Ariane Parolin Arnaldi

Análise do custo efetividade dos protocolos LLA 97 e GBTLI 99 para crianças em tratamento de leucemia linfocitica aguda

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Prof.ª Drª Alexandra Valéria Maria Brentani

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Arnaldi, Ariane Parolin
Análise do custo efetividade dos protocolos 97 LLA e GBTLI 99 para crianças em tratamento de Leucemia Linfocitica Aguda / Ariane Parolin Arnaldi. -- São Paulo, 2019.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientadora: Alexandra Valéria Maria Brentani.

Descritores: 1.Efetividade 2.Custos hospitalares 3.Custos de cuidados de saúde 4.Leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras 5.Economia hospitalar 6.Oncologia

USP/FM/DBD-205/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

À Eduarda e Marcelo

AGRADECIMENTOS

Profª Drª Alexandra Valéria Maria Brentani, minha orientadora

Profº Drº Vicente Odone, chefe do departamento de pediatría da FMUSP, que me desafiou com um tema tão importante para a saúde no Brasil

Profª Drª Cecília Maria Lima da Costa, do AC Camargo Cancer Center, que me apoiou e forneceu material didático

Farmª Eliana Morganti do Lago, do AC Camargo Cancer Center, que me ajudou com o levantamento de custos e diluições

Profª Drª Lilian Maria Cristofani, prof do departamento de pediatría da FMUSP, que me ajudou com material didático

Todos os funcionários do SAME do Hospital Itaci, que me ajudaram com a localização dos prontuarios

Mônica Sousa, secretária do departamento de pediatría da FMUSP, que me ajudou com orientações acerca da pós graduação

Meus pais, que sempre me ajudaram e apoiaram

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP, disponibilizada pelo SIBiUSP – Sistema Integrado de Bibliotecas da USP.

3ª edição revisada, ampliada e modificada 2016

SUMÁRIO:

1. Introdução 01
2. Justificativa 15
3. Objetivos 16
4. Metodologia 17
5. Resultados 28
6.Discussão 41
7. Conclusão 44
8. Referência 46

RESUMO

Arnaldi, AAP. *Análise do custo efetividade dos protocolos 97 LLA e GBTLI 99 para crianças em tratamento de Leucemia Linfocitica Aguda.* São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019

INTRODUÇÃO: O presente trabalho tem como objetivo elaborar a análise de custo-efetividade dos protocolos de tratamento denominados LLA 97 comparado com o GBTLI 99 para pacientes pediatricos, portadores de Leucemia Linfocítica Aguda. MÉTODOS: Foram levantados dados retrospectivos de 23 pacientes tratados com o protocolo GBTLI 99 e 19 pacientes tratados com o protocolo LLA 97. Os custos dos tratamentos form atualizados para o valor presente, considerando a tabela de reembolso SUS. A medida de efetividade adotada foi de 5 anos de sobrevida. Foi utilizado o modelo de análise árvore de decisão para calculo de efetividade. RESULTADOS: Sob a perspectiva da instituição, a razão incremental custo efetividade do tratamento GBTLI99 comparado ao tratamento LLA97 é de (-) 9.976,00 por ano de sobrevida ganho. Sob a perspectiva do SUS, a razão incremental custo efetividade do tratamento GBTLI99 comparado ao tratamento LLA97 é de + 5.333,00 por ano de sobrevida ganho. CONCLUSÃO: Considerando a diretriz do Banco Mundial que determina que o custo adicional por ano de vida ganho não ultrapasse o valor do Produto Interno Bruto *per Capita* do país, tendo sido este valor de R$ 32.747,00 (fonte IBGE) em 2018, a estratégia GBTLI99 é dominante, mais barata e efetiva, quando comparada a estratégia LLA97.

Descritor: Efetividade, Custos hospitalares, Custos de cuidados de saúde, Leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras, Economia hospitalar, Oncologia

SUMMARY

Arnaldi, AAP. *Analysis of the cost effectiveness of the 97 LLA and GBTLI 99 protocols for children on treatment of Acute Lymphocytic Leukemia*. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2019

INTRODUCTION: The present study aims to elaborate the cost-effectiveness analysis of the treatment protocols called LLA 97 compared to GBTLI 99 for pediatric patients with acute lymphocytic leukemia. METHODS: Retrospective data were collected from 23 patients treated with the GBTLI 99 protocol and 19 patients treated with the LLA 97 protocol. The treatment costs were updated to present value considering the SUS reimbursement table. The measure of effectiveness chosen was5 years of life. The analysis model decision tree was used to calculate effectiveness. RESULTS: The incremental cost effectiveness ratio of GBTLI99 treatment compared to LLA99 treatment is (-) 9.976.00 per life´s year gained. CONCLUSION: Considering the World Bank guideline that determines that the additional cost per year of life earned does not exceed the value of the per capita Gross Domestic Product of the country, this value being R $ 32,747.00 (IBGE) in 2018, strategy GBTLI99 is dominant, cheaper and more effective when compared to the LLA97 strategy

Keywords: Effectiveness, Hospital costs, Health care costs, Precursor cell Lymphoblastic leukemia-lymphoma, Economics,hospital, Medical oncology

SIGLAS E ABREVIATURAS

2D - Radioterapia Convencional Bidimensional

ARAC - Citarabina

AR - Alto Risco

AVAQ - Anos de Vida Ajustados pela Qualidade

BFM - Berlim-Frankfurt Munster

CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

FDA - Food and Drug Administration

GBTLI - Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia da Infancia

Gy Gray – unidade de medida de absorção de radiação

INCA - Instituto Nacional do Câncer

LLA - Leucemia Linfocítica Aguda

MADIT - Methotrexate, ARAC, Dexametasona intratecal

MTX - Methotrexate

PF - Preço de Fábrica

PMC - Preço Médio Consumidor

QALY - Anos de Vida Ajustados pela Qualidade

RB - Risco Básico

SG - Sobrevida Global

SUS - Sistema Único de Saúde

SNC - Sistema Nervoso Central

MS - Ministério da Saúde

NCI - National Cancer Institute

PNCTIS - Política Nacional de Ciência Tecnologia Inovação em Saúde

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Distribuição dos Pacientes Inseridos no Estudo 29

TABELA 2 – Dados sócio-demográficos 30

TABELA 3 – Sobrevida Global 30

TABELA4 – Custo por fase de tratamento para o protocolo GBTLI 99 35

TABELA 5 - Custo por fase de tratamento para o protocolo LLA 97 36

TABELA 6 – Custo x Reembolso SUS por fase de tratamento – protocolo GBTLI 99, grupos 1 e 2 38

TABELA 7 - Custo x Reembolso SUS por fase de tratamento – protocolo LLA 97, com e sem envolvimento SNC 38

TABELA 8 – Razão Incremental de Efetividade 40

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Distribuição da Incidencia por tipo de cáncer infanto juvenil, São Paulo, 1998 a 2002 03

GRÁFICO 2 – Sobrevida LLA..... 07

GRÁFICO 3 – Principais Efeitos Colaterais – Protocolo LLA 97 31

GRÁFICO 4 – Principais Efeitos Colaterais – GBTLI 99 32

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Tipos de Análise de Custo por Unidade de Efetividade..... 15

QUADRO 2 – Protocolo GBTLI 99 22

QUADRO 3 – Protocolo GBTLI 99 – Manutenção..... 23

QUADRO 4 – Protocolo LLA 97 25

QUADRO 5 – Protocolo LLA 97 – Manutenção..... 26

QUADRO 6 – Composição da Diluição por Droga 33

QUADRO 7 – Composição dos Materiais para Manipulação e Adm..... 34

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Estrutura da Árvore de Decisão 19

FIGURA 2 – Representação da Árvore da Decisão 40

1. INTRODUÇÃO

Nas duas primeiras décadas do século passado, o câncer começava a despontar nos países desenvolvidos entre as doenças de maior taxa de mortalidade. Os números ascendentes na Europa e nos Estados Unidos determinaram, em 1920, a inclusão de propostas para uma política anticâncer na legislação sanitária brasileira (INCA – MS, 2008)

Em 1922, além dos primeiros números, o câncer migrou de encargo exclusivo da área médica para um problema de saúde pública. Somente no início da década de 30, foram feitos os primeiros investimentos na construção de um aparato hospitalar para tratamento e estudo do câncer.

Há 50 anos, o diagnóstico de câncer nas crianças era encarado como uma sentença de morte. Pouco se sabia sobre a doença e sua evolução na infância. As crianças recebiam o mesmo tratamento que os adultos, embora suas características biológicas e orgânicas fossem diferentes, e não se levava em conta que eram seres em crescimento e, dessa forma, respondiam mal ao tratamento (INCA – MS, 2008)

Foi só a partir da segunda metade da década de 1960, início dos anos 70, que os pediatras interessados em trabalhar na área da oncologia infantil começaram a revolucionar o atendimento que se dava às crianças com câncer. Hoje, a maioria dos casos de câncer infantil é curável. Os resultados obtidos no Brasil equiparam-se aos dos melhores institutos de oncologia do mundo.

