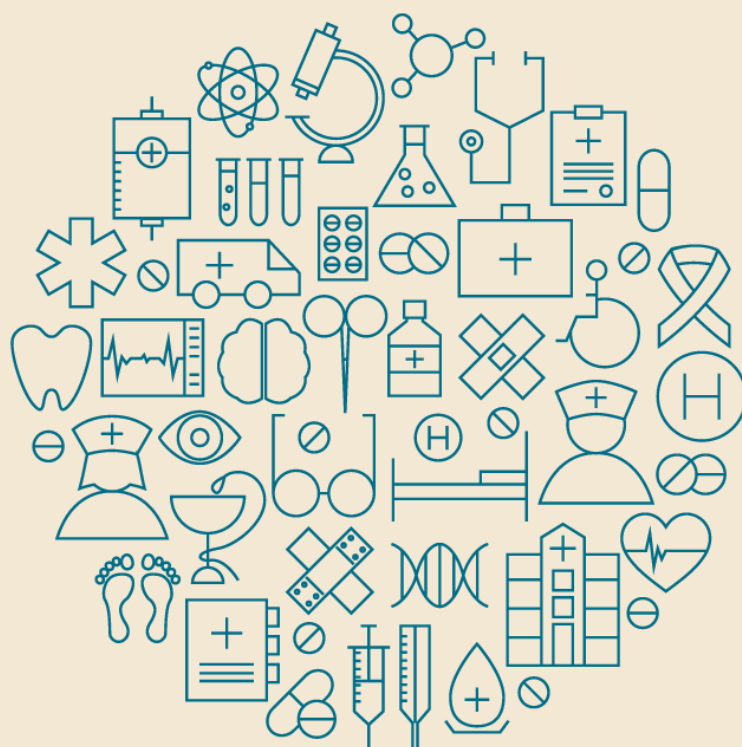


Teste de procalcitonina para diagnóstico e monitoramento de sepse



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

**Teste de procalcitonina para redução de mortalidade,
tempo de hospitalização e duração da
antibioticoterapia em pacientes com sepse, sepse
severa ou choque séptico**

Elaborado por:

NATS- Instituto Nacional de Cardiologia

Rio de Janeiro - RJ

Dezembro/2019

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica	7
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	7
3.2. Tratamento recomendado.....	7
4. A Tecnologia	9
4.1. Descrição	9
4.2. Ficha técnica	9
5. Análise da evidência.....	11
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	11
5.2. Avaliação crítica da demanda	16
5.3. Resultados dos estudos incluídos	19
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	26
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	33
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	41
5.7. Considerações finais.....	41
6. Referências	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Seleção de estudos	12
Figura 2 - Fluxograma de graduação da evidência	15
Figura 3 - Avaliação do risco de viés	20
Figura 4 - Avaliação do risco de viés individual dos estudos.....	21
Figura 5 - Forest plot de mortalidade a longo prazo	22
Figura 6 - Forest plot de mortalidade em 28 dias.....	23
Figura 7 - forest plot de Mortalidade na alta da UTI	23
Figura 8 - forest plot de MORTALIDADE NA ALTA HOSPITALAR.....	24
Figura 9 - Forest plot de duração da antibioticoterapia	24
Figura 10 - comparação entre o tempo de uso de antibióticos nos grupos controle e intervenção.....	25
Figura 11 - Forest plot de tempo de permanência na uti	25
Figura 12 - Tempo médio de permanência na uti em dias.....	26
Figura 13 - tempo médio de internação em dias.....	26
Figura 14 - TEMPO DE PERMANÊNCIA EM UTI COM SEGUIMENTO PADRÃO.....	27
Figura 15 - Diagrama de tornado (ILAS)	32
Figura 16 - Diagrama de tornado (unidas)	32
Figura 17 - Análise de sensibilidade bivariada.....	Erro! Indicador não definido.

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo 2: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 3: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 4: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

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 teste de procalcitonina, para redução da mortalidade em pacientes com sepse, sepse severa ou choque séptico, visando avaliar sua incorporação no Rol.

QUADRO 1 - IDENTIFICAÇÃO DA PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL ANALISADA NO PRESENTE DOCUMENTO

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.11POWbFCATF56	9715058	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLINICA/MEDICINA LABORATORIAL

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teste de procalcitonina

Indicação: Diagnóstico e monitoramento de sepse, sepse severa ou choque séptico

Introdução: A sepse é caracterizada por uma resposta exacerbada do hospedeiro à infecção. A sepse grave envolve disfunção aguda de um órgão ou hipoperfusão do tecido. Testes de biomarcadores como procalcitonina podem auxiliar no diagnóstico. A administração de antibióticos de amplo espectro deve ser iniciada dentro de 1 hora, e posteriormente à identificação do patógeno ou melhora clínica, a troca por um antibiótico de menor espectro deve ser realizada.

Pergunta: A dosagem de procalcitonina e algoritmos de tratamento guiados por procalcitonina são eficazes em reduzir mortalidade, tempo total de internação, tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva e duração da antibioticoterapia, quando comparados ao cuidado padrão ou ao teste de proteína C reativa, em pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico?

Evidências científicas: Em comparação ao cuidado padrão, o uso do teste de procalcitonina demonstrou redução do tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva, porém sem redução nos desfechos de mortalidade, e sem diferença significativa na redução no tempo da antibioticoterapia e de internação.

Avaliação econômica: O modelo apresentado se refere a uma análise de custo-minimização e estimou uma redução de custo de R\$6.387,61 com a adição da procalcitonina ao seguimento padrão. Os *inputs* aplicados ao modelo e a análise de sensibilidade estão metodologicamente inadequados.

Avaliação de impacto orçamentário: Estima-se uma redução de R\$ 17.271.946,43 com a adição de procalcitonina no primeiro ano e de R\$ 176.037.887,28 ao longo de 5 anos.

Experiência internacional: O NICE considera que não existem evidências científicas suficientes para suportar a recomendação do uso do teste de procalcitonina para guiar o tempo de tratamento com antibióticos em adultos com sepse.

