

Ecocardiograma Transtorácico com Strain Bidimensional para avaliação de cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos



AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

**Ecocardiograma Transtorácico com Strain
Bidimensional para avaliação de cardiotoxicidade
induzida por quimioterápicos**

Elaborado por:

NATS - Instituto Nacional de Cardiologia

Rio de Janeiro - RJ

Dezembro/2019

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica	8
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
3.2. Tratamento recomendado.....	8
4. A Tecnologia	8
4.1. Descrição	8
5. Análise da evidência.....	9
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	9
5.2. Avaliação crítica da demanda	11
5.3. Resultados dos estudos incluídos	15
6. Avaliação econômica em saúde.....	18
6.1 Análise de impacto orçamentário.....	20
6.2 Nova AIO parecerista externo.....	21
7. Avaliação por outras agências de ATS.....	29
8. Implementação.....	29
9. Considerações finais.....	29
10. Referências	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Identificação da proposta de atualização do rol analisada no presente documento.....	5
Tabela 2 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....	10
Tabela 3 Estratégia de busca do proponente na base do Medline.	12
Tabela 4 Estratégia de busca do proponente na base do scopus.....	13
Tabela 5 Pergunta estruturada para elaboração do novo PICO.	14
Tabela 6 Acurácia do strain para uma incidência de 3,6%, sensibilidade 74%, especificidade 73%.	17
Tabela 7 Acurácia do strain para uma incidência de 11%, sensibilidade 74%, especificidade 73%.	17
Tabela 8 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.	18
Tabela 9 Estimativa da população adulta usuária da saúde suplementar no Brasil por faixa etária. ...	21
Tabela 10 Estimativa populacional adulta usuária da saúde suplementar no Brasil nos próximos cinco anos.....	21
Tabela 11 Estimativa do número de pacientes da saúde suplementar que desenvolverão câncer, cardiotoxicidade e insuficiência cardíaca nos próximos 5 anos.	22
Tabela 12 Estimativa do número de exames de strain de acordo com taxa de difusão inicial de 10% e aumento constante de 10% ao ano.	22
Tabela 13 Estimativa do número de casos de insuficiência cardíaca no primeiro ano de acordo com a acurácia do strain.	23
Tabela 14 Estimativa do número de casos de insuficiência cardíaca no segundo ano de acordo com a acurácia do strain.	23
Tabela 15 Estimativa do número de casos de insuficiência cardíaca no terceiro ano de acordo com a acurácia do strain.	23

Tabela 16 Estimativa do número de casos de insuficiência cardíaca no quarto ano de acordo com a acurácia do strain.	24
Tabela 17 Estimativa do número de casos de insuficiência cardíaca no quinto ano de acordo com a acurácia do strain.	24
Tabela 18 Estimativa do número total de casos com e sem cardiotoxicidade e de IC no grupo que realizou o strain.	25
Tabela 19 Estimativa do número de casos tratados como “sem cardiotoxicidade”, “com cardiotoxicidade sem IC” e com IC no grupo strain.....	25
Tabela 20 Estimativa do número de casos tratados como “sem cardiotoxicidade”, “com cardiotoxicidade sem IC” e com IC no grupo sem strain.	26
Tabela 21 Estimativa dos custos da cardiotoxicidade grupo strain.	26
Tabela 22 Estimativa dos custos da cardiotoxicidade grupo sem strain.....	26
Tabela 23 Estimativa dos custos do grupo sem cardiotoxicidade e com strain.	27
Tabela 24 Estimativa dos custos do grupo sem cardiotoxicidade e sem strain.	27
Tabela 25 Estimativa dos custos da IC grupo strain.....	27
Tabela 26 Estimativa dos custos da IC grupo sem strain.	28
Tabela 27 Total de custos por categoria no grupo sem strain.	28
Tabela 28 Total de custos por categoria no grupo strain.....	28
Tabela 29 Impacto orçamentário anual do strain.	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma da seleção das evidências.	15
---	----

Figura 2 Estudos identificados na revisão sistemática de Thavendiranathan et al com valores de acurácia.....	16
--	----

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Ecocardiograma Transtorácico com Strain Bidimensional ou simplesmente “strain”, na pesquisa de cardiotoxicidade precoce induzida por quimioterápicos, visando avaliar sua incorporação no Rol.

O proponente está identificado na tabela 1.

TABELA 1 Identificação da proposta de atualização do rol analisada no presente documento.

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.29zeL3CnncV0k	9738762	Sociedade Brasileira de Cardiologia/Departamento de Imagem Cardiovascular

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ecocardiograma Transtorácico com Strain Bidimensional.

Indicação: Avaliação da presença de cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos.

Introdução: A cardiotoxicidade é um dos principais eventos adversos decorrente do uso de quimioterapia, estando associada ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca e aumento de mortalidade. A Ecocardiografia convencional permite o diagnóstico através da redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A associação da medida do Strain Global Longitudinal (SGL) ao ecocardiograma convencional potencialmente identificaria em um estágio mais precoce a cardiotoxicidade, levando ao tratamento clínico precoce e redução da incidência de insuficiência cardíaca (IC).

Pergunta: Em pacientes com câncer sob tratamento quimioterápico, a análise do strain bidimensional, em comparação com a ecocardiografia transtorácica é segura e custo-efetiva para a redução de insuficiência cardíaca e morte?

Evidências científicas: O demandante utilizou em sua pergunta PICO a identificação de cardiotoxicidade e anexou evidências que suportam ser o strain um método capaz de identificar precocemente sinais de cardiotoxicidade. Não anexou documentos que comprovassem o benefício clínico. Na revisão sistemática de Thavendiranathan 2014¹, conclui-se que o melhor parâmetro para prever a evolução para IC é o strain global longitudinal (SGL), com sensibilidade de 74% e especificidade de 73%. Tais parâmetros refletem em uma capacidade limitada do strain de mudar a probabilidade pré-teste (razão de verossimilhança positiva 3,7, negativa 0,3) e dada a baixa prevalência de cardiotoxicidade (3,6 a 11%), este exame apresentaria um alto percentual de falsos positivos (valor preditivo positivo de 0,31, valor preditivo negativo 0,97, considerando a prevalência de 11%). A associação entre a cardiotoxicidade diagnosticada pelo strain e a evolução para IC é frágil segundo a revisão, havendo ainda incertezas quanto ao impacto do tratamento precoce com medicamentos para insuficiência cardíaca. Revisão recente no UpToDate aponta que o risco de IC com tratamento padrão para o câncer de mama é inferior a 0,5% e que uma metanálise com 1918 pacientes demonstrou benefício do carvedilol em ensaios pequenos e não demonstrou benefício do metoprolol em ensaios maiores. Três estudos com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) demonstraram redução da IC em pacientes com cardiotoxicidade, OR 0,18 (0,05 a 0,55)².

Avaliação econômica: O demandante enviou um modelo de Markov para análise de custo-utilidade. A intervenção foi considerada dominante (mais eficaz e mais barata). Identificamos várias limitações no modelo tais como probabilidades de transição baseadas em suposições, a não inclusão dos testes falsos positivos na análise e a inclusão de custos fora da perspectiva da saúde suplementar, como o custo dos medicamentos orais.

Avaliação de impacto orçamentário: a AIO foi revisada devido às limitações encontradas e a nova estimativa de impacto em 5 anos ficou em torno de 1,26 bilhões de reais.

Experiência internacional: o uso do strain é recomendado pela diretriz americana de ecocardiografia em pacientes fazendo uso de antraciclina ou traztuzumabe no intuito de iniciar medicamentos cardioprotetores e avaliar alteração na dose do quimioterápico³.