Atualmente, o câncer infanto-juvenil é considerado raro quando comparado aos tumores do adulto e corresponde de 2% a 3% de todos os tumores malignos (INCA – MS, 2008)

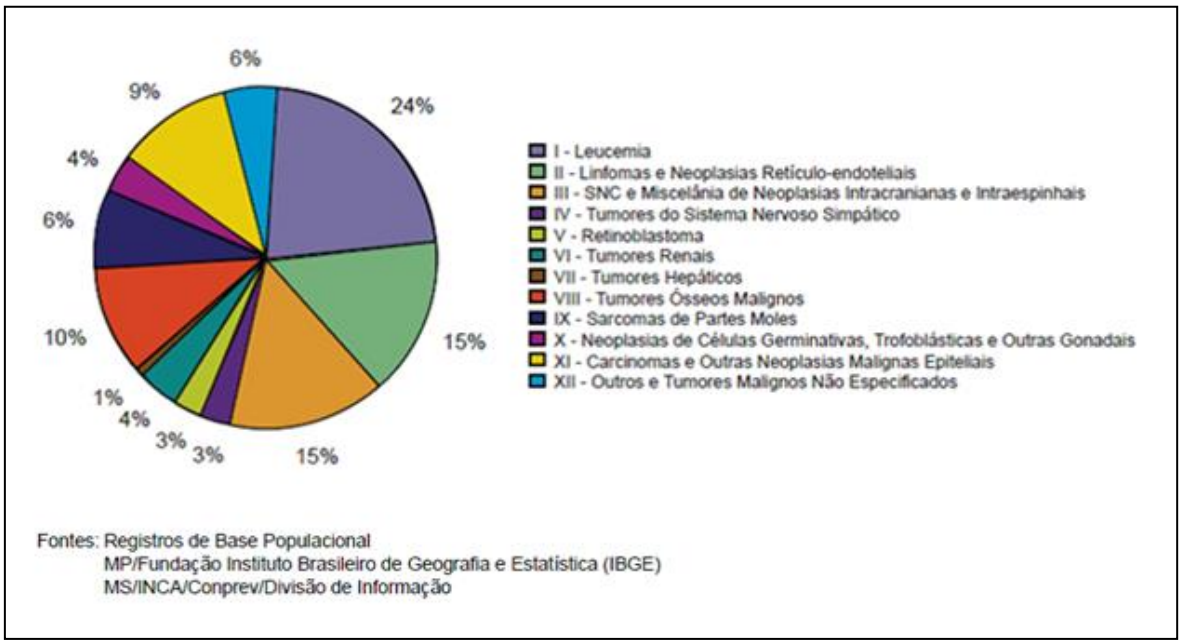
Em países desenvolvidos, o câncer pediátrico é a segunda causa de óbito entre 0 e 14 anos de idade e se destaca como a mais importante causa de óbito nos países em desenvolvimento (INCA – MS, 2008)

No Brasil, ocorreram, em 2015, 2.704 óbitos por câncer infanto-juvenil (de 1 a 19 anos) correspondentes a 7,9% entre todas as causas, e a segunda maior causa de morte em todas Regiões (INCA – MS, 2008)

O câncer infanto-juvenil deve ser estudado separadamente do câncer do adulto por apresentar diferenças nos locais primários, diferentes origens histológicas e diferentes comportamentos clínicos. Tende a apresentar menores períodos de latência, costuma crescer rapidamente e torna-se bastante invasivo, os pacientes, porém, respondem melhor à quimioterapia.

As neoplasias mais frequentes na infância são as leucemias, os tumores do sistema nervoso central e linfomas. Também acometem crianças o neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma, tumor germinativo, osteosarcoma e sarcomas (INCA – MS, 2008)

GRÁFICO 1 – Distribuição da Incidencia por tipo de cáncer infanto juvenil, São Paulo, 1998 a 2002(Câncer na criança e no adolescente no Brasil – INCA 2008)



Diversos fatores podem interferir na probabilidade de sobrevida no câncer pediátrico, um dos principais é o atraso do diagnóstico. Os sinais e sintomas são muito inespecíficos, confundindo-se com moléstias frequentes da infância. Diferente de alguns tumores no adulto, o rastreamento para o câncer pediátrico é extremamente discutível.

As leucemias são as doenças malignas mais comuns em crianças e adolecescentes e representam 30% do total de casos. As leucemias linfocíticas agudas, objeto deste estudo, representam 78% do total e são mais comuns em crianças entre 2 e 3 anos de idade. (INCA – MS, 2008)

Não existem exames capazes de detectar a leucemia precocemente, somente a atenção aos sinais e sintomas será capaz de identificar a doença.

As taxas de sobrevida são um dos indicadores mais importantes. Na população infantil, tanto a prevenção como o diagnóstico precoce são extremamente difíceis. A prevenção é difícil pelo fato de ainda não haver evidências do que desencadeia o câncer em crianças e o diagnóstico precoce por ser uma patologia com sintomas semelhantes a diversas doenças infantis ou pela dificuldade de acesso pela população de baixa renda à instituições de referência em tratamento.

A terapêutica progrediu muito, tornando-se a principal estratégia contra o câncer em crianças e adolescentes. Com o passar do tempo, novas terapias foram introduzidas, novas drogas e tecnologias de saúde foram incorporadas, a preocupação com a segurança do paciente passou a ganhar destaque nas instituições de saúde, além do aumento na perspectiva de sobrevida, também houve considerável aumento no custo de insumos e serviços.

As políticas de financiamento da saúde no Brasil possuem restrições orçamentárias que não permitirão que os sistemas de cuidado a saúde ofereçam intervenções para todos; esta restrição somada a demora nas liberações de novos recursos, a crise econômica do País com crescimento do desemprego, e consequente sobrecarga do Sistema Único de Saúde tornam essenciais a implantação de medidas de avaliação de custo efetividade para análise dos tratamentos existentes como forma de nortear as ações e prioridades na tomada de decisão pelos gestores em saúde.

1.1 Sobre a Leucemia

Leucemia é o câncer que tem origem na medula óssea, onde são produzidas as células do sangue. Da medula, células leucêmicas atingem o sangue e, a partir dele, infiltram os gânglios linfáticos, o baço, o fígado, o sistema nervoso central, os testículos e outros órgãos. A medula óssea é o tecido que fica no interior dos ossos (o tutano) e onde todas as células do sangue (glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas) são produzidas. Nas crianças, a medula ativa é encontrada em praticamente todos os ossos, enquanto nos adolescentes ela é encontrada principalmente nos ossos planos ou chatos (crânio, omoplatas, costelas, esterno e pelve) e nas vértebras. (AC CAMARGO - 2019)

A medula é composta de células-tronco do sangue, também chamadas de células hematopoiéticas, células gordurosas e tecidos que ajudam no crescimento e amadurecimento das células sanguíneas. Quando as células-tronco do sangue se dividem, elas dão origem a uma nova célula-tronco e a uma célula primitiva que vai dar origem a células maduras como os glóbulos brancos, os glóbulos vermelhos e as plaquetas, que atuam na coagulação do sangue.

Quando uma criança desenvolve leucemia, essas células se tornam anormais, não realizam suas funções e se multiplicam rapidamente, tomando o lugar das células saudáveis na medula e no sangue. (AC CAMARGO - 2019)

Há dois tipos principais de leucemias, dependendo do tipo de célula-tronco em que têm origem. As células-tronco linfoides normais produzem diferentes tipos de glóbulos brancos para combater infecções. Na leucemia linfocítica (ou linfoide), elas não apenas proliferam demais, como também não conseguem lutar

contra infecções. Já as células-tronco mieloides produzem diferentes células do sangue, tanto glóbulos vermelhos como brancos (AC CAMARGO - 2019)

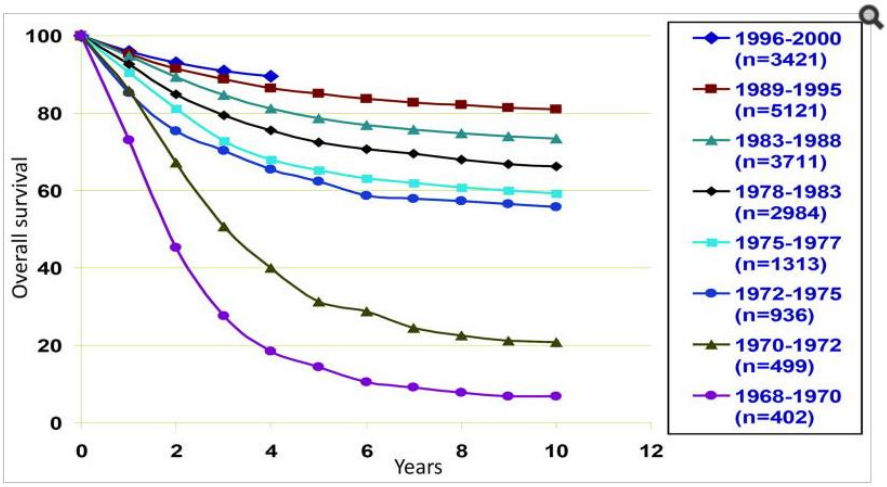
1.1.1 Leucemia Linfocítica Aguda

A Leucemia Linfocítica Aguda é o câncer das células brancas do sangue caracterizada pela produção maligna de linfócitos imaturos na medula óssea, é o câncer mais comum na infância, representando 30% do total de casos, com índices de cura próximos a 80% (HOSP CANCER BARRETOS – 2018)

A sobrevida das crianças com doenças malignas melhorou sensivelmente nos últimos 30 anos e isto se deve, sobretudo, à melhora e à centralização do tratamento em instituições especializadas e também pela estratificação da intensidade do tratamento de acordo com os riscos. (INCA – MS, 2008)

Estudos realizados na Índia, que comparam os resultados de sobrevivência de crianças com LLA em países em desenvolvimento e países desenvolvidos trazem conclusões importantes entre a relação de sobrevida com fatores socioeconômicos. Fatores como analfabetismo, dificuldade de acesso aos centros de tratamento, opção por sistemas alternativos de medicina, instalações inadequadas para cuidados compartilhados, contribuem para o atraso no diagnóstico, encaminhamentos tardios com doença mais avançada, alta taxa de insolvência antes da conclusão e subsequentes perdas no seguimento (Kulkarni KP et al – 2009)

Gráfico 2 – Sobrevida LLA



Improved overall survival in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). (*From* Hunger SP, Winick NJ, Sather HN et al. Therapy of low-risk subsets of childhood acute lymphoblastic leukemia: when do we say enough? Pediatr Blood Cancer 2005;45(7):876–80; with permission.)

Para que se possam identificar características que afetem o prognóstico, os pacientes são classificados em grupos de acordo com o risco de falha do tratamento. Os identificados com características favoráveis podem ser tratados com regimes menos tóxicos, enquanto os protocolos mais agressivos são destinados aos pacientes com doença de alto risco (Cooper, S. L., & Brown, P. A. 2015)

O National Cancer Institute (NCI) estabelece critérios de risco padrão, permitindo uniformizar grupos de pacientes e permitir análises comparativas de diversos protocolos existentes.

São classificados como risco básico, ou baixo risco de recaída, os pacientes com idade entre 1 e 9 anos que apresentam leucometria menor que 50.000 mm3 ao diagnóstico. Os demais são classificados como alto risco para recaída (Smith et. al., 1996).

