20weight%20and%20heparins%20and%20in%20and%20pregnancy&lang=pt>
  10. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASCO). Manual de orientação gestação de alto risco [monografia na internet]. Rio de Janeiro; 2011. 220p. [acesso em 20 dez 2012]. Disponível em: [http://www.febrasgo.com.br/extras/downloads/gestacao\\_alto-risco\\_30-08.pdf](http://www.febrasgo.com.br/extras/downloads/gestacao_alto-risco_30-08.pdf)
  11. Gibson SP, Powrie R. Anticoagulants and pregnancy: when are they safe? *Cleve Clin J Med* [periódico na internet]. 2009 [acesso em 7 dez 2012]; 76(2):113-27. Disponível em: <http://www.ccjm.org/content/76/2/113.full.pdf>
  12. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* [periódico na internet]. 2005 [acesso em 30 nov 2012];106(2):401-7. Disponível em: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/106/2/401.full.pdf>
  13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [periódico na internet]. 2008 [acesso em 27 nov 2012];336(7650):924-6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2335261/pdf/bmj-336-7650-analysis-00924.pdf>
  14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* [periódico na internet]. 2008 [acesso em 27 nov 2012];336(7652):1049-51. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376019/pdf/bmj-336-7652-analysis-01049.pdf>
  15. Kalil JA, Jovino MAC, Lima MA de, Kalil R, Magliari MER, Di Santo MK. Investigação da trombose venosa na gravidez. *J Vasc Bras* [periódico na internet]. 2008 [acesso em 4 dez 2012];7(1):28-37. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jvb/v7n1/v7n1a06.pdf>
  16. Maffei FHA, Caiafa JS, Ramacciotti E, Castro AA. Normas de orienta o clínica para preven o, diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda. *J Vasc Br* [periódico na internet]. 2005 [acesso em 20 dez 2012];4(Supl.3):S206-18. Disponível em: [http://www.jvascbr.com.br/vol4\\_n4\\_supl3.pdf](http://www.jvascbr.com.br/vol4_n4_supl3.pdf)
  17. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, et al. Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012; 52(1):14-22.
  18. Melo REVA, Silva CO, Silva LO, Melo MMVA, Lins EM. Trombose Venosa Profunda. *Int J Dent Recife* [periódico na internet]. 2006 [acesso em 3 dez 2012]; 1(2):73-9. Disponível em: <http://www.ufpe.br/ijd/index.php/exemplo/article/view/183/133>
  19. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorpora o de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE. Comissão Nacional de Incorpora o de Tecnologias no SUS (CONITEC) – Relatório n  59. Heparina de baixo peso molecular em gestantes e puérperas com trombofilia [monografia na internet]. Brasília, 2012. 18p. [acesso em 2 abr 2013]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/HeparinaBPM\\_CP\\_8.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/HeparinaBPM_CP_8.pdf)
  20. Ministério da Saúde. Secretaria de Aten o a Saúde. Departamento de A o es Programáticas Estratégicas. Manual técnico de gestão de alto risco [monografia na internet]. 5.ed. Brasília (DF); 2010. (Série A. Normas e manuais técnicos). [acesso em 4 dez 2012]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao\\_alto\\_risco.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf)
  21. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Rela o Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename [monografia na internet]. Brasília (DF); 2008. [acesso em 4 dez

- 2012]. Disponível em: [bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/renome\\_2008.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/renome_2008.pdf)
22. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [monografia na internet]. 3.ed.rev.atual. Brasília (DF); 2011. 80p. (Série A. Normas e manuais técnicos). [acesso em 23 jan 2012]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DiretrizesPTC.pdf>
23. Prefeitura Municipal de São Paulo. Secretaria Municipal de Saúde. Relação de Medicamentos essenciais para a Rede Básica: itens para dispensação [monografia na internet]. São Paulo: Comissão Farmacoterapêutica e Remume; 2012. [acesso em 28 dez 2012]. Disponível em: [http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/assist\\_farmaceutica/index.php?p=5460](http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/assist_farmaceutica/index.php?p=5460)
24. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium [monografia na internet]. 2009. (Green-top Guideline, 37<sup>a</sup>). 35p. [acesso em 5 dez 2012]. Disponível em: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG37aReducingRiskThrombosis.pdf>
25. Silva MC. Epidemiologia do tromboembolismo venoso. J Vasc Br [periódico na internet]. 2002 [acesso em 3 dez 2012];1(2):83-4. Disponível em: <http://www.jvascbr.com.br/02-01-02/02-01-02-83/02-01-02-83.pdf>
26. Silveira PRM. Trombose venosa profunda e gestação: aspectos etiopatogênicos e terapêuticos. J Vasc Br [periódico na internet]. 2002 [acesso em 3 dez 2012]; 1(1):65-6. Disponível em: <http://www.jvascbr.com.br/02-01-01/02-01-01-65/02-01-01-65.pdf>
27. Toma TS, Bersusa AAS, Louvison MCP, Bonfim JRA. Heparinas de baixo peso molecular para profilaxia de trombose venosa profunda na gravidez: parecer técnico-científico [monografia na internet]. São Paulo: Instituto de Saúde, 2013. 40p. [acesso em 20 fev 2013]. Disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/ptc\\_enoxaparina.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/ptc_enoxaparina.pdf)
28. Toohar R, Gates S, Dowswell T, Davis L-J. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database of Systematic Reviews [base de dados na internet];11, Art. No. CD001689. [acesso em 30 nov 2012]. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=CO C&searchExp=enoxaparin&lang=pt>
29. Wannmacher L. Heparinas de baixo peso molecular: evidências que fundamentam indicações. Uso racional de medicamentos: temas selecionados [periódico na internet] 2007 [acesso em 3 dez 2012];4(2):1-6. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n2\\_heparinas.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n2_heparinas.pdf)

# Metilfenidato no tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade em crianças e adolescentes

## Methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder and hyperactivity in children and adolescents

Sonia Isoyama Venancio<sup>I</sup>, Rui de Paiva<sup>II</sup>, Tereza Setsuko Toma<sup>III</sup>, José Ruben de Alcântara Bonfim<sup>IV</sup>

### Resumo

O metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central, com efeitos mais proeminentes na atividade mental do que na atividade motora. O modo de ação não é completamente conhecido, mas uma ação chave parece ser a inibição do transporte de dopamina. É indicado como parte de um programa amplo de tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), que deve incluir medidas psicológicas, educacionais e sociais, em adultos e crianças acima de 6 anos de idade. Esta revisão analisou a eficácia e segurança do metilfenidato no tratamento de crianças e adolescentes com diagnóstico de TDAH. Fez-se busca bibliográfica em dezembro de 2012 na base de dados Center for Reviews and Dissemination (CRD), com a finalidade de identificar informes de Avaliação de Tecnologias de Saúde. De 54 registros, três foram selecionados para análise. Após análise destes documentos realizou-se busca por ensaios clínicos randomizados nas bases PUBMED e EMBASE, divulgados de 1 de junho de 2010 a 22 de fevereiro de 2013, porém nenhum foi selecionado para análise. As evidências científicas apontam as terapias de comportamento como primeira escolha no tratamento de crianças com TDAH até os 6 anos de idade. Acima desta idade o metilfenidato é indicado como fármaco de primeira escolha, devendo-se considerar a indicação de terapias de comportamento associadas, especialmente para crianças até os doze anos.

**Palavras-chave:** Metilfenidato, Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade, Crianças e Adolescentes

### Abstract

Methylphenidate is a central nervous system stimulant with more prominent effects on mental activity than in motor activity. The mode of action is not fully known, but a key action seems to be the inhibition of dopamine transport. It is indicated as part of a comprehensive program of treatment of attention deficit disorder and hyperactivity (ADHD), which should include psychological, educational and social measures, in adults and children above 6 years of age. This review assessed the efficacy and safety of methylphenidate in the treatment of children and adolescents diagnosed with ADHD. Search of bibliographic resources was carried out in December 2012 in the database Center for Reviews and Dissemination (CRD), in order to identify releases of Health Technology Assessment. From 54 entries, three were selected for analysis. After analysis of these documents was held search for randomized controlled trials in EMBASE and PubMed databases, published 1 June 2010 to 22 February 2013, but none were selected for analysis. Evidence points behavioral therapies as first choice in the treatment of ADHD in children up to 6 years old. Above this age methylphenidate is indicated as drug of choice and should be considered an association with behavioral therapies, especially for children up to twelve years.

**Keywords:** Methylphenidate, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Children and Adolescents

<sup>I</sup> Sonia Isoyama Venancio (soniav@isaude.sp.gov.br) é Médica e diretora do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP, Instituto de Saúde/SES-SP

<sup>II</sup> Rui de Paiva (ruipaiva@uol.com.br) é Médico e pesquisador colaborador do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP, Instituto de Saúde/SES-SP.

<sup>III</sup> Tereza Setsuko Toma (ttoma@isaude.sp.gov.br) é Médica, pesquisadora e

Diretor Técnico de Saúde I do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde (NAPATS/IS/SES-SP).

<sup>IV</sup> José Ruben de Alcântara Bonfim (jrbonfim@isaude.sp.gov.br) é Médico sanitário e pesquisador do NAPATS/IS/SES-SP.