Considerações Finais: O strain potencialmente implicará na redução do número de pacientes com insuficiência cardíaca causada pelos quimioterápicos. A qualidade de evidência para essa afirmação é muito baixa. O balanço entre tal benefício versus o impacto econômico da incorporação do strain, os custos e eventos adversos dos medicamentos cardioprotetores bem como o impacto da mudança do na prescrição do quimioterápico deve ser considerado, principalmente em um cenário com um baixo valor preditivo positivo (elevado número de falsos positivos).

Em suma, o strain é uma técnica adicionada ao exame de ecocardiografia tradicional, sem a necessidade de medicação ou sedação, mas que exige uma série de considerações: 1) monitorização eletrocardiográfica (este custo está incorporado na proposta?); 2) boa qualidade de imagem, limitando tal recurso aos pacientes com “boa janela acústica”, necessidade de expertise do examinador (não são todos os membros da sociedade hoje capazes de realizar o strain) e adequada tecnologia do aparelho de Ecocardiografia (não são todos os aparelhos que permitem a resolução adequada da imagem para a realização do strain); 3) necessidade de estabelecer um valor de corte para o diagnóstico de cardiotoxicidade, valor esse que no momento apresenta variação entre os diferentes modelos de aparelhos e valores de corte heterogêneos na literatura; 4) necessidade de validação intra e inter observadores, principalmente fora dos grandes centros. O strain tem como potencial benefício o diagnóstico precoce de cardiotoxicidade, que ao ser identificada e tratada (IECA e carvedilol) potencialmente levará a uma redução na incidência de IC e morte. Traz como desvantagem um alto número de falsos positivos, pacientes que sem ter cardiotoxicidade serão expostos aos custos e efeitos colaterais dos medicamentos (IECA e carvedilol) e o risco de ter seu tratamento quimioterápico alterado.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A população alvo é formada por pacientes que realizam quimioterapia contra o câncer com terapias que apresentam potencial cardiológico. Para a determinação da população alvo dessa análise, partiu-se da projeção da população brasileira adulta atendida na saúde suplementar de acordo com base de dados da ANS. Foi estimada a proporção desses pacientes que desenvolverão câncer (1,8%) e restringiu-se o tamanho aos usuários de antraciclinas (32%). Destaca-se que, caso o strain seja utilizado em toda a população com câncer, independente do tratamento quimioterápico, o impacto orçamentário será cerca de três vezes superior ao estimado neste parecer.

3.2. Tratamento recomendado

Não se aplica.

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O *Speckle tracking imaging* avalia a deformação miocárdica pela utilização de pontos que representam marcadores de tecidos que podem ser rastreados quadro a quadro ao longo dos ciclos cardíacos. A deformação miocárdica (strain) e a taxa de deformação (taxa de strain) refletem a contratilidade intrínseca do miocárdio. O strain está significativamente diminuído após tratamento com quimioterápicos antes da diminuição da FE, sugerindo que essa é uma ferramenta sensível para detectar alterações precoces da função contrátil¹.

A deformação miocárdica pode ser avaliada com base em três medidas; a longitudinal (SGL), radial e circunferencial. Dentre essas, destaca-se a medida longitudinal, medida na direção da base para o ápice do coração, tendo sido validada como um índice quantitativo para a função global do ventrículo esquerdo, ventrículo direito e átrio esquerdo¹.

Esta é uma técnica adicionada ao exame de ecocardiografia tradicional, sem a necessidade de medicação ou sedação, mas que exige uma série de considerações:

- 1) monitorização eletrocardiográfica (este custo está incorporado na proposta?), apesar de ser recomendável a utilização da monitorização em todo exame convencional, na prática clínica, eletrodos não são usados em todos os exames, mas para o strain são obrigatórios;
- 2) boa qualidade de imagem, limitando tal recurso aos pacientes com “boa janela acústica”, necessidade de expertise do examinador (não são todos os membros da sociedade hoje capazes de realizar o strain) e adequada tecnologia do aparelho de ecocardiografia (não são todos os aparelhos que permitem a resolução adequada da imagem para a realização do strain ou que possuam a tecnologia instalada);
- 3) necessidade de estabelecer um valor de corte para o diagnóstico de cardiotoxicidade, valor esse que no momento apresenta variação entre os diferentes modelos de aparelhos e valores de corte heterogêneos na literatura, a sociedade americana recomenda uma redução relativa de 15% como melhor valor de corte;
- 4) necessidade de validação intra e inter observadores, principalmente fora dos grandes centros. O SGL tem como potencial benefício o diagnóstico precoce de cardiotoxicidade. Identificada e tratada (IECA e carvedilol), potencialmente levará a uma redução na incidência de IC e morte. Traz como desvantagem um alto número de falsos positivos, pacientes que sem ter cardiotoxicidade serão expostos aos custos e efeitos colaterais dos medicamentos (IECA e carvedilol) e destaca-se o risco de ter seu tratamento quimioterápico alterado, cujo impacto no prognóstico do câncer é incerto.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ecocardiograma transtorácico com strain bidimensional, para detecção precoce de cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na tabela 2.

TABELA 2 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

População	Pacientes com câncer sob tratamento quimioterápico.
Intervenção (tecnologia)	Análise do strain bidimensional.
Comparação	Ecocardiografia transtorácica - Concentração de troponina - Concentração de peptídeo natriurético (BNP).
Desfechos (outcomes)	Deteção de cardiotoxicidade.
Tipo de estudo	Ensaio clínico controlado, estudos observacionais, revisão sistemática e metanálise; Recomendações clínicas de agências de ATS e sociedades.

Pergunta: A medida de strain global longitudinal é mais sensível do que medidas convencionais de ecocardiografia em relação à detecção precoce de cardiotoxicidade em pacientes realizando tratamento contra o câncer?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Medline via Pubmed e Scopus, além da busca manual de lista de referências incluídas sendo complementada por busca de recomendações clínicas de agências de ATS e sociedades (Apêndice I), a saber: *NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicine Consortium; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment*, o proponente selecionou 20 referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos:

Foram incluídos apenas estudos comparativos, que avaliassem a medida de SGL na detecção de cardiotoxicidade decorrente do tratamento de câncer.

- Critérios de exclusão dos artigos:

Foram excluídas revisões livres, estudos incompletos e estudos que comparassem o uso de SGL com pacientes saudáveis.

A avaliação do risco de viés nos estudos de coortes foi realizada pela ferramenta Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) e casos-controle pela ferramenta SIGN adaptada. A avaliação de diretrizes foi feita utilizando o AGREE II adaptado. Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. Desta forma, houve 12 estudos com baixo risco de viés global, seis com risco moderado e um com grave risco.

A revisão sistemática foi avaliada pela ferramenta ROBIS, apresentou risco incerto referente aos critérios de elegibilidade do estudo por falta de informações no texto. Os outros três domínios apresentaram alto risco de viés: em “identificação e seleção dos estudos”, devido à ausência da estratégia de busca utilizada, restrição para idioma e data; em “coleta de dados e avaliação dos estudos”, devido à ausência de avaliação de qualidade metodológica; em “síntese e achados”, por não haver informações sobre protocolo prévio da revisão sistemática, nem foram exploradas variabilidade entre os estudos primários, avaliação de risco de viés ou robustez dos resultados. Assim, o risco de viés global da revisão foi considerado alto.

5.2. Avaliação crítica da demanda

Observações/críticas em relação à pergunta PICO:

1) “A medida de strain global longitudinal é mais sensível”

Todo teste diagnóstico deve ser avaliado de acordo com sua acurácia, e não em relação apenas à sua sensibilidade. Apesar do termo, a busca não se limitou à análise de sensibilidade.

2) “do que medidas convencionais de ecocardiografia”

A pergunta não contemplou os demais comparadores, troponina e BNP, embora os tenha incluído em sua estratégia de busca.

