TERESA MARIA FURLAN

**Estudo da viabilidade para introduzir na rotina testes de diagnóstico para infecção
respiratória aguda**

Tese apresentada a Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Patologia
Orientador: Prof. Dr. Eduardo Massad

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018, de 13 de Outubro de 2011.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo
2016

Dados internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
©reprodução autorizada pelo autor

Furlan, Teresa Maria

Estudo da viabilidade para introduzir na rotina testes de diagnóstico para infecção respiratória aguda / Teresa Maria Furlan. – São Paulo, 2016

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Patologia.

Orientador: Eduardo Massad.

Descritores: 1.Coronavirus 2.Epidemiologia 3.Doenças respiratórias 4.Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa 5.Infecções respiratórias 6.Viroses 7.Testes diagnósticos de rotina 8.Análise custo-benefício

USP/FM/DBD-075/16

Dedicatória

Dedico esse trabalho às minhas filhas Marina e Tatiana.

Aprendemos juntas a vivenciar a maternidade, alternamos por varias vezes esse papel tão árduo, praticando e ensinado valores com firmeza, doçura, cuidados e muito amor.

Dedico também a todas as pessoas que desejam ardentemente realizar um projeto ou um estudo, acreditem é possível, não importa o tempo, à distância e as dificuldades não desistam.

Agradecimentos

Início por Deus, pelas pessoas que colocou no meu caminho começando por meu orientador Eduardo Massad, um professor respeitado e admirado por todos, pela sua grande capacidade intelectual, emocional e a maneira simples e prática que lida com todos. É sem dúvida um privilégio realizar estudos com ele.

Agradeço com muito carinho os grandes pesquisadores que me levaram a ele Saulo Passos e Paolo Zanotto.

Aos pesquisadores que colaboraram deste estudo: Paula Regolin, Ivan França do Hospital A. C. Camargo, Andrea Botelho da Faculdade de Medicina de Jundiaí, Eliane Rosseto e Fernando do Hospital das Clínicas, Juliana Barros do ICESP.

Aos colegas do programa de pós-graduação por diversos encontros, seminários, os momentos de muita alegria que passamos juntos o meu muito obrigada a Helio, Rosangela, Gabriel, Tania, Edna, Silvia, Franciane e Raphael.

Ao suporte e carinho recebido sempre da dedicada equipe do DIM Iracene, Paulo, Vilma e Edison.

Agradeço a vida a meus pais e as oportunidades que me proporcionaram.

Sinto muita gratidão às minhas filhas, por tudo o que me inspiram, divertem e compartilhamento de sonhos, talentos, tolerância e neuroses. Pelo grande apoio no decorrer do estudo. O carinho do Fabio nesse período foi muito importante.

Na família ampliada cito meu tio querido, minha inspiração, médico competente que trouxe ao mundo dezenas de milhares de crianças entre elas minhas filhas. Casou com Laís a mulher mais linda, amorosa e requintada que eu conheci.

Agradeço o apoio e incentivo da minha prima/irmã Andrea, das primas Myriam, Marisa e Susana sempre presentes.

Eu tive um o privilégio de nesses muitos anos construir lindas amizades que vou classificar em amigos do trabalho, do colégio e da espiritualidade.

Duas grandes amigas sempre presentes na minha vida são a Nedi e a Marisa, trocando neuroses, confidências, receitas, truques e risadas. Muito delas no meu cotidiano com troca, sugestão, orações, apoio e carinho nessa trajetória.

As amigas do colégio, resgatadas nos últimos 6 anos, me trazem muita alegria pela troca do dia a dia, por mais que tenhamos ficado um bom tempo separadas continuamos na

mesma sala de aula. Entre pouco mais de 30 as mais presentes são a Marta, Jussara, Celina, Fanilze, Teca.

Minha gratidão às amigas de alma que sempre amparam e apoiam: Marly, Ana e Suely.

A uma amiga querida que ficou muito feliz com meu ingresso na pós e sempre dizia que queria muito ter uma amiga doutora de verdade, Suzana Alcorta. Ela partiu e deixou seu filho cuidando de mim. Muito grata a você Suzana.

Este projeto teve o apoio financeiro da FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), Processo 2011/11999-3.

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Lista de equações	
Lista de gráficos	
Resumo	
Summary	

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 A gripe no mundo e no Brasil em 2012-2013	3
1.2 Panorama da saúde no Brasil.....	5
1.2.1 A gestão do sistema suplementar.....	6
1.3 Análise Econômica	10
1.4 Diagnóstico para vírus respiratório.....	14
2. OBJETIVOS	18
2.1 Geral	18
2.2. Específicos.....	18
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
3.1 Desenho do Estudo:	19
3.2 Local de estudo e Características.....	19
3.3 Critérios para Inclusão ou Exclusão dos Sujeitos da Pesquisa.....	19
3.4 Definições	22
3.5 Tamanho da amostra.....	24
3.6 Amostras de Material Biológico:.....	25
3.8 Teste rápido para diagnóstico	28
3.9 Pesquisa de Vírus Respiratórios	28
3.10 Custos e consequências para a Análise Econômica.....	30
4. RESULTADOS	33
4.2. Prevalência nos hospitais:.....	35
4.2.1.Prevalência encontrada nos pacientes testados no Hospital ICESP para 64 pacientes. Resultados encontrados:	35
4.2.2 Prevalência encontrada nos pacientes testados no Hospital A.C.Camargo para 87 pacientes. Resultados encontrados:	37
4. 3 Análise Econômica	38
4.3.1. Custos Diretos	39
4.3.2.Custos Indiretos	40
4.4. Avaliação no SUS.....	41
4.4.1 Custo-benefício:	41
4.4.2 Custo efetividade	43
4.5 Avaliação no Sistema privado	43
4.5.1 Custo-benefício:	44
4.5.2 Custo efetividade	45
5. DISCUSSÃO.....	47
5.1 O impacto do Diagnóstico	47
5.2 A análise econômica para incorporação de tecnologia.....	49

5.3 Inteligência de negócios na saúde	50
6. CONCLUSÕES	51
6.1 Geral	51
6.2 Conclusões específicas	51
7. ANEXOS	53
Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos participantes do ICESP	53
Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos participantes do Hospital A. A. Camargo- Centro de Tratamento, Ensino e Pesquisa em Câncer.....	56
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

Lista de abreviaturas

MS – Ministério da Saúde

IDSA – Infectious Diseases Society of America

IRA - infecção respiratória aguda

CAIO - Centro de Atendimento de intercorrência em Oncologia

ICESP - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

SUS - Sistema Único de Saúde

A.C. Camargo Câncer Center – Antônio Cândido de Camargo Câncer Center

ANAHP - Associação Nacional de Hospitais Privados

PIB – Produto interno Bruto

OMS – Organização Mundial de Saúde

WHO – World Health Organization

ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

TI – Tecnologia da Informação

TCU – Tribunal de Contas da União

ATS – Avaliação de Tecnologias da Saúde

ICER - custo-efetividade incremental

RSV - Vírus sincicial respiratório

IF – Imunofluorescência

PCR - Reação em cadeia da polimerase

RT-PCR - Real time - Reação em cadeia da polimerase em tempo real

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

CCIH – Centro Controle de Infecção Hospitalar

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

USD – Dólar Americano

DIEESE – Departamento Intersindical de Estatística e Estudos Socioeconômicos

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

SRAG - Síndrome Respiratória Aguda Grave

Lista de tabelas

Tabela 1 - Estabelecimentos de saúde por tipo de atendimento e sua cobertura – setembro-2014	7
Tabela 2 - Posicionamento dos países em relação ao atendimento da população na área da saúde	8
Tabela 3 – Posicionamento dos países em relação ao atendimento da população na área da saúde pelo governo	9
Tabela 4 – Prevalência de vírus encontrada na literatura	24
Tabela 5 - Fluxo de coleta nos hospitais	30
Tabela 6 – Resultado consolidado	34
Tabela 7 - Prevalência encontrada nos pacientes testados no Hospital ICESP para 64 pacientes	36
Tabela 8 - Prevalência encontrada nos pacientes testados no Hospital A.C.Camargo para 87 pacientes	38
Tabela 9 - Custos diretos	40
Tabela 10 - Custos Indiretos	40
Tabela 11 - Custos e gastos consolidados aplicados no Sistema Público	42
Tabela 12 - Custos e gastos evitados no Sistema Privado	45

Lista de figuras

Figura 1 - Fluxograma do atendimento do ICESP/A.C.Camargo :.....	23
Figura 2– Coleta de swab nasofaríngeo.....	26
Figura 3 - Kit para coleta para cada paciente.....	27
Figura 4 - Kit após coleta usado para transporte de material do paciente.....	27
Figura 5 – Testes com resultado negativo.....	35
Figura 6 - Resultados preliminares na árvore de decisão no SUS.....	41
Figura 7 - Resultados preliminares na árvore de decisão abaixo.....	44

Lista de equações

Equação 1 – Cálculo do número de casos da amostra – Precisão absoluta.....	24
--	----

Lista de gráficos

Gráfico 1 - Composição das despesas totais das operadoras em 2014.....	7
Gráfico 2- Sexo e idade dos pacientes do estudo.....	33

RESUMO

Furlan TM. *Estudo da viabilidade para introduzir na rotina testes de diagnóstico para Infecção Respiratória Aguda* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo; 2016.

Para avaliar os benefícios da comunicação rápida ao clínico do diagnóstico de vírus respiratórios, foi analisado a viabilidade econômica de 2 testes, com o tempo de entrega de resultado em 2 horas para teste rápido e 48 horas para Biologia Molecular. As amostras coletadas foram processadas utilizando técnicas convencionais e os testes disponíveis no mercado local. Foram escolhidos dois testes rápidos pelo método de imunocromatografia para quatro parâmetros analíticos: Influenza A, Influenza H1N1, Influenza B e Vírus Sincicial Respiratório (RSV) e em Biologia Molecular um teste de RT-PCR multiplex com 25 patógenos entre vírus e bactérias. O tipo de amostra utilizada foi swab e lavado de nasofaringe. A população escolhida para o estudo foi paciente adulto, em tratamento de câncer, que necessita de uma resposta rápida já que a maioria se encontra com comprometimento do sistema imune por doença ou por tratamento. O estudo foi transversal, realizado entre os anos de 2012 e 2013, para avaliar a viabilidade econômica da introdução de testes de diagnóstico da infecção respiratória aguda de etiologia viral a partir de amostras de nasofaringe em pacientes com câncer atendidos no Centro de Atendimento de Oncologia Intercorrência (CAIO), do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), hospital público que atende exclusivamente Sistema Único de Saúde (SUS) e Hospital A.C. Camargo, que atende tanto a pacientes do SUS como da rede privada. O estudo incluiu 152 pacientes em tratamento para qualquer tipo de câncer, predominantemente do sexo feminino (81 mulheres e 70 homens) com idades entre 18-86 anos. Para participar do estudo o paciente era consultado e o critério para escolha do paciente foi ser portador de câncer, com história de febre (ainda que referida) acompanhada de tosse ou dor de garganta, tosse e sintomas respiratórios agudos, atendidos por protocolo padronizado que inclui avaliação na admissão, seguimento e manejo antimicrobiano. Para a avaliação econômica os pacientes foram classificados de acordo com o estado geral de saúde, se apresentavam bom estado de estado de saúde poderiam receber alta e faziam uso da

medicação em casa evitando 5 dias de internação se recebessem algum resultado para Influenza ou RSV, no entanto os pacientes que apresentavam outro vírus, resultado negativo ou o estado geral era ruim permaneciam internados por 7 dias em observação e cuidados com medicação adequada. Foram realizadas análises econômicas em dois âmbitos: o sistema de saúde público e o privado considerando o fator diminuição de dias de internação. A análise de Custo-benefício foi eficiente no Sistema privado mas inadequada para o SUS assim como, qualquer outra medida monetária já que os valores de reembolso do SUS estão defasados do custo de qualquer internação. A análise de Custo-efetividade que olha para outros fatores além do monetário foi efetiva nos dois sistemas que enfrentam falta de leitos além da condição de saúde do paciente de evitar a ingestão desnecessária de antibióticos, evitar os gastos do acompanhante, perda de dias de trabalho e estudo. Não houve correspondência de resultados dos testes rápidos com o multiplex de Biologia Molecular.

Descritores: coronavirus; epidemiologia; doenças respiratórias; reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa; infecções respiratórias; viroses; testes diagnósticos de rotina; análise custo-benefício; custo-efetividade.

SUMMARY

Furlan TM. *Feasibility study to introduce the routine diagnostic tests for acute respiratory infection* [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo; 2016.

To evaluate the benefits of the rapid communication of the respiratory viruses' diagnosis to the doctor, the economic feasibility of two tests was analyzed, with the result delivery time within 2-hours for the rapid test and 48 hours for Molecular Biology. The samples were processed using conventional techniques and the available tests in the local market. Two rapid tests were selected by the immunochromatography method for four analytical parameters: Influenza A, Influenza A H1N1, Influenza B, and Respiratory Syncytial Virus (RSV) and in Molecular Biology a multiplex RT-PCR assay with 25 pathogens between viruses and bacteria. The type of sample used was swab and nasopharyngeal wash. The population chosen for the study was of adult patients undergoing cancer treatment, which requires a rapid response since most have a compromised immune system due to the disease or treatment. The study, conducted between 2012 and 2013, was cross-sectional to evaluate the economic feasibility of introducing diagnostic tests for acute respiratory infection of viral etiology from nasopharyngeal samples of patients with cancer attended at the Oncology Intercurrence Care Center (CAIO), at the Cancer Institute of the São Paulo State (ICESP), at public hospital that attends exclusively the Unified Health System (SUS) and at AC Camargo hospital, which attends SUS patients as well as the private health system. The study included 152 patients undergoing treatment for any type of cancer, predominantly female (81 women and 70 men) between 18 and 86 years. To participate in the study, the patients were consulted and the criteria for choosing a patient was to be a cancer patient with a history of fever (even if referred) accompanied by cough or sore throat, coughing and acute respiratory symptoms, attended by standardized protocol that includes an evaluation at the admission, tracking and antimicrobial management. For the economic evaluation, patients were classified according to the general health condition. If they were in a good health condition, they could receive medical discharge and make use of the medication at home avoiding five days of hospitalization when

receiving a result for influenza or RSV. However, the patients with other viruses, negative results or with bad general condition remained hospitalized for seven days under observation and care with proper medication. Economic analyzes were carried out in two areas: the public health system and private health system considering the factor decreased length of hospital stay. The cost-benefit analysis was efficient in the private system but inadequate for the NHS as well as any other monetary measure since the SUS reimbursement values are too low when compared to the cost of any other hospital. The cost-effectiveness analysis that looks at other factors besides money was effective in both systems that were facing lack of beds in addition to the health condition of the patient to avoid unnecessary intake of antibiotics, avoid the costs of the accompanying person, loss of working and study days. There were no results correspondences of the rapid tests with the Molecular Biology multiplex.

Descriptors: coronavirus; epidemiology; respiratory tract diseases; reverse transcriptase polymerase chain reaction; respiratory tract infections; virus diseases; diagnostic tests, routine; cost-benefit analysis; cost-effectiveness.

1. INTRODUÇÃO

Doença respiratória viral é a principal causa de atendimento médico em todo o mundo exercendo um grande impacto econômico no sistema de saúde (M.S. 2010). Na participação das principais causa de mortes por ocorrências no ano de 2013, por capítulo CID -10, doenças do aparelho respiratório foram responsáveis por 11,4% no Brasil e 12,5% na Região Sudeste.

Tanto em países desenvolvidos, como em países em desenvolvimento, as doenças respiratórias contribuem para elevada proporção da morbidade e mortalidade na infância e em especial em pacientes com alguma comorbidade, no caso deste estudo pacientes imunocomprometidos.