Considerações Finais: Baseado em evidência de muito baixa a moderada qualidade, o grau de recomendação é fraco contra a tecnologia. Apesar da redução de custos com o uso do teste de procalcitonina, não há evidências de redução, duração da terapia antimicrobiana para pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A sepse é caracterizada por uma resposta exacerbada do hospedeiro à infecção envolvendo ativação de vias inflamatórias, e alteração das funções cardiovasculares, autonômicas, neurológicas, hormonais, metabólicas e de coagulação. A sepse grave envolve disfunção aguda de um órgão ou hipoperfusão do tecido. O choque séptico é caracterizado por hipotensão persistente, mesmo após administração de vasoconstritores e reposição volêmica (ANDRIOLO et al., 2017).

A incidência mundial de sepse varia entre 11 a 300/100.000 habitantes por ano, com 15 a 19 milhões de novos casos por ano. As taxas de mortalidade são de aproximadamente 30% para sepse, 50% para sepse grave e 80% para choque séptico (ANDRIOLO et al., 2017). Um estudo brasileiro fez um levantamento de 230 unidades de terapia intensiva (UTI) brasileiras, e relatou que 30% dos leitos estavam ocupados por pacientes com sepse e a taxa de mortalidade foi de 55,7%, resultando em cerca de 230 mil óbitos por ano. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as taxas de mortalidade de hospitais públicos e privados (MACHADO et al., 2017).

3.2. Tratamento recomendado

O consenso Sepsis-3 definiu para o diagnóstico clínico a utilização do escore Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA), que usa parâmetros facilmente mensuráveis na prática clínica diária para identificação de disfunção ou falência dos principais órgãos (SINGER et al., 2016). Esses parâmetros são:

- Alteração do nível de consciência (Escala Glasgow ≤ 13)
- Pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg
- Frequência respiratória ≥ 22 rpm

Para diagnóstico laboratorial são essenciais testes hematológicos, bioquímicos e culturas microbiológicas. Como o tempo para obter o resultado da cultura não é tão rápido, a pesquisa de biomarcadores tem sido usada para complementar o diagnóstico (GOTTS; MATTHAY, 2016; SINGER et al., 2016).

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado, que em condições normais, sua concentração plasmática se mantém estável. A elevação da concentração plasmática acontece por trauma, inflamação ou outro fator que cause dano tecidual, como infecção. O monitoramento plasmático de PCR pode ser útil no diagnóstico ou prognóstico de sepse, porque sua redução pode significar resposta ao tratamento e resolução da infecção. A PCR é um biomarcador inespecífico e não produz diagnóstico diferencial entre sepse e outras doenças (ANDRIOLO et al., 2017).

A procalcitonina (PCT) é um peptídeo produzido pela tireoide, precursor da calcitonina, que é o hormônio responsável pela concentração sanguínea de cálcio. Em resposta a estímulos inflamatórios e endotoxinas bacterianas, qualquer célula secretaria PCT, elevando sua concentração plasmática. O uso de PCT têm sido recomendado para antecipar o diagnóstico de sepse e otimização do uso de antibióticos (ANDRIOLO et al., 2017).

O uso de PCT poderia reduzir os custos hospitalares relacionados à sepse, porém ainda não foi demonstrado redução do tempo de permanência na UTI ou da mortalidade (ANDRIOLO et al., 2017).

As Diretrizes da Campanha Sobrevivendo à Sepse para Gestão da Sepse e Choque Séptico recomendam que o diagnóstico seja baseado em culturas microbiológicas de todos os locais considerados como potenciais como origem de infecção, antes do início da terapia antimicrobiana. A administração de antibióticos de amplo espectro deve ser iniciada dentro de 1 hora para sepse e choque séptico, e posteriormente à identificação do patógeno ou melhora clínica, a redução do espectro do antibiótico deve ser realizada (RHODES et al., 2017).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

4.2. Ficha técnica

Tipo: Produto para saúde

TABELA 1 - TESTES COM REGISTRO ATIVO NA ANVISA

Produto	Apresentação	Fabricante	Detentor do registro	Número do registro
Finecare Procalcitonina (PCT) Teste Rápido Quantitativo	25 ou 50 testes	Guangzhou wondfo biotech co., ltd	Celer biotecnologia s/a	80537410032
Elecsys BRAHMS PCT- procalcitonina	100 testes	Roche diagnostics gmbh – Alemanha	Roche diagnóstica Brasil Ltda	10287410812
ADVIA Centaur Procalcitonina (PCT)	Kit para 100 testes	Siemens healthcare diagnostics inc. - Estados Unidos da América	Siemens healthcare diagnósticos Ltda	10345161790
Familia Atellica IM Procalcitonina (PCT)	100 testes	Siemens healthcare diagnostics inc. - Estados Unidos da América	Siemens healthcare diagnósticos Ltda	10345162228

Fonte: elaboração própria

Indicação proposta pelo proponente: Auxiliar na decisão clínica de redução do tempo de uso de antibióticos e do período de hospitalização em pacientes com sepse.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do teste de procalcitonina para redução de mortalidade, tempo de hospitalização e duração da antibioticoterapia em pacientes com sepse, 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 no quadro 2.

QUADRO 2 - PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com diagnóstico de sepse
Intervenção (tecnologia)	Teste de procalcitonina
Comparação	Sem restrição
Desfechos (outcomes)	<u>Avaliação clínica:</u> eficácia e segurança. - Desfechos clínicos: tempo de terapia com antibióticos; tempo de hospitalização. <u>Avaliação econômica:</u> razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.

Pergunta: O uso do teste de PCT auxilia no manejo do paciente com sepse, refletindo na questão do tempo de uso de antibióticos e no tempo de hospitalização?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), o proponente selecionou 5 referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