3) “em relação à detecção precoce de cardiotoxicidade”

O desfecho ideal seria aquele importante para o paciente, por exemplo, redução na incidência de insuficiência cardíaca ou morte.

4) “em pacientes realizando tratamento contra o câncer”

A população incluída na pergunta é ampla, pacientes com câncer (não especificado) e em uso de quimioterápicos (não especificado). As evidências estão apresentadas com base no câncer de mama em uso de antracíclicos, ou seja, uma população cujo risco de desenvolver cardiotoxicidade e também cuja sobrevida, em média, é maior do que a população PICO, pacientes realizando tratamento contra o câncer, fatores que combinados superestimam o benefício da intervenção proposta e restringem o impacto orçamentário.

Apesar das limitações acima, julgamos como coerentes a busca com o PICO proposto e os estudos incluídos pelo proponente. Reprodução da busca do proponente (tabelas 3 e 4):

TABELA 3 Estratégia de busca do proponente na base do Medline.

#1	"strain echocardiography"[TIAB] OR "longitudinal strain"[TIAB] OR GLS[TIAB]	4.047
#2	("Echocardiography, Transthoracic"[MH] OR Echocardiography[TIAB] OR Troponin[MH] OR Troponin[TIAB] OR "Natriuretic Peptide, Brain"[MH] OR BNP[TIAB] OR "Brain natriuretic peptide"[TIAB])	138.564
#3	(meta analysable[TIAB] OR meta analysas[TIAB] OR meta analyse[TIAB] OR meta analysed[TIAB] OR meta analysei[TIAB] OR meta analysen[TIAB] OR meta analyser[TIAB] OR meta analysers[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysescohort[TIAB] OR meta analysespublication[TIAB] OR meta analysetype[TIAB] OR meta analysi[TIAB] OR meta analysia[TIAB] OR meta analysic[TIAB] OR meta analysing[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR meta analysis's[TIAB] OR meta analysis,[TIAB] OR meta analysis2[TIAB] OR meta analysisbone[TIAB] OR meta analysisdagger[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysisevaluating[TIAB] OR meta analysisisif[TIAB] OR meta analysisindicated[TIAB] OR meta analysisintroduction[TIAB] OR meta analysisjr[TIAB] OR meta analysisimoderate[TIAB] OR meta analysisof[TIAB] OR meta analysistrade[TIAB] OR meta analysisv[TIAB] OR meta analysisxs[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyst[TIAB] OR meta analysticians[TIAB] OR meta analysts[TIAB] OR meta analysys[TIAB]) OR (meta analyzable[TIAB] OR meta analyze[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyzes[TIAB] OR meta analyzing[TIAB]) OR (meta analytic[TIAB] OR meta analytical[TIAB] OR meta analytically[TIAB] OR meta analytics[TIAB]) OR (metaanalyse[TIAB] OR metaanalysen[TIAB] OR metaanalyses[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR metaanalysis'[TIAB] OR metaanalysisdata[TIAB] OR metaanalyst[TIAB]) OR (metaanalyze[TIAB] OR metaanalyzed[TIAB] OR metaanalyzedall[TIAB] OR metaanalyzing[TIAB]) OR (metaanalytic[TIAB] OR metaanalytical[TIAB] OR metaanalytically[TIAB]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH] OR Meta-Analysis[PT])	164.689
#4	Observational Study[PT] OR cohort studies[MH] OR cohort[TIAB] OR case-control studies[MH] OR (case[TIAB] and control[TIAB])	2.188.196
#5	((clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR random allocation[MH] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	5.096.865
#6	(systematic review[TI] OR systematic literature review[TI] OR pooling project[TW] OR (systematic review[TIAB] AND review[PT]) OR "rapid review" OR "consensus development conference" OR "practice guideline" OR "clinical guideline"[TW] OR systematic[TW] OR systematically[TW] OR study selection[TW] OR (predetermined[TW] OR inclusion[TW] AND criteri*[TW]) OR exclusion criteri*[TW] OR "main outcome measures"[TW] OR "pooled data"[TW])	575.394
#7	letter[PT] OR editorial[PT] OR historical article[PT]	1.839.706
#8	(animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH]))	4.476.238
#1 and #2 and (#3 or #4 or #5 or #6) not (#7 or #8)		1.174

TABELA 4 Estratégia de busca do proponente na base do scopus

#1	TITLE-ABS-KEY("strain echocardiography" OR "longitudinal strain" OR "GLS")	8.481
#2	TITLE-ABS-KEY(Echocardiography OR Troponin OR BNP OR "Brain natriuretic peptide")	316.410
#3	TITLE-ABS-KEY("systematic review" OR "systematic literature review" OR "pooling project" OR "rapid review" OR "consensus development conference" OR "practice guideline" OR "clinical guideline" OR systematic OR systematically OR "study selection" OR (predetermined OR inclusion AND criteri*) OR "exclusion criteri*" OR "main outcome measures" OR "pooled data") OR TITLE-ABS-KEY("meta analyzable" OR "meta analysas" OR "meta analyse" OR "meta analysed" OR "meta analysei" OR "meta analysen" OR "meta analyser" OR "meta analysers" OR "meta analyses" OR "meta analysescohort" OR "meta analysespublication" OR "meta analysestype" OR "meta analysi" OR "meta analysia" OR "meta analysic" OR "meta analyzing" OR "meta analysis" OR "meta analysis's" OR "meta analysis" OR "meta analysis2" OR "meta analysisbone" OR "meta analysisdagger" OR "meta analyses" OR "meta analysisevaluating" OR "meta analysisif" OR "meta analysisindicated" OR "meta analysisintroduction" OR "meta analysisjr" OR "meta analysisimoderate" OR "meta analysisisof" OR "meta analysisitrade" OR "meta analysis" OR "meta analysisxs" OR "meta analyzed" OR "meta analyst" OR "meta analysticians" OR "meta analysts" OR "meta analysys") OR ("meta analyzable" OR "meta analyze" OR "meta analyzed" OR "meta analyzes" OR "meta analyzing") OR ("meta analytic" OR "meta analytical" OR "meta analytically" OR "meta analytics") OR (metaanalyse OR metaanalysen OR metaanalyses OR metaanalysis OR metaanalysis' OR metaanalysisdata OR metaanalyst) OR (metaanalyze OR metaanalyzed OR metaanalyzedall OR metaanalyzing) OR (metaanalytic OR metaanalytical OR metaanalytically) OR TITLE-ABS-KEY (("clinical trials" OR "clinical trials as a topic" OR "randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials as Topic" OR "controlled clinical trial" OR "Controlled Clinical Trials as Topic" OR "random allocation" OR "randomly allocated" OR "allocated randomly" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Cross-Over Studies" OR "Placebos" OR "cross-over trial" OR "single blind" OR "double blind" OR "factorial design" OR "factorial trial")) OR (TITLE-ABS (clinical AND trial* OR trial* OR rct* OR random* OR blind*)) OR (INDEXTERMS ("clinical trials" OR "clinical trials as a topic" OR "randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials as Topic" OR "controlled clinical trial" OR "Controlled Clinical Trials" OR "random allocation" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Cross-Over Studies" OR "Placebos" OR "multicenter study" OR "double blind procedure" OR "single blind procedure" OR "crossover procedure" OR "clinical trial" OR "controlled study" OR "randomization" OR "placebo")) OR TITLE-ABS-KEY("Observational Study" OR cohort OR (case and control))	9.278.299
#4	DOCTYPE(le OR ed)	3,215,137
#5	(TITLE-ABS-KEY(animals AND NOT (animals AND NOT humans)))	2,303,547
#6	INDEX(Medline)	24,162,225
#1 and #2 and #3 and not #4 and not #5 and not #6		419