A maioria das pessoas, quando infectadas por vírus respiratórios, mais especificamente o Influenza, apresentam sintomas de gripe autolimitada, sem complicações agudas respiratórias ou são assintomáticos. Porém em pessoas idosas ou em pessoas muito jovens e também nas pessoas com condições médicas subjacentes (incluindo pulmonar e doença cardíaca, diabetes e imunossupressão), a doença pode trazer complicações devido a infecções, incluindo hospitalização e morte.

O tratamento precoce com medicamentos antivirais podem reduzir a gravidade e duração dos sintomas, internações e complicações (otite média, bronquite, pneumonia), e pode reduzir o uso de serviços ambulatoriais e antibióticos, extensão e quantidade da excreção viral, e, possivelmente, mortalidade em determinados populações. A vacinação é o melhor método para prevenir a gripe, mas também antivirais podem ser usados como meios primários ou secundários de prevenção da transmissão da gripe em certas configurações segundo a IDSA.

Apesar das campanhas de vacinação contra a gripe e a boa adesão dos pacientes imunocomprometidos, drogas imunossupressoras utilizadas no decorrer do tratamento alteraram vários mecanismos imunológicos, e os pacientes podem ter uma resposta comprometida à vacina (Crespo 2011).

A importância do aprimoramento e disponibilidade de novas técnicas podem contribuir para o clínico no desfecho do tratamento de um paciente bem como fornecer subsídios para estudos epidemiológicos que favoreçam a escolha e distribuição de vacinas, locando recursos onde se fazem necessários.

O diagnóstico laboratorial pode contribuir para rápidas intervenções nesses pacientes que apresentam comorbidades, buscando diminuir o tempo para início de uma intervenção, que pode ser um grande fator de risco, e colaborando para elucidar clinicamente um quadro que é muitas vezes inespecífico (Perosa 2013).

Recentemente, com o desenvolvimento de técnicas de Biologia Molecular, foi possível a identificação de agentes que não eram possíveis pelas técnicas de Imunofluorescência.

A expressão clínica do agente pode ser variável, desde formas assintomáticas, como também, resfriado, síndrome gripal e pneumonia.

Entre os agentes virais o que mais se destaca é o Influenza, coronavírus, bocavírus, parainfluenzavírus, vírus sincicial respiratório, adenovírus, metapneumovírus e outros ainda serão descritos (Sakthivel, 2012).

As bactérias mais encontradas são *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B e *Mycoplasma pneumoniae* (Galindo-Fraga, 2014).

O sucesso de um ensaio laboratorial depende de vários fatores o inicial é a fase pré analítica, a escolha do tipo de coleta, transporte e estocagem.

Existem várias técnicas para a coleta de secreções para o isolamento do vírus: aspirado nasofaríngeo, secreções nasais, cotonetes nasofaringe, lavado de nasofaringe, curetagem e nasofaríngeas escovado. No entanto, algumas destas técnicas de utilização de materiais de custo elevado e pode ter um rendimento baixo (Hein 2003).

A amostra mais comumente utilizado em pacientes com infecção respiratória aguda são as secreções nasofaríngeas (Frayha, 1989), lavado ou coleta com swab.

Alguns laboratórios clínicos associam a coleta de swab de nasofaringe a orofaringe esperando melhor desempenho na carga viral desses dois swabs juntos seguindo a orientação da Norma técnica da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

Em relação ao tempo de coleta da amostra, o indicado é até 5 dias após o aparecimento dos sintomas, para obter alta sensibilidade para mais expressão de vírus.

Outra questão de grande importância é quando e onde os pacientes deveriam fazer o teste? Qual teste é referido e em que situações?

Os testes de laboratório não estão sempre disponíveis e é importante conhecer as limitações de tempo de entrega do resultado, a sensibilidade e especificidade de cada método, bem como o custo e eficácia desta relação.

Para responder a algumas dessas perguntas elaboramos um estudo com pacientes adultos, atendidos na sala de emergência ou ambulatórios especializados em pacientes em tratamento de câncer, com sintomas de infecções respiratórias agudas, que apresentavam comorbidade de imunocomprometidos ou imunodeprimidos pela etiologia da doença.

Visando avaliar a eficácia de testes rápidos para diagnóstico de IRA por imunocromatografia para infecções presentes no mercado: Influenza A e Influenza A H1N1, influenza B, RSV em comparação ao diagnóstico por biologia molecular e o custo efetivo dessas metodologias.

Além disso, o uso desses 4 parâmetros de testes diagnósticos na rotina de um hospital para avaliar a análise de custo-benefício e custo-efetividade, conduz a uma relação custo-benefício da introdução destas metodologias na assistência ao paciente, em contraste com o tratamento que é realizado hoje sem esses testes, finalizando com uma análise de custo-efetividade em que mediremos o impacto financeiro de dias de internação evitados e de qualidade de vida de evitar o uso de antibióticos.

Este é um estudo transversal para avaliação de infecção respiratória aguda (IRA) de etiologia viral a partir de amostras de nasofaringe em pacientes com câncer atendidos no Centro de Atendimento de intercorrência em Oncologia (CAIO) no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e do Hospital A.C. Camargo que atende tanto pacientes do sistema público (SUS) como saúde suplementar e pacientes particulares.

1.1 A gripe no mundo e no Brasil em 2012-2013

A temporada 2012-13 da gripe foi caracterizada como uma estação moderadamente grave, com base em dados de vigilância de influenza CDC. Durante esta temporada, as taxas de hospitalizações associadas a influenza foram 42,0 por 100.000 pessoas, em comparação com 7,7-23,4 por 100.000 durante as três temporadas anteriores . Entre as pessoas com idade ≥ 65 anos, as taxas de hospitalização foram de três a sete vezes maior do que as taxas observadas para este grupo etário durante as três temporadas anteriores (CDC 2013).

A eficácia da vacina da gripe para a estação 2012-13 foi estimada em 51% (IC = 45% -57%) (CDC ACIP, 2013), que é semelhante às estimativas de estações recentes nos Estados Unidos. O uso de vacinas de maior eficácia em pessoas idosas, junto com

esforços contínuos para aumentar as taxas de vacinação, melhorando a capacidade dos programas de imunização para proteger esta população vulnerável poderá mudar o quadro atual porque a maioria das internações é > 90% das mortes de gripe ocorrem em pessoas idosas (CDC, 2010) cooperando para diminuir o número de doenças e hospitalizações.

Conforme o Boletim Informativo do Ministério da Saúde, até a SE 51/2013, foram registrados no Sinan - Sistema de Informação de Agravos de Notificação online um total de 36.023 casos de SRAG – Síndrome Respiratória Aguda Grave que foram hospitalizados, destes 12% (n= 4.317) evoluíram para óbito. Do total de casos, os vírus influenza foram responsáveis por 16,5% (5.930), sendo que, destes, 62,9% (n= 3.733) foram pelos vírus A (H1N1) pdm 09. As maiores proporções de casos de SRAG hospitalizados encontravam-se em residentes nas regiões Sudeste e Sul do país. Do total de óbitos por SRAG hospitalizados, a influenza foi responsável por 22,1% (n= 955); destes, 80,3% (768) foram pelo vírus A (H1N1)pdm 09; 8,9% representados pelo vírus influenza B e 6,5% pelo vírus influenza A (H3N2). Dentre os casos confirmados de SRAG hospitalizados para o vírus Influenza A (H1N1)pdm 09 (3.733), 70,9% pertencem à região Sudeste, tendo havido aumento da atividade viral a partir da SE 12 e pico na SE 23/13.

No Estado de São Paulo, de acordo com o Sinan Web/SVS/MS até a SE 47/2013, contabilizam-se:

- Nº Notificações de SRAG hospitalizados = 14.234 casos;
- Nº óbitos por SRAG = 1.776 óbitos.
- Nº casos confirmados por influenza= 2.758 casos;
- Nº óbitos por influenza = 477 óbitos;
- Nº casos confirmados por influenza A (H1N1)pdm09 = 1.975 casos;
- Nº óbitos por influenza A (H1N1)pdm09 = 407 óbitos.

Em relação aos casos de SRAG por influenza A (H1N1)pdm09:

- estão distribuídos em 245 (38%) municípios, sendo que 878 (44%) casos e 158 (39%) óbitos ocorreram na Grande São Paulo.
- a faixa etária com maior proporção de acometidos foi de 45-59 anos, sendo a mediana de 53 anos.
- dentre todos os óbitos, 286 (70%) apresentavam pelo menos uma comorbidade.

Entre os casos confirmados que evoluíram para cura 1.279 (85%) foram tratados com antiviral.

Em relação a dados quanto à situação vacinal, 288 (71%) óbitos possuíam informação, sendo 259 (90%) não vacinados, 29 (10%) vacinados.

1.2 Panorama da saúde no Brasil

A constituição de 1988 estabeleceu que todo cidadão brasileiro tem direito ao acesso à saúde, o que definiu as prioridades das políticas públicas nessa área, entre a universalidade da cobertura e o Sistema Único de Saúde (SUS).

A responsabilidade de financiamento do SUS foi compartilhada entre os governos da União, dos Estados e dos Municípios. O sucesso da implementação de políticas sociais num sistema federativo impõe a necessidade da explicitação das funções das diferentes esferas de governo e a adoção de mecanismos articuladores e cooperativos entre essas esferas.

Mas a atenção de urgência de média e alta complexidade, destinada aos principais problemas e agravos da saúde da população, que exige na prática clínica a disponibilidade de profissionais especializados e utilização de recursos tecnológicos para o apoio ao diagnóstico e tratamento o SUS tem uma participação insignificante quebrando o princípio da equanimidade de recursos para a população. A maior parte 68% das unidades de urgência de média e alta complexidades são de capital privado a serviço do SUS, e 27% pertencem administração pública direta da saúde o Ministério, as Secretarias Estaduais e Municipais (Saude4.0, 2015).

Em 2010, as despesas diretas anuais com ações e serviços públicos de saúde foram de R\$ 138,5 bilhões, sendo R\$ 62 bilhões os gastos federais, R\$ 37,2 bilhões os gastos estaduais e R\$ 39,2 bilhões os gastos municipais. Esses recursos equivalem a 3,67% do PIB do ano de 2010 e R\$ 725,92 por habitante. Este foi o último dado disponível conforme consulta 20/07/2015, portanto desde 2010 não temos o conhecimento da porcentagem do PIB que é direcionada a saúde, um dado importante comparativo com outras nações (MS, 2011).

Segundo Associação Nacional de Hospitais Privados (Anahp) a saúde, como dizem os especialistas, não tem preço, mas tem custos. Só em 2013, as despesas totais do Brasil com saúde foram de quase R\$ 450 bilhões, ou 9,2% do PIB.

“Entre as dez maiores economias do mundo, só no Brasil a despesa privada é maior que a pública”, observa o presidente da Associação Nacional de Hospitais Privados (Anahp). Do gasto total do país com a demanda, 44% vieram da saúde pública e 56% do setor privado — este último é composto pelos gastos com saúde suplementar e também consultas, exames, pequenos procedimentos e medicamentos pagos pelo cidadão.

Já a despesa per capita com a saúde é bem maior no setor privado que público: R\$ 2.189 ante R\$ 980. Os números são da Anahp com dados da OMS, da ANS e do IBGE. (Anahp, 2015)

Segundo especialistas, as grandes fragilidades do SUS são, em síntese, a falta de recursos financeiros, humanos, humanos e a má gestão. Quanto à gestão faltam modelos usados pelos hospitais de ponta como a utilização de mecanismo de TI e ferramentas aprimoram a alocação de vagas a reposição de medicamentos e de equipamentos. Essas fragilidades se refletem na grande dificuldade de acesso e na demora do agendamento de exames e tratamentos, consultas com especialistas e realização de cirurgias eletivas. A população sofre com filas intermináveis em hospitais precários e superlotados (Saúde 4.0, 2015).

1.2.1 A gestão do sistema suplementar

O atendimento precário pelo SUS, aliado à elevação do nível de emprego que estava ocorrendo até 2014 e aumento de renda das classes mais baixas, aumentaram significativamente a procura por planos privados de saúde. Em 14 anos, o sistema privado de saúde ganhou mais de 20 milhões de usuários. Beneficiários de plano de saúde que utilizarem o SUS para a realização de procedimentos, principalmente os de alto custo, têm suas despesas ressarcidas ao SUS pelo plano de saúde.

A ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar é uma agência pública que regula relações privadas. O entendimento de que o segmento da saúde suplementar tem impacto na saúde, o que lhe dá relevância pública, fez com que esse sistema de regulamentação fosse criado e legitimado no Brasil. E não somente para avaliar a viabilidade econômica das empresas operadoras, mas também para atuar sobre a assimetria de informações quanto aos serviços oferecidos à população.

A tabela abaixo mostra dados sobre estabelecimentos de saúde por tipo de atendimento e sua cobertura.

Tabela 1 - Estabelecimentos de saúde por tipo de atendimento e sua cobertura – setembro-2014

Tipo de atendimento	Cobertura (*)			
	SUS	Particular	Plano de saúde público	Plano de saúde privado
Ambulatorial	75.153	177.572	10.429	111.102
Para internação	5.902	3.909	551	2.276
Serviços de apoio à diagnose e terapia	23.527	33.250	2.387	17.947
Urgências	9.864	3.759	451	2.040
TOTAIS	114.446	218.490	13.818	133.364

Fonte: CNES/MS – Caderno de Informação da Saúde Suplementar – dezembro/2014

(*) A soma das parcelas não corresponde ao total de estabelecimentos, pois um mesmo estabelecimento pode atender a mais de uma forma de cobertura e constar em duas ou mais colunas.

Gráfico 1 - Composição das despesas totais das operadoras em 2014

Fonte: ANS (2015)

Dados consolidados da saúde complementar de 17/06/2015: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor>

No site da Organização Mundial de Saúde, consta que os gastos privados com saúde no Brasil, totalizaram em 2013 a cifra de US\$ 150,9 bilhões. A saúde suplementar, apesar de atender a um quarto das pessoas assistidas pelo SUS gasta por ano valor semelhante.

Estimou-se em 2014 que 26,3% da população tenha aderido ao sistema suplementar, passando a pagar por planos privados de saúde. Essa crescente demanda demonstra um claro indicador da insatisfação com o atendimento público, apesar da existência de queixas e da insatisfação também em relação ao sistema privado (Saúde 4.0, 2015).

Tabela 2 - Posicionamento dos países em relação ao atendimento da população na área da saúde

País	IDH	Total do PIB % para a saúde	Despesa da saúde pública %	Despesa saúde per capita US\$
África do Sul	0,629	8,5	47,7	689
Alemanha	0,92	11,1	75,9	4.875
Áustria	0,895	10,6	75,6	5.280
Brasil	0,73	8,9	45,7	1.121
Canadá	0,911	11,2	70,4	5.630
China	0,699	5,2	55,9	278
Cuba	0,78	10,0	94,7	606
Espanha	0,885	9,4	73,6	3.027
EUA	0,937	17,9	45,9	8.608
França	0,893	11,6	76,7	4.952
Índia	0,554	3,9	31	59
Itália	0,881	9,5	77,2	3.436
Japão	0,912	9,3	80	3.958
Noruega	0,995	9,1	85,6	8.987
Reino Unido	0,875	9,3	82,7	3.609
Suécia	0,961	9,4	80,9	5.331

Dados obtidos no Guia on line da - Organização Mundial de Saúde – OMS, 2014

(*) Cobertura de atendimento de saúde para a população.

Esse aumento de demanda teve um grande impacto na qualidade do atendimento dos hospitais privados, devido à insuficiência e ineficiência da infraestrutura de atendimentos aos usuários de planos de saúde.