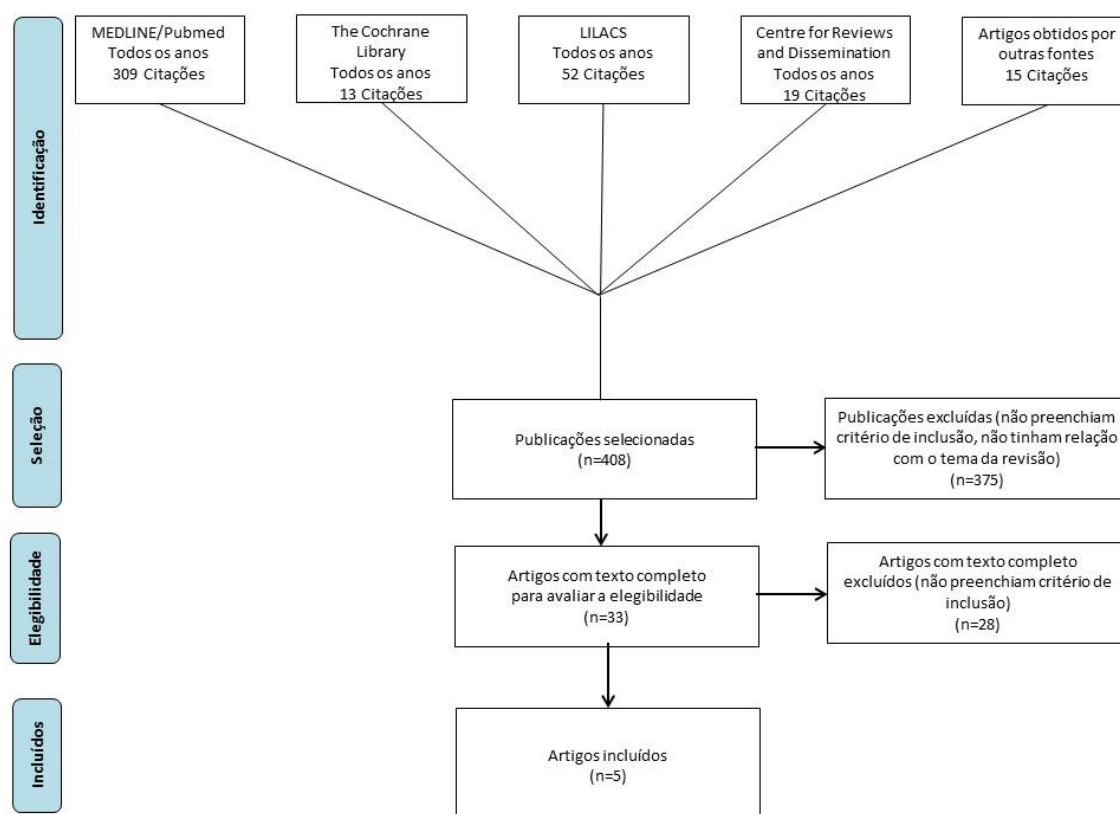
- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas;

- Envolvendo pacientes com diagnóstico sepse, cujos médicos responsáveis utilizam o teste da PCT para auxiliar na tomada de decisão ao longo do tratamento.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos e estudos que incluíssem outras intervenções.

O fluxograma de seleção de estudos está representado na figura 1.

FIGURA 1 - SELEÇÃO DE ESTUDOS



Fonte: documento enviado pelo proponente

As estratégias de busca e os estudos incluídos estão descritos nas tabelas abaixo.

TABELA 2 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA

PUBMED

▪ Estratégia 1 - BUSCA SIMPLES

("Sepsis"[Mesh] OR "Neonatal Sepsis"[Mesh]) AND ("Pro-Calcitonin" OR "Pro Calcitonin" OR "Procalcitonin" OR "VIDAS BRAHMS PCT" OR "BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR" OR "ADVIA Centaur BRAHMS PCT" OR "ELECSYS BRAHMS PCT") AND ((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized

controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultados: 232 títulos.

▪ **Estratégia 2 - BUSCA ECONÔMICA**

(((((("Sepsis"[Mesh] OR "Neonatal Sepsis"[Mesh])) AND ("Pro-Calcitonin" OR "Pro Calcitonin" OR "Procalcitonin" OR "VIDAS BRAHMS PCT" OR "BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR" OR "ADVIA Centaur BRAHMS PCT" OR "ELECSYS BRAHMS PCT")))) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))))))

Resultados: 77 títulos.

LILACS

▪ **Estratégia 1 - BUSCA SIMPLES**

("Sepsis" OR "Sepse" OR "Neonatal Sepsis" OR "Sepsis Neonatal" OR "Sepse Neonatal") AND ("Pro-Calcitonin" OR "Pro Calcitonin" OR "Procalcitonin" OR "VIDAS BRAHMS PCT" OR "BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR" OR "ADVIA Centaur BRAHMS PCT" OR "ELECSYS BRAHMS PCT")

Resultado: 49 títulos.

▪ **Estratégia 2 - BUSCA ECONÔMICA**

(tw:((("Sepsis" OR "Sepse" OR "Neonatal Sepsis" OR "Sepsis Neonatal" OR "Sepse Neonatal") AND ("Pro-Calcitonin" OR "Pro Calcitonin" OR "Procalcitonin" OR "VIDAS BRAHMS PCT" OR "BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR" OR "ADVIA Centaur BRAHMS PCT" OR "ELECSYS BRAHMS PCT")))) AND (tw:((tw:((mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Datos de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Custo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor

Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Control Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))))

Resultado: 3 títulos.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

(Sepsis OR Neonatal Sepsis) AND (Pro-Calcitonin OR Pro Calcitonin OR Procalcitonin OR VIDAS BRAHMS PCT OR BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR OR ADVIA Centaur BRAHMS PCT OR ELECSYS BRAHMS PCT)

Resultados: 19 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES (REVISÕES COMPLETAS)

(Sepsis OR Neonatal Sepsis) AND (Pro-Calcitonin OR Pro Calcitonin OR Procalcitonin OR VIDAS BRAHMS PCT OR BRAHMS PCT SENSITIVE KRYPTOR OR ADVIA Centaur BRAHMS PCT OR ELECSYS BRAHMS PCT)

Resultados: 13 títulos.

CRD: Centre for Reviews and Dissemination; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. FONTE: DOCUMENTO ENVIADO PELO PROPONENTE.

TABELA 3 - PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS NA REVISÃO DA LITERATURA APÓS AVALIAÇÃO DO TEXTO COMPLETO

Autores	Publicação	Ano
Andriolo et al.	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	2017
Bloos et al.	<i>JAMA Internal Medicine</i>	2016
Jong et al.	<i>Lancet</i>	2016
Chu et al.	<i>Clinical Infectious Diseases</i>	2017
Hohn et al.	<i>BMC Infectious Diseases</i>	2013