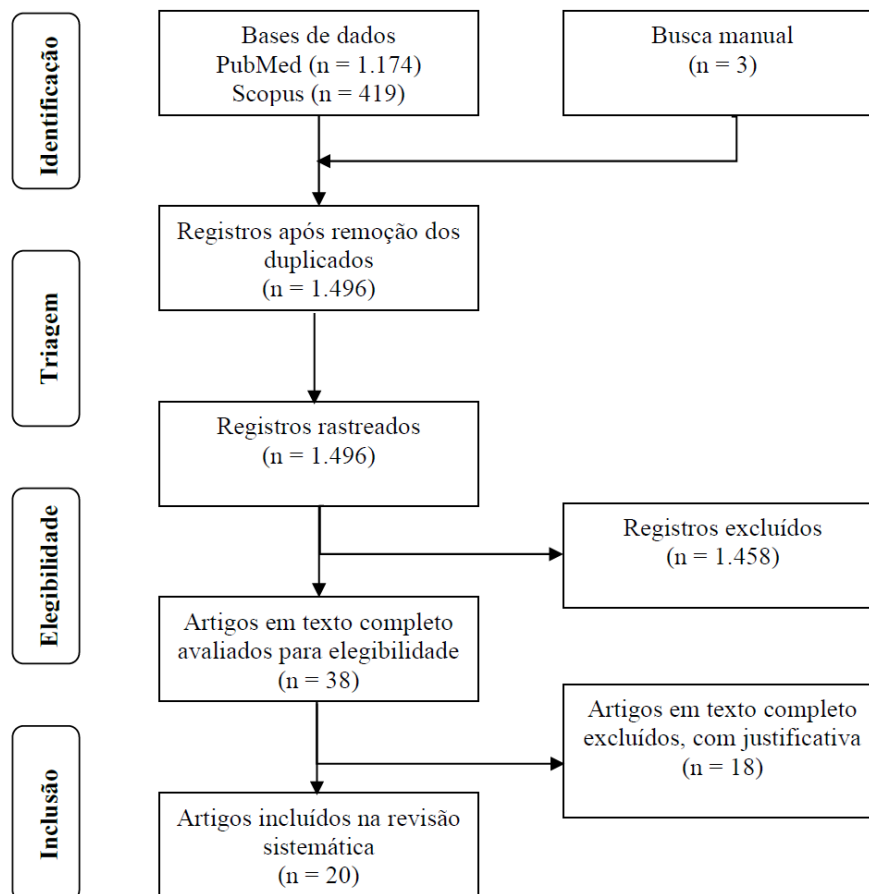
Além dos estudos apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no novo PICO.

TABELA 5 Pergunta estruturada para elaboração do novo PICO.

População	Pacientes com câncer sob tratamento quimioterápico.
Intervenção (tecnologia)	Análise do strain bidimensional.
Comparação	Ecocardiografia transtorácica - Concentração de troponina - Concentração de peptídeo natriurético (BNP).
Desfechos (outcomes)	Insuficiência cardíaca, morte.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado.

Através da estratégia de busca (((("strain echocardiography"[Title/Abstract] OR "longitudinal strain"[Title/Abstract] OR GLS[Title/Abstract])) AND ("heart failure" [Title/Abstract] OR "mortality"[Title/Abstract])), buscou-se identificar evidências do impacto do strain em desfechos importantes para os pacientes. Utilizamos como critério de inclusão, a avaliação do strain em pacientes com câncer e o impacto sobre os desfechos mortalidade e insuficiência cardíaca. A busca retornou 35 referências, mas nenhuma foi selecionada pois não avaliaram a população alvo. Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório. O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na Figura 1.

FIGURA 1 Fluxograma da seleção das evidências.



5.3. Resultados dos estudos incluídos

O Anexo 1 descreve as principais características dos 20 estudos incluídos na análise. Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com a acurácia no diagnóstico de cardiotoxicidade. A redução na medida do SGL apresentou consistente relação com futura redução da fração de ejeção. A revisão sistemática (RS) identificada pelo demandante¹ selecionou 35 estudos e 1.504 pacientes. Todos os estudos demonstraram que alterações no SGL precedem alteração significativa na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Dentre as medidas de strain, o SGL foi o parâmetro mais consistente. Os limiares de mudança no GLS para prever a cardiotoxicidade variou de 10% a 15%, esses limiares apresentaram melhores resultados preditivos negativos, refletindo a baixa prevalência de cardiotoxicidade nos pacientes estudados. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de acordo com o critério utilizado estão apresentados na figura 2, tabela extraída da RS.

FIGURA 2 Estudos identificados na revisão sistemática de Thavendiranathan et al com valores de acurácia.

Table 3 Early Predictors of Cardiotoxicity				
Studies/First Author (Ref. #)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Fallah-Rad et al. (44)*				
2% absolute (10.1% relative) decrease in LS	79%	82%	60%	92%
0.8% decrease in RS	86%	81%	60%	95%
Sawaya et al. (41)†				
10% decrease in GLS	78%	79%	50%	93%
Elevated hsTnI	67%	82%	50%	90%
10% decrease in GLS and elevated hsTnI	55%	97%	83%	89%
10% decrease in GLS or elevated hsTnI	89%	65%	40%	97%
Sawaya et al. (40)‡				
GLS <19%	74%	73%	53%	87%
hsTnI >30 pg/ml	48%	73%	44%	77%
LS <19% and usTnI >30 pg/ml	35%	93%	67%	77%
LS <19% or usTnI >30 pg/ml	87%	53%	43%	91%
Negishi et al. (42)‡				
11% reduction in global GLS	65%	95%	—	—
3.6% reduction in global GLSR early diastole	82%	67%	—	—
6.4% reduction in global GLSR	73%	67%	—	—
Absolute GLS at 6 months <-20.5%	96%	66%	—	—
Mornos et al. (39)§				
71% × ° reduction in GLS × LV twist	90%	82%	—	—
2.77% absolute (~13% relative) reduction in GLS	79%	73%	—	—
1.75° absolute reduction in apical rotation	70%	78%	—	—
Baratta et al. (37)				
≥15% decrease in GLS	86%	86%	—	—
≥10% decrease in GRS	86%	69%	—	—
≥15% decrease in GLS AND ≥10% decrease in GRS	71%	97%	—	—

*Difference between patients with cardiomyopathy versus without cardiomyopathy at 3 months after trastuzumab initiation following AC therapy. †Difference between baseline and after completion of AC therapy at 3 months, before trastuzumab initiation. ‡Difference between baseline and at 6 months after trastuzumab initiation (± AC therapy) in patients with cardiomyopathy. §Difference between pre-anthracyclines and 6 weeks into anthracycline therapy. ||Difference between pre-anthracyclines and 3 months into anthracycline therapy for GLS, 4 months for GRS, and 4 months for the combined change. GLS = global longitudinal strain; hsTnI = high-sensitivity troponin I; NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value; RS = radial strain; usTnI = ultrasensitive troponin I; other abbreviations

Os autores da RS concluem:

- embora o strain possa detectar alterações subclínicas do miocárdio, o valor dessas mudanças na previsão de disfunção subsequente do VE ou insuficiência cardíaca é desconhecida;
- ainda há muito a ser entendido sobre o papel da imagem cardiovascular na identificação e manejo da cardiotoxicidade da quimioterapia para câncer;
- há dúvidas acerca se o strain poderia ser implementado de maneira confiável em vários centros, incluindo ambientes não acadêmicos;
- a capacidade do strain para prever cardiotoxicidade subsequente precisa ser examinada em maiores estudos multicêntricos e em outros cânceres que não o câncer de mama, onde é fornecido tratamento com regimes potencialmente cardiotoxícos;
- necessário definir se são necessárias múltiplas avaliações de strain;

- por fim, uma abordagem que usa o strain como marcador primário de cardiotoxicidade para iniciar terapia cardioprotetora precisa ser comparado com uma abordagem tradicional baseada na FEVE.