## Introdução

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em crianças de idade escolar é tema de grande interesse, estimando-se que seja um dos principais motivos de encaminhamento de crianças ao sistema de saúde.<sup>16</sup> Este termo é utilizado para definir um transtorno neurobiológico de causas genéticas, que surge na infância e pode acompanhar o indivíduo por toda a sua vida. As características mais comuns são os sinais de desatenção, hiperatividade e impulsão.<sup>3,18</sup>

A primeira descrição desse distúrbio remonta ao início do século 20, tendo recebido denominações como lesão cerebral mínima, disfunção cerebral mínima, síndrome da criança hiperativa, distúrbio primário da atenção e distúrbio do déficit de atenção com ou sem hiperatividade. A atual nomenclatura passou a ser utilizada a partir de 1980, com a terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM - III) pela Academia Americana de Psiquiatria.<sup>18</sup>

O diagnóstico tem por base antecedentes do comportamento, a partir da exclusão de outras doenças ou problemas socioambientais. Os sintomas devem, obrigatoriamente, trazer algum tipo de transtorno ou impedimento para a realização de tarefas.

Existem dois principais conjuntos de critérios diagnósticos de uso corrente: um com base na Classificação

Internacional de Transtornos Mentais e Comportamentais, 10ª revisão - CID-10 (OMS, 1993)<sup>13</sup> e outro nos critérios do “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*” ou Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), 4ª edição (APA, 2004).<sup>4</sup>

Segundo o DSM-IV, o TDAH inclui três subtipos: um subtipo combinado em que todos os três sinais indispensáveis ao diagnóstico estão presentes (hiperatividade, desatenção e impulsão), um subtipo com predominância de desatenção, mas não a hiperatividade ou impulsão, e um subtipo predominantemente hiperativo-impulsivo no qual hiperatividade e impulsão existem, mas não a desatenção.<sup>12</sup>

Estimativas de prevalência do TDAH têm ampla variedade dentro e entre países. Segundo o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, 2009)<sup>12</sup> em torno de 5% das crianças e adolescentes apresentam critérios de diagnóstico do DSM-IV para TDAH, o que corresponde a 366.000 crianças e adolescentes na Inglaterra e País de Gales. De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, em 2007, considerou-se que aproximadamente 9,5% (5,4 milhões) de crianças e adolescentes americanos de 4 a 17 anos tinham TDAH. No Brasil, as estimativas de prevalência de TDAH em crianças e adolescentes variaram de 0,9% a 26,8% nas pesquisas realizadas.<sup>5</sup> Crianças e adolescentes do sexo masculino

são mais acometidos, em proporção de 4 a 10 meninos para 1 menina. O decurso do TDAH é muito diversificado e pode persistir em aproximadamente 50% a 70% dos casos na idade adulta.<sup>18</sup> A presença de comorbidades é um fator de confusão constante na avaliação de crianças com provável TDAH.<sup>15</sup>

O tratamento atual do TDAH inclui uma série de intervenções sociais, psicológicas, de comportamento e farmacológicas. Os estimulantes do sistema nervoso central (metilfenidato e dexanfetamina) são utilizados no tratamento da TDAH há muitos anos e, mais recentemente, a atomoxetina surgiu como opção terapêutica.

O metilfenidato é um estimulante do sistema nervoso central, com efeitos mais proeminentes na atividade mental do que na atividade motora. O modo de ação não é completamente conhecido, mas uma ação chave parece ser a inibição do transporte de dopamina. É indicado como parte de um programa amplo de tratamento do TDAH, que pode incluir medidas psicológicas, educacionais e sociais. Seu uso é indicado em adultos e crianças acima de 6 anos de idade. No Brasil o fármaco é comercializado com os nomes de fantasia de Concerta, Ritalina e Ritalina LA. As reações mais comuns ao uso de Ritalina são nervosismo, transtorno para dormir e perda de apetite.<sup>v</sup>

### Objeto

Esta revisão foi realizada para responder à demanda da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (CCTIES) da SES-SP sobre eficácia, segurança e indicações do metilfenidato para tratamento de crianças e adolescentes com diagnóstico de TDAH.<sup>19</sup>

### Método

Para a realização deste estudo utilizou-se como referência as diretrizes metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde.<sup>10</sup> A pergunta da investigação formulou-se com base no método PICO: População (crianças e adolescentes de 4 a 17 anos com diagnóstico de TDHA), Intervenção (metilfenidato), Comparador (crianças e adolescentes sem tratamento farmacológico ou com placebo), Outcomes/resultados (sintomas principais

- medidas de desatenção, hiperatividade, impulsão, qualidade de vida, desempenho educacional, eventos adversos incluindo perda de apetite, dor de cabeça, insônia, dor de estômago e perda de peso).

Realizou-se busca bibliográfica em dezembro de 2012 na base de dados *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), com a finalidade de identificar informes de Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS). De 54 registros, três foram selecionados para análise: King et al (2006),<sup>9</sup> NICE (2009)<sup>12</sup> e Charach et al (2011).<sup>7</sup> Depois da análise destes documentos fez-se busca por ensaios clínicos randomizados nas bases PubMed e EMBASE, divulgados de 1 de junho de 2010 a 22 de fevereiro de 2013, uma vez que na revisão de Charach et al foram incluídos estudos editados até 31 de maio de 2010. De 61 artigos identificados no PubMed e 53 no EMBASE, nenhum foi selecionado para análise porque realizavam comparações entre diferentes fármacos ou diferentes formulações de fármacos para o tratamento do TDAH, fugindo ao escopo desta revisão. Portanto, foram analisados um comunicado de ATS e duas revisões sistemáticas quanto à eficácia e segurança do metilfenidato para crianças e adolescentes com TDAH. No Quadro anexo são apresentados os termos utilizados para a busca.

Busca adicional foi realizada na *National Guideline Clearinghouse*<sup>vi</sup> por protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, sendo identificados quatro documentos: Dobie et al (2012),<sup>8</sup> *American Academy of Pediatrics* (2011),<sup>3</sup> *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (2009),<sup>17</sup> NICE (2008).<sup>11</sup> Por meio do Google Acadêmico identificou-se a diretriz terapêutica da *Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance* (CADDRA, 2011).<sup>6</sup> Busca no Portal do Ministério da Saúde não identificou protocolos clínicos ou diretrizes terapêuticas sobre TDAH.

### Resultados

A revisão sistemática King et al (2006)<sup>9</sup> incorporou estudos de três revisões sistemáticas anteriores e teve como intenção avaliar a efetividade clínica e o custo-efetividade de metilfenidato oral, dexanfetamina e atomoxetina em crianças e adolescentes até 18 anos

<sup>v</sup>Bula de Ritalina (cloridrato de metilfenidato, Novartis). [acesso em 15 de dezembro de 2012. Disponível em <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B26162-1-0%5D.PDF>

<sup>vi</sup> National Guideline Clearinghouse é uma iniciativa da Agency for Healthcare Research and Quality, dos Estados Unidos; <http://guideline.gov/index.aspx>

com TDAH (incluindo distúrbio hipercinético). Como nas revisões anteriores, os estudos selecionados sugerem que o metilfenidato é efetivo em reduzir a hiperatividade e melhorar a qualidade de vida em crianças. As principais conclusões foram as de que a terapia com fármacos mostrou-se superior à terapia sem eles, mas não se verificou diferenças significantes entre os vários fármacos em termos de eficácia ou eventos adversos, e os benefícios adicionais de terapia de comportamento (em combinação com terapia com fármacos) foram incertos. Quanto aos eventos adversos concluiu-se que faltam dados adequados e informativos para os três fármacos. Os autores referiram que a maioria dos estudos sobre efetividade do metilfenidato não informou adequadamente os métodos utilizados.

O NICE divulgou em 2009 um aperfeiçoamento de seu documento de 2006 sobre o uso de metilfenidato, atomoxetina e dexanfetamina para o tratamento do TDAH em crianças e adolescentes.<sup>12</sup> Esta revisão incluiu 64 ECR que atendiam aos critérios de inclusão e um estudo relativo a manejo clínico e não a um fármaco específico. Os desfechos clínicos foram muito diversos, de estudo para estudo, o que dificultou a comparação entre os diferentes ensaios clínicos analisados. Quanto à comparação da eficácia entre o metilfenidato e placebo verificou-se que a maioria dos estudos já havia sido incluída no documento de 2006 e os resultados dos estudos adicionais foram consistentes com aqueles identificados na avaliação anterior. As provas advindas dos ECR sugerem que o metilfenidato é eficaz na redução de sintomas centrais do TDAH. Não houve diferenças significantes entre o metilfenidato de ação rápida e formulações modificadas, com relação à eficácia e incidência de eventos adversos.