Fonte: documento enviado pelo proponente

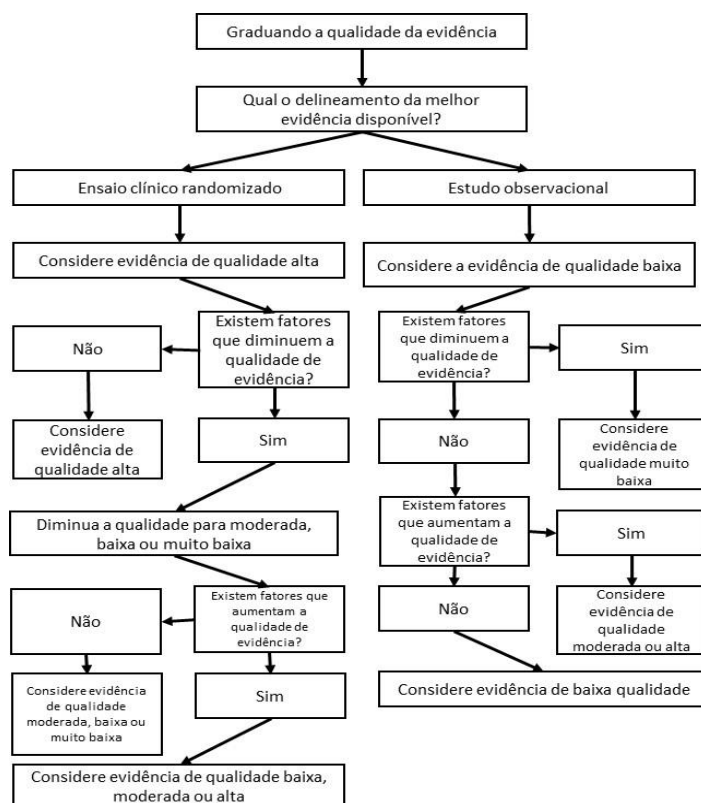
A avaliação do risco de viés dos estudos primários e qualidade metodológica das RS foi realizada a partir de formulários específicos, disponibilizados nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. O proponente analisou a qualidade da evidência de acordo com um fluxograma de graduação da qualidade da evidência presente nas

Diretrizes mencionadas (figura 2). O resumo da ponderação da qualidade da evidência pelo proponente se encontra na tabela 4.

TABELA 4 - CLASSIFICAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Desfecho	Classificação
Duração da terapia com antibióticos	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da hospitalização na UTI	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da hospitalização	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Mortalidade	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Uso de ventilação mecânica	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Reinfecção	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Custos	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa

FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DE GRADUAÇÃO DA EVIDÊNCIA



Fonte: Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde

5.2. Avaliação crítica da demanda

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no Anexo 2, e considerou os seguintes itens como inadequados:

- PICO;
- Estratégia de busca;
- Bases e dados;
- Critérios de elegibilidade;
- Seleção dos estudos (incluindo PRISMA);
- Avaliação do risco de viés;
- Estudos incluídos.

A proposta apresentada no PICO foi avaliar a efetividade do teste de procalcitonina em pacientes com diagnóstico de sepse com qualquer comparador. Entretanto, no ensaio clínico randomizado de Bloss, et al, 2016, o grupo intervenção foi submetido ao teste de procalcitonina associado a administração de selenito de sódio, o que pode ter superestimado a efetividade do teste, já que evidências sugerem que o selenito de sódio reduz a mortalidade por sepse por diminuir o estresse oxidativo. Jong, et al, 2016 incluiu pacientes críticos em UTI com outras infecções além de sepse. Chu, et al, 2017 e Hohn, et al, 2013 conduziram coortes retrospectivas sem comparador.

No PICO não foi definido o comparador. É recomendável que o comparador seja o cuidado padrão e que seja uma tecnologia disponível no contexto avaliado, nesse caso, na Saúde Suplementar. Razão de custo efetividade ou custo utilidade incremental não são considerados desfechos em avaliações econômicas. Os desfechos tempo de hospitalização e de terapia com antibióticos estão mais relacionados a questões administrativas. Outros desfechos clinicamente relevantes como redução da mortalidade, não foram considerados.

A sepse neonatal foi considerada nas estratégias de busca, enquanto os estudos selecionados incluíram somente adultos com sepse. As etapas de seleção e os motivos de exclusão dos

estudos não estão bem descritos no PRISMA. Ao reproduzir as estratégias de busca nas bases de dados, não são recuperados o mesmo número de publicações indicados pelo proponente.

Os critérios de exclusão descrevem estudos que utilizassem outras intervenções, porém foi incluído o ECR de Bloss, et al, 2016 que associou o teste de procalcitonina e selenito de sódio.

O PICO e os estudos incluídos foram considerados inadequados pelos motivos já descritos acima.

A avaliação do risco de viés foi feita por formulários disponibilizados nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos que não são validados para este propósito. Não são contemplados domínios para geração da sequência aleatória, dados incompletos e relato seletivo de desfechos. Além disso, alguns domínios dos formulários não foram julgados da maneira correta, por exemplo, cegamento de participantes e profissionais.

A qualidade da evidência não foi avaliada de acordo com o GRADE. O proponente usou um fluxograma apresentado nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos, que foi elaborado com o intuito de guiar a graduação da evidência pelo sistema GRADE. Este não constitui uma ferramenta de avaliação.

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o proponente selecionou 5 referências.

Dentre as referências selecionadas pelo proponente, foram consideradas somente a revisão sistemática que avaliou mortalidade, tempo total de internação, tempo de permanência na UTI e duração da antibioticoterapia. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados encontram-se no quadro 3.

QUADRO 3 - AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO PROPONENTE

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos – Motivo
Andriolo et al. 2017	X	
Bloos et al. 2016		Utilizou intervenção associada a procalcitonina
Jong et al. 2016		População não atende ao PICO
Chu et al. 2017		Estudo observacional sem comparador
Hohn et al. 2013		Estudo observacional sem comparador

Devido às considerações apresentadas, foram propostos um novo PICO e uma nova pergunta de pesquisa (quadro 4).

QUADRO 4 - NOVO PICO

População	Pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico
Intervenção (tecnologia)	Dosagem de procalcitonina sérica ou algoritmos de tratamento guiados por procalcitonina
Comparação	Cuidado padrão ou proteína C reativa
Desfechos (outcomes)	Mortalidade, tempo total de internação, tempo de permanência na UTI, duração da antibioticoterapia
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas

Pergunta: A dosagem de procalcitonina e algoritmos de tratamento guiados por PCT são eficazes em reduzir mortalidade, tempo total de internação, tempo de permanência na UTI e duração da antibioticoterapia, quando comparados ao cuidado padrão ou ao teste de proteína C reativa, em pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico?