Para suprir essa demanda por serviços de saúde nos sistemas público e privado, seriam necessários investimentos entre R\$ 4,3 bilhões e R\$ 7,3 bilhões até 2016, em 13 mil novos leitos e em expansão física, com a instalação de mais salas cirúrgicas, investimentos em informática e aumento de serviços, segundo a Associação Nacional de Hospitais Privados – ANAHP TCU(2014).

Tabela 3 – Posicionamento dos países em relação ao atendimento da população na área da saúde pelo governo

País	Despesa saúde per capita US\$	Despesa da saúde pública %	Despesa saúde pública per capita US\$
Noruega	8.987	85,6	7.693
Suécia	5.331	80,9	4.313
Áustria	5.280	75,6	3.991
Canadá	5.630	70,4	3.963
EUA	8.608	45,9	3.951
França	4.952	76,7	3.798
Alemanha	4.875	75,9	3.700
Japão	3.958	80	3.166
Reino Unido	3.609	82,7	2.985
Itália	3.436	77,2	2.652
Espanha	3.027	73,6	2.228
Cuba	606	94,7	574
Brasil	1.121	45,7	512(*)
África do Sul	689	47,7	328
China	278	55,9	155
Índia	59	31	18

Dados obtidos no Guia on line da - Organização Mundial de Saúde – OMS, 2014

(*) Segundo os dados da Saúde 4.0, os gastos com a saúde suplementar da população em 2014, foram 26,3% do total gasto com a população, embora em valores esse montante equivale a praticamente a metade do valor total de gastos com a população.

Portanto o valor relatado pela OMS deveria sofrer uma modificação quando colocamos apenas o valor gasto pelo governo, mas essa questão não podemos concluir por falta de dados (Saude4.0, 2015). De acordo com os dados do Ministério da Saúde do

ano de 2010 o governo gastou R\$ 725,92 por habitante. Este foi o ultimo dado disponível conforme consulta 20/07/2015.

1.3 Análise Econômica

A análise econômica tem como base a disciplina de Economia da Saúde, que analisa os aspectos econômicos da saúde com os cuidados ao paciente, com o foco nos custos financeiros e as consequências das intervenções de novas tecnologias, associando técnicas, métodos e teorias da Medicina e da Economia. Por isso deve ser considerada uma especialidade multidisciplinar (M.S. Diretrizes de ATS 2009).

Com a disponibilidade de novas tecnologias, através de novos procedimentos e novas técnicas de tratamento existe o risco da incorporação por profissionais antes que se comprovem sua segurança, eficácia e efetividade. Outro agravante é a dificuldade de substituição das antigas pelas novas tecnologias em situações cumulativas desnecessárias e muitas vezes a clareza da escolha, por exemplo, entre uma antiga e outra nova, qual será a mais indicada, falta orientação aos profissionais.

O processo de decisão para guiar a escolha de qual intervenção pode oferecer mais benefícios para determinada população, pode ser inadequado por pressões sofridas das indústrias fabricantes de insumos, dificuldade dos profissionais de aceitar o novo, entre outras questões.

A avaliação econômica surge como uma alternativa, além dos custos analisados, à necessidade de manter o nível de excelência e principalmente de equidade no atendimento à população como um todo, sem perder a principal característica de análise econômica de custo do novo gasto com a incorporação dessa metodologia.

Um dos instrumentos utilizados são as técnicas analíticas formais para comparar propostas alternativas de ação, tanto em termos de custos, como de consequências positivas e negativas (Drummond et al 1997^a). A análise do recurso aplicado pondera o valor frente ao recurso e depende além do custo de uma síntese de informações de concisos dados epidemiológicos, pesquisa clinica e analise econômica de custos (Drummond, 1991).

A avaliação econômica, na maioria dos casos, implica na aplicação de recursos para um em detrimento de outro, porem a analise vai além quando se observa o custo real de uma atividade exemplificando a internação hospitalar. Não implica apenas no recurso

mas todos os outros serviços envolvidos, como tempo, transporte e outros bens relacionados com a saúde. (Gold, 1996)

Por esse motivo uma alocação eficiente de recursos é aquela em que os custos da intervenção são minimizados, isto é, em que se obtém o maior valor de recursos empregados. (Palmer, Raftery, 1999)

Apesar de diversas abordagens a análise econômica de tecnologias em saúde apresentam duas características centrais:

1- Custos e consequências de insumos e produtos nas inovações tecnológicas ou intervenções em saúde.

2- Comparar estratégias tecnológicas para uma condição clínica com uma ou mais alternativas existentes e disponíveis para condições de saúde diversas.

As principais diferenças na são:

- a) o tipo de consequências consideradas,
- b) nas implicações dos métodos desta avaliação,
- c) no alcance da análise.

A escolha entre os possíveis tipos de abordagem dependem do propósito e da disponibilidade de dados e de recursos.

Enquanto o recurso é valorado em Reais/Dólares as consequências podem ser medidas em outras quatro análises: custo-benefício, custo-minimização, custo-efetividade e custo-utilidade (M.S. Diretrizes de ATS 2009). Para as análises de uma única intervenção é possível uma análise de custo e consequência sem realizar comparações e outras medidas.

A Análise de Custo-benefício é uma técnica para analisar a relação dos custos líquidos com a intervenção de cuidados à saúde com os benefícios da intervenção da saúde expressos em unidades monetárias. Os benefícios da intervenção podem ser inclusive a opção pelo não tratamento, sempre visando a resultados melhorados de saúde, conforme comparado aos resultados da alternativa em uso.

Os resultados melhorados de saúde são avaliados em unidades monetárias e pela possibilidade de pagar. O custo líquido é do tratamento e de seu acompanhamento (por medicamento, médicos, internação, cuidados domésticos, custo do paciente e da família, custo da perda de produtividade e outros tipos de perdas mensuráveis) menos o custo do tratamento e quando necessário o acompanhamento (M.S. Diretrizes de ATS 2009) (Ferraz, 2008).

O benefício líquido é o critério básico de decisão nesta análise. Se o benefício for positivo a regra pode ser aceita para fundamentar a intervenção.

A maioria das análises de custo-benefício necessita de suposições significativas para validar o modelo e apresentar resultados robustos de sensibilidade que justifiquem o resultado e aceitação da intervenção.

A Análise de Custo-minimização compara terapias alternativas que possuam custos diferentes mas o mesmo resultado de saúde, a efetividade e segurança da intervenção ou medicamento deve apresentar resultados idênticos diferenciando apenas no preço. Mais indicada em análise farmacoeconômica para agentes farmacológicos, exceto as drogas genéricas, estimando que as novas drogas possuam efeitos colaterais levemente distintos, um pequeno diferencial na eficácia, mas os resultados na saúde tem que ser os mesmos, fazendo com a comparação restrinja ao custo do medicamento e o sistema possa obter o que possua o valor mais baixo (M.S. Diretrizes de ATS 2009) (Ferraz, 2008). Conforme Briggs e O'Brien (2001) as limitações da Análise de Custo minimização enfatizam a consideração na avaliação econômica de produtos farmacêuticos, pareando ensaios clínicos, que podem não ser forte o suficiente para medir diferenças clínicas ou de custos.

A Análise de custo-efetividade é um método que compara duas ou mais metodologias e avalia custos versus unidades não monetárias de resultados como anos de vida ganhos, número de vidas salvas, dias ganhos livre de sintomas, casos prevenidos e outras medições para justificar a meta obtida com um gasto.

A razão custo-efetividade pode ser obtida na comparação de duas metodologias alternativas sua diferença em custo (custo marginal) é comparada a sua diferença em resultado (efeito marginal) pela divisão do primeiro pelo segundo obtendo assim a razão custo-efetividade marginal. Se houver mais alternativas pode ser obter o resultado pareando a base sistemática, usando as suas razões de custo-efetividade (M.S. Diretrizes de ATS 2009) (Ferraz, 2008).

Para se obter um resultado efetivo que mostre eficácia da intervenção na prática os parâmetros de medida em resultados em saúde devem ser muito bem elaborados e estudados, fundados em literatura e confiáveis. Por exemplo, a medição de uma droga que diminua a pressão arterial em mmHg pode ser um resultado, mas caso a droga traga efeitos colaterais mais graves que a outra em curso, o resultado final em ganhos em saúde pode ser comprometido. Portanto há de ser ter sólidos conhecimentos em clínica,

epidemiologia e estatística para se efetuar uma análise dessas e obter bons resultados efetivos.

A análise de custo-efetividade pode ser realizada por diferentes perspectivas, tomando como base a necessidade dos tomadores de decisão. A mais abrangente delas é a perspectiva social em que todos os custos a saúde são incluídos independente da incidência. Quando falamos em todos os custos iremos incluir mesmo os não relacionados diretamente com os cuidados da saúde como educação, justiça, produtividade (dias de trabalho perdidos/ganhos) os custos do paciente e seus familiares (viagem, cuidado de crianças , modificações do ambiente domestico, tempo de cuidadores). E apenas nas perspectivas mais restritas onde fica o sistema de cuidados à saúde iremos focar apenas no reembolso do plano de saúde, o custo para o paciente particular e no gasto do sistema publico. A análise de custo efetividade procura determinar os custos e resultados verdadeiros no mundo real fora do mundo artificial dos ensaios clínicos e sim na pratica do dia-a-dia do paciente e seus problemas, resultados e consequências da intervenção bem visualizada no mundo real. Nos ensaios clínicos se obtém o custo-eficácia para representar os resultados obtidos no ensaio.

Na saúde pública, o custo-efetividade compara os custos e eficácia de duas ou mais intervenções de saúde - com eficácia medida nas mesmas unidades. Ao comparar intervenções, a relação custo-efetividade incremental (ICER) - ou seja, a diferença de custos dividida pela diferença de efeitos para a saúde - é muitas vezes utilizado para exprimir o resultado.

Entre as técnicas de avaliação econômica na saúde e farmacoeconomia a análise de custo efetividade é a mais utilizada e recomendada e a literatura possui diversos exemplos (M.S. Diretrizes de ATS 2009) (Ferraz, 2008).

A Análise de custo-utilidade é uma técnica que utiliza a comparação de duas ou mais escolhas alternativas, seus custos e resultados, em que os resultados são medidos em unidades de utilidade ou preferencia, como por exemplo, ano de vida ajustado a qualidade (Qaly) (M.S. Diretrizes de ATS 2009) (Ferraz, 2008).

Com o envelhecimento da população, a complexidade dos sistemas e incorporações de novas tecnologias, as despesas se tornam crescentes e a Economia da Saúde também vai se aperfeiçoando em desenvolvimento de técnicas de aplicação que permitam o uso racional e eficiente dos escassos e limitados recursos disponíveis para a população.

A maioria dos países preocupados com saúde tem assistindo um crescente aumento dos custos em cuidados com a saúde tanto em termos absolutos como em relativos independente do sistema adotado de custeio público ou privado.

Outro ponto em comum entre as nações em relação ao fator econômico é que os recursos da sociedade são em todos os lugares são finitos frente à demanda crescente da sociedade. Já na saúde existe o contínuo crescimento devido ao grau de inovação que caracteriza a ciência ávida por inovação, descobertas, aperfeiçoamentos e paixão por inovação.

1.4 Diagnóstico para vírus respiratório

Inicialmente os vírus eram detectados por isolamento viral – cultura celular e até hoje são realizados experimentos usando essa técnica em pesquisa.

Estudar um vírus isolado em cultura é uma boa pratica para laboratórios de pesquisa mas para diagnóstico clínico essa pratica torna se inviável no dia a dia de um laboratório de análises clínicas por vários fatores como tempo de resultado, recursos financeiros para a cultura, adequação de coleta, transporte e armazenagem para obter a cultura de vírus.

Há 3 décadas foi disponibilizado a detecção de antígeno viral por Imuno Fluorescência direta com anticorpos fluorescentes em lâminas, ainda hoje bastante utilizado. Essa técnica requer profissional qualificado, treinado e microscópio de Imuno Fluorescência- IF, fatores que dificultam o rápido retorno do resultado ao clínico.

Com o lançamento no mercado diagnóstico de um kit para detectar antígenos de vírus influenza A e B, vírus sincicial respiratório (RSV), vírus parainfluenza 1 a 3, e adenovírus facilitou a introdução da IF direta na rotina de alguns laboratórios clínicos ou sentinela. De acordo com o estudo realizado por Barenfanger J (2000), a especificidade da IF para todos os vírus foi de 100% enquanto as sensibilidades de vírus influenza A e RSV foram de 90 e 98%, respectivamente, mas as sensibilidades para influenza B vírus e adenovírus eram inaceitáveis (14,3 e 0%, respectivamente). Mas pelo fato de a maioria das infecções serem causadas por esses 7 vírus presentes no kit, quase 85% nos isolados de amostras clínicas, os testes são aceitáveis como teste de rastreio com o resultado positivo disponível em poucas horas.

Mais tarde, surgiram os testes rápidos para detectar antígeno viral simplifica o diagnóstico. Os testes são de fácil manuseio podem ser realizados por profissionais de

saúde treinados como médicos, enfermeiros, fisioterapeutas independente da formação laboratorial pela simplicidade da técnica.

Porém vem a pergunta: qual é a acurácia do teste rápido?

Em 2013 (Jacobus and Raja, 2013) fizeram um levantamento da literatura para avaliar a sensibilidade e especificidade desses testes em diversos estudos (286 estudos), e selecionaram 119 artigos (que avaliaram um total de 159 testes de diagnóstico rápido da gripe) que foram incluídos na revisão final. Os restantes 167 foram excluídos por um ou mais dos seguintes motivos como: estudo caso-controle; a utilização de um critério padrão inadequado; viés de verificação parcial; ou a falta de dados original, entre outros.

A Sensibilidade variou de 4,4% a 100% e especificidade de 50,5% para 100%. Esta heterogeneidade significativa foi justificada pelos autores por causa de fatores como variedade em etária da população, tipo de vírus, estudo confirmatório, a marca de teste e qualidade metodológica. Quando analisados os subgrupos notou se que a sensibilidade é maior em crianças do que nos adultos (66,6% versus 53,9%), mas a especificidade foi similar tanto para adultos quanto para crianças. A sensibilidade para influenza A foi maior do que para influenza B (64,6% versus 52,2%). O tipo de amostra (lavado nasofaríngeo, swab nasofaríngeo, swab de orofaringe) não afetou a precisão do teste.

Os kits de teste de detecção rápida são usados com mais frequência para detectar vírus influenza A ou B para estabelecer o diagnóstico da gripe rapidamente e iniciar a terapêutica apropriada (Kuroiwa, Y 2004).

Para avaliar o desempenho do teste rápido em relação ao ensaio de RT-PCR (Ghebremedhin B 2009) realizaram um estudo para avaliar o desempenho de um teste de Influenza A & B. Foram analisadas 473 amostras de secreção respiratória no teste de influenza A e B e os resultados foram comparados com os de um ensaio de RT-PCR. Das 473 amostras, 461 eram provenientes de pacientes pediátricos com idades entre 7 semanas a 6,5 anos ou com sintomas de gripe ou internados em unidade de terapia intensiva, e 12 amostras provenientes de adultos.

O resultado obtido utilizando o teste rápido de diagnóstico de vírus Influenza A & B foi de 15 amostras positivas sendo 9 das 473 amostras para o vírus influenza A e 6 das 473 para o vírus da influenza B. Já no teste de RT-PCR, os resultados ficaram assim: 23 pacientes com resultados positivo para o vírus influenza, sendo: 13 para 473 para o vírus influenza A e 10 para 473 para o vírus influenza B.

A sensibilidade e especificidade da influenza A&B teste rápido foram de 65 e 100% em comparação com o ensaio de RT-PCR. Sete diferentes cepas de influenza A subtipos H1N1 e H3N2 e o H5N1 aviária foram detectados corretamente pelo teste Influenza A & B. Não foi observada nenhuma reatividade cruzada com uma variedade de agentes patogénicos virais de bactérias, fungos e outros.