1.2 Tratamento

Na metade do século passado, um trabalho do Dr Sidnei Faber, publicado no New England Journal of Medicine, em 1948, deu início a história da cura da leucemia, quando ele descreve a sobrevida maior de 5 anos de mais de 50 crianças portadoras de Leucemia Linfocítica Aguda (PEDROSA et al., 2002)

No século XX houve um notável progresso com relação ao conhecimento e tratamento do câncer infantil, principalmente as leucemias (PEDROSA et al., 2002) resultando em sobrevida livre de doença em cerca de 80% (HOLLEMAN et al., 2006)

No Brasil, na década de 1980, deu-se início ao primeiro protocolo multicêntrico de tratamento da LLA infantil, com a formação do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia Linfóide Aguda na Infância. Desde então, vários estudos multicêntricos foram realizados e concluídos e a partir dos resultados, observou-se uma crescente possibilidade de cura para a criança portadora de LLA.

A história dos tumores pediátricos e seus tratamentos só foi possível graças às investigações realizadas por estudos multicêntricos, multidisciplinares e interdisciplinares realizados em centros de referência de tratamento de tumores pediátricos.

O tratamento da LLA é prolongado, variando de dois a três anos. Embora os esquemas terapêuticos possam mudar entre os diversos centros, os protocolos modernos invariavelmente são constituídos de cinco fases: indução de remissão,

intensificação-consolidação, reindução, prevenção da leucemia no sistema nervoso central e continuação ou manutenção de remissão.

A indução de remissão é o primeiro bloco de quimioterapia, com duração de 4 a 6 semanas. O objetivo deste bloqueio de terapia é induzir uma remissão completa e normalizar a contagem de células no sangue. Daqueles que não conseguem remissão de conclusão até o final da indução, metade sofrem falhas de indução e o restante sucumbe à mortalidade relacionada ao tratamento. Para aqueles com insuficiência de indução, um transplante alogênico de medula óssea geralmente é indicado, embora não exista um padrão de atendimento consensual quanto à quimioterapia utilizada para obter a remissão antes do transplante. A indução de remissão é seguida de consolidação, que visa erradicar a doença residual que permanece após a obtenção de uma remissão completa. A duração aproximada é de 6 a 9 meses. Esta fase de quimioterapia envolve combinações de diferentes agentes para maximizar a sinergia e minimizar a resistência aos medicamentos, incluindo, agentes não utilizados na indução de remissão inicial, como mercaptopurina, tioguanina, metotrexato, ciclofosfamida, etoposido e citarabina.

A quimioterapia de manutenção é o estágio final e mais longo do tratamento. Trata-se de um regime bem menos intensivo do que a quimioterapia anterior. Estudos demonstram que a fase de manutenção prolongada reduz o risco de recaída uma vez que a remissão foi estabelecida. O regime de manutenção geralmente dura pelo menos 2 anos, é administrado de forma ambulatorial e tipicamente está associado a menor toxicidade. (Cooper, S. L., & Brown, P. A. 2015)

Os avanços na remissão e sobrevida dos pacientes infantis estão associados ao aperfeicoamento dos protocolos terapêuticos utilizados mundialmente. Em virtude do índice terapêutico dos medicamentos antineoplasicos, a farmacodinamica e a farmacocinetica foram essenciais para melhorar a farmacoterapia da LLA pois fornecem dados que são essenciais para evitar a toxicidade excessiva e aumentar a eficácia do tratamento.

Utilizam-se vários protocolos para tratamento da LLA. Os principais protocolos utilizados no Brasil são : o protocolo do Grupo Europeu Berlim-Frankfurt Munster (BFM) e o protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia da Infancia (GBTLI) . Estes protocolos podem apresentar variações de acordo com a adequação de cada instituição.

O protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia da Infancia (GBTLI), utilizado neste estudo, distribui os pacientes em dois grupos de risco, de acordo com os achados diagnósticos e fatores prognósticos (Cazé MO, et all 2010), sua construção foi baseada na experiência dos resultados dos protocolos anteriores LLA-80, 82, 85 e 93. O GBTLI 99 é composto por uma fase de indução, que consiste em alcançar a remissão clínica completa em 4 semanas, seguido da terapia de consolidação da remissão, que se inicia imediatamente após a obtenção da remissão clínica e medular e liquor normal, fase de intensificação, fase de consolidação tardia e terapia de manutenção, que se inicia na semana 22 após início do tratamento. Antes do início desta fase, os pacientes são sorteados de forma aleatória para receberem uma das 02 modalidades de terapia e serão alocados no grupo 1 ou grupo 2. A diferença entre os grupos é a de que no grupo

2 utiliza-se as mesmas drogas, mas administradas de forma intermitente e não são previstos aumentos nas dosagens de 6MPe MTX.

No início da década de 90, sem uma proposta do GBTLI, o grupo de Oncologia do Icr-HCFMUSP elaborou o protocolo LLA-PROP I-90 e mais tarde o protocolo LLA-PROP II-97 para o tratamento da LLA da infância na instituição (Cristofani, LM – 2008). O LLA-PROP II-97 classificado como LLA 97 trata-se do objeto de comparação deste estudo. Quando da sua elaboração, o objetivo era evitar os efeitos cardiotoxicos, eliminar por completo o uso de epipodofilotoxinas, reconhecidas indutoras de segundas neoplasias.

1.3. Avaliação Econômica

A econômia da saúde é um segmento da área de econômia que estuda temas relacionados a eficiencia, efetividade, valor, comportamento e consumo em saúde, é um campo que recentemente vem sendo mais explorado, mas que até meados dos anos 60 contava com pouca contribuição, a literatura era restrita e a saúde era vista como qualquer outro bem ou serviço existente no mercado.

Em 1963, o trabalho seminal de Kenneth Arrow, publicado pela American Economic Review “Uncertainty and the welfare economics of medical care”, foi um divisor de águas que elevou a econômia da saúde como uma disciplina, dado fatores que tornam a saúde distinta de outras áreas, como intervenções do governo, informações assimétricas, presença de multiplos agentes como fontes pagadora e profissionais de saúde e hoje constitui um campo de investigação que tem por objetivo contribuir para que se obtenha o melhor estado de saúde, seja individual ou coletivo, utilizando-se da melhor forma os recuros disponíveis, através da

analise de processos e tecnologias, escolha de tratamentos, lançamento de novos medicamentos, seleção de programas de saúde, entre outros.

Uma análise econômica considera 02 pontos fundamentais, as entradas de recursos e os resultados produzidos, que são os chamados custos e benefícios de cada atividade, e as escolhas em função da escassez de recursos, ou seja, é uma analise comparativa de alternativas considerando seus custos e benefícios para uma determinada população. A tarefa básica de qualquer avaliação econômica consiste em identificar, medir, valorar e comparar os custos e resultados das alternativas consideradas (Drummond et al., 1997)

Existem diversos estudos farmacoecômicos publicados no exterior, por exemplo, o Food and Drug Administration (FDA) exige que todo novo medicamento seja analisado economicamente antes de seu lançamento. Na comparação da quantidade de artigos desta natureza, pode-se evidenciar um crescimento importante nos últimos anos. Na Austrália e Canadá, a autorização para comercialização de novos medicamentos é condicionada à apresentação de resultados farmacoeconômicos. A normatização feita pelas autoridades sanitárias parte do pressuposto que a comercialização de um novo medicamento deve estar baseada em critérios de segurança, eficácia, qualidade e economia (Secoli et al, 2005).

No Brasil, embora extremamamente importante, principalmente em virtude das características do Sistema Nacional de Saúde, essa área ainda é recente, embora o Ministério da Saúde tenha concentrado esforços para o seu desenvolvimento, como por exemplo, a criação da Política Nacional de Ciência e Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS).

Uma revisão sistemática de estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil, publicada pela revista de ciência e saúde coletiva, volume 20, nº 10, em Outubro de 2015 (Moraz et all) analisou 83 estudos de custo-efetividade publicados no Brasil e identificou que até 2005 este tipo de estudo era praticamente inexistente. A partir de 2006, possivelmente estimulado pelo alto custo com a saúde, o número de estudos aumentou consideravelmente, mas ainda assim, o número de análises ainda é reduzida, concentrada na região Sudeste do País e concentrado em aspectos clínicos para a escolha dos tratamentos.

Um dos instrumentos utilizados para auxiliar nessas decisões são as avaliações econômicas em saúde: técnicas analíticas formais para comparar propostas alternativas de ação, tanto em termos de custos como de consequências, positivas e negativas (DRUMMOND et al., 1997a).

Existem quatro tipos de avaliação econômica em Saúde: análise de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício.

a) **Análise de custo-efetividade**: é um método que compara dois ou mais programas alternativos, medindo o custo e a consequência de cada um. O custo é medido em moeda monetária e a consequência em unidades naturais de saúde, por exemplo, anos de vida ganhos, número de internações evitadas, número de casos prevenidos, etc. O objetivo deste método é implementar o tratamento mais efetivo e de menor custo (Brown – 1999)

b) **Análise de custo-utilidade:** É uma análise de custo-efetividade em que os efeitos das tecnologias são medidos em Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ), por exemplo, em nações onde a expectativa de vida já é

alta, faz-se importante avaliar a qualidade de vida como medida de desempenho do sistema de saúde. O objetivo deste método é atribuir valor qualitativo aos resultados. (Neymark – 1999)

c) **Análise de custo-minimização**: É um tipo de análise de custo-efetividade que compara somente os custos de duas ou mais tecnologias, uma vez que os efeitos sobre a saúde que resultam das tecnologias comparadas são considerados similares. (Drummond – 1997)

d) **Análise de custo-benefício**: É uma avaliação econômica em que tanto os custos das tecnologias comparadas quanto seus efeitos são valorizados em unidades monetárias. (Earle, 1998)

CUSTOS

No que tange a apropriação dos custos, as mais utilizadas pelas instituições de saúde são custeio por absorção e custeio direto ou variável. O custeio por absorção apropria todos os custos, sejam eles diretos ou indiretos fixos ou variáveis. Os custeios diretos ou variáveis somente são apropriados os custos variáveis, diretos ou indiretos, sendo os custos fixos considerados como despesas.

QUADRO 1 – Tipos de Análise de Custo por Unidade de Efetividade

Tipo	Unidade de Efetividade	Unidade de Custo	Unidade Final
Custo-efetividade	Anos de vida salvos Complicações prevenidas.	Unidade monetária ($)	$/ano de vida salvo
Custo-utilidade	Anos de vida ajustados para qualidade (QALYs).	$	$/QALY
Custo-minimização	-	$	$
Custo-benefício	Conversão para unidade monetária ($).	$	$

Na análise do protocolo em questão, Leucemia Linfocitica Aguda, decidiu-se por utilizar o método de custo-efetividade, visto ser o método que compara dois ou mais programas alternativos, medindo o custo e a consequência de cada um, no qual o objetivo é implementar o tratamento mais efetivo e de menor custo.