5.3. Resultados dos estudos incluídos

O Anexo 1 descreve as principais características dos estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; (6) qualidade da evidência (GRADE); e (7) Limitações.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: mortalidade a longo prazo, em 28 dias, na alta da UTI e na alta hospitalar, tempo total de internação, tempo de permanência na UTI e duração da antibioticoterapia (ANDRIOLO et al., 2017).

Mortalidade a longo prazo: morte por qualquer causa em até 90 dias da randomização.

Mortalidade em 28 dias: morte por qualquer causa dentro de 28 dias da randomização.

Mortalidade na alta da UTI: morte por qualquer causa no momento da alta da UTI

Mortalidade na alta hospitalar: morte por qualquer causa no momento da alta hospitalar.

Tempo total de internação: número de dias de hospitalização.

Tempo de permanência na UTI: número de dias de internação na UTI.

Duração da antibioticoterapia: número de dias de tratamento com antibiótico.

Para indicação da medida de efeito dos desfechos e graduação da qualidade da evidência, foi selecionada a revisão sistemática (RS) conduzida por Andriolo, *et al* (2017), por contemplar desfechos definidos no PICO e por ter sido conduzida com bom rigor metodológico, de acordo com o instrumento *Assessing the Methodological Quality of Systematic Review* (AMSTAR) versão 2.0. As etapas de identificação e seleção de estudos, extração de dados e avaliação da qualidade foram feitas de forma pareada. As divergências foram discutidas com um terceiro revisor. Foram incluídos 16 artigos de pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico. A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na RS foi feita usando da ferramenta Cochrane de risco de viés RoB (ANDRIOLO et al., 2017). A avaliação da qualidade da evidência foi feita pelo GRADE. Os resultados da qualidade dos estudos individuais estão apresentados nas figuras 3 e 4. As medidas de efeitos para desfechos foram extraídas da RS (quadro 5).

QUADRO 5 - SUMÁRIO DE RESULTADOS

Desfechos	Riscos comparativos (nº de eventos por 1000)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
	<i>Procalcitonina</i>	<i>Cuidado padrão ou PCR</i>			
Mortalidade a longo prazo	211 por 1000	261 por 1000	0,81 (0,65; 1,01)	1156 (10)	Baixa
Mortalidade em 28 dias	211 por 1000	250 por 1000	0,87 (0,59; 1,58)	324 (4)	Baixa
Mortalidade na alta da UTI	99 por 1000	97 por 1000	1.03 (0,5; 2,11)	506 (3)	Baixa
Mortalidade na alta hospitalar	195 por 1000	199 por 1000	0,98 (0,75; 1,27)	805 (7)	Moderada
Duração da antibioticoterapia	-	-	-1,28 (-1,95; - 0,61)	313 (4)	Muito baixa
Tempo de permanência na UTI	-	-	-2,05 (-3,14; - 0,97)	2626 (4)	Baixa
Tempo total de internação	-	-	-	-	Baixa

FIGURA 3 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

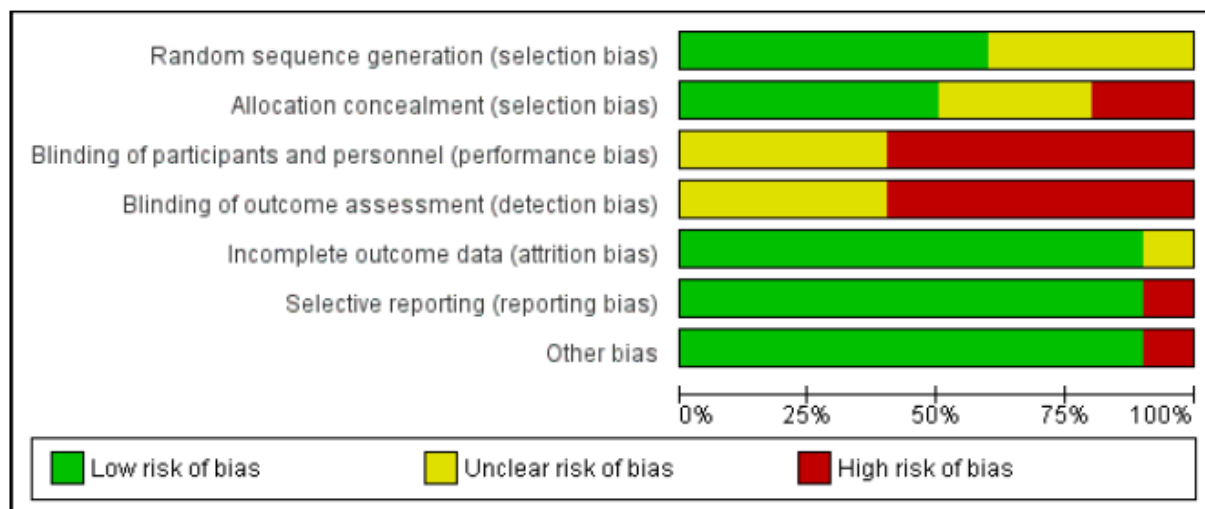


FIGURA 4 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS INDIVIDUAL DOS ESTUDOS

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Annane 2013	+	+	-	-	+	+	+
Deliberato 2013	+	-	-	-	+	+	+
Dharaniyadewi 2013	?	?	?	?	+	-	-
Hochreiter 2009	?	-	-	-	+	+	+
Liu 2013	?	?	?	?	?	+	+
Nobre 2008	+	+	-	-	+	+	+
Oliveira 2013	+	+	-	-	+	+	+
Schroeder 2009	?	?	?	?	+	+	+
Shehabi 2014	+	+	-	-	+	+	+
Svoboda 2007	+	+	?	?	+	+	+