Eles concluíram que o teste de influenza A& B é confiável para resultados positivos devido à sua elevada especificidade. No entanto, os resultados negativos deste teste precisam ser confirmados por um ensaio mais sensível, devido à baixa sensibilidade observada com amostras de diagnóstico.

No início da década de 90 houve o “boom” da detecção molecular por PCR que aumentou a sensibilidade da detecção de vírus respiratórios. Mas foi a partir do ano 2000 com a descrição de oito novos vírus respiratórios, incluindo a SARS coronavírus em 2003 e de origem suína influenza A / H1N1 em 2009 na população humana que instigou os laboratórios de virologia a desenvolver testes de identificação desses vírus (Mahony JB 2011).

Com a técnica de teste NAT – Amplificação de Ácidos Nucleicos para vírus respiratórios, que foram introduzidas pela primeira vez há duas décadas e hoje são utilizados para a detecção de ambos os vírus convencionais e emergentes houve um grande avanço para o diagnóstico clínico. Estes testes são mais sensíveis do que outros de diagnóstico, incluindo o isolamento do vírus em cultura de células, a detecção de antígeno pelo anticorpo fluorescente (DFA) direta e o teste rápido imunoenzimático (EIA). Além disso, tendem a ter seu uso em laboratórios de virologia em todo o mundo. NATs não só proporcionam a detecção rápida, precisa e sensível de vírus respiratórios em amostras clínicas, mas também aumentaram a nossa compreensão da epidemiologia de ambos os novos vírus emergentes, tais como o vírus da pandemia de gripe H1N1 de 2009, e os vírus convencionais, tais como os vírus do resfriado comum, como rinovírus e coronavírus (Mahony JB 2011).

Mas recentemente surgiu o RT –PCR (Real Time – Reação de Cadeia em Polimerase) que facilita o diagnóstico por automação e depois o multiplex que detecta mais de um vírus por vez. O PCR em multiplex vem se especializando nas empresas que produzem kits comerciais e estão disponíveis em diversos laboratórios clínicos. Estes ensaios estão multiplexados com ensaios de detecção e subtipagem primárias, especialmente no caso do vírus da gripe. Estes futuros ensaios de resistência,

em conjunto com ensaios de carga viral, permitirão que os laboratórios clínicos forneçam aos médicos informações novas e importantes para o tratamento de infecções por vírus respiratórios. Testes multiplex tendem a ser menos sensíveis do que os PCR específicos para cada vírus porém aceitáveis para uso clínico.

O diagnóstico molecular por multiplex em painel comercializado em kits é o método mais utilizado na maioria dos países latino-americanos para o diagnóstico vírus respiratório devido ao seu baixo custo, a sua capacidade de processar um elevado número de amostras simultaneamente e a determinação rápida de resultados para os vírus mais frequentes e com resultado disponível ao clínico em poucas horas (Marcone, DN). Contudo, o advento de métodos moleculares e incorporação em procedimentos de rotina vai aumentar significativamente o rendimento do diagnóstico destas infecções.

As infecções respiratórias agudas, que são comumente causadas por vírus, são uma importante causa de morbidade e mortalidade em crianças. Na Argentina assim como no Brasil, os programas nacionais de vigilância para a detecção de vírus respiratórios são normalmente realizados usando imunofluorescência (IF) ensaios, embora seja sabido que os métodos moleculares são mais sensíveis.

Utilizando dispositivo de PCR em multiplex automatizado (Marcone, DN), o Painel de vírus Respiratórios (Film Array-RP), poderá detectar 17 vírus e 3 agentes patogênicos bacterianos em um sistema fechado, com pouco tempo de mão de obra especializada e tempo de instrumentação. Num total de 315 amostras respiratórias de crianças menores de 6 anos de idade que sofrem de infecções respiratórias agudas, foram estudados por IF para 8 vírus respiratórios e por RT-PCR para rinovírus. Posteriormente, estas amostras foram testadas pelo FilmArray-RP. A frequência de positividade obtidos para os nove vírus testados foi de 75% por RT-PCR e 92% pelo FilmArray-RP. A técnica de RP-FilmArray permitiu um diagnóstico positivo mais elevado (97%) e detectados outros vírus, tais como coronavírus NL63, 229E, OC43, HKU1 (10%) e bocavírus (18%). Além disso, este método identificou vários coinfeções (39%) com 2, 3, 4 e 5 vírus diferentes.

O próximo passo é o aperfeiçoamento das técnicas diagnósticas e se entre os vírus detectados em coinfeções qual deles é o que está expressando e causando a infecção. Deverão surgir testes de excreção de genoma com marcadores de replicação para entender melhor essas coinfeções.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

O objetivo geral desse projeto é avaliar a eficácia de testes rápidos para diagnóstico de IRA por imunocromatografia para os parâmetros presentes no mercado: Influenza A e A (H1N1), Influenza B, RSV comparados a Biologia molecular e a eficácia de teste Multiplex pela técnica de Biologia Molecular.

2.2. Específicos

Os objetivos específicos são:

1. Relação de custo-benefício com a introdução dessas metodologias na rotina do serviço de saúde.
2. Relação de custo-efetividade associando a diminuição de dias de internação e prescrição de antibióticos.
3. Avaliar a escolha do material da amostra, se lavado ou swabs associados podem trazer melhores resultados no material testado.
4. Avaliar economicamente a relação entre o uso do diagnóstico no SUS e Saúde Suplementar nas modalidades de internação, enfermaria, apartamento, isolamento e UTI.
5. Correlação de teste rápido com teste multiplex de Biologia molecular.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo:

Foi realizado um estudo transversal, observacional a partir de amostras de lavado e swab de nasofaringe em pacientes adultos portadores de câncer, febre e IRA atendidos em unidades hospitalares, a saber: CAIO (Centro de Atendimento de Intercorrências Oncológicas), atendimento de urgência do ICESP, e em unidades de internação e UTIs do Hospital A. C. Camargo, em São Paulo.

3.2 Local de estudo e Características

O ICESP é um moderno hospital de referência da região de São Paulo para tratamento do câncer que atende 100% de pacientes SUS. Possui atendimento como hospital-dia e em nível ambulatorial, consultórios, setor de quimioterapia, UTI, isolamento, pronto socorro e toda estrutura de um grande hospital. Possui laboratório de análises clínicas apenas para urgências e todos os exames de análises clínicas do ICESP são realizados no Complexo do Hospital das Clínicas com um prazo estabelecido de 2 horas entre a entrega do material e o resultado.

O tamanho estimado da amostra no projeto original foi de inclusão de 125 pacientes. Porém as maiores intercorrências de pacientes no CAIO se davam por dor e efeitos colaterais de tratamentos e eram pequenos os números de pacientes com gripe que procuravam o setor, em 20 meses conseguimos contar com apenas 64 pacientes para participar do estudo.

O projeto iniciou-se em maio de 2012 e diante do baixo número de casos incluídos no período do estudo, solicitamos a inclusão do Hospital A. C. Camargo.

O Hospital A. C. Camargo é outro moderno hospital de referência da região de São Paulo para tratamento do câncer. Atende pacientes do SUS, a saúde suplementar e pacientes particulares. Possui atendimento como hospital-dia e em nível ambulatorial, consultórios, setor de quimioterapia, UTI, isolamento, pronto socorro e toda estrutura de um grande hospital. Possui laboratório de análises clínicas e os exames de Imunocromatografia serão realizados no Hospital com um prazo máximo de seis horas entre a entrega do material e o resultado.

3.3 Critérios para Inclusão ou Exclusão dos Sujeitos da Pesquisa

Para participar do estudo o paciente era consultado e o critério para escolha do paciente foi ser portador de câncer, com história de febre (ainda que referida) acompanhada de tosse ou dor de garganta, tosse e sintomas respiratórios agudos, atendidos por protocolo padronizado que inclui avaliação na admissão, seguimento e manejo antimicrobiano.

Os critérios para inclusão de pacientes no projeto foram definidos junto com a equipe de médicos do CAIO e no Hospital A. C. Camargo com os médicos do Hospital coordenada pelo Chefe do setor de Centro Controle de Infecção Hospitalar- CCIH e incluiu pacientes de diversos setores.

Os pacientes eram abordados e convidados a participar do estudo seguindo o projeto original, submetidos a coleta do material respiratório para investigação dos vírus respiratórios somente após aceite e assinatura do TCLE.

Foram excluídos os questionários que não estiverem com 50% dos itens respondidos e os pacientes cujo responsável não aceitaram em participar da pesquisa ou com risco iminente de vida e outras condições que impeçam a coleta de um dos materiais biológicos.

O mesmo paciente poderia participar do estudo mais de uma vez porque estimando-se que cada paciente apresente de 4 a 8 episódios febris durante o tratamento. (Passos, 2007).

A escolha do grupo pacientes com câncer foi porque o cuidado em relação ao tempo da intervenção é por muitas vezes definidor por se tratar de um paciente em geral imunodeprimido por tratamento ou imunossuprimido pelo tipo de doença. O paciente em tratamento recebe orientações em relação aos riscos da imunossupressão e da necessidade procurar atendimento logo nas primeiras horas de algum evento de risco de infecção. O que permite uma avaliação melhor da intervenção rápida do diagnóstico no tratamento com a medicação quando pertinente.

A Sociedade de Infectologia Brasileira segue as orientações da IDSA.

A IDSA recomenda que durante a temporada de Influenza ((definido como períodos em que os vírus influenza estão circulando na comunidade), o diagnóstico de influenza deve ser considerado nos seguintes doentes, independentemente do estatuto de vacinação:

- Imunocompetentes e pessoas imunocomprometidas (adultos e crianças), incluindo profissionais de saúde, com febre e o início agudo de sinais e sintomas respiratórios.
- Pessoas com febre e exacerbação aguda da doença pulmonar crônica subjacente.
- Lactentes e crianças jovens com febre e sem outros sinais ou sintomas.
- Os idosos com sintomas respiratórios novos ou agravamento, incluindo exacerbação da insuficiência cardíaca congestiva ou estado mental alterado, com ou sem febre.
- Pessoas gravemente doentes com febre ou hipotermia.
- Crianças hospitalizadas admitidos sem febre e sintomas respiratórios agudos que posteriormente desenvolvem febre ou doença respiratória febril após a internação.
- Adultos hospitalizados admitidos sem febre e sintomas respiratórios agudos que posteriormente desenvolver doença respiratória febril após a internação.

Durante qualquer época do ano, a gripe deve ser considerada em:

- imunocompetentes e imunocomprometidos
- pessoas com sintomas respiratórios febris agudas que estão associadas epidemiologicamente a um surto de gripe (por exemplo, o pessoal de saúde em, residentes de, ou os visitantes para uma instituição experimentando uma gripe eclosão
- agregado familiar e contatos próximos de pessoas com suspeita de gripe
- viajantes provenientes de países onde os vírus da gripe podem estar circulantes.
- participantes em manifestações de massa internacionais
- passageiros de navios de cruzeiro.
- Quem deve ser testado para suspeita de gripe?

Devem ser testados os pacientes que o resultado irá influenciar a gestão clínica (decisões sobre o início do tratamento antiviral, impacto nos outros testes diagnósticos, decisões de tratamento de antibióticos e práticas de controle de infecção), tendo em consideração a sensibilidade e especificidade do teste utilizado e informações sobre o vírus da gripe locais circulação. (IDSA)

3.4 Definições

As amostras de material biológico dos pacientes do ICESP/A.C.Camargo foram coletadas somente após a assinatura do termo de consentimento (anexo I e anexo II) pelo paciente ou responsável

Caso: foram considerados os pacientes oncológicos com infecção respiratória aguda e febre. Quando o paciente apresentava mais de um episódio de IRA durante o período de estudo, em intervalo superior a 15 dias entre os mesmos, era considerado como um caso novo.

Febre: pelo menos 01 episódio de febre com temperatura axilar igual ou superior a 38,5⁰C (com base em uma medida) ou 38°C (com base em duas medidas com 1 hora de intervalo) em um período de 24 horas.

Infecção respiratória aguda: pelo menos 01 dos critérios abaixo: - febre (temperatura axilar acima de 37.4°C), sem outra causa - surgimento de secreção purulenta ou mudança das características da secreção ou aumento da secreção ou aumento da necessidade de aspiração. - piora da troca gasosa (piora da relação pao₂/fio₂ ou aumento da necessidade de oxigênio ou aumento dos parâmetros ventilatórios).

Critérios laboratoriais: pelo menos 01 dos critérios abaixo:

- Hemocultura positiva, sem outro foco de Infecção
- cultura positiva do líquido pleural
- lavado broncoalveolar maior ou igual a 10⁴ Ufc/ml ou aspirado traqueal com contagem de Colônias maior ou igual a 10⁶ ufc/ml
- exame histopatológico com evidência de Infecção pulmonar
- antígeno urinário ou cultura para legionella spp.
- outros testes laboratoriais positivos para Patógenos respiratórios (sorologia, pesquisa Direta e cultura).

Critérios radiológicos: paciente sem doença de base com 01 ou mais raio x seriados com um dos seguintes achados:

- infiltrado persistente novo ou progressivo
- opacificação
- cavitação

Caso de doença respiratória aguda grave: Indivíduo de qualquer idade com doença respiratória aguda caracterizada por febre superior a 38°C, tosse, dispneia, acompanhada

ou não de dor de garganta ou manifestações gastrointestinais, batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência.

Infecção Bacteriana Invasiva Comprovada: ocorrência de bacteremia (uma ou mais hemocultura positiva para patógenos bacterianos, com exceção para *Staphylococcus coagulase negativo*, que eram necessárias mais duas ou mais hemoculturas.) ou uma cultura positiva de sítios normalmente estéreis.

Infecção Bacteriana Invasiva Suspeita: se na ausência de uma cultura negativa houvesse os seguintes critérios clínicos: achados clínicos ou laboratoriais da síndrome séptica ou paciente hemodinamicamente instável e mal estado geral (Sáez& McCracken, 1993).

Figura 1 - Fluxograma do atendimento do ICESP/A.C.Camargo :

3.5 Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi baseado na estimativa da prevalência dos vírus a serem estudados, obtida através do levantamento de vários estudos.

As prevalências nos estudos considerados encontram-se na tabela abaixo. Foi considerado um nível de significância de 5% e um erro amostral (variação pontual em cima da prevalência) de metade do valor da prevalência ponderada de cada vírus.

Tabela 4 – Prevalência de vírus encontrada na literatura

Vírus/Autor/Ano	Nº de casos	Casos Positivos	Prevalência
Vírus Influenza A e B			
Galindo-Fraga, 2013	793	197	13,5
Delangue, 2014	564	135	23,9
Bellei, 2008	420	58	13,8
Landes, 2013	2247	563	25,0
Radin, 2014	1444	193	14,0
Total / Prev.Ponderada	5468	1146	20,9
Rhinovírus			
Galindo-Fraga, 2013	793	132	16,6
Delangue, 2014	564	44	7,8
Bellei, 2008	420	95	22,6
Landes, 2013	2247	185	8,2
Radin, 2014	1444	232	16,0
Total / Prev.Ponderada	5468	688	12,6
Coronavírus			
Galindo-Fraga, 2013	793	65	8,2
Delangue, 2014	564	28	4,9
Bellei, 2008	420	10	2,4
Radin, 2014	1444	65	5,0
Total / Prev.Ponderada	3221	168	5,2

Tomamos como base a menor prevalência para o cálculo do tamanho da amostra para o estudo. Foi considerado o maior tamanho da amostra encontrado $n = 166$ (suficiente então para todos os vírus estudados), em que foram pesquisados todos em que se baseou o tamanho das amostras, e outros tipos também relatados nos objetivos do estudo.