Charach et al (2011)<sup>7</sup> realizaram revisão sistemática com meta-análise que procurou responder, entre outras perguntas, qual seria a eficácia e eventos adversos do tratamento de menores de 6 anos de idade com TDAH ou distúrbio de comportamento disruptivo. Foram realizadas buscas no MEDLINE, Cochrane CENTRAL, EMBASE, PsycINFO e ERIC de 1980 a 31 de maio de 2010. As intervenções farmacológicas descritas nesta revisão incluíram: psicoestimulantes (metilfeni-

dato, dextroanfetamina, misto de sais de anfetamina); noradrenalina, inibidor seletivo da recaptção (atomoxetina); agonista alfa-2 (guanfacina de liberação prolongada). As intervenções não farmacológicas desta revisão incluíram: treinamento de comportamento para os pais (manuais destinados a ajudar os pais a gerir o comportamento da criança problema usando recompensas e consequências não punitivas); intervenções psicossociais (qualquer de uma série de intervenções visando ajudar as crianças e suas famílias por meio de terapias psicológicas e sociais, por exemplo, psicoeducacional, aconselhamento dos pais e treinamento de habilidades sociais); intervenções de comportamento (manuais destinados a ajudar os adultos a utilizar recompensas e consequências não punitivas); intervenções com base na escola, em que os professores são os principais interventores e a intervenção ocorre em uma sala de aula ou na escola. Avaliou-se a força do conjunto de provas usando o sistema GRADE modificado<sup>vii</sup>. Dos estudos incluídos, apenas um subconjunto pode ser agrupado para meta-análise. Oito estudos sobre treinamento do comportamento dos pais com 424 participantes foram classificados como de “boa” qualidade. A força global de evidência foi grande quanto à melhora do comportamento da criança. Apenas um estudo de “boa” qualidade foi selecionado para analisar o metilfenidato, com 114 pré-escolares, apresentando baixa força global de evidência quanto à melhoria do comportamento da criança. Eventos adversos foram identificados nas crianças tratadas com metilfenidato e não foram mencionados com relação ao treinamento do comportamento dos pais. O estudo incluiu também uma discussão sobre questões contextuais e fatores relacionados à prevalência subjacente e a índices de diagnóstico e tratamento. Dados de base populacional foram relativamente escassos e não havia métodos uniformes e configurações, o que interferiu na interpretação. As evidências disponíveis sugerem que a prevalência da TDAH tem menor variedade do que os índices de diagnóstico e tratamento. Os padrões de diagnóstico e tratamento parecem estar associados a fatores como lugar, período de tempo, características do paciente e ou fornecedor da assistência.

<sup>vii</sup> O sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) classifica as recomendações como fortes ou fracas e é utilizado como referência por diversas agências de regulação de saúde (www.

gradingworkinggroup.org). A qualidade das provas é apresentada pelas letras A (alta qualidade), B (moderada), C (baixa) e D (muito baixa). A força da recomendação é de 1 (forte) a 2 (fraca).



## Eventos adversos

Alguns eventos adversos divulgados são: dores gastrointestinais, dor de cabeça, supressão do crescimento, aumento da pressão sanguínea, desordens psiquiátricas, redução do apetite, depressão, crise de mania, tendência à agressividade, morte súbita, eventos cardiovasculares graves e excessiva sonolência.<sup>5</sup>

Aagaard e Hansen (2011)<sup>1</sup> realizaram revisão sistemática de estudos empíricos com intenção de analisar eventos adversos a fármacos aprovados para o tratamento de sintomas de TDAH em crianças. A análise envolveu estudos coletados nas bases de dados PubMed, Embase e PsycINFO até junho de 2011, a respeito de derivados de anfetaminas, atomoxetina, metilfenidato e modafinil em crianças até os 17 anos. Os 43 estudos sobre eventos adversos, reuniram 8.512 crianças, das quais 7.244 (85%) completaram o tratamento: anfetamina (1.076), metilfenidato (2.092), atomoxetina (3.127) e modafinil (949). As principais razões para perdas de sujeitos das pesquisas foram falta de eficácia do fármaco e ocorrência de eventos adversos. As crianças tinham de 4 a 17 anos (mediana 6-12 anos), sendo a maior parcela de meninos (69%). Os eventos adversos mais frequentemente informados foram diminuição do apetite, dores gastrointestinais e cefaleia. A ocorrência de eventos adversos mostrou grande variedade entre os estudos. As autoras destacam que os eventos foram descritos em ensaios de curta duração, havendo necessidade de estudos de longo prazo para avaliar a segurança desses fármacos, uma vez que eles são prescritos para tratamentos longos. Quase todos os estudos foram financiados ou receberam algum tipo de apoio de indústrias produtoras destes fármacos. Nesta revisão não se encontrou estudos sobre eventos adversos do uso de psicoestimulantes em bases de dados de sistemas de farmacovigilância de países.

As mesmas autoras analisaram notificações espontâneas registradas no banco de dados da Dinamarca, de 1998 a 2007, sobre eventos adversos do uso de psicotrópicos por crianças até 17 anos de idade.<sup>2</sup> Houve informação de 429 eventos adversos, 56% classificados como graves. Quase 20% dos eventos estavam relacionados a crianças até 2 anos de idade e 50% para adolescentes, especialmente para os antidepressivos e psicoestimulantes. Aproximadamente 60% dos eventos foram descritos em meninos. Este elevado número de eventos adversos de fármacos psicotrópicos na popula-

ção pediátrica deveria ser motivo de preocupação para os profissionais de saúde.

## Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas

Em 2011, a Academia Americana de Pediatria (AAP)<sup>3</sup> estabeleceu um protocolo para o diagnóstico, avaliação e tratamento do TDAH em crianças e adolescentes, aprimorando edições anteriores, de 2000 e 2001. A primeira diferença em relação às recomendações prévias foi a expansão da faixa etária, que era de 6-12 anos, para crianças entre 4 e 18 anos. Para a elaboração das recomendações, a AAP apoiou a criação de um subcomitê formado por médicos da atenção primária e especialistas, assim como epidemiologistas do Center for Disease Control and Prevention (CDC). A análise dos resultados relacionados com o tratamento do TDAH foi baseada nos resultados da revisão de Charach et al (2011)<sup>7</sup> e complementada por provas identificadas por revisão do CDC. A revisão incluiu questões relacionadas ao diagnóstico e tratamento, focados em três áreas: eficácia e segurança de medicamentos para crianças e adolescentes; eficácia e segurança de intervenções psicossociais e existência de terapias adicionais.

As principais conclusões foram:

- 1) Médicos da atenção primária devem avaliar TDAH em crianças/adolescentes de 4 a 18 anos que apresentem problemas de comportamento ou no aprendizado e sintomas de déficit de atenção, hiperatividade ou impulsão (qualidade de prova B/forte recomendação);
- 2) O diagnóstico deve ser feito por meio dos critérios estabelecidos pelo DSM-IV, incluindo documentos de comprometimento em mais de um contexto (qualidade de prova B/forte recomendação);
- 3) Médicos da atenção primária devem incluir a avaliação de outras afecções que podem coexistir com o TDAH (qualidade de prova B/forte recomendação);
- 4) Médicos da atenção primária devem reconhecer que o TDAH é uma afecção crônica e que as crianças necessitam de cuidados especiais (qualidade de prova B/forte recomendação);
- 5) O tratamento do TDAH vai depender da idade do paciente: para pré-escolares (4-5 anos) o tratamento de primeira escolha deve ter como base as terapias de comportamento administradas por pais e/ou professores, fundamentadas por provas científicas (qualidade de prova A/forte recomendação); para crianças de 6-11 anos, deve-se prescrever fármacos aprovados para o trata-

mento do TDAH (qualidade de prova A/forte recomendação) e/ou terapias de comportamento administradas por pais e/ou professores, preferentemente ambos (qualidade de prova B/forte recomendação); para adolescentes (12-18 anos) deve-se prescrever fármacos aprovados para o tratamento do TDAH (qualidade de prova A/forte recomendação) e podem recomendar terapias de comportamento administradas por pais e/ou professores (qualidade de prova C), preferentemente ambos.

6) Médicos da atenção primária devem ajustar o tratamento farmacológico para TDAH para obter o máximo benefício com o mínimo de eventos adversos (qualidade de prova B/forte recomendação).

A diretriz terapêutica da *Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance* (CADDRA, 2011),<sup>6</sup> refere que todos os aspectos da vida da criança (sociais, emocionais, de comportamento e escolares) devem ser tratados por meio de uma abordagem multimodal. Os fármacos são considerados aspecto importante do tratamento de TDAH, devendo-se seguir treze critérios na sua seleção: idade e variedade individual, duração do efeito, velocidade de ação do fármaco, subtipos de TDAH, perfil de sintomas comórbidos, comorbidade psiquiátrica, antecedentes do uso de medicamentos, atitudes em relação à utilização de medicamentos, acesso, problemas médicos e outros medicamentos, características associadas semelhantes aos eventos adversos dos fármacos, estimulantes combinados com outros medicamentos, atitude do médico quanto aos fármacos para TDAH.

A diretriz terapêutica elaborada por Dobie et al (2012)<sup>8</sup> para o *Institute for Clinical Systems Improvement* recomenda que a decisão de usar tratamento farmacológico seja realizada em conjunto com os pais depois de uma discussão aprofundada sobre benefícios esperados e riscos potenciais. Fatores como a idade da criança, gravidade dos sintomas e existência de comorbidade devem ser considerados. Com relação ao metilfenidato, as crianças com TDAH do tipo predominantemente desatento podem responder bem a doses reduzidas, enquanto as do tipo predominantemente hiperativo obtêm mais resposta positiva com doses moderadas a elevadas.