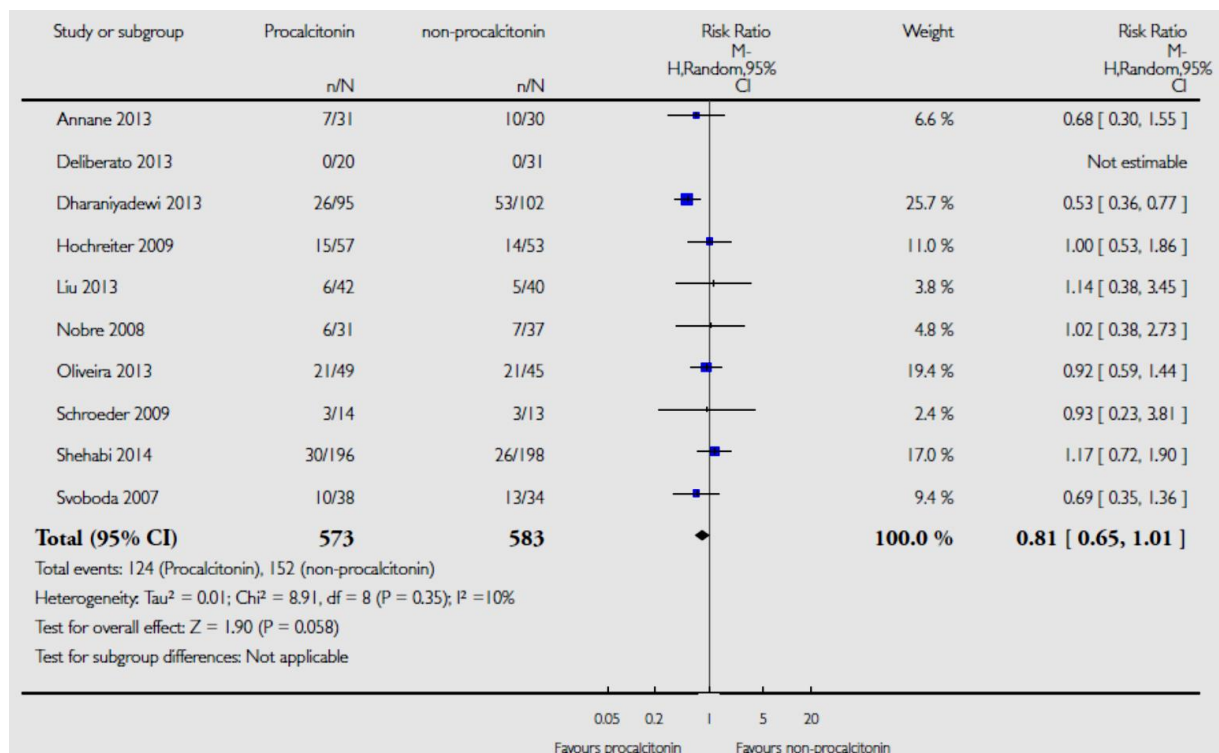
Fonte: Andriolo, et al, 2017

A combinação dos estudos que avaliaram mortalidade a longo prazo revelou que não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo que fez dosagem de PCT ou teve terapia guiada por algoritmo baseado em PCT, e os grupos que receberam cuidado padrão com tratamento empírico ou dosagem de PCR. Um dos estudos incluídos na metanálise comparou diretamente a taxa de mortalidade em pacientes que foram monitorados por PCT (42,8%) ou PCR (46,6%), e não demonstrou diferença entre os dois testes (RR 0,92; IC 95% 0,59-1,44) (figura 5) (ANDRIOLO et al., 2017).

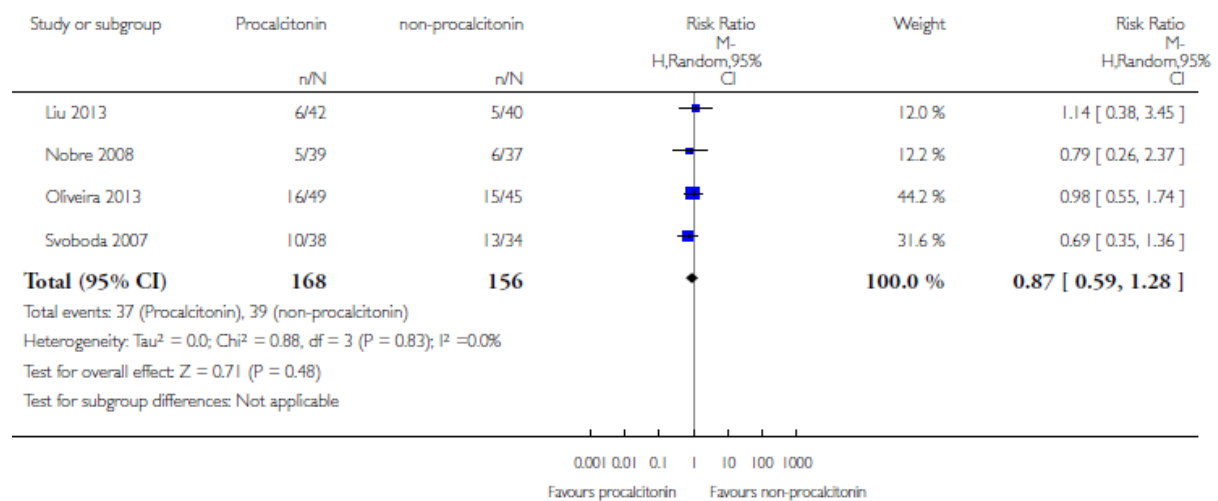
Também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para os desfechos de mortalidade em 28 dias (figura 6), na alta da UTI (figura 7) e na alta hospitalar (figura 8) (ANDRIOLO et al., 2017).

Os pacientes do grupo de procalcitonina tiveram uma redução média de 1,28 dia (IC 95% -1,91; -0,61) de duração de antibioticoterapia. Oliveira, 2013, não mostrou diferença significativa entre monitoramento por PCT ou PCR, com favorecimento de PCR. Deliberato, 2013 encontrou uma redução média de 4 dias na duração da antibioticoterapia, estatisticamente significativa. Porém, esse resultado não foi confirmado por Annane, 2013, que reportou que não houve redução do uso de antibióticos com PCT (figuras 9 e 10) (ANDRIOLO et al., 2017).