Equação 1 – Cálculo do número de casos da amostra – Precisão absoluta

$$n = \frac{(1.96)^2(1-p)}{\epsilon^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2(0.976)}{(0.15)^2} = 166$$

Os vírus pesquisados foram os de maior incidência na população: Vírus Influenza tipo A e B, Parainfluenza tipos 1, 2 e 3 (HPIV1, 2 e 3), Adenovírus respiratório, Vírus Respiratório Sincicial Humano (HRSV), , Bocavírus Humano, Rinovírus e Coronavírus humano.

3.6 Amostras de Material Biológico:

A IDSA recomenda que em pessoas imunocompetentes, os espécimes do trato respiratório deve ser obtido o mais próximo possível do início da doença de preferência no prazo de 5 dias. Após 5 dias do início da doença pode resultar em resultados falso-negativos por causa da diminuição da excreção viral substancialmente, especialmente em adultos. Em adultos recomendam para a escolha da amostra o aspirado nasofaríngeo e swabs. Amostras de orofaringe e amostras de escarro podem ter um menor rendimento para a detecção de vírus da gripe humana, mas ainda podem produzir resultados positivos.

Um estudo realizado por Silva (Silva, 2013) comparou a sensibilidade para os métodos de coleta Aspirado Nasofaríngeo- ANF e Swab Nasofaríngeo-SNF para a detecção de vírus respiratórios em crianças com câncer e obteve (84,4% e 75,0%) respectivamente. Já para a secreção orofaríngea a sensibilidade foi baixa (23,8%). A especificidade foi alta para os três métodos de coleta (ANF, SNF e secreção orofaríngea).

A coleta do aspirado exige um local adequado com válvula de vácuo e em geral locais com Pronto Atendimento não possuem, por esse ponto neste estudo optou se pela coleta de swabs e lavado de nasofaríngeo associados ao orofaríngeo.

3.7 Coleta e Processamento das amostras biológicas

As amostras de swabs nasal, nasofaringe, oral, combinado (nasal+oral), aspirado nasofaríngeo e o lavado nasal, brônquico ou traqueal podem ser utilizadas para o diagnóstico. Alguns estudos indicam o aspirado nasofaríngeo e o lavado nasal como melhores materiais para detecção de RSV e demais vírus respectivamente (Heikkinen T 2001).

Utilizamos dois tipos de amostras para realizar os testes, o lavado de nasofaringe e swabs contendo 3 swabs: nasal, orofaringe e nasofaringe. Na coleta dos três swabs de rayon, a coleta de nasofaringe segue a orientação do paciente em posição supina e a cabeça na linha média onde em uma das narinas será coletado um swab e outro será

coletado na orofaringe. Outro swab foi da orofaringe, pedindo para o paciente abrir bem a boca e coletar material na orofaringe. Após a coleta os Swabs imediatamente eram colocados dentro de um frasco estéril contendo solução salina.

Figura 2– Coleta de swab nasofaríngeo

Os pacientes foram atendidos por protocolo padronizado que incluiu avaliação na admissão, seguimento e resposta ao questionário do termo de Consentimento livre e esclarecido.

Foi confeccionado para cada paciente um kit para coleta com todo material necessário, desde lenço descartável, tubos para colocar os swabs, o lavado e tubos menores para armazenar o material no freezer. Cada hospital recebeu seus kits numerados em quantidade superior ao necessário para realização da coleta.

Após a coleta, além da identificação interna dos tubos com números, uma etiqueta do paciente era colocada do lado de fora da embalagem e enviado ao laboratório para realização do teste rápido e armazenagem no freezer para o teste de Biologia molecular.

Muitos profissionais do ICESP/CAIO foram devidamente treinados para a coleta dos swabs de oro e nasofaringe e lavado, bem como o encaminhamento para o DLC HC SP. Nos pacientes do A.C. Camargo foi coletado apenas o swab por uma padronização do

Para a coleta do lavado realizada apenas no ICESP, foi utilizada uma sonda de aspirado traqueal 08, estéril e acoplada a uma seringa com 3 mL de solução salina. Injetávamos essa solução na região nasofaringe e aspirávamos o líquido que era imediatamente colocado em um tubo estéril.

Em um tubo cônico estéril contendo 3mL de solução salina foram colocados os 3 swabs: 1 swab nasofaringe e 1 swab de orofaringe e um nasal.

Os dois tipos de amostras foram testados separadamente para teste rápido e RT-PCR para avaliar a eficácia da associação desses 2 tipos de coleta.

3.8 Teste rápido para diagnóstico

Para avaliar a eficácia de teste rápido para diagnóstico de IRA por imunocromatografia a escolha foi por dois testes com quatro parâmetros Influenza A e A(H1N1), Influenza B e RSV de duas marcas comerciais diferentes, Bioeasy e Biomerieux, apenas o Influenza H1N1 que na ocasião existia apenas uma marca de teste disponível no mercado local.

Os profissionais do A.C.Camargo foram devidamente treinados para essa coleta, apesar de terem adquirido experiência no surto de 2009 de H1N1, em que a coleta era a mesma.

Os profissionais do ICESP estavam devidamente treinados para essa coleta devido à experiência no surto de 2009 de H1N1, porque a coleta é semelhante. O material coletado era encaminhado para o Laboratório Central do HC e processado no prazo de 2 horas com o protocolo já existente entre hospital e laboratório. O teste foi realizado por profissionais do Laboratório Central do setor de Imunologia, que foram devidamente treinados. O material restante ia para o freezer -80°C, para depois ser processado o teste de PCR-RT. Os testes rápidos de Influenza A e B, vírus sincicial respiratório, foram processados segundo as especificações do fabricante.

3.9 Pesquisa de Vírus Respiratórios

Para os testes de RT PCR utilizamos um kit da Fast Track Diagnoses o FTD® Respiratory pathogens 21 plus para 25 patógenos.

A escolha do kit Fast Track Diagnoses – FTD se deu a sensibilidade de 92,2% e a especificidade de 99,5% do ensaio FTD (Panning, M 2011) e apresentar periodicamente novas versões com vírus e bactérias no mesmo kit.

Este kit é composto por seis tubos PCR multiplex para detecção de gripe A, H1N1, Influenza B, Rinovírus, Coronavírus NL63, 229E, OC43, HKU1, Parainfluenza 1, 2, 3, 4, Metapneumovírus humano A / B, Bocavirus, Mycoplasma pneumoniae, Vírus Sincicial Respiratório A / B, Adenovírus, Enterovírus, Parechovirus, Chlamydia pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae e Haemophilus influenzae tipo B.

Esses testes foram realizados no Laboratório de Infectologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Jundiaí.

Apenas para os pacientes do Hospital A.C.Camargo houve a inclusão de outro teste de Biomol, que está na rotina do Hospital e realizado pelo Laboratório DASA.

O DASA realiza o teste utilizando os kits de CLART Pneumovir Amplificação e CLART Pneumovir Detecção pela Metodologia: RT-PCR e Microarray, contemplando os vírus:

Adenovirus, Bocavirus, Coronavirus, Enterovirus (Echovirus) Influenza vírus A (subtipos H3N2 humano, B, e C e H1N1/2009), Metapneumovirus (subtipos A e B); vírus 1, 2, 3 e 4 Parainfluenza (subtipos A e B), Rhinovirus; Vírus Sincicial Respiratório Tipo A (RSV-A); Vírus Sincicial Respiratório tipo B (RSV-B).

Após a homogeneização, as amostras (cerca de 3 ml) eram separadas em três alíquotas, previamente identificadas:

1) Todas as amostras iniciais de secreção de nasofaringe e orofaringe foram transportadas em gelo seco para o Laboratório de Pesquisa da FMJ, onde foi realizada a extração de RNA, a reação de transcriptase reversa (cDNA) e a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa em tempo real para a pesquisa vírus respiratórios a ser realizado no Laboratório de Pesquisa da FMJ. O laboratório está devidamente equipado (através de verba FAPESP) para a realização desses testes e com profissional treinado e capacitado para realização deste procedimento.

2) Das três alíquotas, duas foram separadas para congelamento a -80°C para estudos posteriores. Uma está destinada ao teste RT-PCR.

O estudo seguiu o fluxo para coleta e processamento das amostras no ICESP e no Hospital A.C.Camargo como na tabela abaixo:

Tabela 5 - Fluxo de coleta nos hospitais

Descrição/Local	ICESP	HC-SP LC	FMJ
Coleta de Material	X		
Triagem da Amostras		X	
Teste rápido vírus		X	
RT-PCR			X

Descrição/Local	A.C.Camargo	Lab Hosp-SP	FMJ
Coleta de Material	X		
Triagem da Amostras		X	
Teste rápido vírus		X	
RT-PCR			X

3.10 Custos e consequências para a Análise Econômica

A Avaliação Econômica, neste estudo implica na aplicação de recursos para introdução de testes para diagnóstico de vírus respiratórios, em detrimento de ausência do uso de testes. Os benefícios para o paciente e seu acompanhante vão, além, do custo real desta intervenção:

- Evitar dias de internação hospitalar,
- Evitar uso de antibióticos sempre que possível,
- Evitar perdas de dias de trabalho do paciente e acompanhantes que permanecem no hospital.
- Evitar gastos com transporte, alimentação dos acompanhantes quando o paciente está internado.

Não cabem na análise dias morte evitadas e dias de vida perdidos, uma vez que a intervenção não evita morte diretamente apenas evita o uso de antibióticos e dias de internação. Em relação aos valores dos antibióticos, não existe um protocolo estabelecido para uma droga e por essa razão não será incluído como valor monetário apenas o benefício do paciente não ingerir mais uma medicação que pode gerar resistência bacteriana.

A análise econômica da introdução desta tecnologia de teste para diagnóstico de vírus respiratório, assim como as demais análises em saúde, apresenta duas características centrais:

1- Custos e consequências de insumos: o custo estimado do teste rápido é de R\$ 68,00/USD 30,49 e do teste de Biologia molecular é de R\$ 700,00/ USD 313,90 considerando neste custo desde o material de coleta fornecido pelo laboratório, o transporte quando necessário, o custo dos profissionais envolvidos para a coleta e testes. Como esses testes serão feitos em laboratório, alguns custos fazem parte do orçamento global do laboratório independentes desses testes e apenas os materiais específicos foram destinados ao custo do teste.

2- Comparar os testes como estratégias tecnológicas para a condição clínica do paciente, classificando em paciente com boa condição clínica e paciente com outros agravos trouxeram duas alternativas na árvore de decisão:

- a) dias de internação evitados,
- b) no alcance da utilidade da análise, observamos o cenário do local da intervenção, SUS ou privado, para o atendimento do paciente.

Para a análise econômica dos dois cenários, público e privado “dias de internação evitados” como a unidade de benefício para o paciente.

Os dados coletados financeiros para a análise de custo direto foram coletados no Hospital das Clínicas e no ICESP, no setor público e no setor privado no observatório Anahp que possui informações financeiras de aproximadamente 50 hospitais da rede privada do país. Outros dados de diagnóstico foram estimados pelo preço de mercado praticado por laboratórios da rede privada e valores de venda de kits para rede pública.

Os dados de custo indireto, dias perdidos, gastos com o acompanhante de alimentação e transporte foram coletados no Dieese e na literatura.

Após a coleta os dados de custos, os mesmos foram classificados em tabelas e separados por critério de estado geral do paciente, local da internação e desfecho.

Com esses dados elaboramos árvore de decisão para o SUS e Sistema Privado separado analisando a diferença econômica no desfecho do uso ou não dos testes.

Os custos foram elaborados na moeda local, Real, e as consequências medidas em outras análises: custo-benefício e custo-efetividade, considerando o teste uma única intervenção foi possível uma análise de custo e consequência.

No caso dos pacientes do nosso estudo a UTI é de Classe II de grau de complexidade com o valor recebido pelo hospital de R\$ 478,72 por diária (Procedimento: 08.02.01.008-3 Diária de Unidade de Terapia Intensiva Adulto) e um adicional único de procedimento de média complexidade no valor de R\$ 582,42

(Procedimento 03.03.14.015-1 Tratamento de Pneumonias ou Influenza- Gripe), por até seis dias, no sétimo pode ser cobrado uma taxa de permanência de R\$ 20,06 por dia. No caso do paciente ficar na enfermaria o Hospital recebe apenas o valor do procedimento, R\$ 582,42 por até 6 dias de internação, um pacote, o mesmo valor o SUS paga no caso de isolamento.

No setor de Saúde Suplementar do Hospital das Clínicas do Estado de São Paulo – FMUSP foram colhidos os valores médios de reembolso de diárias dos planos de saúde no ano de 2013. Os valores médios para diárias em enfermaria (R\$ 184,00), apartamento (R\$ 328,00), isolamento (R\$ 420,00) e UTI (R\$ 763,00). Com esses dados calculamos o valor médio (R\$ 424,00).

O observatório Anahp – Associação Nacional de Hospitais Privados considera o preço em receita líquida de paciente-dia R\$ 4.229,00 por dia de internação nos hospitais privados no Brasil no ano de 2013.

4. RESULTADOS

As coletas iniciaram-se no ICESP em maio de 2012 e no A.C.Camargo em julho de 2013 e foram encerradas em dezembro de 2013 com 151 pacientes incluídos no projeto em 20 meses de coleta.

Dos 151 pacientes que participaram do estudo, 64 foram pacientes do ICESP e 87 do A.C.Camargo. Houve predominância do sexo feminino (81 mulheres e 70 homens) com idade entre 18-86 anos.

A mediana foi de 56 anos (IC 95%: 30,9-32,5 anos). Os pacientes internados eram mais velhos do que os pacientes ambulatoriais ([IC 95%: 32,9-41,4 anos] 37,2 anos CI x 31,44 anos [95%: 30,6-32,3 anos], $p = 0,004$). Além disso, pacientes com idade entre 20-29 anos eram significativamente mais afetados do que as outras classes de idade ($p < 0,001$) entre os pacientes ambulatoriais, pacientes internados e casos confirmados de H1N1.

Participaram do estudo pacientes com 26 tipos diferentes de câncer, os que apresentaram a maior frequência, 53 % foram:

- 17 % Leucemia Mielóide Aguda
- 14 % Linfoma Não Hodgkin
- 12 % Câncer de Mama
- 10 % Mieloma múltiplo e os outros 24 tipos completam os 47 % restantes.

Gráfico 2- Sexo e idade dos pacientes do estudo.

4.1. Resultado do teste rápido e Biologia molecular para pesquisa

Dos 151pacientes que participaram da pesquisa pelo menos um patógeno foi encontrado em 81 pacientes (53,6%), um resultado positivo no teste rápido, e no de Biologia Molecular ou em ambos.

Tabela 6 – Resultado consolidado

Patógeno	Teste rápido		Biologia molecular			
	Nº	%	FTD*	BIO**	Nº	Porcentual
Coronavírus			15	1	15	9,9%
Rinovírus			8	4	11	7,3%
Influenza A	4	2,6	9	1	10	6,6%
Influenza H1N1	19	12,5	5	2	7	4,6%
Parainfluenza 1, 3 e 4			7	4	9	5,9%
Metapneumovirus A/B			3	4	7	4,6%
RSV A/B	-	-	5	1	5	3,3%
Influenza B	4	2,6	3	1	4	2,6%
Haemophilus influenza			4		4	2,6%
Streptococcus pneumoniae			4		4	2,6%
Bocavírus			3	1	3	1,9%
Staphylococcus aureus			3		3	1,9%
Adenovírus				1	1	0,6%
Enterovírus			1		1	0,6%
Mycoplasma pneumoniae			1		1	0,6%
Pacientes com co-deteccção						
Influenza A/H1N1	1	0,6	4		4	2,6%
Influenza A/Rinovírus			2		2	1,3%
InfluenzaA / B			1	1	1	0,6%
Influenza A/Coronavírus			1		1	0,6%
Influenza A/Haemophilus			1		1	0,6%
Haemophilus/S.pneumoniae			1		1	0,6%
Metapneumovirus/Haemophilus			1	1	1	0,6%
Rinovírus/Staphyl. aureus			1		1	0,6%
RSV A/B/Coronavírus			1		1	0,6%
Metapneu/ Mycoplasma pneu			1		1	0,6%
Influenza H3N2/ Staphyl aureus			1		1	0,6%
Rhino/Corona/Parainfluenza			1		1	0,6%
Rino/Bocavírus/ Staphy aureus			1		1	0,6%
Influenza A/Rino/Influenza H1N1			1		1	0,6%
Total de co-deteccção					17	11,2%

*Fast Track Diagnoses - kit FTD® Respiratory pathogens 21 plus para 25 patógenos.