A diretriz terapêutica da *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, 2009)<sup>17</sup> discute que as provas indicam os psicoestimulantes como tratamento de primeira escolha para os sintomas nucleares do TDAH em

crianças. A terapia farmacológica é recomendada para crianças em idade escolar e jovens com transtorno hiper-cinético (TDAH grave). Tratamento farmacológico associado a terapias de comportamento é recomendado para crianças em idade escolar e jovens com TDAH e sintomas de comorbidade de transtorno desafiador opo-sitivo e / ou comportamento agressivo e para as crianças em idade escolar e jovens com TDAH e comorbidade com transtornos de ansiedade generalizada.

A diretriz terapêutica do NICE (2008)<sup>11</sup> recomenda que para crianças em idade escolar e jovens com TDAH grave, o tratamento farmacológico seja oferecido como tratamento de primeira linha. O uso de fármacos nestes casos devem sempre fazer parte de um plano de tratamento abrangente que inclui intervenções psicológicas, de comportamento, educacionais e de aconselhamento. Com relação à escolha do fármaco os profissionais de saúde devem considerar: metilfenidato para TDAH sem comorbidade significativa e para o TDAH com comorbidade de transtorno de conduta.

#### Estudos sobre custos e avaliações econômicas

A revisão sistemática de King et al(2006)<sup>9</sup> realça possíveis limitações na literatura, particularmente quanto a estimar a efetividade do tratamento, seus méritos individuais e aplicação para o serviço público. Essas limitações se originam da carência de dados disponíveis e/ou na heterogeneidade dos estudos.

No Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC (ANVISA, 2012)<sup>5</sup> analisam-se dados sobre a utilização do metilfenidato em nosso meio. O estudo utilizou informações do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), um sistema de informação de vigilância sanitária que tem cobertura nacional e registra dados de prescrição e venda de medicamentos/insumos farmacêuticos de interesse para vigilância sanitária, segundo receitas de profissionais cadastrados que são aviadas em farmácias e drogarias privadas. Os dados do SNGPC foram considerados como aproximação aceitável do consumo de metilfenidato no Brasil, tomando por base o período estudado de 2009-2011. Tomando-se o indicador dose diária definida (DDD)/1.000 crianças com idade entre 6 e 16 anos/dia, o aumento no consumo do fármaco foi de 164% e a estimativa de aumento percentual real no consumo de metilfenidato no país foi de 74,8%. Considerando o indicador quantidade de unidades físicas dispensadas (UFD), entre

os estados da região Sudeste, São Paulo teve o maior aumento percentual real no consumo de metilfenidato (111,89%). Segundo o estudo, em 2011, o gasto direto total estimado das famílias brasileiras com a aquisição de metilfenidato foi de aproximadamente R\$ 28,5 milhões, gerando um valor de R\$ 778,75 por 1.000 crianças com idade entre 6 e 16 anos. Os estados de São Paulo, Minas Gerais e Paraná, que englobam a mesma alíquota percentual de imposto (18%), obtiveram o maior gasto por 1.000 crianças (R\$ 1.110,40). Os autores concluem que os dados mostram tendência de uso crescente desse produto no país e que a pergunta que precisa ser respondida é se esse uso está sendo feito de forma segura, isto é, somente para as indicações aprovadas no registro do medicamento e para os pacientes com diagnóstico adequado, e com doses e períodos de administração corretos.

De fato, os dados da SES-SP apontam um gasto de R\$ 1,3 milhões em 2012 somente com metilfenidato fornecido para 1.720 pacientes (910 deles por força de ações judiciais)<sup>viii</sup>. A população de 2012, segundo o SEADE, no Estado de São Paulo é de cerca de 8,5 milhões de crianças e adolescentes de 4 a 17 anos. Aplicada a esse contingente populacional a incidência estimada pelo CDC de 9,5% de TDAH nessa faixa etária, têm-se várias centenas de milhares de consumidores em potência desse fármaco e um problema de enorme dimensão econômica e social, que permanece entre nós ainda pouco conhecido e estudado nos seus diversos aspectos.

### Recomendações

Alguns aspectos são relevantes para a tomada de decisão quanto ao uso do metilfenidato no tratamento de TDAH em crianças e adolescentes.

É evidente o problema de realização do diagnóstico de TDAH, em razão da diversidade de critérios existentes, da inexistência de exames complementares que possam confirmar esse diagnóstico e pelo fato de que está baseado em avaliação subjetiva (mesmo que definidos critérios e parâmetros diagnósticos) de pais, educadores e profissionais de saúde. Vale lembrar que existe uma tendência à flexibilização de critérios diagnósticos, os quais assinalam a possibilidade de classificação de diversos subtipos de transtorno.

O contexto no qual o medicamento está sendo utilizado é merecedor de atenção. A excessiva utilização de fármacos na sociedade tem sido alvo de amplo debate nos dias atuais e, certamente, o rápido e crescente uso do metilfenidato em nosso meio pode ser um reflexo desse fenômeno, o que amplia questões contemporâneas ligadas à educação de crianças e adolescentes. No caso brasileiro, os dados apresentados pelo Boletim da ANVISA (2012)<sup>5</sup> confirmam o expressivo aumento do consumo desse fármaco e a necessidade de um olhar diferente sobre os reais benefícios e riscos potenciais da utilização desse medicamento.

Deve-se considerar também os obstáculos na busca de evidências sobre a eficácia e segurança desse fármaco no tratamento do TDAH. Alguns problemas de método apontados, como as diferenças em relação à formulação, dose, duração do tratamento e diversidade de desfechos clínicos (baseados em avaliações subjetivas de pais e educadores) dificultam a avaliação dos resultados, sejam relacionados à eficácia, efetividade ou à repercussão econômica do tratamento.

Com base no levantamento bibliográfico realizado, nas ponderações apresentadas e nas evidências disponíveis, a indicação do metilfenidato para o tratamento do TDAH deveria considerar: a definição clara de critérios adotados para o diagnóstico do TDAH; a faixa etária, uma vez que as evidências científicas apontam que o metilfenidato deve ser indicado para crianças acima de 6 anos, sendo as terapias de comportamento primeira escolha de tratamento até essa idade; acima de 6 anos o metilfenidato seria a primeira escolha para o tratamento, devendo-se considerar a indicação de terapias de comportamento associadas, especialmente para crianças até os doze anos; a adequação de doses do fármaco de acordo com o tipo de transtorno, a fim de evitar/reduzir possíveis eventos adversos.

Tendo em vista o crescente uso do metilfenidato e as lacunas apontadas, recomenda-se ainda a realização de estudos sobre diagnóstico e prevalência do TDAH, bem como avaliações sobre a efetividade e repercussão econômica da utilização desse fármaco em nosso meio.

<sup>viii</sup> Informação obtida da Lista de fármacos para solicitação de elaboração de parecer técnico científico, da CCTIES/SES-SP, 21/11/2012.

**Quadro 1** - Apresentação da estratégia de busca

<b>BASE DE DADOS</b>	<b>DATA DA BUSCA</b>	<b>TERMOS UTILIZADOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
CRD – Center for Reviews and Dissemination	03/12/2012	Methylphenidate and Attention Deficit Disorder with Hyperactivity	54 registros 3 selecionados
PUBMED	22/02/2013	(“methylphenidate”[MeSH Terms] OR “methylphenidate”[All Fields]) AND (“attention deficit disorder with hyperactivity”[MeSH Terms] OR (“attention”[All Fields] AND “deficit”[All Fields] AND “disorder”[All Fields] AND “hyperactivity”[All Fields]) OR “attention deficit disorder with hyperactivity”[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND (“2010/06/01”[PDAT] : “2013/02/22”[PDAT]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “adolescent”[MeSH Terms]))	61 registros Nenhum selecionado
EMBASE	22/02/2013	Methylphenidate AND [randomized controlled trial]/lim AND[article]/lim AND([English]/lim OR [potuguese]/lim OR [Spanish]/lim) AND ([child]/lim OR [adolescent]/lim) AND [abstracts]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2013]/py	53 registros Nenhum selecionado



### Referências

1. Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reactions from psychotropic medicines in the paediatric population: analysis of reports to the Danish Medicines Agency over a decade. *BMC Research Notes* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 25 mar 2013]; 3:176. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1756-0500-3-176.pdf>
2. Aagaard L, Hansen EH. The occurrence of adverse drug reactions reported for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in the pediatric population: a qualitative review of empirical studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 25 mar 2013]; 7:729-44. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256000/pdf/ndt-7-729.pdf>
3. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* [periódico na internet]. 2011 [acesso em 25 fev 2012]; 128(5):1007-22. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2011/10/14/peds.2011-2654.full.pdf+html>
4. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Dornelles C, tradutor. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.
5. ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil: identificando riscos para o monitoramento e controle sanitário. *Boletim de Farmacoepidemiologia* [periódico na internet]. 2012 [acesso em 20 fev 2013]; 2(2):1-14. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c4038b004e996487ada1af8a610f4177/boletim\\_sngpc\\_2\\_2012+corrigido+2.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c4038b004e996487ada1af8a610f4177/boletim_sngpc_2_2012+corrigido+2.pdf?MOD=AJPERES)
6. CADDRA - Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance. Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP-Guidelines) [monografia na internet]. 3.ed. Ontário; 2011. [acesso em 25 fev 2012]. Disponível em: <http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf>
7. Charach A, Dashti B, Carson P, Booker L, Lim CG, Lillie E, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: effectiveness of treatment in at-risk preschoolers; long-term effectiveness in all ages; and variability in prevalence, Diagnosis, and Treatment [monografia na internet]. Rockville, MD: Agency for Health Care Research and Quality; 2011. (Comparative Effectiveness Review, 44). [acesso em 15 dez 2012]. Disponível em: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm>
8. Dobie C, Donald WB, Hanson M, Heim C, Huxsahl J, Karasov R, et al. Diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in primary care for school-age children and adolescents [monografia na internet]. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement; 2012. 79 p. [acesso em 25 fev 2012]. Disponível em: <http://guideline.gov/content.aspx?id=36812&search=attention-deficit%2fhyperactivity+disorder+and+attention-deficit%2fhyperactivity+disorder>
9. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess* [periódico na internet]. 2006 [acesso em 15 dez 2012]; 10(23). Disponível em: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1023.pdf>
10. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [monografia na internet]. 3. ed. rev.atual. Brasília (DF); 2011. 80 p. (Série A. Normas e manuais técnicos). [acesso em 23 jan 2012]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DiretrizesPTC.pdf>
11. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults [monografia na internet]. London (UK); 2008. 59 p. (Clinical guideline, n. 72). [acesso em 25 fev 2012]. Disponível em: <http://guideline.gov/content.aspx?id=14325&search=attention-deficit%2fhyperactivity+disorder+and+attention-deficit%2fhyperactivity+disorder>
12. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellen-