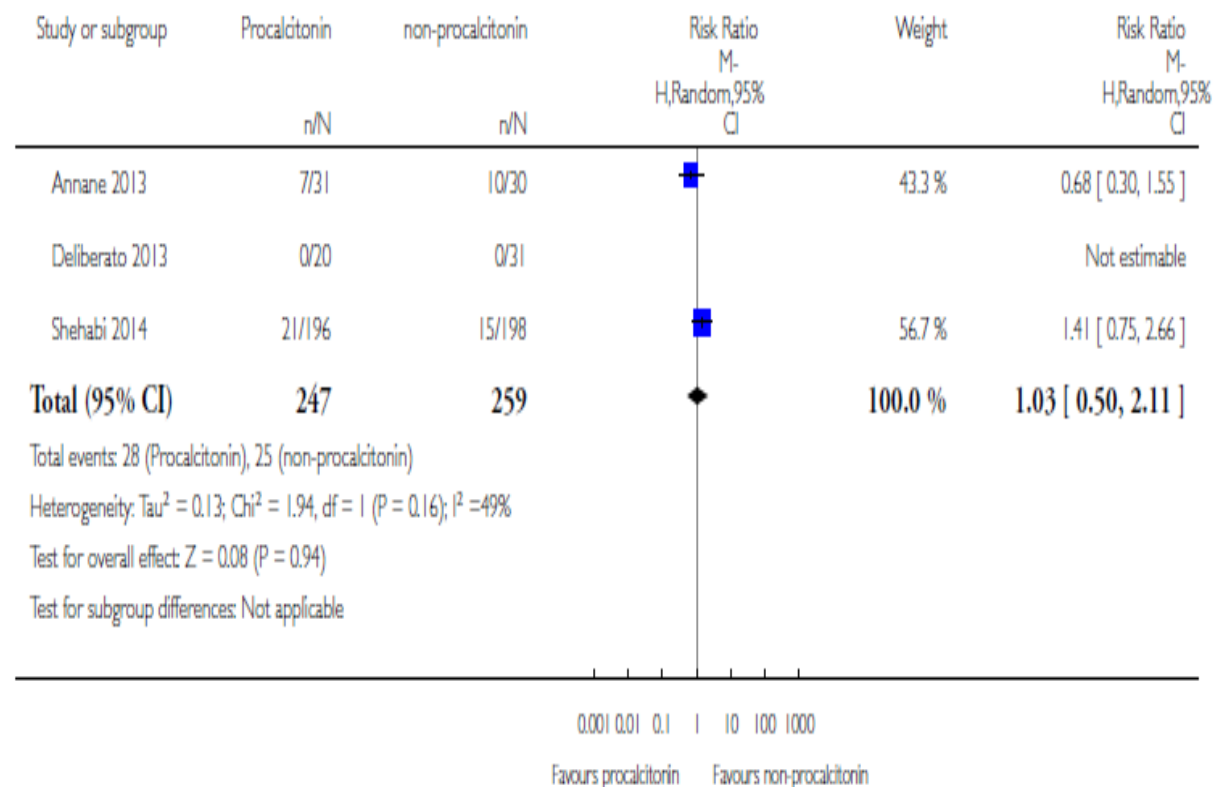
FIGURA 5 - FOREST PLOT DE MORTALIDADE A LONGO PRAZO