Em relação a acurácia do SGL, medida de strain considerada mais robusta, tomando como base o estudo de Sawaya et al¹ cuja sensibilidade e especificidade foram respectivamente de 74% e 73% (figura 2) e a incidência de cardiotoxicidade citada pelo demandante “A cardiotoxicidade ocorre em cerca de 3,6% dos pacientes com câncer, sendo que a probabilidade sobe para 11% quando se trata de pacientes que realizam quimioterapia com antraciclinas” observamos um alto número de falsos positivos (tabelas 6 e 7).

Para a incidência de 3,6% de cardiotoxicidade, o valor preditivo positivo seria de 9%, ou seja, para cada paciente corretamente diagnosticado precocemente com cardiotoxicidade, cerca de dez pacientes seriam erroneamente diagnosticados e submetidos desnecessariamente aos custos e eventos adversos dos medicamentos cardioprotetores e aos riscos de terem seu tratamento quimioterápico modificado, impacto não avaliado em nenhum estudo até o momento de acordo com as buscas realizadas. Para 11% de incidência de cardiotoxicidade, a proporção seria de cerca de 3 pacientes tratados desnecessariamente para cada paciente corretamente diagnosticado (tabela 7).

TABELA 6 Acurácia do strain para uma incidência de 3,6%, sensibilidade 74%, especificidade 73%.

N = 100.000	Cardiotoxicidade	Normal	Total
Strain anormal	2.664	26.028	28.692
Strain normal	936	70.372	71.308
Total	3.600	96.400	100.000

TABELA 7 Acurácia do strain para uma incidência de 11%, sensibilidade 74%, especificidade 73%.

N = 100.000	Cardiotoxicidade	Normal	Total
Strain anormal	8.140	24.030	32.170
Strain normal	2.860	64.970	67.830
Total	11.000	89.000	100.000

Em suma, estudos observacionais com alto risco de viés consistentemente indicam ser o SGL um exame capaz de identificar, de forma mais precoce do que o ecocardiograma transtorácico, alterações miocárdicas causadas por quimioterápicos. Não há ensaios clínicos que tenham avaliado tratar ou não os pacientes com base em SGL. A evidência atual é de muito baixa qualidade para afirmar se tais alterações no SGL levarão à insuficiência cardíaca sintomática. O alto número de falsos positivos com o SGL deve ser considerado antes da prescrição, suspensão ou alteração das doses de medicamentos cardioprotetores e quimioterápicos.

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) onde a nova tecnologia domina o ecocardiograma tradicional, gerando redução dos custos e ganho em QALY, conforme a tabela 8.

TABELA 8 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.

Item	Efetividade QALY	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Tecnologia-Intervenção	4,17	0,06	R\$ 18.299,00	- R\$ 1.332,00	Domina
Comparador	4,11		R\$ 19.631,00		

Consideramos estes cálculos inapropriados devido às seguintes considerações:

- 1) O estado de transição “reversibilidade” não deveria ser apresentado como um estado de Markov, mas apenas como uma probabilidade;

- 2) As probabilidades de cardiotoxicidade do modelo (tabela 1 do dossiê) foram baseadas em “suposições”. Sendo este o principal desfecho escolhido pelo demandante, tal informação deveria basear-se em uma revisão da literatura;
- 3) No dossiê de incorporação, é citada uma incidência de cardiotoxicidade inferior (3,6% a 11%) daquela do modelo econômico, que utilizou 20% no grupo do ecocardiograma e 23% no grupo strain. *“A cardiotoxicidade ocorre em cerca de 3,6% dos pacientes com câncer, sendo que a probabilidade sobe para 11% quando se trata de pacientes que realizam quimioterapia com antraciclina”;*
- 4) Conforme estimado na tabela 6, enquanto o número de doentes a cada 100 mil pacientes em uso de quimioterapia seja de 3.600 indivíduos (3,6%), o SGL será falso positivo em 26.028 casos, ou seja, um total de 28.692 pacientes serão tratados como portadores de cardiotoxicidade. Julgamos que o número de pacientes tratados com suspeita de cardiotoxicidade foi subestimado no grupo do strain e superestimado no grupo do eco pelo demandante;
- 5) O custo do ecocardiograma na tabela 2 do dossiê de custo-efetividade é de R\$ 473,75, porém, na tabela 3 é apresentado como R\$ 263,85. De acordo com a CBHPM, o custo do procedimento código 4.09.01.10-6 porte 2ª seria de R\$ 498,23. Os preços do ecocardiograma e do strain devem estar transparentes e consistentes no modelo;
- 6) Não está claro se estão incluídos no preço do strain, a monitorização com eletrodos, item obrigatório no strain, mas não obrigatório no ecocardiograma transtorácico tradicional;
- 7) Na tabela 3 do dossiê de custo-efetividade, foram incluídos no modelo os custos de medicamentos orais, os quais não fazem parte da perspectiva da saúde suplementar;
- 8) O custo apresentado para cardiotoxicidade, com base na tabela 3 do dossiê de custo-efetividade (R\$ 8.803,88) não corresponde a soma dos valores apresentados na tabela (R\$ 5.961,98);
- 9) Todos os dados do modelo foram com base na utilização de antracíclicos, quimioterápicos com maior potencial de cardiotoxicidade do que os demais, assim, o impacto da intervenção estará superestimado se incorporado para todos os pacientes em uso de quimioterápicos;
- 10) O modelo base citado pelo demandante (Nolan) teve como referência para a probabilidade de morte, cardiotoxicidade e IC, a opinião de especialistas, refletindo um alto grau de incertezas.

6.1 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi realizada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar.

O demandante considerou que, por ser o SGL uma opção dominante, haveria uma economia de recursos com a sua incorporação. “A incorporação de SGL tem o potencial de resultar em economia ao sistema de saúde a partir do quarto ano de incorporação. No quinto ano de incorporação, a economia chega a cerca de R\$ 38 milhões”.

A AIO foi revisada devido às seguintes limitações:

- 1) A revisão da estimativa de custo-efetividade reclassificou o SGL como uma medida não dominante.
- 2) Os custos da insuficiência cardíaca foram revisados pois o demandante considerou o manejo da doença isquêmica. Excluídos os custos da cintilografia e cineangiocoronariografia. Assim, foram mantidos os exames: coagulograma, lipidograma, avaliação hepática, hemograma, EAS, radiografia de tórax, ECG e ecocardiograma de acordo com os valores e frequência apresentados no modelo original. Os custos da hospitalização foram mantidos.
- 3) Os custos da cardiotoxicidade foram revisados, mantidas as consultas e ecocardiogramas anuais conforme modelo do demandante, sendo considerado o percentual crescente de utilização do strain ano a ano também conforme modelo do demandante.
- 4) O demandante usou, no cálculo da população alvo, o percentual de pacientes com câncer que fazem uso de antracíclicos, porém, solicita a incorporação para pacientes com câncer em uso de quimioterápicos. Calculamos o impacto para uma estimativa de pacientes com câncer, em uso de quimioterapia cardiotóxica (32%).

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário.

6.2 Nova AIO parecerista externo

Link para planilha de AIO do parecerista externo:

https://www.dropbox.com/scl/fi/iejlrbo9nvse7kcngl69r/AIO_Strain_parcer_externo.xlsx?dl=0&rlkey=x70rn4n2ajrg3m04c39gv67x2

Com base em dados da ANS, a população adulta brasileira usuária da saúde suplementar foi estimada em 35.395.727 (tabela 9), com crescimento anual conforme tabela 10.

TABELA 9 Estimativa da população adulta usuária da saúde suplementar no Brasil por faixa etária.