**Biomerieux - kit CLART Pneumovir Amplificação e Detecção pela Metodologia: RT-PCR e Microarray

As técnicas de Biologia molecular utilizadas possibilitam a detecção de co-deteccção, cada vez mais frequentes, mas pouco se sabe da participação efetiva de cada

agente na atual infecção. Métodos quantitativos poderiam diferenciar o vírus predominante.

Co-deteccões foram encontradas em 17 pacientes (11,2%), o patógeno mais frequente foi o Influenza 10 pacientes, seguido do Rhinovírus em 5 pacientes. Uma possibilidade dessa predominância do Influenza se dê ao fato de pacientes com comorbidade receberem vacina no ano anterior e no mesmo do teste. Houve uma campanha pela vacinação trazendo forte adesão desta população que foi estudada.

O Rhinovírus aparece em estudo da literatura como um dos principais agentes virais presentes nas co-deteccões (Radin, 2014).

Dos 151 pacientes que participaram do estudo 15 apresentaram algum dos 3 tipos de Influenza e 5 RSV. Com estado geral bom poderiam receber alta hospitalar.

Em relação a mais de um evento durante o período do estudo, constatou-se que 13 pacientes apresentaram mais de um evento de infecção respiratória.

A figura abaixo ilustra testes negativos de pacientes com as duas marcas diferentes.

Figura 5 – Testes com resultado negativo

4.2. Prevalência nos hospitais:

4.2.1. Prevalência encontrada nos pacientes testados no Hospital ICESP para 64 pacientes. Resultados encontrados:

Teste rápido (65% resultados negativos em todos testes 22/64):

Influenza A: 6,2%

Influenza B: 6,2%

Influenza H1N1: 23,4%

InfluenzaA/H1N1: 1,5%

InfluenzaA/B: 1,5%

Biologia Molecular – Multiplex 21 vírus e bactérias (48% resultados negativos 28/64)

Comparando os resultados de teste rápido e Biomol apenas o Flu A apresentou relação de positividade com a Biomol em 2 pacientes apenas, 3,1%.

Tabela 7 - Prevalência encontrada nos pacientes testados no Hospital ICESP para 64 pacientes

Patógeno	Teste rápido		Biologia molecular	
	Numero	Porcentual	Numero	Porcentual
Influenza A	4	6,2%	9	14,1%
Coronavírus			7	10,9%
Rinovírus			7	10,9%
Influenza H1N1	15	23,4%	5	7,8%
RSV A/B			4	6,2%
Haemophilus influenza			4	6,2%
Influenza B	4	6,2%	3	4,7%
Metapneumovirus A/B			3	4,7%
Streptococcus pneumoniae			3	4,7%
Parainfluenza 3 e 4			3	4,7%
Enterovírus			1	1,5%
Pacientes com co-deteccão				
Influenza A/H1N1	1	1,5%	3	4,7%
Influenza A/Rinovírus			2	3,1%
InfluenzaA / B	1	1,5%		
Influenza A/Coronavírus			1	1,5%
Influenza A/Haemophilus			1	1,5%
Haemophilus/S.pneumoniae			1	1,5%
Metapneumovirus/Haemophilus			1	1,5%
Rinovírus/Staphylococcus aureus			1	1,5%
RSV A/B/Coronavírus			1	1,5%
Rhinovírus/Coronavírus/Parainfluenza			1	1,5%
Influenza A/Rinovírus/Influenza H1N1			1	1,5%
Total de co-deteccão	1		13	21,8%

Nos resultados acima, 14 pacientes (21,8%) apresentaram co-deteccão e dois pacientes apresentaram três patógenos na mesma amostra. A positividade de amostras

coletas apenas por Swab foi de 31 e com o lavado 14, com a associação dos dois tipo de amostra aumentamos em 7,8% a chance de encontrar patógenos.

Não houve correspondência entre os testes rápidos e de Biologia molecular. Para Influenza A apenas 3 pacientes apresentaram concordância de resultados , 4 positivos apenas no teste rápido e 5 positivos apenas no teste de Biologia Molecular. Considerando a maior especificidade do teste de Biologia Molecular em relação ao teste rápido podemos pensar que obtivemos 5 falsos negativos no teste rápido. Em relação ao Influenza B nenhuma correspondência. Dos 4 pacientes positivos no teste rápido o de Biologia Molecular não confirmou e nos 3 de Biologia Molecular podemos pensar em 3 falsos negativos para o teste rápido.

No parâmetro Influenza H1N1 também não encontramos qualquer correspondência, dos testes positivos por teste rápido não houve nenhuma confirmação por Biologia Molecular e os positivos por Biologia Molecular apresentaram resultados negativos no teste rápido, portanto 5 testes falsos negativos.

Encontramos 4 pacientes com RSV pelo teste de Biologia Molecular e nenhum pelo teste rápido em que podemos considerar mais 4 falsos negativos.

4.2.2 Prevalência encontrada nos pacientes testados no Hospital A.C.Camargo para 87 pacientes. Resultados encontrados:

Teste rápido(95,4% resultados negativos em todos testes 4/87 pacientes):

Influenza A: 0%

Influenza B: 0%

Influenza H1N1: 4,6%

InfluenzaB/H1N1: 0%

Biomol DASA + teste FTD 25 patógenos(63% de testes negativos).

Dos 32 testes positivos para alguma das metodologias de Biologia molecular, encontramos 31 vírus e apenas 2 bactérias; 12 foram coincidentes (39%), 20 (11 Fast e 9 Dasa) apresentaram um resultado de vírus em um ou outro método (61%) e dois foram bactérias.

Não houve correspondência entre os testes rápidos e de Biologia molecular. Para Influenza A apenas 1 com o H3 N2 positivo apenas no teste de Biologia Molecular. Considerando a maior especificidade do teste de Biologia Molecular em relação ao teste rápido podemos concluir que obtivemos 1 falso negativo. Em relação ao Influenza B nenhuma correlação. De 1 paciente positivo no teste de Biologia Molecular , o teste

rápido apresentou resultado negativo, podemos pensar em 1 falso negativo para o teste rápido.

Tabela 8 - Prevalência encontrada nos pacientes testados no Hospital A.C.Camargo para 87 pacientes

Patógeno	Teste rápido		Biologia molecular	
	Numero	Porcentual	Numero	Porcentual
Coronavírus			8	9,2%
Parainfluenza 1,3 e 4			6	6,9%
Rinovírus			4	4,6%
Bocavírus			3	3,4%
Metapneumovirus A/B			4	4,6%
Influenza H1N1	4	4,6%	2	2,3%
Influenza A H3N2			1	3,1%
RSV A/B			1	3,1%
Streptococcus pneumoniae			1	1,1%
Staphylococcus aureus			3	3,4%
Influenza B			1	1,1%
Adenovírus			1	1,1%
Pacientes com co-deteção				
Metapneumovirus/ Mycoplasma pneumoniae			1	1,1%
Influenza H3N2/ Staphylococcus aureus			1	1,1%
Rinovírus/Bocavírus/ Staphylococcus aureus			1	1,1%
Total de co-deteção			3	3,3%

No parâmetro Influenza H1N1 também não encontramos qualquer correlação, dos 4 testes positivos por teste rápido não houve nenhuma confirmação por Biologia Molecular e os positivos por Biologia Molecular apresentaram resultados negativos no teste rápido, portanto 2 testes falsos negativos.

Encontramos 1 paciente com RSV pelo teste de Biologia Molecular e nenhum pelo teste rápido em que podemos considerar mais 1 falso negativo.

Uma das limitações encontradas no estudo foi o incomodo da coleta.

4.3 Análise Econômica

Os dados colhidos correspondem à eficácia dos testes no cenário econômico e podemos convertê-los em dados de efetividade por meio de ajustes que correspondam a melhor evidência existente, como por exemplo, os custos líquidos do paciente, evitar o uso de antibiótico terapia, dias de trabalho perdido pelo paciente e acompanhante, o transporte e demais despesas que o paciente e seus familiares possuem quando a internação se faz necessária. Outro ponto importante que não pode ser mensurado ainda, por falta de dados, é que pacientes com virose contaminam demais pessoas por

partículas contaminantes e a estadia de um paciente contaminado com uma virose implica no risco de transmissão a outros pacientes e funcionários do hospital.

Outra limitação para a incorporação de testes de vírus respiratório na rotina é a falta de estudos econômicos na área diagnóstica, diferente de medicamentos que existem inúmeros estudos para aprovação no Ministério da Saúde.

No decorrer do estudo observou-se o critério clínico dos médicos que dividiu os pacientes em duas categorias, os que possuem estado geral de saúde bom e apresentam sintomas de gripe e os que já se encontram em estado geral ruim, baseado em quadro clínico, apresentam sinais vitais, parâmetros hemodinâmicos (com ou sem drogas vasoativas, Pressão Arterial estável ou não), parâmetros respiratórios (com ou sem ventilação mecânica) etc.

A exceção é o caso de paciente imunocomprometido (Transplante de Medula Óssea - Leucemia - Aplasia de medula ou em Quimioterapia, com neutropenia e/ou linfopenia) que recebe um resultado positivo para qualquer vírus respiratório, a recomendação é de o paciente ficar em isolamento até a alta hospitalar, pois os médicos sabem pela literatura que esse tipo de paciente fica “ liberando “ vírus por muito mais tempo. O resultado do teste para vírus respiratório não impacta em nada na UTI de manejo em tipo de local de internação, como a possibilidade de tirar da UTI e mandar para o quarto. Podemos classificar assim:

Se o estado geral do paciente é bom:

- Paciente com Flu e RSV - pode receber medicamento e alta.
- Paciente com outro vírus respiratório - fica internado, isolado e com bastante cuidado observando se uma infecção bacteriana se instala.
- Paciente com teste negativo - sai do isolamento.

Se o estado geral do paciente não é bom:

- Paciente com Flu e RSV - pode receber medicamento em dobro se estiver na ventilação mecânica e se mantém internado até melhora clínica geral, fica isolado.
- Paciente com outro vírus respiratório - fica internado, isolado e com bastante cuidado observando se para uma infecção bacteriana se instala.
- Paciente com teste negativo - sai do isolamento e fica em observação para evitar que uma infecção bacteriana se instale.

4.3.1. Custos Diretos

São considerados custos diretos o valor monetário das duas intervenções, a internação e o teste diagnóstico.

Tabela 9 - Custos diretos

	Sistema Público			Sistema Privado		
Procedimento	Numero	Custo uni USD	Custo total USD	Numero	Custo uni USD	Custo total USD
Internação-ambul. ou apto	1	Pacote por 7 dias de internação	261.17	7	1836.41	13.274.88
Transporte	2	* 1.34	2,68	2	** 1.34	2,68
Total			263,85			13.277,56

* Valor do transporte público no Estado de SP em 2012-2013.

Valores revertidos no Dólar médio do ano de 2013 – 1 USD = R\$ 2,23.

**O transporte do sistema privado poder ser público ou por veículo particular e o custo do transporte é a somatória do valor do combustível gasto e estacionamento. Consideramos o custo do transporte público nesta análise.

4.3.2.Custos Indiretos

São considerados custos indiretos o valor monetário das falta do paciente no trabalho ou na escola, o gasto do acompanhante com condução, alimentação e perda de dia de trabalho.

Tabela 10 - Custos Indiretos

	Sistema Público			Sistema Privado		
Evento	Numero	Custo unit.	Custo total	Numero	Custo unit.	Custo total
Dia de trabalho /escola perdido do paciente	7 dias	***USD 11.05	USD 77,35	7 dias	USD 11.05	USD 77,35
Dia de trabalho /escola perdido do cuidador	7 dias	USD 11.05	USD 77,35	7 dias	USD 11.05	USD 77,35
Gasto do cuidador com alimentação	7 dias 2/dia	*USD 6,16 por refeição	USD 86,24	7 dias 2 /dia	USD 6,16 por refeição	USD 86,24
Gasto do cuidador com transporte	7 dias 2/dia	**USD 1.34	USD 18,76	7 dias 2/dia	*USD 1.34	USD 18,76
Total		USD 37.1	USD 259,70		USD 37.1	USD 259,70

* Valor médio da refeição fora do domicílio R\$ 13,75 - Fonte: Custo de Vida (ICV-DIEESE) transporte público no Estado de SP em 2012-2013.

* Valor do transporte público no Estado de SP em 2012-2013.

Valores revertidos no Dólar médio do ano de 2013 – 1 USD = R\$ 2,23.

*** Dados obtidos na Commission on Macroeconomics and Health, Macroeconomics and Health: investing in health for economic development. Genebra: Organização Mundial da Saúde, de 2001.

Para o SUS não existe diferença de reembolso de enfermaria ou isolamento, apenas UTI e enfermaria. Para a análise econômica dos dois cenários, público e privado consideramos apenas a variável “dias de internação evitados”.

Os dados colhidos correspondem à eficácia dos testes no cenário econômico e podemos convertê-los em dados de efetividade por meio de ajustes que correspondam a melhor evidencia existente, como por exemplo, o uso de dois tipos de amostras e teste de Biologia molecular multiplex que com o decorrer do tempo tendem a aumentar a disponibilidade no mercado local.

4.4. Avaliação no SUS

Os valores que o SUS reembolsa são inferiores ao valor do procedimento de testes de Biologia molecular, assim como, inferiores aos custos mínimos do paciente na instituição.

A importância da realização do teste deixa de ser econômica e passa a ter impacto social quando se raciocina que faltam leitos nos hospitais do SUS e se diagnosticado o paciente pode ir para casa com medicação evitando a contaminação de outros pacientes e dos profissionais de saúde.

Os custos com o paciente são minimizados além de diminuir o risco de sequelas da gripe, diminuindo os custos da produtividade e custos da família com deslocamentos, dias de trabalho ou de escola perdidos e ingestão de antibióticos desnecessários.

Figura 6 - Resultados preliminares na árvore de decisão no SUS.

4.4.1 Custo-benefício:

O resultado do teste de Multiplex sai em 2 dias, possibilitando ao paciente alta quando o estado geral é bom com isso evitando 5 dias de internação.

Como o SUS não reembolsa por dia de internação, paga pelo pacote, não existe redução em Reais/USD de dias de internação evitados na enfermaria ou isolamento.

Custo líquido da intervenção – R\$ 700,00 do teste ou USD 313.90

Benefício em Reais da intervenção: USD 185.50 gastos evitados por 5 dias.

Dias de internação evitados: 5 dias.

Tabela 11 - Custos e gastos consolidados aplicados no Sistema Público

Evento	Custo do Teste USD	Custos direto em USD	Custos indireto USD	Gastos evitado Custo direto	Gastos evitado Custo indireto
1 pacientes Flu/RSV positivo	313.90	263.85	74.20	5 dias de leito livre	185.50
1 pacientes Flu/RSV negativo	313.90	263.85	259.70	_____	_____
A.C.Camargo + ICESP					
20 pacientes Flu/RSV positivo	6,278	5,277	1,484	100 dias de leito livre	3,710
131 pacientes Flu/RSV negativo	41,120,90	34,564.35	34,020.70	_____	_____
Total USD	47,398.90			100 dias de leito livre	3,710.00

Custo para 151 pacientes do estudo, 20 com resultados positivos para Influenza e RSV, considerando que o estado geral deles eram bom e poderiam com o resultado receber os comprimidos, receber alta hospitalar e ir para casa terminar o tratamento.