- ce. Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents [monografia na internet]. London (UK); 2006. 34p. (Review of Technology Appraisal, 13). [acesso em 15 dez 2012]. Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/TA98/Guidance/pdf/English>
13. Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamentos da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artmed; 1993.
  14. Ortega F, Barros D, Caliman L, Itaborahy C, Junqueira L, Ferreira CP. Ritalin in Brazil: production, discourse and practices. *Interface: Comum Saude Educ* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 15 dez 2012];14(34):499-512. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/icse/v14n34/aop1510.pdf>
  15. Pastura G, Mattos P, Araujo APQC. Prevalência do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e suas comorbidades em uma amostra de escolares. *Arq Neuropsiquiatr* [periódico na internet]. 2007 [acesso em 15 dez 2012];65:1078-83. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v65n4a/a33v654a.pdf>
  16. Santos LF, Vasconcelos LA. Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade em Crianças: Uma Revisão Interdisciplinar. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* [periódico na internet]. 2010 [acesso em 15 dez 2012];26(4):717-72. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ptp/v26n4/15.pdf>
  17. SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network . Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people: a national clinical guideline [monografia na internet]. Edinburgh (Scotland); 2009. 52p. (SIGN publication, 112). [acesso em 25 fev 2012]. Disponível em: <http://guideline.gov/content.aspx?id=15540&search=attention-deficit%2fhyperactivity+disorder+and+attention-deficit%2fhyperactivity+disorder+and+%22attention-deficit%2fhyperactivity+disorder%22+and+%22attention-deficit%2fhyperactivity+disorder%22>
  18. Silva EJC. Transtornos do déficit de atenção com hiperatividade em adolescentes. *Adolesc Saúde* [periódico na internet]. 2005 [acesso em 15 dez 2012];2(2):25-9. Disponível em: [http://www.adolescenciaesaude.com/detalhe\\_artigo.asp?id=171](http://www.adolescenciaesaude.com/detalhe_artigo.asp?id=171)
  19. Venancio SI, Paiva R, Toma TS. Uso do metilfenidato no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDHA) em crianças e adolescentes: parecer técnico-científico [monografia na internet]. São Paulo: Instituto de Saúde, 2013. 30p. [acesso em 25 mar 2013]. Disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/pdfs-em-geral/ptc\\_metilfenidato.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/pdfs-em-geral/ptc_metilfenidato.pdf)

# Portal de manuais do Hospital de Clínicas da Unicamp: amplo acesso às informações institucionais

## Portal of Work Manuals of Clinical Hospital of State University of Campinas (HC-UNICAMP): broad access to institutional information

Eliane Molina Psaltikidis<sup>I</sup>, Marcelo A. Oliveira<sup>II</sup>, Edson Luiz Kitaka<sup>III</sup>, Mirtes L. Leichsenring<sup>IV</sup>, Renata Fagnani<sup>V</sup>, Jacques Gama<sup>VI</sup>, Cláudia C. M. Santos<sup>VII</sup>, Joicilene Oliveira Luciano<sup>VIII</sup>, Manoel Barros Bertolo<sup>IX</sup>

### Resumo

Manuais de trabalho são instrumentos administrativos que permitem sistematizar atividades executadas por diferentes profissionais, estabelecer pontos de controle e mensuração de resultados. Visam reduzir a variedade de produtos ou serviços prestados, subsidiar o treinamento e supervisão dos procedimentos, diminuir o risco de eventos adversos, favorecer revisão dos processos, atender exigências de órgãos fiscalizadores e programas de certificação. O artigo visa apresentar as estratégias do HC-Unicamp para elaboração e divulgação dos manuais institucionais a todos os profissionais, por meio de portal eletrônico. As premissas do projeto são: elaboração participante e multidisciplinar; descrição por processos de trabalho; refletir a realidade e prática atual; profundidade e detalhe determinados pela demanda e interesse da área; descrição objetiva, didática e atrativa com foco no público alvo; layout e logotipos padrão; compatibilidade e integração com manuais de outras áreas; revisão pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e a de Segurança do Trabalho; prioridade em divulgação e uso eletrônico. O portal, atualmente, dispõe 73 manuais (49 sobre assistência e 24 de áreas de gestão/apoio), registrados no International Standard Book Number (ISBN) como e-book. O acesso é livre, em todo o HC-Unicamp, para mais de 1.500 computadores, pela rede de assistência e Intranet.

**Palavras-chave:** Manuais, processo de trabalho, informatização hospitalar

### Abstract

Work manuals are administrative instruments that allow organize activities made for many professionals, establish checkpoints and measure results. They aims to reduce the variability of products or services, assist the training and supervision of procedures, decrease the risk of adverse events, favoring revision of processes, meet requirements of inspect agencies and certification programs. The paper presents the strategies of HC-Unicamp for the development and dissemination of institutional manuals to all professionals through electronic portal. The project guidelines are multidisciplinary and shared in writing; description by work processes; reflect reality and current practice; detail and depth determined by demand and interest in the sector; objective description and didactic with a focus on target readers; logos and layout standardization; compatibility and integration with other sectors manuals; review by the Hospital Infection Control and Occupational Safety; priority in dissemination and electronic use. The portal currently offers 73 work manuals (49 of care areas and 24 of management or support areas), registering them in the International Standard Book Number (ISBN) as an e-book. The access is free in all hospital, a bit more 1.500 computers by Intranet.

**Keywords:** Work manuals, work process, medical informatics

<sup>I</sup> Eliane Molina Psaltikidis (emolina@hc.unicamp.br) é Enfermeira, assistente técnica e coordenadora do projeto Manuais HC.

<sup>II</sup> Marcelo A. Oliveira (marcelo@hc.unicamp.br) é Analista de redes e comunicação de dados da Divisão de Informática do HC-Unicamp.

<sup>III</sup> Edson Luiz Kitaka (kitaka@hc.unicamp.br) é Diretor da Divisão de Informática do HC-Unicamp.

<sup>IV</sup> Mirtes L. Leichsenring (mirtes@hc.unicamp.br) é Enfermeira da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HC-Unicamp.

<sup>V</sup> Renata Fagnani (fagnani@hc.unicamp.br) é Enfermeira da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HC-Unicamp.

<sup>VI</sup> Jacques Gama (jgama@unicamp.br) é Profissional técnico da Área de Segurança do Trabalho da Unicamp.

<sup>VII</sup> Cláudia C. M. Santos (claudia@hc.unicamp.br) é Administradora e Assistente Administrativo da Superintendência do HC-Unicamp.

<sup>VIII</sup> Joicilene Oliveira Luciano (joicilene@hc.unicamp.br) é Administradora e técnico administrativo da Superintendência do HC-Unicamp.

<sup>IX</sup> Manoel Barros Bertolo (shc@hc.unicamp.br) é Médico reumatologista, professor livre docente da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e Superintendente do HC-Unicamp.