Faixa etária	Total
20 a 29 anos	7.206.992
30 a 39 anos	9.681.856
40 a 49 anos	6.919.024
50 a 59 anos	5.191.829
60 a 69 anos	3.384.551
70 a 79 anos	1.886.525
80 anos ou mais	1.124.950
Total	35.395.727

TABELA 10 Estimativa populacional adulta usuária da saúde suplementar no Brasil nos próximos cinco anos.

População	Total
Ano 1	35.395.727
Ano 2	35.676.222
Ano 3	35.949.305
Ano 4	36.214.473
Ano 5	36.470.975

A partir destes números, foi estimado o número de pacientes com câncer (1,8%), em tratamento quimioterápico potencialmente cardiotóxico (32%) e que desenvolveriam cardiotoxicidade (3,6%). Estimou-se ainda, de acordo com dados do demandante (Nolan), uma incidência de insuficiência

cardíaca de 5% dos casos de cardiotoxicidade. Essa incidência era reduzida para 2% para os casos corretamente diagnosticados pelo strain, diagnósticos precoces verdadeiros positivos (tabela 11).

TABELA 11 Estimativa do número de pacientes da saúde suplementar que desenvolverão câncer, cardiotoxicidade e insuficiência cardíaca nos próximos 5 anos.

População	%	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Saúde suplementar	100%	35.395.727	35.676.222	35.949.305	36.214.473	36.470.975
Prevalência câncer em uso de quimioterápicos cardiotóxicos	0,58% (32% X 1,8%)	203.879	205.495	207.068	208.595	210.073
Casos de cardiotoxicidade	3,6%	7.340	7.398	7.454	7.509	7.563
Total casos IC	5,0%	367	370	373	375	378

IC: insuficiência cardíaca. %: percentual estimado para cada desfecho.

O próximo passo foi calcular o número de pacientes que fariam o exame de strain, conforme taxa de difusão sugerida pelo demandante, iniciando com 10% e com aumento constante de 10% ao ano (tabela 12).

TABELA 12 Estimativa do número de exames de strain de acordo com taxa de difusão inicial de 10% e aumento constante de 10% ao ano.

População	%	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Saúde suplementar		35.395.727	35.676.222	35.949.305	36.214.473	36.470.975
Prevalência câncer	0,58	203.879	205.495	207.068	208.595	210.073
Casos de cardiotoxicidade	3,6	7.340	7.398	7.454	7.509	7.563
Strain em 10-50%		734	1.480	2.236	3.004	3.781
Eco sem strain		6.606	5.918	5.218	4.506	3.781

Aplicadas a sensibilidade (74%) e especificidade (73%) do strain para calcular o número de cardiotoxicidade que seriam precocemente diagnosticadas e o número de falsos positivos a cada ano.

Naqueles com diagnóstico precoce, ou seja, com cardiotoxicidade detectada ao strain, a incidência de IC foi reduzida de 5 para 2%, de acordo com o demandante (tabelas 13 a 17).

TABELA 13 Estimativa do número de casos de insuficiência cardíaca no primeiro ano de acordo com a acurácia do strain.

Ano 1 grupo strain	Doentes	Saudáveis	Total
Testes positivos	543*	53.066	53.609
Testes negativos	191	143.474	143.665
Total	734	196.540	197.274
IC 5% sem diagnóstico precoce	340**		
IC 2% com diagnóstico precoce	11*		
Total IC ano 1 no strain	351		

IC: insuficiência cardíaca. *Dentre os doentes com testes positivos (diagnóstico precoce de cardiotoxicidade), 2% evoluem para IC. **5% dos casos de cardiotoxicidade não detectados pelo strain evoluem para IC.

TABELA 14 Estimativa do número de casos de insuficiência cardíaca no segundo ano de acordo com a acurácia do strain.

Ano 2 grupo strain	Doentes	Saudáveis	Total
Testes positivos	1.095*	53.486	54.581
Testes negativos	385	144.611	144.996
Total	1.480	198.097	199.577
IC 5% sem diagnóstico precoce	315**		
IC 2% com diagnóstico precoce	22*		
Total IC ano 2 no strain	337		

IC: insuficiência cardíaca. *Dentre os doentes com testes positivos (diagnóstico precoce de cardiotoxicidade), 2% evoluem para IC. **5% dos casos de cardiotoxicidade não detectados pelo strain evoluem para IC.

TABELA 15 Estimativa do número de casos de insuficiência cardíaca no terceiro ano de acordo com a acurácia do strain.

Ano 3 grupo strain	Doentes	Saudáveis	Total
Testes positivos	1.655*	53.896	55.551
Testes negativos	581	145.718	146.299
Total	2.236	199.614	201.850
IC 5% sem diagnóstico precoce	290**		
IC 2% com diagnóstico precoce	33*		

Total IC ano 3 no strain	323		
--------------------------	-----	--	--

IC: insuficiência cardíaca. *Dentre os doentes com testes positivos (diagnóstico precoce de cardiotoxicidade), 2% evoluem para IC. **5% dos casos de cardiotoxicidade não detectados pelo strain evoluem para IC.

TABELA 16 Estimativa do número de casos de insuficiência cardíaca no quarto ano de acordo com a acurácia do strain.

Ano 4 grupo strain	Doentes	Saudáveis	Total
Testes positivos	2.223*	54.293	56.516
Testes negativos	781	146.793	147.574
Total	3.004	201.086	204.090
IC 5% sem diagnóstico precoce	264**		
IC 2% com diagnóstico precoce	44*		
Total IC ano 4 no strain	309		

IC: insuficiência cardíaca. *Dentre os doentes com testes positivos (diagnóstico precoce de cardiotoxicidade), 2% evoluem para IC. **5% dos casos de cardiotoxicidade não detectados pelo strain evoluem para IC.

TABELA 17 Estimativa do número de casos de insuficiência cardíaca no quinto ano de acordo com a acurácia do strain.

Ano 5 grupo strain	Doentes	Saudáveis	Total
Testes positivos	2.798*	54.678	57.476
Testes negativos	983	147.832	148.816
Total	3.781	202.510	206.292
IC 5% sem diagnóstico precoce	238**		
IC 2% com diagnóstico precoce	56*		
Total IC ano 5 no strain	294		

IC: insuficiência cardíaca. *Dentre os doentes com testes positivos (diagnóstico precoce de cardiotoxicidade), 2% evoluem para IC. **5% dos casos de cardiotoxicidade não detectados pelo strain evoluem para IC.

O total de casos com e sem cardiotoxicidade e o total de IC foram estimados no grupo strain (tabela 18).

TABELA 18 Estimativa do número total de casos com e sem cardiotoxicidade e de IC no grupo que realizou o strain.

Período	Sem cardiotoxicidade	Cardiotoxicidade sem IC	IC
Ano 1	196.540	6.989	351
Ano 2	198.097	7.061	337
Ano 3	199.614	7.131	323
Ano 4	201.086	7.201	309
Ano 5	202.510	7.268	294

IC: insuficiência cardíaca

Foi considerado que pacientes com exames falso positivos também receberiam tratamento para cardiotoxicidade (tabela 19). O custo da cardiotoxicidade no grupo strain foi estimado pelo custo da cardiotoxicidade sobre todos os pacientes com testes positivos (verdadeiros e falsos positivos), descontando aqueles que evoluíram para IC, evitando dupla contagem. Os pacientes com testes negativos foram considerados no tratamento de pacientes sem cardiotoxicidade, somados àqueles que não realizaram o strain, respeitando a taxa de difusão.

O número de pacientes no grupo sem strain teve como base os percentuais sugeridos no dossiê do demandante (tabela 19).

TABELA 19 Estimativa do número de casos tratados como “sem cardiotoxicidade”, “com cardiotoxicidade sem IC” e com IC no grupo strain.