2. JUSTIFICATIVA

A medicina tem avançado ao longo dos anos e, ao mesmo tempo que os novos tratamentos trazem benefícios aos pacientes, também representam um grande desafio, pois os medicamentos e custos com hospitalização estão mais efetivos, mas também mais caros, por este motivo, além de ser baseado em evidências e centrado no paciente, os tratamentos precisam ser custo-efetivos.

O ITACI, Instituto de Tratamento do Câncer Infantil, é um hospital público e faz parte de um dos mais importantes complexos da área de saúde do País. É referência no atendimento especializado à criança e ao adolescente com câncer e outras doenças hematológicas ou raras, além de atender crianças e jovens fora de possibilidade terapêutica, que não puderam ser tratadas em outros hospitais por estarem em estado avançado da doença.

Tendo como parâmetro que a missão do Itacié propiciar tratamento adequado para o maior número possível de crianças vítimas de câncer e doenças hematológicas sem nenhum custo para o paciente, buscamos iniciar as análises pelos protocolos de leucemia, tendo em vista ser a mais comum em crianças.

Este trabalho nasceu da necessidade em se desenvolver no Brasil estudos capazes de avaliar o custo–efetividade das terapias como forma de garantir a sustentabilidade das instituições, do sistema público de saúde e, sobretudo como forma de garantir o acesso ao melhor tratamento ao paciente e perenidade das instituições.

3. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é, encontrar a relacação de custo efetividade, através de um estudo econômico dos protocolos de tratamento LLA 97(protocolo considerado padrão no Hospital Itaci) e GBTLI 99 (protocolo de interesse proposto pelo grupo brasileiro), realizados por pacientes pediatricos, portadores de Leucemia Linfocitica Aguda e tratados no Hospital Itaci no período de 1999 a 2006, permitindo comparar os tratamentos e evidenciar qual o mais custo efetivo.

3.1 Geral

Análisar o custo efetividade através da elaboração de um estudo econômico dos protocolos de tratamento LLA 97 (estratégia de comparação) e GBTLI 99 (estratégia de interesse) realizados por pacientes pediatricos, portadores de Leucemia Linfocitica Aguda e tratados no Hospital Itaci no período de 1999 a 2006.

3.2 Específico

Calcular o custo do tratamento Quimioterápico e a sobrevida global (SG)através da realização da coleta de eventos e custos diretos através do seguimento dos pacientes em prontuário.

4. METODOLOGIA

Este é um estudo retrospectivo por revisão de prontuários dos pacientes pediátricos, portadores de Leucemia Linfocítica Aguda de Baixo Risco, tratados de 1999 a 2006 com os protocolos GBTLI 99 ou com o protocolo institucional da Unidade de Oncologia do Hospital Itaci, denominado LLA 97.

Estratégias Estudadas:

Critérios de Inclusão: pacientes portadores de leucemia linfocítica aguda, de baixo risco, tratados de 1999 a 2006 com os protocolos GBTLI 99 ou com o protocolo do Hospital Itaci, denominado LLA 97

Os critérios de exclusão: pacientes de alto risco e pacientes que por qualquer motivo não tenham conseguido completar o tratamento conforme preconizado.

Os protocolos GBTLI 99 e o LLA 97 foram escolhidos como objeto do estudo por apresentarem desfechos clínicos semelhantes em termos terapêuticos.

Os dados epidemiológicos avaliados são a idade ao diagnóstico e o sexo.

Horizonte:

A sobrevida global (SG) possibilitará o cálculo da efetividade utilizada no estudo e será calculada para todos os pacientes a partir da data de inclusão nos protocolos até a data de óbito por qualquer causa. Os pacientes vivos tiveram sua última avaliação até julho 2017.

Custos Incluídos:

Originalmente, gostaríamos de considerar também os efeitos colaterais e eventos adversos dos tratamentos comparados, porém, devido à falta de dados disponíveis em prontuário, não foi possível acrescentar tal comparação.

Perspectivas utilizadas:

Perspectiva do hospital: A coleta de custos, sob a perspectiva da instituição, que são os custos efetivamente gastos pelo hospital, independe do reembolso SUS, são calculados com o valor presente através da tabela SIMPRO, que é o referencial de preços de Medicamentos e Produtos para a Saúde e a Lista de Preço de Medicamentos da CMED.

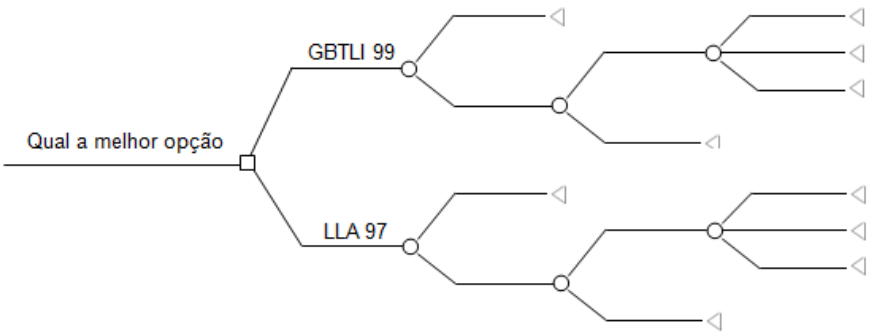
O hospital Itaci implantou em 2011 um sistema informatizado de gestão de custos hospitalares, portanto, devido ao período do estudo (1999 a 2006), não foi possível mensurar o custo do tratamento de radioterapia, tendo sido considerado, para o tratamento de radioterapia, apenas o valor de reembolso SUS.

Perspectiva SUS: São avaliados também os custos sob a perspectiva do SUS, que são os valores reembolsados conforme tabelas de procedimento SUS, de acordo com os valores embutidos em cada código.

Análise:

Em razão da natureza dos tratamentos a serem estudados, o modelo escolhido foi a Árvore de Decisão, que é uma ferramenta visual, que permite representar graficamente as consequências de decisões e os eventos aleatórios relacionados, sua estrutura é composta por nós, ramos e desfechos, conforme representado na figura abaixo:

FIGURA 1 – Estrutura da Árvore de Decisão



A Árvore de decisão inicia com um único nó e se divide em dois possíveis resultados, cada um destes resultados leva a nós adicionais que se ramificam em outras possibilidades até que se chegue ao resultado final de um caminho de decisão (Haddix A. et al - 1996)

A análise incremental representa a forma mais adequada para mensurar a relação de custo-efetividade do estudo, pois compara o resultado da estratégia escolhida em termos de custo monetário por efetividade escolhida.

Diante dos dados e custos levantados, é calculada a Razão Incremental de Custo Efetividade. A elaboração do indicador consiste no cálculo da diferença entre os valores das variáveis atribuídas as alternativas de tratamento consideradas.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa CAPPesq e está registrado sob número 1.392.040.

4.1 Critérios de Risco

Foram analisados os pacientes considerados de risco básico, a identificação de risco ocorreu de acordo com a lista fornecida pela diretoria do departamento de pediatria do hospital Itaci e registro em prontuário quanto as respectivas classificações de risco.

No protocolo GBTLI 99 são considerados baixo risco as crianças com idade maior ou igual a 1 ano e menor que 9 anos, leucometria $\leq$50.000 mm3 no dia 7 de tratamento, ausência de blastos periféricos e baixo comprometimento medular no dia 14 de tratamento.

Para o protocolo LLA 97 foram consideradas nesta mesma lista, as crianças ≥ 12 meses e leucometria ≤50.000 mm3

4.2 Protocolo GBTLI 99

O protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemias - GBTLI 99 (RB) é o protocolo padrão e utilizado como estratégia de interesse para este estudo, é composto por uma fase de indução e consolidação, com duração de 42 dias e inclui as medicações Prednisolona, Dexametasona, Vincristina, Daunorrubicina, Asparaginase, Ciclofosfamida, Citarabina e Mercaptopurina, com coleta de liquor e infusão de Quimioterapia Intratecal (MADIT).

Após esta fase, os pacientes receberam uma intensificação com Metotrexato, Mercaptopurina e infusão de Quimioterapia Intratecal (MADIT), seguida por consolidação tardia com Asparaginase, inclusão de Tioguanina e Doxorrubicina, mantendo as mesmas drogas e dosagens da fase de indução: Dexametasona, Vincristina, Ciclofosfamida e Citarabina.

A fase de manutenção, com duração de 1 ano e meio, era divida em 2 grupos, grupo 1 e grupo 2, e os pacientes alocados nestes grupos por sorteio.

Os pacientes sorteados no grupo 1 receberam doses de Dexametasona e Vincistina e MADIT à cada 8 semanas, com uso contínuo de Mercaptopurina e doses semanais de Metotrexato.

Os pacientes sorteados no grupo 2 também receberam as doses de Dexametasona, Vincistina e MADIT à cada 8 semanas, com 10 dias de

Mercaptopurina, limitada a dose de 175 mg e Metotrexato em altas doses à cada 21 dias somado a 2 doses de Acido Folínico.