## Introdução

**H**á consenso, na literatura e em todos os programas de certificação adotados por instituições de saúde, a respeito da necessidade de elaboração de manuais de trabalho, mesmo que sua nomenclatura possa mudar de acordo com a fonte consultada: manuais de rotinas, de normas, de procedimentos, de técnicas, de processos ou de procedimentos operacionais padrão.<sup>4,8,15</sup>

São instrumentos administrativos que permitem a organização e a uniformidade de orientações dos serviços de uma instituição de saúde, ao sistematizar as atividades e a execução, por diferentes profissionais, além de estabelecer pontos de controle de processos e mensuração de resultados.<sup>2</sup> Dão subsídios para o treinamento e supervisão de procedimentos, pois descrevem informações consistentes e explicativas que auxiliarão o profissional a conhecer a organização, facilitando a execução de suas atividades. Também reduzem o risco de eventos adversos, favorecem a revisão dos processos, atendem às exigências de órgãos fiscalizadores e oferecem proteção diante de processos judiciais de pacientes ou trabalhadores. Instituições que dão prioridade ao planejamento de atividades utilizam manuais, visto que permitem a adoção de metas e estratégias para tornar ótimos seus resultados.<sup>1,8,10</sup>

Sabe-se que as pessoas produzem melhor quando seguem uma rotina padrão. Isso diminui a variabilidade de produtos ou serviços prestados e tornam os processos previsíveis e confiáveis. O manual deve servir como documento de referência para operar o processo de trabalho.<sup>3,8</sup> Além disto, os manuais podem ser um instrumento que torne exequível a difusão do conhecimento institucional, como um bem ao alcance de todos, ao invés de retido em mãos de poucos.<sup>4</sup>

Um bom padrão deve ter características indispensáveis: brotar dos operadores de tarefas, ser fruto de consenso, ser simples e baseado na prática institucional, abordar situações mais frequentes e de maior risco ou complexidade, ser coerente com recomendações e literatura, seguir *layout* padrão e ser acessível a todos os membros da instituição.<sup>14,18,19</sup> Não existe estrutura única para os manuais, podendo ocorrer diversidade quanto ao conteúdo, grau de detalhe e forma, conforme necessidade de cada instituição. São flexíveis, nunca completos ou terminados, necessitando de constante avaliação e aperfeiçoamento.<sup>8,16,18,19</sup>

Uma discussão que ainda ocorre na área da saúde é sobre obstáculos que haveria em desenvolver manuais para este setor em que cada paciente é único, com quadro clínico absolutamente peculiar. Em realidade, o que se procura tornar padrão são os processos sujeitos de serem utilizados e não a assistência a ser prestada.<sup>14</sup>

Outra questão é se um manual tornaria homogêneos os profissionais, tolhendo sua criação e iniciativa. Sob a ótica da gestão pela qualidade, uma premissa é a de melhoria contínua, por meio da incorporação da experiência individual e grupal na prática da atividade, ou seja, uma organização que aprende e faz a construção em seus próprios processos de trabalho.<sup>4,14</sup>

Processo de trabalho é conceituado como qualquer atividade ou conjunto de atividades, desenvolvidas em sequência lógica, que toma um “input” (materiais, equipamentos, informações e conhecimento), adiciona valor a ele e fornece o “output” (resultado, produto) a um cliente específico.<sup>7</sup> Outro conceito proposto seria o conjunto de atividades de trabalho interrelacionadas que se caracterizam por requerer certos insumos e tarefas particulares, implicando um valor agregado com vistas em obter certos resultados.<sup>6</sup>

Pode-se afirmar que, numa organização orientada por processos, as pessoas trabalham de maneira diferente: em lugar de atuarem de forma individual e voltadas a tarefas, passa-se a valorizar o trabalho em equipe, a cooperação e a responsabilidade individual para que seja atingido o resultado final, num sentimento de “propriedade do processo”. As pessoas cumprem tarefas, mas têm uma visão mais ampla.<sup>7,11</sup>

A ênfase de manuais focados em processo de trabalho permite compreender a instituição por meio da interdependência de diferentes setores e categorias profissionais, uma vez que o processo pode ser visto como uma cadeia de agregação de valores que transpassa organogramas e hierarquia, ou seja, numa ótica horizontal.<sup>6,18,19</sup>

## Experiência do HC-Unicamp para construção de seus manuais

Em 1977, logo após o início da construção do HC-UNICAMP, por meio de consultoria externa, houve a elaboração de manuais de rotinas para os setores da instituição. Naquele momento, os manuais visavam dar diretrizes para o adequado funcionamento da instituição a ser inaugurada. Ao longo dos anos, ocorreram es-

forços de várias áreas para aprimorarem seus manuais, porém, boa parte deles ficou sem renovação e deixou de ser utilizado.<sup>18,19</sup>

As iniciativas para o desenvolvimento de novos manuais no HC-UNICAMP surgiram em 2001 com programas de instrução para gerentes e a proposição de diretrizes e estrutura, tendo como resultado a construção do Manual de Procedimentos do Serviço de Radioterapia, em 2004.<sup>18,19,21</sup> O projeto desta época enfrentou problemas para sua efetivação, pois dava à chefia e equipe de cada setor a responsabilidade de redigir suas normas, na forma determinada. A postergação desta tarefa, em razão das rotinas do dia a dia, e a dificuldade para redação de textos técnicos foram os principais motivos para o não cumprimento da proposta.<sup>18,19</sup>

Em 2008, nova estratégia foi adotada com a reestruturação do projeto tendo como diferença a contratação um assessor para coordenar, desenvolver e centralizar o projeto de produção de manuais, com um profissional com experiência administrativa de hospitais e em dedicação exclusiva.<sup>18,19</sup> Foram estabelecidas premissas claras para o projeto e ofertado pela Superintendência suporte logístico e apoio institucional para construção dos manuais, favorecendo a adesão das equipes multidisciplinares e o êxito do projeto.<sup>18,19</sup>

As premissas dos Manuais HC-Unicamp são:

- Elaboração participativa – envolver os profissionais de diferentes graus hierárquicos na descrição dos processos da área;
- Descrição por processos, sempre que possível, com abordagem multiprofissional, multidisciplinar e interáreas – envolver todas as categorias profissionais na elaboração do manual e descrever os processos de modo a demonstrar a interrelação da equipe multidisciplinar e das diferentes áreas da instituição;
- Abordar processos e técnicas de responsabilidade da área – descrever apenas os processos próprios e específicos da área;
- Refletir a realidade e prática atual – o manual não deve descrever processos ideais e sim o que, de fato, se executa para que traduza, na prática, o lema: *escreva o que você faz e faça o que está escrito!*;
- Profundidade e minúcia determinadas pela demanda e interesse da área – cada área, em decorrência de sua especificação, determina quais os processos e técnicas importantes a ser descritos e qual o grau de detalhe necessário à sua realidade;

- Descrição objetiva, didática e atrativa com foco no público alvo – evitar descrições com minúcias que tornem a leitura cansativa, utilizar linguagem simples e direta, favorecendo a clareza;

- *Layout* padrão – suporte operacional para dar forma ao manual, configurando-o em documento institucional e em conformidade com o recomendado pelos programas de certificação e literatura: padrão de cabeçalho e rodapé contendo logotipos institucionais, autores, data de implantação, data de revisão, número de revisão, autores e assinatura do responsável pela área ;

- Aproveitamento dos manuais e dos conteúdos descritivos de atividades existentes na área, convertendo-os para a forma padrão;

- Compatibilidade e integração com manuais de outras áreas - evitar repetições e contradições entre os manuais de diferentes áreas;

- Prioridade na divulgação e uso eletrônico - criar na comunidade o hábito de buscar as informações nos manuais em meio eletrônico, evitando o uso de cópias impressas.

O conteúdo dos manuais abrange:

- Missão e metas da área;
- Mapa de relacionamento da área - consiste em modelo que representa a relação entre fornecedor, “input”, processo, “output” e clientes;
- Macrofluxo do processo de trabalho da área;
- Descrição dos diversos processos das áreas, destacados em índice analítico que favorece o acesso direto ao texto;
- Descrição das normas de segurança ocupacional e de prevenção de infecções em cada processo de trabalho, de modo específico;
- Anexos pertinentes às áreas, tais como: normas reguladoras, bibliografias, documentos utilizados e cartilhas de orientação.

Depois que são descritos todos os processos de determinada área, o manual é encaminhado para a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). Uma reunião é programada com a participação de membros da área do manual, da coordenadora do projeto Manuais HC, além de profissionais da CCIH, quando os procedimentos e técnicas que tenham interface com a CCIH são avaliados quanto à conformidade com as normas e orientações estabelecidas para o controle de infecções na instituição. Após os acertos, antes da divulgação, o presidente da CCIH assina os processos com que tem interface.

Paralelamente, o manual também é encaminhado para o Serviço de Segurança do Trabalho que realiza a análise das atividades e elabora as recomendações técnicas de segurança referentes à utilização de equipamentos de proteção individual, equipamentos de proteção coletiva e barreiras de proteção, conforme recomendado na legislação vigente, em especial as Normas Regulamentadoras do Ministério do Trabalho e Emprego<sup>12,13</sup> e as emitidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pelo Conselho Nacional de Energia Nuclear e pela Associação Brasileira de Normas Técnicas. Após a realização das análises e elaboração das recomendações técnicas, é realizada reunião para aprovação e alinhamento das informações de segurança ocupacional para inclusão nos manuais, com posterior assinatura.

Um desafio do projeto era tornar possível que os manuais fossem de fácil acesso a todos os profissionais e em todas as áreas da instituição, permitindo seu livre acesso. Neste sentido, a Tecnologia da Informação permite aumentar o valor do conhecimento produzido na instituição, como meio de auxílio na transformação das informações e distribuição eficiente, de forma moderna, sendo um fator importante para o sucesso dos projetos de Gestão do Conhecimento.<sup>5,17,20</sup> Também havia a preocupação de que a forma de acesso fosse protegida contra usos indevidos, por sistema de baixo custo e de fácil manutenção, favorecendo aprimoramentos frequentes no conteúdo dos manuais. Para isso, a Área de Tecnologia da Informação do HC-Unicamp tornou disponíveis profissionais e equipamentos, incluindo espaço para armazenamento, garantindo segurança para acesso ao conteúdo dos manuais e bloqueio à cópia ou alterações indevidas. Os softwares para confecção e disponibilização dos manuais foram adquiridos levando-se em conta a facilidade de uso e de edição dos manuais.