	Sem cardiotoxicidade	Com cardiotoxicidade	IC
Ano 1	150.271	53.258	351
Ano 2	150.914	54.244	337
Ano 3	151.517	55.227	323
Ano 4	152.079	56.207	309
Ano 5	152.597	57.182	294

IC: insuficiência cardíaca. * Testes negativos. ** Testes positivos.

TABELA 20 Estimativa do número de casos tratados como “sem cardiotoxicidade”, “com cardiotoxicidade sem IC” e com IC no grupo sem strain.

	Sem cardiotoxicidade	Com cardiotoxicidade	IC
Ano 1	196.540	6.973	367
Ano 2	198.097	7.028	370
Ano 3	199.614	7.082	373
Ano 4	201.086	7.134	375
Ano 5	202.510	7.184	378

Os custos da cardiotoxicidade levaram em consideração os custos do ecocardiograma com (tabela 21) e sem strain (tabela 22), além das consultas, com as frequências sugeridas pelo demandante. Calculamos um valor ponderado para o ecocardiograma com strain (R\$ 497,45) de acordo com a taxa de difusão sugerida.

TABELA 21 Estimativa dos custos da cardiotoxicidade grupo strain.

Custo cardiotoxicidade eco strain			
Parâmetro	Frequência anual	Valor unitário	Total
Consultas	12	R\$ 93,15	R\$ 1.117,80
Ecocardiograma strain	12	R\$ 497,45	R\$ 5.969,44
Total			R\$ 7.087,24

TABELA 22 Estimativa dos custos da cardiotoxicidade grupo sem strain.

Custo cardiotoxicidade eco sem strain			
Parâmetro	Frequência anual	Valor unitário	Total
Consultas	12	R\$ 93,15	R\$ 1.117,80
Ecocardiograma	12	R\$ 473,65	R\$ 5.683,80
Total			R\$ 6.801,60

Os custos do grupo sem cardiotoxicidade foram estimados para o grupo strain (tabela 23) e sem strain (tabela 24) de acordo com o número de consultas e ecocardiogramas sugeridos pelo demandante.

TABELA 23 Estimativa dos custos do grupo sem cardiotoxicidade e com strain.

Custo sem cardiotoxicidade eco strain			
Parâmetro	Frequência anual	Valor unitário	Total
Consultas	3	R\$ 93,15	R\$ 279,45
Ecocardiograma strain	4	R\$ 497,45	R\$ 1.989,81
Total			R\$ 2.269,26

TABELA 24 Estimativa dos custos do grupo sem cardiotoxicidade e sem strain.

Custo sem cardiotoxicidade eco sem strain			
Parâmetro	Frequência anual	Valor unitário	Total
Consultas	3	R\$ 93,15	R\$ 279,45
Ecocardiograma	4	R\$ 473,65	R\$ 1.894,60
Total			R\$ 2.174,05

Os custos da IC foram estimados para o grupo strain (tabela 25) e sem strain (tabela 26) de acordo com os números de consultas, exames e internações sugeridos pelo demandante.

TABELA 25 Estimativa dos custos da IC grupo strain.

Parâmetro	Frequência anual	Preço	Total anual
Coagulograma	2,13	R\$ 49,09	R\$ 104,49
Lipidograma	0,53	R\$ 66,09	R\$ 34,93
Avaliação hepática	0,16	R\$ 100,83	R\$ 15,84
Hemograma	3,66	R\$ 17,31	R\$ 63,29
EAS	0,13	R\$ 16,66	R\$ 2,14
Radiografia de tórax	1,63	R\$ 55,82	R\$ 90,91
ECG	3,01	R\$ 50,10	R\$ 151,02
Ecocardiograma strain	0,91	R\$ 497,45	R\$ 454,81
Enfermaria	5,5	R\$ 2.000,00	R\$ 11.000,00
UTI	1,12	R\$ 3.500,00	R\$ 3.920,00
Consultas	6	R\$ 93,15	R\$ 558,90
Total			R\$ 16.396,35

EAS: Exame de sedimento urinário. UTI: internação em unidade de cuidados intensivos.

TABELA 26 Estimativa dos custos da IC grupo sem strain.

Parâmetro	Frequência anual	Preço	Total anual
Coagulograma	2,13	R\$ 49,09	R\$ 104,49
Lipidograma	0,53	R\$ 66,09	R\$ 34,93
Avaliação hepática	0,16	R\$ 100,83	R\$ 15,84
Hemograma	3,66	R\$ 17,31	R\$ 63,29
EAS	0,13	R\$ 16,66	R\$ 2,14
Radiografia de tórax	1,63	R\$ 55,82	R\$ 90,91
ECG	3,01	R\$ 50,10	R\$ 151,02
Ecocardiograma	0,91	R\$ 473,65	R\$ 433,05
Enfermaria	5,5	R\$ 2.000,00	R\$ 11.000,00
UTI	1,12	R\$ 3.500,00	R\$ 3.920,00
Consultas	6	R\$ 93,15	R\$ 558,90
Total			R\$ 16.374,58

EAS: Exame de sedimento urinário. UTI: internação em unidade de cuidados intensivos.

Multiplicando o número de casos (tabelas 19 e 20) pelos custos estimados, temos os custos do cenário base (tabela 27), custos da estratégia com strain (tabela 28) e o impacto orçamentário (tabela 29).

TABELA 27 Total de custos por categoria no grupo sem strain.

	Sem cardiotoxicidade	Com cardiotoxicidade	IC	Total
Ano 1	R\$ 427.287.199,07	R\$ 47.425.346,64	R\$ 6.009.192,62	R\$ 480.721.738,33
Ano 2	R\$ 430.673.251,16	R\$ 47.801.170,43	R\$ 6.056.812,68	R\$ 484.531.234,27
Ano 3	R\$ 433.969.831,02	R\$ 48.167.063,54	R\$ 6.103.174,43	R\$ 488.240.068,99
Ano 4	R\$ 437.170.868,35	R\$ 48.522.352,22	R\$ 6.148.192,51	R\$ 491.841.413,09
Ano 5	R\$ 440.267.292,57	R\$ 48.866.029,71	R\$ 6.191.739,36	R\$ 495.325.061,63

TABELA 28 Total de custos por categoria no grupo strain.

	Sem cardiotoxicidade	Com cardiotoxicidade	IC	Total
Ano 1	R\$ 341.003.272,29	R\$ 377.453.322,89	R\$ 5.750.016,46	R\$ 724.206.611,64
Ano 2	R\$ 342.463.282,14	R\$ 384.440.688,24	R\$ 5.526.302,77	R\$ 732.430.273,15
Ano 3	R\$ 343.832.869,22	R\$ 391.410.194,41	R\$ 5.297.262,65	R\$ 740.540.326,27
Ano 4	R\$ 345.108.015,80	R\$ 398.353.819,44	R\$ 5.062.993,63	R\$ 748.524.828,87
Ano 5	R\$ 346.282.414,41	R\$ 405.260.554,34	R\$ 4.823.575,55	R\$ 756.366.544,30

TABELA 29 Impacto orçamentário anual do strain.

	Eco sem strain	Eco Strain	Diferença
Ano 1	R\$ 480.721.738,33	R\$ 724.206.611,64	R\$ 243.484.873,31
Ano 2	R\$ 484.531.234,27	R\$ 732.430.273,15	R\$ 247.899.038,88
Ano 3	R\$ 488.240.068,99	R\$ 740.540.326,27	R\$ 252.300.257,28
Ano 4	R\$ 491.841.413,09	R\$ 748.524.828,87	R\$ 256.683.415,79
Ano 5	R\$ 495.325.061,63	R\$ 756.366.544,30	R\$ 261.041.482,67
Total			R\$ 1.261.409.067,93

7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

No site da agência PBAC/Austrália, há uma recomendação para acompanhamento de cardiotoxicidade, porém, não há referência ao strain (<https://www.cadth.ca/resources/assessment-chemotherapy-induced-cardiotoxicity>). Não foram encontradas referências ao strain ou a pesquisa de cardiotoxicidade nos sites das agências de ATS internacionais - NICE/Inglaterra e CADTH/Canadá.