O quadro 1 e 2 mostra o detalhamento do protocolo

QUADRO 2 – PROCOLO GBTLI 99

FASE	MEDICAÇÃO	DOSAGEM	FREQUENCIA
INDUÇÃO E CONSOLIDAÇÃO	PREDNISONA	40mg/m2 / dia VO	28 dias
	DEXAMETASONA	6mg/m2 / dia	por 28 dias
	VINCRISTINA	1,5mg/m2 / dose (dose Max de 2mg)	0,7,14,21
	DAUNORRUBICINA	25mg/m2 / dose EV	0,7,14,21
	L-ASPARAGINASE	5000 UI/m2 / dose IM	9 doses alternado
	CICLOFOSFAMIDA	1g/m2 em 1 hora EV	D28
	MESNA	300mg/m2/dose	hora 0 e 4
	ARACYTIN	75mg/m2 /dia SC	D28,29,30,31 e D35,36,37,38
	PURINETHOL	50mg/m2 / dia VO	14 dias a partir D28
	MADIT	Tabela de dose conforme idade	dias 0,14,28,42
INTENSIFICAÇÃO	METHOTREXATE	2g/m2 EV em 6 horas	dias 6,8,10,12
	LEUCOVORIN	15mg/m2 /dose à partir da hora 36	
	PURINETHOL	50mg/m2/dia VO	8 semanas
	MADIT	Tabela de dose conforme idade	dias 7,9,11,13
CO NS	DEXAMETASONA	6mg/m2 / dia	semanas 14,16,18

	VINCRISTINA	1,5mg/m2 /dose (dose máx de 2mg)	semanas 14,15,16,17,18
	DOXORRUBICINA	30mg/m2 /dose	semanas 15 e 17
	ASPARAGINASE	5000 UI/m2 / dose IM	apartir da semana 15 por 4 doses
	CICLOFOSFAMIDA	1g/m2 em 1 hora EV	semana 19
	MESNA	300mg/m2/dose	hora 0 e 4
	ARACYTIN	• 75mg/m2 /dia SC	8 doses a partir d a semana 19, 4 doses semanais total 12 doses
	TIOGUANINA	60mg/m2 /dia VO	21 dias
	MADIT	Tabela de dose conforme idade	Semana 18 e 22

QUADRO3 – PROCOLO GBTLI 99 – MANUTENÇÃO

	MEDICAÇÃO	**DOSAGEM**	**FREQUENCIA**
GRUPO 1	DEXAMETASONA	4mg/m2 VO	dias alternados por 3 dias a cada 8 semanas
	VINCRISTINA	1,5mg/m2 /dose (dose máx de 2mg)	cada 8 semanas
	PURINETHOL	50mg/m2 /dia VO	contínuo
	METHOTREXATE	25mg/m2/dose im	semanalmente
	MADIT	Tabela de dose conforme idade	cada 8 semanas
GRUPO 2	DEXAMETASONA	4mg/m2 VO	dias alternados por 3 dias a cada 8 semanas
	VINCRISTINA	1,5mg/m2 /dose (dose máx de 2mg)	cada 8 semanas
	PURINETHOL	50mg/m2 /dia VO	dose máx de 175mg por 10 dias

	METHOTREXATE	200mg/m2/dose EV em 6 horas	cada 21 dias
	Leucovorin	5mg/m2	2 doses na hora 36 e 42 a cada 8 semanas
	MADIT	Tabela de dose conforme idade	cada 8 semanas

	MEDICAMENTO	DOSE	VIA ADM	< 1 ano	1 a 3 anos	3 a 8 anos	> 9 anos
MADIT	METOTREXATO	Mg	Intratecal	8	10	12	15
	CITARABINA	Mg	Intratecal	16	20	24	30
	DEXAMETASONA	mg/m2	Intratecal	max 2mg	max 2mg	max 2mg	max 2mg

4.3 Protocolo LLA 97

O protocolo LLA 97 (RB) é o protocolo utilizado pelo Hospital itaci, composto por uma fase de indução com duração de 42 dias e inclui as medicações Dexametasona, Vincristina, Daunorrubicina, Asparaginase, VM26 e Citarabina (Cristofani, LM – 2008) e profilaxia de SNC com MADIT.

Para crianças com envolvimento inicial de SNC é feito MADIT semanal até dois exames consecutivos normais, a seguir MADIT no dia 42 e Radioterapia craniana 18Gy.

A consolidação acontece nas semanas 0 e 6 com MTX e resgate com ácido folínico e nas semanas 3 e 9 com ARAC.

Compõe a fase de re-indução metade da dose do Dexametasona, redução da dose de Vincristina, Asparaginase, Citarabina e Meracaptopurina. Exclui-se desta fase o VM26.

A primeira fase da manutenção vai até a semana 72 nas qual é feito MTX com resgate de ácido folinico + MADIT nas semanas 18, 24, 36, 48, 60 e 72, seguido por Dexametasona, Vincristina e MADIT nas semanas 30, 42, 54 e 66.

O MTX é aplicado semalmente nas semanas intermediárias, com uso contínuo de Mercaptopurina.

A segunda fase da manutenção segue da semana 72 até 120, mantendo-se o uso contínuo da Mercaptopurina, MTX semanal e Dexametasona, Vincristina e MADIT à cada 6 semanas, caso não seja necessária a Radioterapia Terapêutica.

QUADRO 4 – PROCOLO LLA 97

FASE	MEDICAÇÃO	DOSAGEM	FREQUENCIA
INDUÇÃO	DEXAMETASONA	6mg/m2 / dia EV, VO	Dias 1 a 42
	VINCRISTINA	1,5mg/m2 /DOSE, EV	D1, 7, 14, 21, 28 E 35
	DAUNORRUBICINA	25mg/m2 / DOSE, EV	D1, 7, 14
	ASPARAGINASE	10.000U m2 / DOSE, IM	D1, 3, 5, 8, 10, 12, 15
	VM26	250mg/m2 / DOSE	D22, 29, 36
	ARAC	300mg/m2 /dose	D22, 29, 36
SNC	MADIT		D1, 21 E 42 da indução

	RDT Craniana com 5 MADIT	18 Gy	Após intensificação
CONSOLIDAÇÃO	MTX	2g/m2 EV em seis horas	Semana 0 e semana 6
	Resgate Acido Folínico		
	Mercaptopurina	75mg/m2 / dia VO por 21 dias	
	ARAC	750mg/m2 /DOSE x seis doses, 12em 12h EV	Semana 3 e 9
REINDUÇÃO	DEXAMETASONA	3mg/m2 / dia EV, VO	Dias 1 a 42
	VINCRISTINA	1,0mg/m2 /DOSE, EV	D1, 7, 14, 21, 28 E 35
	ASPARAGINASE	10.000U m2 / DOSE, IM	D1, 3, 5, 8, 10, 12, 15
	ARAC	75mg/m2 /dose EV, SC	D1, 3, 5, 8, 10, 12, 15
	ARAC	300mg/m2 /dose, EV	D22, 29, 36
	6-MP	75mg/m2 /dia VO	D 22 A 42
	MADIT		Semana 12 e 18

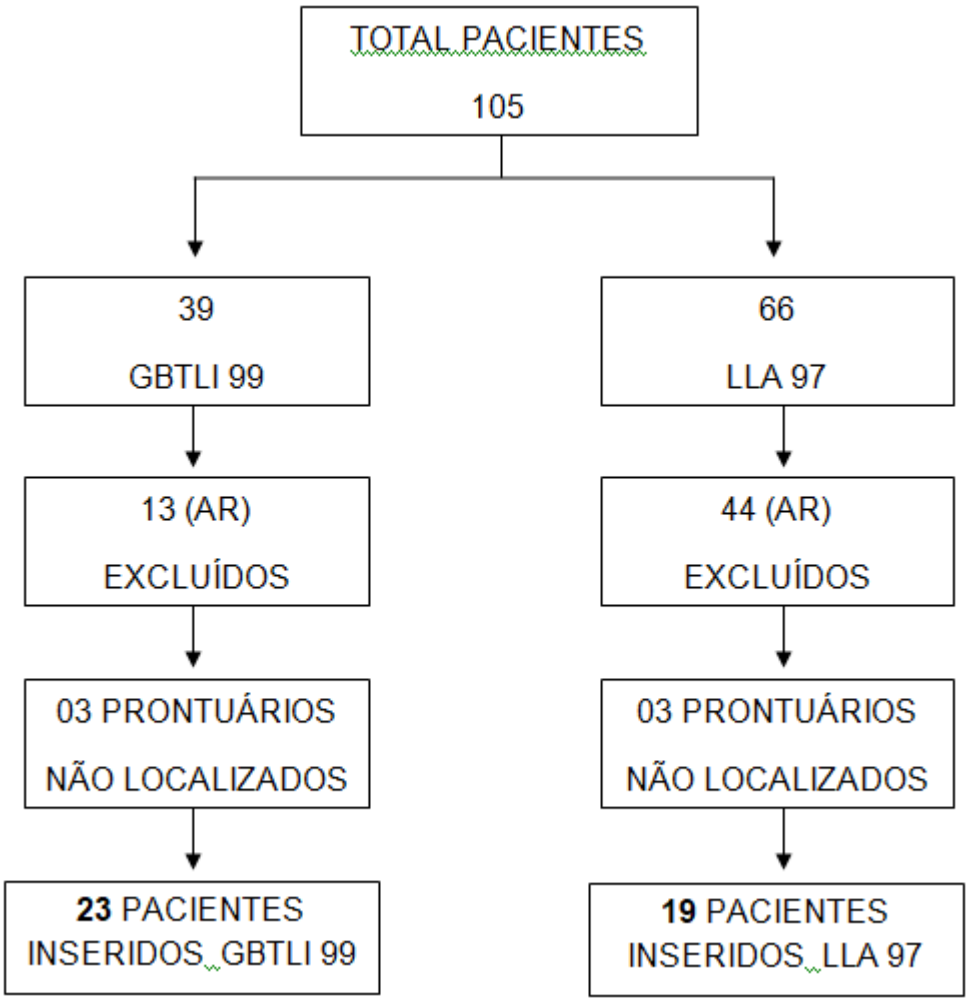
QUADRO5 – PROCOLO LLA 97 – MANUTENÇÃO

	MEDICAÇÃO	DOSAGEM	FREQUENCIA
SEMANA 18 A 72	MTX	2g/m2 EV em 36horas com resgate acidofolinico	S 18, 24, 36, 48, 60 e 72
	MADIT		
	DEXAMETASONA	6mg/m2 dia EV, VO	S 30, 42, 54, 66
	VINCRISTINA	1,5mg/m2 /dose EV	
	MADIT		

	6 MP	75mg/m2 /dia VO	Continuo
	MTX	40mg/m2 /semana	Semanas Intermediárias
SEMANA 72 A 120	6 MP	75mg/m2 /dia VO	Continuo
	MTX	40mg/m2 /semana	Semanal
	DEXAMETASONA	6mg/m2 dia EV, VO	A cada 6 semanas
	VINCRISTINA	1,5mg/m2 /dose EV	
	MADIT		

5. RESULTADOS

5.1 Diagrama de coleta de dados



Da base de dados de 105 pacientes, portadores de Leucemia Linfocítica Aguda, matriculados no hospital ITACI de 1999 a 2006, 39 crianças foram tratadas com o protocolo GBTLI 99 e 66 crianças com o protocolo LLA 97.