### Objeto

Apresentar as estratégias do HC-Unicamp para divulgação dos manuais institucionais a todos os profissionais, por meio de portal eletrônico e treinamento para seu acesso.

### Método

Os manuais são construídos em editor de texto, sendo formados conforme o *layout* padrão. Depois da aprovação e assinaturas do responsável pela área, do Controle de Infecção Hospitalar e da Segurança do Tra-

balho, o manual é convertido para PDF, utilizando-se sistema de segurança que impede alteração do conteúdo, impressão e cópia de fragmento do texto. Esta medida visa evitar uso indevido do documento, em especial cópias desnecessárias e plágio. Os procedimentos de forma, conversão e proteção do documento são realizados pela coordenadora do projeto, pois não exigem conhecimentos aprofundados de informática.

Em seguida, o manual é encaminhado à Divisão de Informática para alocação em diretório específico do servidor central do hospital. Neste diretório se encontram todos os manuais disponíveis para consulta, pelo portal acessado pela rede de assistência e Intranet. O portal de acesso aos manuais é construído em recurso de desenvolvimento de conteúdo dinâmico (DRUPAL®)<sup>9</sup>. Possui sistema de *link* para abertura dos manuais, pesquisa de palavras e acesso ao *e-mail* da coordenadora do projeto. Os *softwares* adotados visam permitir o acesso aos manuais, de forma idêntica, tanto na rede de assistência quanto na Intranet. Uma limitação do *software* adotado no portal é não permitir a contagem do número de acessos, o que seria um interessante indicador do projeto.

### Resultados

Estão disponíveis no portal 73 manuais, sendo 49 de assistência e 24 de áreas de gestão e apoio, referentes aos processos de trabalho e técnicas de 53 setores da instituição. Outros 12 manuais permanecem em desenvolvimento. Com o propósito de melhorar o controle institucional dos manuais editados, estes têm sido registrados no *International Standard Book Number* (ISBN) como *e-book*. O acesso pode ser feito, livremente, em todo o HC-Unicamp, pela rede de assistência e Intranet, em mais de 1.500 computadores. Alguns profissionais da instituição têm ainda acesso ao portal na própria residência, por senha pessoal.

Apesar de cada área possuir um exemplar impresso do seu manual, todo o estímulo é voltado para o acesso por meio eletrônico, pois as vantagens são: redução do uso de papel, acesso contínuo e simultâneo aos manuais, atualização frequente dos conteúdos, disponibilidade de todos os manuais e não apenas o de sua área, rápida identificação e consulta ao processo desejado.

Visando à mudança de hábito, são desenvolvidos treinamentos periódicos que orientam sobre o uso do portal e seus recursos e estimulam a consulta frequen-

te. Os treinamentos são aplicados pela coordenadora do projeto a todos os profissionais, de todos os turnos, em seu horário e posto de trabalho, de forma dinâmica e atrativa. O reforço ao treinamento é feito por entrega de prospectos e brindes aos participantes. Desde 2009 já foram treinados 2.331 funcionários.

Com a intenção de avaliar a aceitação e uso dos manuais na instituição, foi realizada uma pesquisa de opinião, sendo sorteados 18 setores, correspondendo a 33% dos que prepararam manuais. Foram aplicados questionários ao gerente da área e a dois funcionários escolhidos ao acaso. As questões aplicadas e as repostas obtidas estão apresentadas no Quadro 1.

Apesar de apenas 54% dos entrevistados terem participado dos treinamentos, verificou-se que 92% sabiam acessar o portal de manuais. As situações mais frequentes que deram motivo ao acesso de manuais foram em 63% interesse por algum assunto e em 25% dúvida sobre procedimentos. Quanto à clareza das informações, 40% dos entrevistados as consideraram sempre claras e 48% frequentemente. A contribuição dos manuais para o trabalho foi reconhecida por 73% dos entrevistados e por 17% em algumas situações; somente 9,6% responderam negativamente ou não opinaram. O incentivo no setor para uso dos manuais foi informado por 79% dos entrevistados. Aos gerentes foi aplicada

uma questão adicional sobre a repercussão dos manuais no desempenho da equipe, tendo resposta positiva em 72%, sendo citados: maior segurança nos procedimentos, permitir esclarecimento de dúvidas técnicas, aumentar o conhecimento em biossegurança, favorecer revisão das rotinas e uniformidade das condutas, maior interface com outras áreas, uso em treinamentos e envolvimento da equipe na elaboração do manual. Os resultados da pesquisa de opinião apontam para a boa aceitação dos usuários ao portal e para o amplo acesso dos manuais na instituição.

### Conclusões

A dimensão do HC-Unicamp e o elevado número profissionais, distribuídos em diversas áreas, com específicos processos de trabalho, justificam a relevância dos manuais como forma de favorecer o estabelecimento de padrão destes processos, reduzindo o risco de eventuais não-conformidades na execução. Isto se dá graças ao envolvimento dos gerentes e das equipes de cada área do hospital, que são os autores dos manuais, por meio da reflexão sobre as práticas institucionais e a busca de consenso para o estabelecimento formal de procedimentos e técnicas exequíveis e seguras. Os manuais mostram-se como instrumentos úteis e de fácil acesso às normas e protocolos de trabalho da institui-

**Quadro 1** - Questões aplicadas e respostas da pesquisa de opinião sobre os manuais HC-Unicamp

<b>Você participou de algum treinamento para utilização dos Manuais-HC?</b>			
<b>Sim</b> - 28 (54%)		<b>Não</b> - 24 (46%)	
<b>Você já acessou o Portal dos Manuais-HC?</b>			
<b>Sim</b> - 48 (92%)		<b>Não</b> - 4 (8%)	
<b>Se afirmativo, assinale abaixo em quais situações:</b>			
<b>Interesse por algum assunto</b> - 37 (63%)	<b>Dúvida</b> - 15 (25%)	<b>Treinamento</b> - 5 (8,5)	<b>Outro</b> - 2 (3,4%)
<b>As informações estão expostas de maneira clara?</b>			
<b>Sempre</b> - 21 (40%)	<b>Frequentemente</b> - 25 (48%)	<b>Pouco</b> - 4 (7,7%)	<b>Não/Não opinou</b> - 2 (3,8%)
<b>Na sua opinião, os Manuais-HC contribuem para o seu trabalho?</b>			
<b>Sim</b> - 38 (73%)	<b>Em algumas situações</b> - 9 (17%)		<b>Não/Não opinou</b> - 5 (9,6%)
<b>Na área em que você trabalha há o incentivo para utilização dos Manuais-HC?</b>			
<b>Sim</b> - 41 (79%)		<b>Não</b> - 11 (21%)	
<b>O Manual de sua área repercutiu de alguma forma no desempenho da equipe?</b>			
<b>Sim</b> - 13 (72%)		<b>Não</b> - 5 (28%)	
<b>Se afirmativo, como?</b>			

ção, de simples operação e que demandam softwares de baixo custo. A parceria com as equipes de Tecnologia da Informação, Controle de Infecção Hospitalar e Serviço de Segurança do Trabalho são indispensáveis para o êxito do projeto.

#### Referências

1. Bezerra ALQ. Qual o conteúdo do manual de organização da sua Instituição? *Rev Nursing*. 2001; 39:12.
2. Bork AMT. *Enfermagem de excelência: da visão à ação*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2003.
3. Campos ER, Lima MBBPB, Martinez MHSL, Monticelli NAM. *Metodologia de gestão por processos*. Campinas: UNICAMP; 2003.
4. Cavalcanti M, Gomes E, Pereira A. *Gestão de empresas na sociedade do conhecimento: um roteiro para a ação*. Rio de Janeiro: Campus; 2001.
5. Davenport TH, Jarvenpaa SL, Beers MC. Improving knowledge work process. *Sloan Manage Rev*. 1996, 37(4): 53-65.
6. GESTHOS *Gestão Hospitalar: Capacitação a distância em administração hospitalar para pequenos e médios estabelecimentos de saúde*. Módulo IV: *Gestão para qualidade em saúde*. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
7. Gonçalves JEL. Processo, que processo? *Rev Admin Empr* [periódico na internet]. 2000 [acesso em 11 mar 2013];40(4):8-19. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rae/v40n4/v40n4a02.pdf>
8. Kavanagh CMG. *Elaboração do manual de procedimentos em Central de Materiais e Esterilização*. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2011. p. 3-10
9. *Manual da ferramenta DRUPAL®* [monografia na internet]. [acesso em 11 dez 2012]. Disponível em: <http://drupal-br.org/manual>
10. Marx LC. Qual o conteúdo do manual de organização da