8. IMPLEMENTAÇÃO

O strain é realizado com o mesmo aparelho e transdutor do ecocardiograma tradicional, sendo necessários um software para instalar o strain, expertise do examinador, boa janela ecocardiográfica que está associada a necessidade de aparelhos de mais alto custo e eletrodos para monitorização eletrocardiográfica durante o exame de ecocardiograma.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base em estudos observacionais e de baixa qualidade metodológica, conclui-se que o strain é um exame não invasivo, de realização relativamente rápida, com potencial para diagnosticar mais precocemente do que o ecocardiograma tradicional, a cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos. A qualidade de evidência atual é de muito baixa qualidade, embora seja favorável ao tratamento precoce desses pacientes com medicamentos cardioprotetores, no intuito de reduzir a incidência de insuficiência cardíaca.

O strain possui como desvantagem um alto impacto orçamentário, estimado em cerca de 1,26 bilhões, podendo ser cerca de três vezes maior se utilizado em toda população com câncer, independente do tratamento utilizado. Tem grande potencial de utilização para outras indicações, como a doença coronariana e a doença valvar, cujo impacto orçamentário não foi considerado.

Outra importante desvantagem é o seu baixo valor preditivo positivo, podendo levar a alteração do tratamento quimioterápico dos pacientes em um cenário onde haveria mais falsos positivos do que doentes. A troca do quimioterápico ou a redução da sua dose trariam um impacto não avaliado ainda na saúde dos pacientes oncológicos.

10. REFERÊNCIAS

- ¹ THAVENDIRANATHAN, P. et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. **J Am Coll Cardiol**, v. 63, n. 25 Pt A, p. 2751-68, Jul 2014. ISSN 1558-3597.
- ² Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-management-of-anthracyclinecardiotoxicity?search=cardiotoxicity&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2>. Acesso em: 9 de dez. de 2019.
- ³ Disponível em: <<https://asecho.org/wp-content/uploads/2015/12/MLM-Revised-Strain-Code-11-12-15.pdf>>. Acesso em 9 de dez. de 2019.

ANEXO 1 resumo das características dos estudos incluídos.

Autores	Ano	Desenho	População	Intervenção	Comparadores
Gripp et al. ²⁸	2018	coorte prospectiva	49 pacientes com câncer de mama submetidos ao uso de antraciclina e/ou trastuzumabe	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
El-Sherbeny et al. ²⁹	2018	coorte prospectiva	61 pacientes com câncer de mama HER-2 positivo que receberam doxorubicina/ciclofosfomida por 4 ciclos e depois paclitaxel com trastuzumabe	2DSTE (incluindo SGL) NT-pro BNP	ECO
Arciniegas et al. ³⁰	2018	coorte prospectiva	66 pacientes que completaram tratamento com antraciclina – trastuzumabe para câncer de mama	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Aznar et al. ³¹	2018	coorte retrospectiva	57 sobreviventes de leucemia aguda na infância há mais de 10 anos, comparação de parâmetros pré e pós tratamento	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Santoro et al. ³²	2017	coorte prospectiva	100 pacientes com Câncer de mama tratadas com antraciclina	2DSTE (incluindo SGL, antes e após o tratamento)	ECO 2D+ ECO 3D+ 3DSTE (antes e após o tratamento)
Paraskevaidis et al. ³³	2017	coorte prospectiva	80 pacientes pós quimio por TMO	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Charbonnel et al. ³⁴	2017	coorte prospectiva	86 pacientes linfoma/leucemia; acima de 18 anos; visita 1 (V1), antes do início da terapia com antraciclina; visita 2 (V2), depois de atingir uma dose cumulativa de 150 mg / m ² ; visita 3 (V3), no final do tratamento; e visita 4 (V4), 1 ano após V1.	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Christiansen et al. ³⁵	2016	coorte retrospectiva	231 pacientes sobreviventes após tratamento de linfoma infantil ou leucemia linfoblástica aguda; Padrão de normalidade do SGL correspondeu à média -1,96 dp em relação à mesma medida obtida em 180 indivíduos saudáveis	2DSTE (incluindo SGL)	ECO

Fei et al. ³⁶	2016	coorte prospectiva	95 pacientes com câncer de mama tratados com antraciclinas seguido por trastuzumabe	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Yu et al. ³⁷	2016	coorte prospectiva	134 pacientes tratados anteriormente com antraciclinas (dose média cumulativa: 320 ± 124 mg/m ²)	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Moustafa et al. ³⁸	2016	coorte prospectiva	50 pacientes com câncer de mama HER-2 positivo recebendo trastuzumabe	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Rhea et al. ³⁹	2015	Coorte retrospectiva	120 pacientes com câncer com fração de ejeção normal (>50%)	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Tan et al. ⁴⁰	2015	coorte prospectiva	29 pacientes com câncer de mama tratados com antraciclinas e trastuzumabe	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Kang et al. ⁴¹	2014	coorte prospectiva	75 pacientes com linfoma não-Hodgkin tratados com epirrubicina;	troponina T (após o diagnóstico, 1 dia após 3º ciclo e 1 dia após o término do tratamento) + SGL (mesmas de troponina + 4 a 6 meses após a quimio)	ECO (as mesmas de troponina + 4 a 6 meses após a quimio)
Florescu et al. ⁴²	2014	coorte prospectiva	40 pacientes com câncer de mama tratadas com epirrubicina;	2DSTE (incluindo SGL)	ECO

Thavendiranathan et al. ⁴³	2014	revisão sistemática	Pacientes durante e após quimioterapia ; 35 artigos, n=1504	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Baratta et al. ⁴⁴	2013	coorte prospectiva	36 Pacientes em tratamento com ANT, com FE $\geq 55\%$; medidas:pré, pós 2, 3, 4 e 6 meses após início do tratamento; comparação dos valores dos marcadores bioquímicos e SGL entre grupos com e sem cardiotoxicidade (determinados pelos valores de FE)	troponina T (TnT), BNP e NT-proBNP	2DSTE (incluindo SGL)
Sawaya et al. ⁴⁵	2012	coorte prospectiva	81 mulheres com diagnóstico recente de câncer de mama HER 2, tratadas com antraciclínas (baseline até 3m) seguidas de taxanos e trastuzumab (3 a 15 meses), avaliadas a cada 3 meses	ECO	SGL+Troponina T+BNP
Bi et al. ⁴⁶	2009	coorte prospectiva	116 pacientes com câncer de mama tratados com epirrubicina. Grupo A – 38 pacientes receberam 120-340 mg/m ² Grupo B - 42 pacientes receberam ≥ 360 mg/m ² Grupo C - 36 pacientes recebem cirurgia e não quimioterapia	2DSTE (incluindo SGL)	ECO
Jurcut et al. ⁴⁷	2008	coorte prospectiva	16 mulheres idosas com câncer de mama recebendo doxorubicina lisossômica peguilada por 6 ciclos	Doppler ECO	ECO

2DSTE - two-dimensional speckle tracking echocardiography; SGL – Strain Global Longitudinal; ECO – Ecocardiografia; BNP - Peptídeo natriurético cerebral;
TMO – Transplante de medula óssea.

ANEXO 2 Planilha excel modelo de avaliação da ANS.

[9DEZ_Relatório externo ATS-ANS ANEXOS Roteiros AE AIO PTC \(1\).xlsx](#)