Das 39 crianças tratadas com o protocolo GBTLI 99, 13 foram excluídas por se tratarem de alto risco (AR), restando 26 para serem incluídas neste estudo, 03

prontuários não foram localizados no SAME, restando 23 pacientes para análise nesse braço do estudo.

Das 66 crianças tratadas com o protocolo LLA 97, 44 foram excluídas por se tratarem de alto risco (AR), restando 22 para serem incluídas neste estudo. 03 dos prontuários também não foram localizados no SAME do Hospital Itaci, restando 19 pacientes para análise nesse braço do estudo.

TABELA 1 – Distribuição dos Pacientes Inseridos no Estudo

	GBTLI 99		LLA 97		TOTAL	
Total Prontuários	39	100%	66	100%	105	100%
Exclusões	13	33%	44	67%	57	53%
Inseridos no Estudo	26	67%	22	33%	48	45%
Prontuários não localizados	3	11,50%	3	13,60%	6	12,50%
Total de Pacientes Inseridos no Estudo	23	59%	19	29%	42	40%

5.2 Caracterização dos Pacientes

A tabela 2 demonstra os dados sócio-demográficos dos pacientes analisados.

TABELA 2 – Dados sócio-demográficos

DADOS DEMOGRÁFICOS	GBTLI 99 n=23		LLA 97 n=19		TOTAL n=42	
Idade média (anos)	5,1		8,7		7,6	
Masculino	10	43%	12	63%	22	52%
Feminino	13	57%	7	37%	20	48%

5.3 Sobrevida Global

Embora o tratamento tenha sido realizado entre os anos 1999 e 2006, para avaliação da taxa de sobrevida global foi utilizado o período de 5 anos, embora alguns pacientes tenham tido seguimento superior. Verificou-se neste período, 03 (13%) óbitos no grupo tratado pela estratégia 1 (GBTLI99) e 3 (16%) óbitos no grupo tratado segundo a estratégia 2 (LLA97). O percentual de pacientes com sobrevida de 5 anos segundo estratégia de tratamento foi utilizado como medida de efetividade nas análises do presente projeto, conforme demonstra a tabela 3

TABELA 3 – Sobrevida Global

PROTOCOLO	PACIENTES	ÓBITOS		VIVOS APÓS 5 ANOS	
GBTLI 99	23	3	13%	16	70%
LLA 97	19	3	16%	7	37%

Não foi possível evidenciar o seguimento de 17% (4) dos pacientes vivos tratados com o protocolo GBTLI 99 e 47% (9) dos pacientes vivos tratados com o protocolo LLA 97 por perda de seguimento dos dados em prontuário devido à mudança de cidade, estado e instituição de saúde após conclusão do tratamento.

5.4 Efeitos Colaterais

Os efeitos colaterais são muito similares para ambos os protocolos, na qual a febre representa cerca de 10% dos sintomas relatados, seguido por náusea, vomito, leucopenia.

O único efeito colateral que apresenta alguma diferença entre os protocolos é a mucosite e moniliase oral, que no protocolo LLA 97 representa 11% dos efeitos registrados, enquanto no GBTLI 99 este percentual cai pela metade e representa 6% do total de efeitos registrados, conforme demonstram os gráficos 3 e 4

GRÁFICO 3 – Principais Efeitos Colaterais, protocolo GBTLI 99

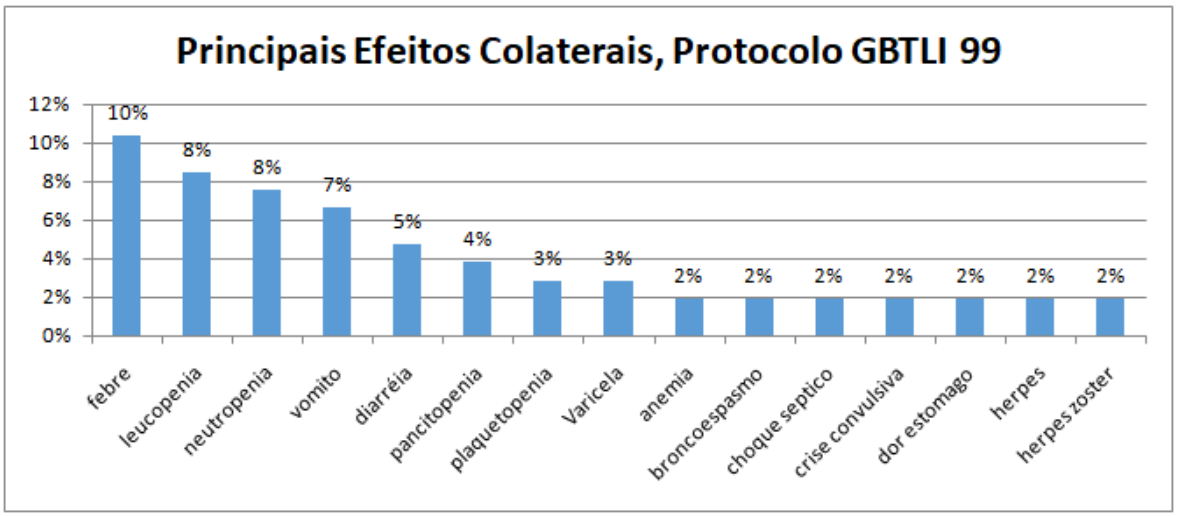
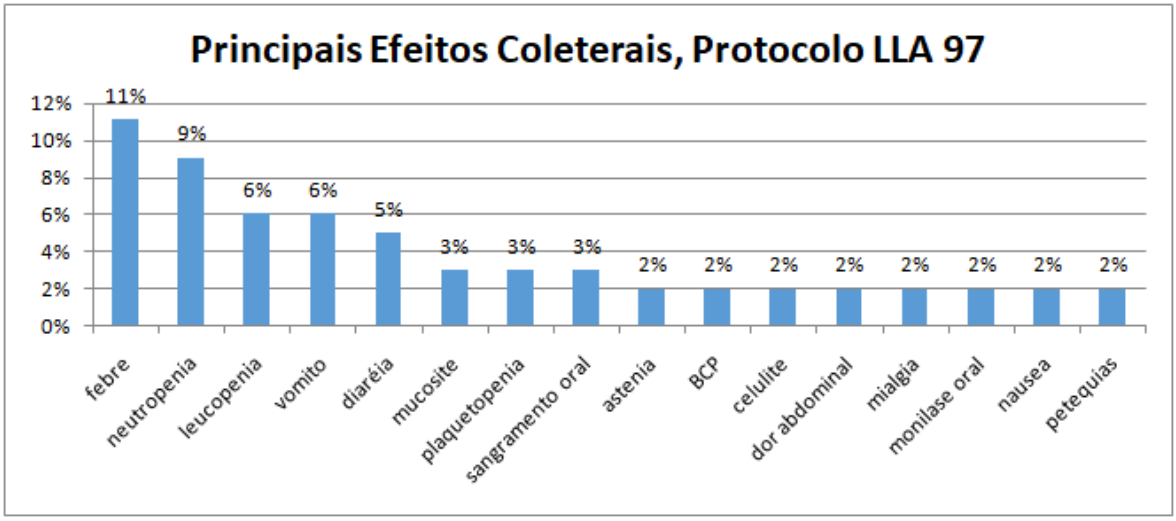


GRÁFICO4 – Principais Efeitos Colaterais, protocolo LLA 97



5.5 Apuração Custos

O cálculo de custo dos protocolos foi feito com base na Lista de Preço de Medicamentos publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), atualização de 20 de outubro de 2017.

A lista de Preços de Medicamentos contempla o Preço Fábrica ou Preço Fabricante, que é o preço praticado pelas empresas produtoras ou importadoras do produto e pelas empresas distribuidoras e apresenta também o Preço Máximo ao Consumidor, o qual é praticado pelas farmácias e Drogarias. O PMC é o preço máximo permitido para venda ao consumidor e inclui os impostos incidentes por estado. Para este estudo foi considerado o Preço de Fábrica (PF 0%).

Para compor as diluições e materiais utilizados para manipulação e administração das drogas foi montado um painel de especialistas composto por farmacêuticos especializados em terapia antineoplásica. Os valores de cada dose

já incluem o custo do medicamento principal, seus diluentes, quando aplicável, e material necessário para a manipulação, composto de agulhas, seringas e equipos, conforme demonstra o quadro6.

O custo dos materiais foi obtido através da tabela SIMPRO.

QUADRO 6 – Composição da Diluição por Droga

Drogas	Diluições
Vincristina	50 ou 100 ml de SF 0,9% - Critério Médico
Daunorrubicina	100 ml (IR) ou 500 ml (IC) de SF 0,9%
Ciclofosfamida	250 ml de SF 0,9%
Doxorrubicina	100 ml (IR) ou 500 ml (IC) de SF 0,9%
Citarabina	500 ml de SF 0,9% - para via EV.
Etopósido	Segue volume conforme concentração ideal 0,2 a 0,4 mg /ml
Metotrexato alta dose	500 ml ou 1000 ml de SF 0,9% ou SG 0,5 % -dependendo da dose
L-asparaginase	via IM
Tioguanina	via oral
Madit (QT)	via IT (conforme idade)

QUADRO 7 – Composição dos Materiais para Manipulação e Administração

Nome dos materiais	Registro Anvisa
Seringa de 3ML	10033430030
Seringa de 5ML	10033430030
Seringa de 10ML	10033430030
Seringa de 20ML	10033430030
Seringa de 60ML	10033430030
Agulha descartável 25X10 19G	80012280019
Agulha descartável 30x7	10033430019
Agulha descartável 40X16 16G	10033430019
Agulha raquianestesia quincke 22Gx2.1/2	10150470178
Equipo macro foto pvc c/ filtro	80136990447
Equipo bomba coleague	10068390331
Equipo isento de pvc	10234400088
Equipo bomba foto	10068390235

As doses para ambos os protocolos foram calculadas considerando a superfície corpórea. Devido a não localização em prontuário dos dados de peso e altura de todos os pacientes que compõe este estudo, a superfície corpórea foi calculada com base na média da SC do conjunto de pacientes participantes do estudo, totalizado 1,0 m^2.

Conforme preconizado no protocolo GBTLI 99, na fase de manutenção, os pacientes são divididos em 02 grupos, grupo 1 e grupo 2, e alocados nestes grupos por sorteio.