- sua Instituição? Rev Nursing. 2001; 39:13.
11. Menezes LCM. Gestão de projetos. São Paulo: Atlas; 2003.
  12. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria GM n.º 3.214, de 08 de junho de 1978. Aprova as Normas Regulamentadoras - NR - do Capítulo V, Título II, da Consolidação das Leis do Trabalho, relativas à Segurança e Medicina do Trabalho, incluindo a Norma Regulamentadora n.º 6 (NR6) sobre Equipamentos de Proteção Individual - EPI [portaria na internet]. Brasília (DF); 1978. [acesso em 7 fev 2013]. Disponível em: <http://www010.dataprev.gov.br/sislex/paginas/63/mte/1978/3214.htm>
  13. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria GM n.º 485, de 11 de novembro de 2005. Aprova a Norma Regulamentadora n.º 32 sobre segurança e saúde no trabalho em serviços de saúde [portaria na internet]. Brasília (DF); 2005. [acesso em 7 fev 2013]. Disponível em: [http://www.saude.mg.gov.br/atos\\_normativos/legislacao-sanitaria/estabelecimentos-de-saude/saude-do-trabalhador/Portaria\\_485.pdf](http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/legislacao-sanitaria/estabelecimentos-de-saude/saude-do-trabalhador/Portaria_485.pdf)
  14. Nogueira LCL. Gerenciando pela qualidade total na saúde. Belo Horizonte: Desenvolvimento Gerencial; 1999.
  15. Organização Nacional de Acreditação. Manual Brasileiro de Acreditação. Brasília (DF); 2006.
  16. Porfírio, RBM; Munhoz, S; Pinter, MG. Gerenciamento de enfermagem em Centro Cirúrgico. In: Carvalho R, Bianchi ERF. Enfermagem em centro cirúrgico e recuperação. São Paulo: Manole; 2007.
  17. Prusak L. Conhecimento empresarial: como as organizações gerenciam o seu capital intelectual. Peres L, tradutor. 8 ed. Rio de Janeiro: Campus 1998. 237p.
  18. Psaltikidis EM, Lima MBBPB, Campos ER, Madi EDOT. Projeto de desenvolvimento de manuais focados em processos de trabalho no Hospital de Clínicas HC-Unicamp. In: 9. Encontro dos Enfermeiros dos Hospitais de Ensino do Estado de São Paulo; 2009; São Paulo. Campinas: Unicamp; 2009. [pôster]
  19. Psaltikidis EM, Lima MBBPB, Campos ER, Tozetti EDO. Projeto de desenvolvimento de manuais focados em processos de trabalho no Hospital de Clínicas HC-Unicamp. In: 3. Simpósio dos Profissionais da Unicamp - SIMTEC; 2010; Campinas: Unicamp; 2010.
  20. Rossetti AG, Morales ABT. O papel da tecnologia da informação na gestão do conhecimento. Ci Inf [periódico na internet]. 2007 [acesso em 11 mar 2013];36(1):124-35. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ci/v36n1/a09v36n1.pdf>
  21. Universidade Estadual de Campinas, Hospital de Clínicas, Grupo de Trabalho de Melhoria de Processos da Radioterapia. Manual de procedimentos do Serviço de Radioterapia. Campinas: Unicamp; 2004

### Informações básicas e instruções aos autores

O Boletim do Instituto de Saúde (BIS) é uma publicação quadrimestral do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Com tiragem de dois mil exemplares, a cada número o BIS apresenta um núcleo temático, definido previamente, além de outros artigos técnico-científicos, escritos por pesquisadores dos diferentes Núcleos de Pesquisa do Instituto, além de autores de outras instituições de Ensino e Pesquisa. A publicação é direcionada a um público leitor formado, primordialmente, por profissionais da área da saúde do SUS, como técnicos, enfermeiros, pesquisadores, médicos e gestores da área da Saúde.

**Fontes de indexação:** o BIS está indexado como publicação da área de Saúde Pública no Latindex. Na Capes, o BIS está nas áreas de Medicina II e Educação.

**Copyright:** é permitida a reprodução parcial ou total desta publicação, desde que sejam mantidos os créditos dos autores e instituições. Os dados, análises e opiniões expressas nos artigos são de responsabilidade de seus autores.

**Patrocinadores:** o BIS é uma publicação do Instituto de Saúde, com apoio da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

**Resumo:** os resumos dos artigos submetidos para publicação deverão ser enviados para o e-mail [boletim@isaude.sp.gov.br](mailto:boletim@isaude.sp.gov.br), antes da submissão dos artigos. Deverão ter até 200 palavras (em Word Times New Roman, corpo 12, com espaçamento simples), em português, com 3 palavras-chave. Caso o artigo seja aprovado, um resumo em inglês deverá ser providenciado pelo autor, nas mesmas condições do resumo em português (em Word Times New Roman, corpo 12, com espaçamento simples, acompanhado de título e palavras-chave).

**Submissão:** os artigos submetidos para publicação devem ser enviados, em português, para o e-mail [boletim@isaude.sp.gov.br](mailto:boletim@isaude.sp.gov.br) e ter entre 15.000 e 25.000 caracteres com espaço no total (entre 6 e 7 páginas em Word Times New Roman, corpo 12, com espaçamento simples), incluídas as referências, salvo orientações específicas dos editores. O arquivo deve ser enviado em formato Word 97/2003, ou equivalente, a fim de evitar incompatibilidade de comunicação entre diferentes sistemas operacionais. Figuras e gráficos devem ser enviados à parte.

**Título:** deve ser escrito em Times New Roman, corpo 12, em negrito e caixa Ab, ou seja, com letras maiúsculas e minúsculas.

**Autor:** o crédito de autoria deve estar à direita, em Times New Roman, corpo 10 (sem negrito e sem itálico) com nota de rodapé numerada informando sua formação, títulos acadêmicos, cargo e instituição a qual pertence. Também deve ser disponibilizado o endereço eletrônico para contato (e-mail).

**Subtítulos do Texto:** nos subtítulos não se deve usar números, mas apenas letras, em negrito e caixa Ab, ou seja, com maiúsculas e minúsculas.

**Corpo do Texto:** o corpo do artigo deve ser enviado em Times New Roman, corpo 12, com espaçamento simples e 6 pts após o parágrafo.

**Transcrições de trechos dentro do texto:** devem ser feitas em Times New Roman, corpo 10, itálico, constando o sobrenome do autor, ano e página. Todas essas informações devem ser colocadas entre parênteses.

**Citação de autores no texto:** deve ser indicado em expoente o número correspondente à referência listada. Deve ser colocado após a pontuação, nos casos em que se aplique. Não devem ser utilizados parênteses, colchetes e similares.

**Citações de documentos não publicados e não indexados na literatura científica (relatórios e outros):** devem ser evitadas. Caso não possam ser substituídas por outras, não farão parte da lista de referências, devendo ser indicadas somente nos rodapés das páginas onde estão citadas.

**Referências:** preferencialmente, apenas a bibliografia citada no corpo do texto deve ser inserida na lista de referências. Elas devem ser ordenadas alfabeticamente e numeradas, no final do texto. A normalização seguirá o estilo Vancouver.

**Espaçamento das referências:** deve ser igual ao do texto, ou seja, Times New Roman, corpo 12, com espaçamento simples e 6 pts após o parágrafo.

**Termo de autorização para publicação:** o autor deve autorizar, por escrito e por via eletrônica, a publicação dos textos enviados, de acordo com os padrões aqui estabelecidos. Após o aceite para publicação, o autor receberá um formulário específico, que deverá ser preenchido, assinado e devolvido aos editores da publicação.

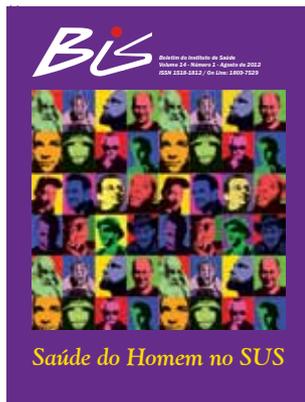
**Obs.:** no caso de trabalhos que requeiram o cumprimento da resolução CNS 196/1996 será necessária a apresentação de parecer de comitê de ética e pesquisa.

**Avaliação:** os trabalhos são avaliados pelos editores científicos e por editores convidados, a cada edição, de acordo com sua área de atuação.

**Acesso:** a publicação faz parte do Portal de Revistas da SES-SP, em parceria com a BIREME, com utilização da metodologia Scielo para publicações eletrônicas, podendo ser acessada nos seguintes endereços:

**Portal de Revistas da SES-SP** – <http://periodicos.ses.sp.bvs.br>  
**Instituto de Saúde** – [www.isaude.sp.gov.br](http://www.isaude.sp.gov.br)

## BIS - números já editados



BIS (v. 14 - n° 1)  
Saúde do homem no SUS



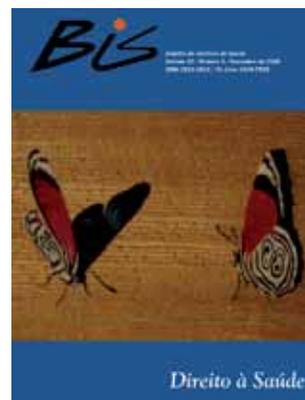
BIS (v. 13 - n° 3)  
A Incorporação dos Resultados  
das Pesquisas Científicas no SUS



BIS (v.13 - n°2)  
Mosaico de Inclusões



BIS (v.13 - n°1)  
Programa de Pesquisa para o  
SUS



BIS (v.12 - n°3)  
Direito à Saúde



BIS (v.12 - n°2)  
Desigualdades e Iniquidades  
em Saúde

**Edições disponíveis no site [www.isaude.sp.gov.br](http://www.isaude.sp.gov.br)**



**SECRETARIA  
DA SAÚDE**