Com a intervenção o custo direto não altera, porém o custo indireto com a redução de 5 dias de internação sofre drástica diminuição. Os gastos com dia de trabalho /escola perdido do paciente e dia de trabalho /escola perdido do cuidador, e o gasto do cuidador com alimentação vezes os dias de internação evitados (5 dias).

Com os dados epidemiológicos do estudo, 20 pacientes com infecção por Influenza, considerando o estado geral dos pacientes bom para uma intervenção de **USD 47,398.90** obtivemos uma redução de gastos de **USD 3,710.00** e 100 dias de leito livre para outros pacientes.

4.4.2 Custo efetividade

O benefício de liberar 100 dias de leito perante a falta de demanda no Sistema Público, evitar o gasto com antibiótico e o custo indireto do paciente e acompanhante justificam o valor de R\$ 700,00(USD 313.90) do teste.

De acordo com a Associação Nacional de Hospitais Privados – ANAHP por dados publicados no TCU no ano de 2014 para suprir a demanda por serviços de saúde nos sistemas público e privado seriam necessários investimentos entre R\$ 4,3 bilhões e R\$ 7,3 bilhões até 2016, em 13 mil novos leitos e em expansão física, com a instalação de mais salas cirúrgicas, investimentos em informática e aumento de serviços.

Além da possibilidade do paciente receber alta no segundo dia de internação, com o ganho do paciente e do acompanhante, a desocupação desse leito deixa livre para outro paciente, muitas vezes existe a carência nos hospitais por leitos e o faturamento de novo pacote de serviços.

4.5 Avaliação no Sistema privado

Consideramos um valor único o preço em receita líquida de paciente-dia R\$ 4.229,00 em 2013 fornecido no Observatório Anahp – Associação Nacional de Hospitais Privados e o custo do teste como dias de internação evitados. Devemos considerar que as modalidades enfermaria, apartamento e isolamento devam sofrer variações de acordo com os valores praticados por cada contrato.

Os valores de reembolso da internação são bem superiores ao valor do procedimento de testes de Biologia molecular, neste caso a relação custo benefício é positiva.

Os demais pontos além do econômico se mantêm no Sistema privado, como o impacto social quando se raciocina que faltam leitos nos hospitais, se diagnosticado o paciente pode ir para casa com medicação evitando a contaminação de outros pacientes e dos profissionais de saúde e diminuição do risco de sequelas da gripe, diminuindo os custos da produtividade e custos da família com deslocamentos, dias de trabalho ou de escola perdidos e ingestão de antibióticos desnecessários.

Figura 7 - Resultados preliminares na árvore de decisão abaixo.

4.5.1 Custo-benefício:

Custo líquido da intervenção – R\$ 700,00/(USD 313.90) do teste.

Benefício em Reais da intervenção:

Dias de internação evitados:

O resultado do teste de Multiplex sai em 2 dias, possibilitando ao paciente alta quando o estado geral é bom com isso evitando 5 dias de internação, economia de USD 9,482.05 de diárias e USD 185,50 de gastos indiretos evitados.

Esse valor é médio e pode ser alterado para mais ou menos de acordo com as modalidades enfermaria, apartamento ou isolamento.

Os gastos com dia de trabalho /escola perdido do paciente, dia de trabalho /escola perdido do cuidador, o gasto do cuidador com alimentação e transporte são equivalentes aos dias de internação evitados (5 dias).

Custo intervenção: Teste R\$ 700,00 / USD 313.90

Custo para 20 pacientes do estudo com resultados positivos para Influenza ou RSV, considerando que o estado geral seria bom e poderiam com o resultado receber os comprimidos e ir para casa terminar o tratamento.

O valor total investido na intervenção é de USD **47,398.90** e o gasto evitado é de USD USD 193,351.00.

Portanto, para cada USD 1 investido no teste evita-se gastar USD 4.08 resultado que é uma boa relação de custo-benefício.

Tabela 12 - Custos e gastos evitados no Sistema Privado

Evento	Custo do Teste USD	Custos direto em USD	Custos indireto	Gastos evitado Custo direto	Gastos evitado Custo indireto
1 pacientes Flu/RSV positivo	313.90	3,792.82	74.20	9,482.05 diárias evitadas	185.50
1 pacientes Flu/RSV negativo	313.90	13,274.88	259.70	_____	_____
A.C.Camargo + ICESP					
20 pacientes Flu/RSV positivo	6,278	75,856.40	1,484.00	189,641.00	3,710.00
131 pacientes Flu/RSV negativo	41,120,90	1739,009.28	34,020.70	_____	_____
Total	47,398.90			189,641.00	3,710.00

Custo para 151 pacientes do estudo, 20 com resultados positivos para Influenza/RSV, considerando que o estado geral deles era bom e poderiam com o resultado receber os comprimidos e ir para casa terminar o tratamento.

4.5.2 Custo efetividade

A utilização do teste nos pacientes do estudo foi custo-benefício em termos monetários e pode ser utilizada em larga escala pela multiplicação de laboratórios que possuem as técnicas de biologia molecular na rotina e a facilidade de compras de insumos e obtenção de mão de obra especializada.

Na prática pode ser utilizada, coleta e metodologia simples.

O benefício de liberar 50 dias de leito perante a falta de demanda no Sistema Privado, evitar o gasto com antibiótico e o custo indireto do paciente e acompanhante justificam o valor de R\$ 700,00(USD 313.90) do teste.

Mesmo quando o paciente não está classificado como estado geral bom pelo clínico a aplicação do teste caso positivo para Flu ou RSV orienta na dose da medicação, o isolamento e observação para instalação de uma infecção bacteriana.

Outro benefício é que o paciente recebendo alta saindo do ambiente hospitalar deixa de contaminar outras pacientes e os profissionais de saúde caso permaneça internado.

Portanto, a introdução de testes de Biologia molecular Multiplex no sistema privado é Custo-efetiva e Custo-benefício.

5. DISCUSSÃO

Nesse trabalho ficou demonstrada a importância do uso de testes Multiplex de Biologia Molecular para diagnóstico de pacientes com infecção respiratória aguda suspeita de vírus respiratórios tanto do ponto de vista clínico investigativo, epidemiológico e econômico.

O aprimoramento dos testes e a qualificação constante de profissionais colaboram para a viabilidade dessa técnica na maioria dos hospitais do Brasil.

A introdução do teste fez a diferença nos pacientes que tiveram resultados positivos para RSV ou Influenza porque recebiam a medicação e em boas condições gerais podiam evitar internação; para pacientes graves que recebiam dose adequada de medicação; para os pacientes que recebiam resultado de outros vírus respiratórios ou negativo porque o clínico com esse diagnóstico em mãos tinha condições de direcionar mais assertivamente a linha de tratamento.

Importante ressaltar a relação custo-benefício, para cada USD 1.00 investido no teste Multiplex de Biologia molecular o retorno em gastos evitados de dias de internação é de USD 4,08 além da liberação de leitos, que o Brasil é carente, e a ingestão de antibióticos sem necessidade.

5.1 O impacto do Diagnóstico

Os testes diagnósticos são uma ferramenta de auxílio à intervenção de maneira rápida e eficiente, colaboraram para desfecho significativamente econômico e em qualidade de vida do paciente e preservação de outros como cuidadores, pacientes e profissionais de saúde.

Mais estudos serão importante para compreensão da redução da carga da doença respiratória, uma melhor compreensão do percentual de positividade, as taxas de co-detecção, e sazonalidade de patógenos respiratórios específicos.

Quando os sistemas sentinelas de Influenza conseguirem mapear os dados em tempo real e o diagnóstico estiver padronizado em técnicas de última geração, com o uso de modelo clínico preditivo que usa sintomas, sazonalidade, e dados demográficos do paciente haverá uma grande melhoria dos esforços de prevenção e tratamento do paciente.

A pontualidade é especialmente importante para os antivirais na gripe, que funcionam melhor se dado dentro das primeiras 48 horas de sintomas. Porém ainda não contamos com testes de diagnóstico rápido com aceitável sensibilidade e os testes de PCR Multiplex começam a ser praticáveis na maioria dos ambientes clínicos. Além disso, o tratamento com antibióticos é muitas vezes prescrito para as infecções virais, causando o desastroso e desnecessário aumento da resistência aos antibióticos.

Muitos estudos da etiologia respiratória foram realizados nos últimos anos, estes estudos são importantes porque etiologias virais variam entre as populações e regiões, dependendo de fatores como a susceptibilidade da população, a idade, cepas circulantes, clima, comorbidades, e cobertura vacinal. Identificar linhas de base populacional específico de infecção nos permite identificar as taxas elevadas, o que pode indicar um surto ou o início de uma pandemia. Reconhecendo os sintomas associados podem ajudar a determinar o patógeno mais provável, como foi visto em 2009 com a gripe pandêmica (H1N1) identificada pela primeira vez em Brawley e San Diego, Califórnia.

Jennifer M. Radin, realizou um estudo, em 2014, com vírus respiratórios em que identificou rinovírus como a infecção respiratória mais frequente entre os recrutas, e concluiu que o uso do diagnóstico pode ser útil para separar os indivíduos contaminados, especialmente quando ocorrem surtos de maiores dimensões. Concluiu que descrever a epidemiologia das doenças respiratórias específicas do patógeno pode ajudar a melhorar os diagnósticos clínicos, estabelecer linhas de base de infecção, identificar surtos, e ajudar a priorizar o desenvolvimento de novas vacinas e tratamentos.

Importante salientar a análise da população estudada, existe uma variação percentual de patógenos em crianças em relação a população de adultos. A população escolhida neste estudo é de pacientes adultos em tratamento de câncer, apresentou maiores índices de prevalência de Coronavírus e Rinovírus e Influenza apareceu mais em casos de co-detecção. Estima-se que esta população tenha obtido uma boa adesão na campanha de vacinação, são incentivados por campanhas de vacinação contra a gripe e talvez esse seja o fator de menor quantidade de infecção por influenza, quando comparada com as outras populações.

Já a população de recrutas (Radin 2014) tinham níveis mais elevados de rinovírus e infecções bacterianas do que os outros grupos citados em estudos, o que pode ser

reflexo das condições de vida mais próximos e uma faixa etária mais jovem, principalmente 18-24 anos de idade, morando no hemisfério norte.

Da mesma forma, outros estudos também encontraram a maior proporção de co-detecções entre adenovírus e coronavírus (Kim 2013), foi também encontrado o rinovírus nas co-detecções que ocorrem mais frequentemente (Pretorius 2012). Estes resultados sugerem que a infecção com alguns vírus, tais como o rinovírus, poderia criar ambientes oportunistas para colonização com outros vírus e bactérias. Curiosamente, foram co-detecções mais comuns na faixa etária mais jovem (Radin 2014).

Importante observar que as taxas de co-detecções respiratória têm variado entre os estudos e são provavelmente influenciada pela idade, tipo de definição de caso usada para inscrever os participantes, e agentes patogênicos analisados.

Estudos anteriores com uma idade mediana de 2-3 anos de idade encontraram co-detecções entre SARI e infecções agudas do trato respiratório de 17% e 19%, respectivamente (Pretorius 2012).

Um estudo da Escócia, testou amostras respiratórias de todas as faixas etárias encontraram uma taxa de co-detecção de 5% (Gaunt 2010).

Todos estes estudos citados aproximam aos valores das nossas taxas de co-detecção 10,6% (16 pacientes) e mostram altos índices em populações de crianças. A redução das taxas de co-detecção com a idade pode ser um resultado de aumento de imunidade global para uma ampla gama de patógenos respiratórios quando as pessoas envelhecem.

5.2 A análise econômica para incorporação de tecnologia

As avaliações econômicas na saúde, embasadas em dados epidemiológicos, podem ser usadas como um leme para direcionar recursos em políticas pública e como ocorre em muitos países construir diretrizes.

A incorporação dos testes para vírus respiratórios apresentam diferentes aspectos:

- O teste rápido não está se mostrando eficiente para diagnóstico na população estudada, no entanto, em crianças, apresenta melhor desempenho para RSV e Influenza, mas a tendência pelo desenvolvimento tecnológico é que com o tempo haja um aperfeiçoamento com a crescente demanda do point-of-care de maneira global.
- Os testes de Biologia molecular em especial os multiplex desenvolvidos pela indústria diagnóstica estão em crescente desenvolvimento e cada vez mais populares em diversos tipos de laboratórios, os clínicos, os de referência, até mesmo na pesquisa. A

indústria investe muito em pesquisa para desenvolver cada vez mais testes de melhor qualidade e simplicidade no manejo da técnica.

O acesso efetivo do paciente para a inovação ocorre quando existe o valor estabelecido para reembolso e a garantia da prestação de serviço.

Em países como o Brasil onde existe tanto o sistema público quanto o privado, a tendência é que o setor privado incorpore antes do público a inovação.

5.3 Inteligência de negócios na saúde

A logística hospitalar no Brasil enfrenta graves problemas para sua implantação que vão desde infraestrutura, excesso de burocracia e precária disponibilidade de insumos e medicamentos nos prontos-socorros, centro cirúrgico, centro diagnóstico até demais setores nos momentos de necessidade.

Essa situação seria sanada com o desenvolvimento de uma inteligência de negócios nos hospitais, que cruza indicadores de consumo, epidemiologia, capacidade de armazenagem e reposição de materiais e medicamentos (Saúde 2014).

Cada vez mais estudos de avaliação de metodologias colaboram com a saúde da população e podem colaborar ainda mais com a saúde financeira das instituições.

6. CONCLUSÕES

6.1 Geral

Embora os resultados deste estudo não favoreçam os testes rápidos devemos considerar que a nossa população estudada é de pessoas com co-morbidade e adultos e em outras populações, como crianças, o teste rápido obteve bons resultados. O teste para o vírus RSV tem se mostrado mais sensível em crianças menores, de 6 a 12 meses e no período inicial dos sintomas, e o teste de Influenza no pico da epidemia. Pode se recomendar pela rapidez e bons resultados (Bellei, 2011).

O teste Multiplex não apenas nesse estudo, mas na literatura tem se mostrado eficiente e eficaz na pratica do dia-a-dia da rotina dos grandes hospitais que contam com bons laboratórios parceiros para executar a técnica.

A expansão das técnicas moleculares é uma realidade em países desenvolvidos e mesmo aqui no Brasil em vários centros de referência o uso encontra-se rotineiramente para pesquisa, suporte clínico ou vigilância epidemiológica. Podemos citar com exemplo o uso de testes comerciais de Biologia Molecular pelo Instituto Adolfo Lutz, Fiocruz, Evandro Chagas entre outros.

6.2 Conclusões específicas

1. A inclusão de testes na rotina em hospitalar, é custo-benefício em valores financeiros no Sistema Privado. Os valores gastos são bem inferiores ao benefício do investimento. Em especial, quanto maior o número de pacientes em boas condições gerais que possuem condições de receberem comprimidos de antiviral em casa, diminuindo os dias de internação hospitalar e evitando o uso desnecessário de prescrição de antibióticos. Quanto maior o valor do reembolso na modalidade de acomodações do paciente maior a economia de gastos se o paciente receber alta e continuar o tratamento em casa.

2. A inclusão dos testes é custo-efetiva tanto no SUS quanto no Sistema privado, pela liberação de leitos escassos nos dois sistemas e a não ingestão de antibióticos, no caso do paciente apresentar boas condições clinicas. Além de evitar a contaminação de outros pacientes e profissionais de saúde.

3. O material da amostra dos testes utilizado nesse estudo, o lavado e o swabs de nasofaringe, associados aumentaram em 7,8% a chance de encontrar patógenos. A

coleta necessita apenas de treinamento de pessoal da saúde, o transporte e armazenamento requerem agilidade e temperaturas abaixo de 20°C.