Os pacientes sorteados no grupo 1 receberam doses de Dexametasona e Vincistina e MADIT à cada 8 semanas, com uso contínuo de Mercaptopurina e doses semanais de Metotrexato.

Os pacientes sorteados no grupo 2 também receberam as doses de Dexametasona, Vincistina e MADIT à cada 8 semanas, com 10 dias de Mercaptopurina, limitada a dose de 175 mg e Metotrexato em altas doses à cada 21 dias somado a 2 doses de Acido Folínico.

A tabela 6 demonstra o valor de custo com materiais e medicamentos para o protocolo GBTLI 99, de acordo com a fase do protocolo e grupos do risco básico.

TABELA4 – Custo por fase de tratamento para o protocolo GBTLI 99

CUSTO MEDICAÇÕES GBTLI	GRUPO 1		GRUPO 2	
Indução e Consolidação	9.335,45	34%	9.335,45	42%
Intensificação	1.080,86	4%	1.080,86	5%
Consolidação Tardia	5.257,24	19%	5.257,24	23%
Manutenção	11.750,15	43%	6.782,83	30%
TOTAL	27.423,70		22.456,38	

TABELA5 – Custo por fase de tratamento para o protocolo LLA 97

CUSTO MEDICAÇÕES LLA 97	SEM ENVOLVIMENTO SNC		COM ENVOLVIMENTO SNC	
INDUÇÃO E INTENSIFICAÇÃO	8.084,91	20%	8.120,48	19%
RE-INDUÇÃO	6.936,52	17%	6.758,67	16%
MANUTENÇÃO	24.572,37	60%	26.345,49	62%
RADIOTERAPIA	1.204,00	3%	1.204,00	3%
CUSTO TOTAL DO TTO	40.797,80		42.428,64	

5.6 Ressarcimento pelo SUS

Apesar do tratamento quimioterápico ser feito de forma contínua ou por ciclos, a tabela de procedimentos do SUS refere-se a um valor médio mensal de um esquema terapêutico. A quimioterapia antineoplásica de crianças e adolescentes tem as mesmas finalidades que a de adultos, o limite máximo de idade para a entrada no sistema é de 18 anos, este limite diz respeito à idade inicial máxima prevista para uma autorização de um planejamento terapêutico global, que determinará a duração da quimioterapia.

Nos casos de leucemia linfóide aguda, este período pode chegar a 36 meses, a idade máxima nos procedimentos de quimioterapia de tumores de crianças e adolescentes é de 22 anos, que também garante uma margem de cobertura para o tempo em que o doente fique sem quimioterapia por conta de intercorrências devidas a toxicidade. Assim, a idade máxima do procedimento pode

estender-se até os 22 anos, quando a quimioterapia se inicie em doente prestes a completar 19 anos.

O custo da quimioterapia intratecal, assim como o de antibacterianos e antifúngicos profiláticos, já foi incluído nos esquemas de tratamento de todos os tumores para os quais são obrigatórias estas condutas. Portanto, a quimioterapia intratecal não pode ser cobrada concomitantemente aos procedimentos oncológicos pediátricos.

No valor dos procedimentos quimioterápicos também se incluem: soluções em geral (soro glicosado, fisiológico e ringer, eletrólitos); material em geral (equipos, luvas, escalpes, agulhas, dispositivos de microgotejamento, máscaras, aventais); impressos, cabine de fluxo laminar, limpeza e manutenção da unidade de quimioterapia, etc. Doentes de qualquer idade que apresente quadro infeccioso (mesmo que seja só leucopenia/granulocitopenia e febre) não podem ter autorização de quimioterapia e nem de radioterapia (SAS MS, 2016)

Quimioterapia câncer na infância e adolescência - 030407001-7 – R$ 1.700,00

Radioterapia Leucemia Linfóide Aguda- tratamento 2D – R$ 1.249,00

TABELA6 – Custo x Reembolso SUS por fase de tratamento – protocolo GBTLI 99, grupo 1 e 2

GBTLI - GRUPO 1	CUSTO	MESES	REEMBOLSO SUS
INDUÇÃO E CONSOLIDAÇÃO	9.335,45	1	1.700,00
INTENSIFICAÇÃO	1.080,86	1	1.700,00
CONSOLIDAÇÃO TARDIA	5.257,24	2	3.400,00
MANUTENÇÃO	11.750,15	18	30.600,00
CUSTO TOTAL DO TTO	27.423,70	24	37.400,00

GBTLI - GRUPO 2	CUSTO	MESES	REEMBOLSO SUS
INDUÇÃO E CONSOLIDAÇÃO	9.335,45	1	1.700,00
INTENSIFICAÇÃO	1.080,86	1	1.700,00
CONSOLIDAÇÃO TARDIA	5.257,24	2	3.400,00
MANUTENÇÃO	6.782,83	18	30.600,00
CUSTO TOTAL DO TTO	22.456,38	24	37.400,00

TABELA7 – Custo x Reembolso SUS por fase de tratamento – protocolo LLA 97, com e sem envolvimento SNC

LLA 97 - SEM ENVOLVIMENTO SNC	CUSTO	MESES	REEMBOLSO SUS
INDUÇÃO E INTENSIFICAÇÃO	8.084,91	2	3.400,00
RE-INDUÇÃO	6.936,52	1	1.700,00
MANUTENÇÃO	24.572,37	23	39.100,00
CUSTO TOTAL DO TTO	39.593,80	27	44.200,00

LLA 97 - COM ENVOLVIMENTO SNC	CUSTO	MESES	REEMBOLSO SUS
INDUÇÃO E INTENSIFICAÇÃO	8.120,48	2	3.400,00
RE-INDUÇÃO	6.758,67	1	1.700,00
MANUTENÇÃO	26.345,49	23	39.100,00
RADIOTERAPIA TERAPEUTICA	1.204,00	1	1.700,00
CUSTO TOTAL DO TTO	41.224,64	27	45.900,00

Os custos considerados no estudo referem-se exclusivamente ao tratamento quimioterápico. O levantamento de custos dos efeitos colaterais, sua interveniência, especialmente quando ao uso de agentes anti-infecciosos, foi inviabilizado devido à dificuldade de localização ou inexistência do registro das informações.

5.7 Arvore de Decisão

Considerando que os protocolos estudados possuem variações em termos de custos, a depender do grupo em que os pacientes forem alocados, decidiu-se por considerar os grupos de maior valor em cada um deles para elaboração da árvore de decisão e análise da medida de efetividade.

Em sendo assim, para o protocolo GBTLI 99 que pode apresentar valores de R$ 22.456,38 e R$ 27.423,70 a depender do grupo em que o paciente foi sorteado na fase de manutenção, foi considerado o valor de R$ 27.423,70 e para o protocolo LLA 97 que pode apresentar valores de R$ 39.593,80 e R$ 41.224,64 a depender da fase de manutenção com ou sem envolvimento do SNC, foi considerado o valor de R$ 41.224,64

Utilizando como base os desfechos levantados através dos prontuários, custos do tratamento quimioterápico e valores de reembolso conforme a tabela SUS, foi elaborado o modelo de árvore de decisão:

FIGURA 02 – Representação da Árvore de Decisão

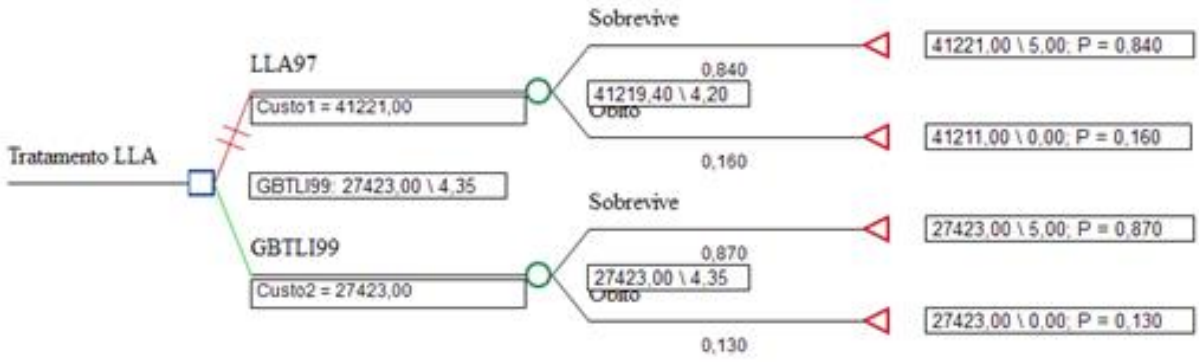


TABELA8 – Razão Incremental Custo de Efetividade

Perspectiva da Instituição

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RICE	C/E
GBTLI 99	27.423,00		4,35			6.304,14
LLA 97	41.224,00	13.801,00	4,20	-0,15	-9.200,67	9.815,24

A razão incremental custo efetividade do tratamento GBTLI99 comparado ao tratamento LLA97 é de (-) 9.200,67 por ano de sobrevida ganho. Dessa forma, como nos mostra a figura abaixo, podemos ver que a estratégia GBTLI 99 é dominante, ou seja, mais barata e mais efetiva quando comparada a estratégia LLA 97, segundo a estratégia da Instituição.

Perspectiva do SUS

Estratégia	Custo para o SUS	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	RICE	C/E
GBTLI 99	45.900,00		4,35			10.551,72
LLA 97	37.900,00	-8.000,00	4,20	-0,15	5.333,00	9.023,81

A razão incremental custo efetividade do tratamento GBTLI99 comparado ao tratamento LLA99 é de + 5.333,00 por ano de sobrevida ganho. Dessa forma, como nos mostra a figura abaixo, podemos ver que a estratégia GBTLI99 é mais efetiva, embora mais custosa para o SUS quando comparada a estratégia LLA97.

6. DISCUSSÃO

A Política Nacional de Gestão de Tecnologia em Saúde tem por objetivo orientar os gestores de saúde nos processos de incorporação de novas tecnologias, nortear a institucionalização na gestão do SUS, promover o uso do conhecimento cientifico neste processo de gestão, sensibilizar os profissionais de saúde e a população para a importância das consequências econômicas e sociais do uso inapropriado de tecnologias nos sistemas e serviços de saúde, assim como fortalecer o uso de critérios explícitos na priorização da incorporação de tecnologias, considerando aspectos de efetividade, necessidade, segurança, eficácia e qualidade (MS.,2007)

Para a elaboração deste estudo, optou-se pela utilização dos prontuários de pacientes tratados no Hospital Itaci, com o objetivo de se ter acesso aos dados

globais dos tratamentos, considerando não só a quimioterapia, mas também outros custos envolvidos acerca do tratamento de LLA como o custo com internações, transfusões e efeitos colaterais, porém, foram encontradas limitações que não permitiram a realização do estudo conforme proposto, devido à dificuldade de localização ou falta de registro das informações, inviabilizando a análise dos efeitos colaterais, sua ocorrência e custos,, especialmente quando ao uso de agentes anti-infecciosos.