4. Considerando que os valores de reembolso pela tabela praticada pelo SUS inviabiliza o uso de inclusão dessas metodologias, mas pode-se levar em conta que o valor pago pela diária não cobre o custo, portanto, não existe a possibilidade de inclusão de alguma metodologia.

Já na Saúde Suplementar nas modalidades de internação, enfermaria, apartamento e isolamento tanto teste rápido quanto Biologia molecular é economicamente viável com a possibilidade de diminuir dias de internação, prescrição de antibióticos e quando o medicamento antiviral é prescrito nos primeiros 5 dias maior a possibilidade de pronta recuperação. Em relação a pacientes internados na UTI não ocorreu a possibilidade desses testes modificarem o curso da internação apenas o acerto da dose em situações que o paciente se encontra em ventilação mecânica.

5 Neste estudo não houve correspondência de resultados dos testes rápidos com os de Biologia Molecular.

7. ANEXOS

Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos participantes do ICESP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....BAIRRO:.....
 CIDADE :
 CEP:.....TELEFONE:(.....).....
2. RESPONSÁVEL LEGAL.....
 NATUREZA(grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO:.....Nº.....APTO..... BAIRRO:.....
 CIDADE:
 CEP:.....TELEFONE: (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : **Avaliação do uso de teste diagnóstico para pesquisa de antígeno nas Infecções Respiratórias Agudas (IRA) em paciente com câncer e o impacto econômico com a introdução dessas metodologias.**

2. PESQUISADOR : Prof. Dr. Eduardo Massad

CARGO/FUNÇÃO: Professor Titular da Informática Médica e chefe do Departamento de Medicina Legal

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 36237

UNIDADE DO HCFMUSP: LIM 01

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : Um (1)

ano.....

ICESP

Você aceitou a fazer parte de um projeto como voluntária, no qual será realizado o exame de Vírus Respiratório. Ao aceitar em ser uma participante desta parte do projeto, você terá que passar por estas etapas:

- a) será colhido o material swab de oro e nasofaringe e lavado nasofaringe que será processado;
- b) após, os resultados obtidos serão encaminhados ao seu prontuário.

Observação:

Todas as etapas acima serão desenvolvidas com profissionais deste PROJETO

O **objetivo** deste trabalho é verificar a frequência desses agentes que causam essas infecções respiratórias na população estudada e a possibilidade da introdução desses testes na rotina com o objetivo de diagnóstico.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados com seus propósitos:

O medico do setor onde se encontra o paciente no Hospital A. C. Camargo indicará o paciente que pode participar da pesquisa.

- O paciente deverá estar com IRA(Infecção Respiratória Aguda),
- Coleta do material: será feita por enfermeira do CAIO e o material coletado será através de swabs para secreção de orofaringe e nasofaringe.
- A coleta do material apresenta pequeno desconforto, dor e náuseas, na coleta do nasofaringeo apenas no momento da coleta não persistindo minutos após.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

Atualmente não são coletados esse tipo de material para essas análises, embora esses testes não sejam experimentais, possuem registro no Ministério da Saúde.

4 – Descrições dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3:

NÃO EXISTEM

5 – Benefícios para o participante:

Os benefícios deste projeto serão imediatos, pois através dos exames propostos, o médico poderá intervir numa conduta mais assertiva de tratamento do paciente.

6 - Não existem procedimentos alternativos

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal

investigador é o Prof. Dr. Eduardo Massad que pode ser encontrado no endereço na Faculdade de Medicina Legal da Universidade de São Paulo, telefone 11 3061-7435. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) na Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 1º andar– tel: 3061-8004, FAX: 3061-8004– E-mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, (Você pode retirar seu consentimento e sair do estudo a qualquer momento) sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9 - O projeto não prevê coleta de hemograma para determinação da leucometria, bem como radiografia de tórax, mas se esses exames forem solicitados pelo médico assistente que avaliar o paciente, estes dados serão incluídos e os dados poderão ser usados no estudo.

10 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

11 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

12 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

13 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo estudo.

Nome do paciente

Eu discuti com a equipe do Dr. Cristiano Ricardo Cescato (ICESP – CAIO) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro

também que **a minha participação é isenta de despesas** e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. **Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento**, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos participantes do

Hospital A. A. Camargo- Centro de Tratamento, Ensino e Pesquisa em Câncer

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....BAIRRO:.....
 CIDADE
 CEP:.....TELEFONE:(...)

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO..... BAIRRO:.....
 CIDADE:
 CEP: TELEFONE: (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : **Avaliação do uso de teste diagnóstico para pesquisa de antígeno nas Infecções Respiratórias Agudas (IRA) em paciente com câncer e o impacto econômico com a introdução dessas metodologias.**

2. PESQUISADOR : Prof. Dr. Eduardo Massad

CARGO/FUNÇÃO: Professor Titular da Informática Médica e chefe do Departamento de Medicina Legal

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 36237

UNIDADE DO HCFMUSP: LIM 01

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : Um (1)

ano.....

HOSPITAL A. A. CAMARGO- CENTRO DE TRATAMENTO, ENSINO E PESQUISA EM CANCER

Você aceitou a fazer parte de um projeto como voluntária, no qual será realizado o exame de Vírus Respiratório. Ao aceitar em ser uma participante desta parte do projeto, você terá que passar por estas etapas:

c) será colhido o material swab de oro e nasofaringe e lavado nasofaringe que será processado;

d) após, os resultados obtidos serão encaminhados ao seu prontuário.

Observação:

Todas as etapas acima serão desenvolvidas com profissionais deste PROJETO

O **objetivo** deste trabalho é verificar a frequência desses agentes que causam essas infecções respiratórias na população estudada e a possibilidade da introdução desses testes na rotina com o objetivo de diagnóstico.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados com seus propósitos:

O médico do setor onde se encontra o paciente no Hospital A. C. Camargo indicará o paciente que pode participar da pesquisa.

- O paciente deverá estar com IRA(Infecção Respiratória Aguda),
- Coleta do material: será feita por enfermeira do CCIH e o material coletado será através de swabs para secreção de orofaringe e nasofaringe.
- A coleta do material apresenta pequeno desconforto, dor e náuseas, na coleta do nasofaríngeo apenas no momento da coleta não persistindo minutos após.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

Atualmente não são coletados esse tipo de material para essas análises, embora esses testes não sejam experimentais, possuem registro no Ministério da Saúde.

4 – Descrições dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3:

NÃO EXISTEM

5 – Benefícios para o participante:

Os benefícios deste projeto serão imediatos, pois através dos exames propostos, o médico poderá intervir numa conduta mais assertiva de tratamento do paciente.

6 - Não existem procedimentos alternativos

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Eduardo Massad que pode ser encontrado no endereço na Faculdade de Medicina Legal da Universidade de São Paulo, telefone 11 3061-7435. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital A. C. Camargo (CEP).

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, (Você pode retirar seu consentimento e sair do estudo a qualquer momento) sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9 - O projeto não prevê coleta de hemograma para determinação da leucometria, bem como radiografia de tórax, mas se esses exames forem solicitados pelo médico assistente que avaliar o paciente, estes dados serão incluídos e os dados poderão ser

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bellei N, Carraro E, Perosa A, Watanabe A, Arruda E, Granato C. Acute respiratory infection and influenza-like illness viral etiologies in Brazilian adults. *J Med Virol* 2008 80(10):1824–7

Bellei,N. Diagnóstico rápido: quais métodos e como valorizar os resultados. Atualização em vírus respiratórios. SP Edição 2011

Brasil-Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Doenças respiratórias crônicas/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica, n. 25 – Brasília : Ministério da Saúde, 2010.

Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas : Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde.– Brasília : Ministério da Saúde, 2009.

Budge PJ, Griffin MR, Edwards KM, Williams JV, Verastegui H, et al. A household-based study of acute viral respiratory illnesses in Andean children. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:443–7.

CDC. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Summary report, June 19–20, 2013. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, 2013

CDC 2013 - Estimated Influenza Illnesses and Hospitalizations Averted by Influenza Vaccination — United States, 2012–13 Influenza Season Weekly.

December 13, 2013 / 62(49);997-1000 Acesso disponível em 18/02/2016.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6249a2.htm>

CDC, 2010 - CDC. Estimates of deaths associated with seasonal influenza—United States, 1976–2007. *MMWR* 2010;59:1057–62 Acesso disponível em 18/02/2016.

http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5933a1.htm?s_cid=mm5933a1_w

Conselho Nacional de Secretários de Saúde. O Financiamento da Saúde / Conselho Nacional de Secretários de Saúde. – Brasília : CONASS, 2011. 124 p. (Coleção Para Entender a Gestão do SUS 2011, 2)

Crespo M, Collado S, Mir M, Cao H, Barbosa F, Serra C, et al. Efficacy of influenza A H1N1/2009 vaccine in hemodialysis and kidney transplant patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(9):2208-14

Delangue J, Sanchez YR, Piorkowski G, Bessaud M, Baronti C, Thirion-Perrier L, Mafayle R, Ardaya C, Aguilera G, Guzman J, Riera J, Lamballerie X. Viral aetiology influenza like illnesses in Santa Cruz, Bolivia (2010–2012), Virology Journal, 2014, 11, 1, 35

Drummond, M. F.; Davies, L. Economic analysis alongside clinical trials: revisiting the methodological issues. International Journal of technology assessment in health care.1991 v.7,p561-76.

Drummond, M.F. et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press, 1997.

Ferraz, MB Dilemas e escolhas do sistema de saúde. Rio de Janeiro; Medbook; 2008.

Briggs AH 1, O'Brien BJ. The death of cost-minimization analysis? Econ Saúde. 2001 Mar; 10 (2): 179-84.

Frayha H, Castriciano S, Mahony J, Chernesky M. Nasopharyngeal swabs and nasopharyngeal aspirates equally effective for the diagnosis of viral respiratory disease in hospitalized children. J Clin Microbiol. 1989;27:1387-9.

Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA, Ramírez-Venegas A, Vázquez RV, Moreno-Espinosa S, et al. Clinical characteristics and outcomes of influenza and other influenza-like illness in Mexico City. Int J Infect Dis 2013;17:e510–7.

Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ, Simmonds P, Templeton E. Epidemiology and clinical presentations of four human coronaviruses 229E, HKU1, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol* 2010;48:2940–7.

Ghebremedhin B1, Engelmann I, König W, König B. Comparison of the performance of the rapid antigen detection actim Influenza A&B test and RT-PCR in different respiratory specimens. *J Med Microbiol*. 2009 Mar;58(Pt 3):365-70.

Gold, M.R. et al. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University press, 1996.

Jacobus CH, Raja AS. How accurate are rapid influenza diagnostic tests? *Ann Emerg Med*. 2013 Jan;61(1):89-90.

Kim JK, Jeon J-S, Kim JW, Rheem I. Epidemiology of respiratory viral infection using multiplex RT-PCR in Cheonan, Korea (2006–2010). *J Microbiol Biotechnol*. 2013;23:267–73.

Kuroiwa Y, Nagai K, Okita L, Ukae S, Mori T. Comparison of an Immunochromatography Test with Multiplex Reverse Transcription-PCR for Rapid Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infections *Journal of clinical microbiology*. 2004 Oct;42:4812–4

Laguna-Torres VA, Gomez J, Ocana V, Aguilar P, Saldarriaga T, et al. Influenza-like illness sentinel surveillance in Peru. *PLoS One* 2009 4:1–13.

Landes MB, Neil RB, McCool SS, Mason BP, Woron AM, et al. The frequency and seasonality of influenza and other respiratory viruses in Tennessee: two influenza seasons of surveillance data, 2010–2012. *Influenza Other Resp Viruses* 2013;7:1122–7.

Li H, Wei Q, Tan A, Wang L. Epidemiological analysis of respiratory viral etiology for influenza-like illness during 2010 in Zuhai, China. *Viol J* 2013;10:1–10

Mahony JB1, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. Crit Rev Clin Lab Sci 2011 Sep-Dec;48(5-6):217-49.

Marcone DN, Durand LO, Azziz-Baumgartner E, Vidaurreta S, Ekstrom J, Carballal G, Echavarria M. Incidence of viral respiratory infections in a prospective cohort of outpatient and hospitalized children aged ≤ 5 years and its associated cost in Buenos Aires, Argentina. Revista Argentina de Microbiologia 02/2015; 143 (1).

Nicholson K, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective population based study of disease burden. BMJ 1997;315:1060–4.

Njouom R, Yekwa EL, Cappy P, Vabret A, Boisier P, et al. Viral etiology of influenza-like illnesses in Cameroon, January–December 2009. J Infect Dis 2012;206:S29–S35.

Observatório ANAHP – Associação Nacional de Hospitais Privados. São Paulo– Edição 6 – 2014 e edição 7 - 2015

OMS, Organização Mundial de Saúde. Guia on line Sinus. Acesso disponível em 18/02/2016 <http://sinus.org.br/2014/wp-content/uploads/2013/11/OMS-Guia-Online.pdf>

Palmer,S.; Raftery, J. Opportunity cost. British Medical Journal, 1999 v.318, p.1551-2.

Panning M, Bierbaum S, Forster J, Berner R, Rücker G, Rohde G, et al. Evaluation of the fast-track diagnostics respiratory pathogens multiplex real-time-RT-PCR assay shortly after the influenza pandemic 2009. Universitäts Klinikum Freiburg. Freiburg Virology, 2011

Passos SD, Felgueiras AP, Marvulle V, Gazeta RE, Durigon EL, Abe FH, et al. Detecção dos vírus respiratórios no atendimento de urgência em crianças menores de quinze anos num hospital de referência. In: 11º Congresso Paulista de Pediatria; 2007; São Paulo.

Perosa AH, Watanabe AS, Guatura SB, Silva ER, Granato C, Bellei N. Comparison of the direct fluorescence assay and real-time polymerase chain reaction for the detection of influenza virus A and B in immunocompromised patients. *Clinics*. 2013;68(9):1206-9.

Pretorius MA, Madhi SA, Cohen C, Naidoo D, Groome M, et al. Respiratory viral coinfections identified by a 10-plex real-time reverse-transcription polymerase chain reaction assay in patients hospitalized with severe acute respiratory illness—South Africa, 2009–2010. *J Infect Dis* 2012;206:S159–65.

Radin JM, Hawksworth AW, Kammerer PE, Balansay M, Raman R, Lindsay SP, Brice GT. Epidemiology of pathogen-specific respiratory infections among three US populations. *PLoS One*. 2014; 9 (12)

Razanajatovo NH, Richard V, Hoffman J, Reynes JM, Razafitrimo GM, et al. Viral etiology of influenza-like illnesses in Antananarivo, Madagascar, July 2008 to June 2009. *PLoS One* 2011 6:1–7.

Renois F, Talmud D, Huguenin A, Moutte L, Strady C, et al. (2010) Rapid detection of respiratory tract viral infections and coinfections in patients with influenza-like illnesses by use of reverse transcription-PCR DNA microarray systems. *J Clin Microbiol* 2010;48:3836–42.

Sakthivel SK, Whitaker B, Lu X, Oliveira DB, Stockman LJ, Kamili S, Oberste MS, Erdman DD. Comparison of fast-track diagnostics respiratory pathogens multiplex real-time RT-PCR assay with in-house singleplex assay for comprehensive detection of human respiratory viruses. *J Virol Methods* 2012;185: 259-66.

Saúde 4.0 – Propostas para impulsionar o ciclo das inovações em dispositivos médicos (DMAs) no Brasil. Coordenado por Patrícia Veras Marrone- São Paulo: ABIIS, 2015

TCU-Tribunal de Contas da União. Relatório Sistêmico de fiscalização da saúde – FISC-SAÚDE – TC 032.624/2013, abril 2014.