Os custos dos tratamentos foram analisados sob duas perspectivas, a da instituição e a do SUS. A perspectiva da instituição se aproxima mais da realidade hospitalar, haja visto considerar os custos reais dos insumos utilizados para o tratamento quimioterápico. Embora não tenha sido possível mensurar os custos indiretos e outros decorrentes de efeitos colaterais e outras intervenções, ele considera quantidades e frequência reais dos tratamentos.

Para analisar os custos sob a perspectiva do SUS foi utilizada a tabela de reembolso, que não representa a realidade dos gastos, mas sim o que as instituições recebem por paciente tratado, sendo este o valor gasto pelo SUS para custear o tratamento.

A inexistência de um sistema informatizado de custos institucionais no período em que o estudo foi realizado, também impossibilitou a análise detalhada dos custos indiretos, que se referem à infraestrutura física, recursos humanos, materiais e equipamentos.

A comparação com dados de literatura não foi possível, pois não encontramos publicações semelhantes a respeito a análises econômicas envolvendo tratamentos para leucemia em crianças.

Considerando as limitações descritas e uso análogo nas populações estudadas, foi analisado o custo direto do tratamento quimioterápico considerando como medida de efetividade o tempo de 5 anos de sobrevida.

Considerando as limitações do presente estudo, o protocolo GBTLI 99 demonstrou ser mais custo-efetivo para tratamento das crianças portadoras de Leucemia Linfocítica Aguda de baixo risco, tratadas no Hospital Itaci no período de 1999 a 2006 representando (-) 9.976,00 por ano de sobrevida ganho.

Na análise dos custos sob a perspectiva SUS, considerando que a estratégia de reembolso SUS contempla paciente tratado e tempo de tratamento, o tratamento com o protocolo GBTLI 99 representa para o Sistema Único de Saúde +5.333,00 por ano de sobrevida ganho.

Diante da diferença de valores apresentado e conforme a perspectiva SUS observada, é necessário que se faça um julgamento de valor para verificar se o custo incremental resultante da comparação das estratégias é aceitável para obtenção da efetividade ganha, porém, devido a inexistência de trabalhos anteriormente publicados não é possível fazer comparações. Segundo Earle (Earle, C.C, 1998) é preciso definir limites, ou quanto a sociedade está disposta a pagar pela efetividade incremental, antes da tomada de decisão. No Brasil, utilizando o preconizado pelo Banco Mundial (Ministério da Saúde, 2008), define-se como diretriz que o custo adicional por ano de vida ganho não ultrapasse o valor do

Produto Interno Bruto *per Capita* do País. O PIB *per Capita* do Brasil em 2018 foi de R$ 32.747,00 (fonte IBGE), portanto, considerando que sob a perspectiva da instituição, a razão incremental de efetividade do tratamento GBTLI99 representa uma economia de R$ 9.200,67 e que, sob a perspectiva do SUS, a razão incremental do custo efetividade deste mesmo protocolo representa custo de R$ +5.333,00 por ano de sobrevida ganho, podemos considerar que, no primeiro caso (perspectiva da instituição), a estratégia GBTLI99 é dominante, mais barata e efetiva, quando comparada a estratégia LLA97. No segundo caso, (perspectiva do SUS), a estratégia GBTLI99 é mais efetiva e tem um custo adicional aceitável, segundo diretrizes Brasileiras, por ano de vida ganho.

7. CONCLUSÃO

A conclusão final do presente estudo é a de que, considerando as limitações descritas e uso análogo nas populações estudadas, tendo sido analisado o custo direto do tratamento quimioterápico considerando como medida de efetividade o tempo de 5 anos de sobrevida, a estratégia GBTLI99 é dominante, mais barata e efetiva, quando comparada a estratégia LLA97, ou no caso da tabela de reembolso SUS, tem um custo adicional aceitável segundo parâmetros do Ministério da Saúde.

Este resultado nos leva a reflexão sobre como os gestores de saúde e governantes de nosso País estão fazendo para inserir novas tecnologias, ampliar o acesso e tornar o sistema de saúde sustentável, uma vez que não se encontram em literatura estudos de qualidade capazes de ajudar estes gestores na tomada de decisão. Muito se evoluiu nos últimos anos em termos de preenchimento do

prontuário médico e dos sistemas de informações de pacientes, mas o Brasil ainda está dando os primeiros passos na construção de um sistema de informação sólido, capaz de fornecer dados confiáveis para a tomada de decisão, hoje, nossas bases de dados ainda são deficitárias, a transferência de informação é precária e há um extenso trabalho de aculturamento a ser feito.

Esta visão incompleta e distorcida da realidade tem feito com que a tomada de decisão na saúde não seja baseada em evidências provenientes de análises econômicas e, cada vez mais, seja delegada a um terceiro e a não incorporação de medicamentos mais modernos pelo SUS. Problemas de logística agravados com a crise econômica, contribuem ainda, para o aumento da judicialização e consequentemente restringem o aperfeiçoamento das políticas de incorporação de novos tratamentos.

Espera-se com o resultado deste estudo apontar para a necessidade de expansão de análises econômicas que possam contribuir para melhorar a alocação de investimentos dos serviços de saúde, considerando principalmente o impacto econômico e a efetividade. Dessa forma, talvez seja possível assimilar, de maneira mais justa o impacto econômico decorrente da elevação de gastos em saúde, agravado atualmente com o crescimento desenfreado da judicialização da saúde, que vem trazendo graves consequências ao equilíbrio orçamentário do País.

8. REFERÊNCIAS

AME - Dicionário de administração de medicamentos na enfermagem 9º edição, 2013, EPUB.

Brentani A, De Castro G, Federico MH. Cost-effectiveness analysis of cisplatin-based chemoradiation to treat patients with um resectable, nonmetastatic head and neck cancer in Brazil. *Head Neck*. 2011.

Cazé MO, Bueno D, Santos MEF Dos. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. *Rev HCPA FacMedUnivFed Rio Gd do Sul*. 2010.

Charles, F. Lazy...[et al.]. Medicamentos Lexi-Comp Manole: uma fonte abrangente para médicos e profissionais da saúde; 1° edição – Barueri, SP: Editora Atheneu, 2009.

Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *PediatrClin North Am*. 2015

Condutas INCA MS, Leucemias agudas na infancia e adolescencia, Revista brasileira de cancerologia, 2001

Cristofani, LM, Tratamento combinado das leucemias linfocíticas agudas da infância e adolescência: resultado dos protocolos LLA-PROP I – 90 e LLA – PROP II – 97; São Paulo, 2008.

Drummond MF, Mason A. European perspective on the costs and cost-effectiveness of cáncer therapies. J ClinOncol. 2007;25:191-195

Drummond MF.; O'Brien B; Stoddart GL.; TorranceGW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press, 1997.

Laks D., Longhi F., Wagner M. B. & Garcia P. C. [Survival evaluation of children with acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munich trial]. J Pediatr (Rio J). 2003

Haddix AC, Teutsch SM, Corso PS. Prevention effectiveness. A guide to decision analysis and economic evaluation. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002

Greenberg D, Earle C, Fang Chi-Hui, LissaiAdiEldar, Neumman Peter J. Whenis cáncer carecost-effective? A systematic overview of cost-utility analyses in oncology. JNCI. 2010

Kulkarni, KP , Marwaha, RK , Trehan, Um , Bansal, D . Survival outcome in childhood ALL: Experience from a tertiary care centre in North India. *PediatrBloodCancer* 2009

Korolkovas, Andrejus. DTG Dicionário Terapêutico Guanabara; 18° edição – Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2011.

Ministério da Saúde, Estudo de avaliação económica de tecnologías em saúde, Brasília, 2009

Moraz G, Garcez A da S, Assis EM de, Santos JP dos, Barcellos NT, Kroeff LR. Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. *CienSaude Colet*. 2015.

Pedrosa F, Lins M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. *RevBras Saúde Matern Infant*. 2002.

Petrou S, Gray A. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting. BMJ 2011

Pereira W V. Aspectos epidemiológicos, biotipologia e evolução do tratamento da Leucemia Linfocítica Aguda na Infância e Adolescência no Rio Grande do Sul

Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1998.

Pediatric & Neonatal Dosage Handbook: Us Standard Edition.

Rev. bras. Saúde matern. infant., Recife, abril, 2002

Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J ClinOncol*. 1996

Secoli et all, Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. Ciênc. saúde coletiva vol.10 suppl.0 Rio de Janeiro, Dec. 2005

Silva EN, Galvão TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologías em saude: roteiro para análise crítica. RevPanam Salud Publica, 2014

Soto J, Healtheconomic evaluations using decisión analytic modeling: principles and pratices – utilization of a checklist to their developmenent and appraisal. Int J techonology assessment in healthcare, 2002

Silva ALF, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, Olivera ALP, Polanczyk CA, Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologías emsaúde no Brasil, Cadsaúde pública, Rio de Janeiro, 2012

AC Camargo. *Tipos de câncer – leucemia infantil* [citado em 13.05.2019]. Disponível em https://www.accamargo.org.br/tipos-de-cancer/leucemia-infantil

Abrale. *Câncer Infantil - Leucemia Linfoide Aguda (LLA)*[citado em 13.05.2019]. Disponível em http://abrale.org.br/leucemia-infantil/lla-infantil

Inca. *CancerInfantojuvenil* [citado em 13.05.2019]. Disponível em https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil

Ministerio da Saúde*. Bulário Eletrônico*[citado em 13.05.2019]. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

Ministerio da Saúde. *Dados e Indicadores*[citado em 13.05.2019]. Disponível em http://portalms.saude.gov.br/dados-e-indicadores-da-saude

Simpro. *Referencial de preços de Medicamentos e Produtos para a Saúde*[citado em 13.05.2019]. Disponível em https://www.simpro.com.br/PortalPages

Uptodate. *Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children and adolescents* [citado em 13.05.2019]. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children-and-adolescents