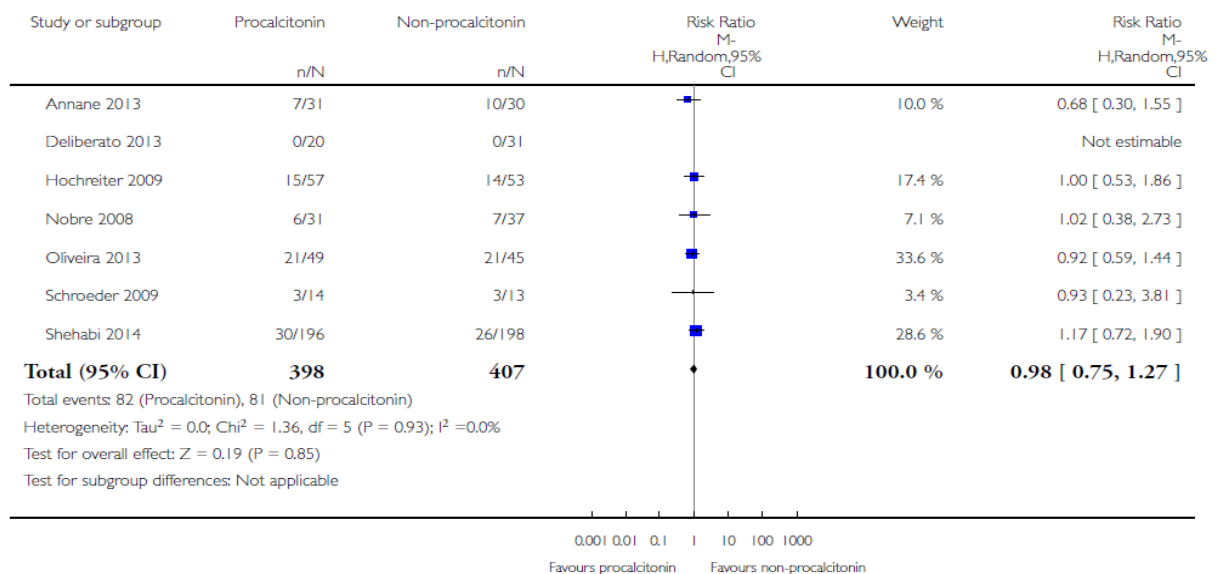
Fonte: Andriolo, et al, 2017

FIGURA 6 - FOREST PLOT DE MORTALIDADE EM 28 DIAS


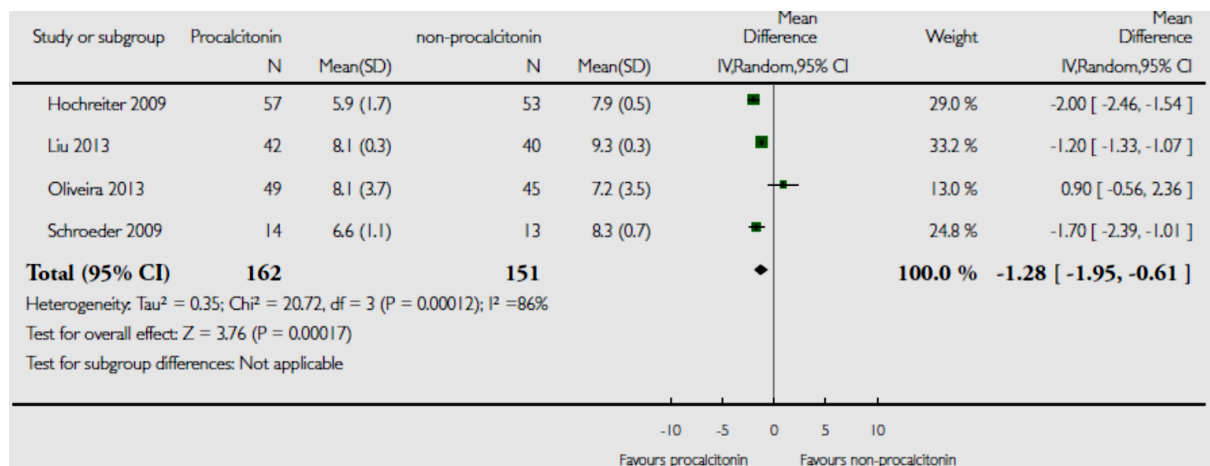
Fonte: Andriolo, et al, 2017

Figura 7 - forest plot de Mortalidade na alta da UTI


Fonte: Andriolo, et al, 2017

FIGURA 8 - FOREST PLOT DE MORTALIDADE NA ALTA HOSPITALAR


Fonte: Andriolo, et al, 2017

FIGURA 9 - FOREST PLOT DE DURAÇÃO DA ANTIBIOTICOTERAPIA


Fonte: Andriolo, et al, 2017

FIGURA 10 - COMPARAÇÃO ENTRE O TEMPO DE USO DE ANTIBIÓTICOS NOS GRUPOS CONTROLE E INTERVENÇÃO

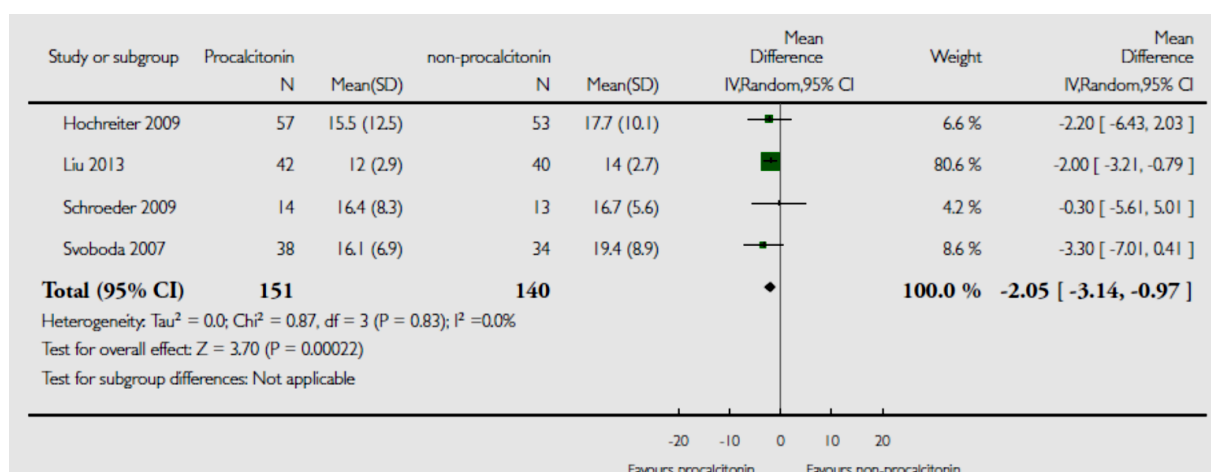
Study	Pro-calcitonin, median (range / interquartile range [IQR])	non-Pro-calcitonin, median (range / interquartile range [IQR])	Difference between medians	P-value	Favoured group
Annan 2013	5 (IQR: 2-5)	5 (IQR: 3-5)	0 days	0.52	Procalcitonin
Deliberato 2013	9 (Range: 5-24)	13 (Range: 3-45)	4 days	0.008	Procalcitonin
Oliveira 2013	13 (IQR: 7-18)	8 (IQR: 6-18)	5 days	0.183	non-Procalcitonin

Fonte: Andriolo, et al, 2017

Os estudos que avaliaram tempo de permanência na UTI revelaram uma redução média de 2,05 dias (IC 95% -3,14; -0,97) para o grupo de PCT. Somente o estudo de Nobre, 2008, encontrou diferença estatisticamente significativa, favorecendo o grupo da PCT (figuras 11 e 12) (ANDRIOLO et al., 2017).

Com exceção de Oliveira, 2013, os outros estudos encontraram redução do tempo total de internação no grupo de PCT, mas sem diferença estatisticamente significativa. Somente Liu, 2013 reportou redução média de 5 dias, estatisticamente significativa, do período de internação com PCT (figura 13) (ANDRIOLO et al., 2017).

FIGURA 11 - FOREST PLOT DE TEMPO DE PERMANÊNCIA NA UTI



Fonte: Andriolo, et al, 2017

FIGURA 12 - TEMPO MÉDIO DE PERMANÊNCIA NA UTI EM DIAS

Study	Pro-calcitonin, median (range / interquartile range [IQR])	non-Pro-calcitonin, median (range / interquartile range [IQR])	Difference between medians	P-value	Favoured group
Annan 2013	22 (IQR: 8-42)	23 (IQR: 10-60)	1 day	0.58	Procalcitonin
Deliberato 2013	3.5 (Range: 1-57)	4 (Range: 1-28)	0.5 days	0.80	Procalcitonin
Nobre 2008	3 (Range: 1-18)	5 (Range: 1-30)	2 days	0.03	Procalcitonin
Oliveira 2013	14 (IQR: 9-24)	12 (IQR: 7-18)	2 days	0.164	non-Procalcitonin
Shehabi 2014	6 (IQR: 3-9.5)	6 (IQR: 4-10)	0 days	0.87	Procalcitonin

Fonte: Andriolo, et al, 2017

FIGURA 13 - TEMPO MÉDIO DE INTERNAÇÃO EM DIAS

Study	Procalcitonin median (Range / interquartile range IQR) or mean (SD)	non-Procalcitonin median (Range / interquartile range IQR) or mean (SD)	Mean difference	Difference between medians	P-value	Favoured group
Annan 2013	27 (IQR: 9-49)	33.0 (IQR: 11-69)	not informed	6 days	0.22	procalcitonin
Deliberato 2013	10.5 (Range: 5-547)	14.0 (Range: 2-82)	not informed	3.5 days	0.34	procalcitonin
Liu 2013	27 (4.9 SD)	32 (5.4 SD)	5 days	not applied	<0.0001 (Z-test)	procalcitonin
Nobre 2008	14.0 (Range: 5-64)	21.0 (Range: 5-89)	not informed	7 days	0.16	procalcitonin
Oliveira 2013	36 (IQR: 20-59)	25 (IQR: 13-52)	not informed	11 days	0.175	non-procalcitonin
Shehabi 2014	15 (IQR: 9-29)	17 (IQR: 10-32)	not informed	2 days	0.19	procalcitonin

Fonte: Andriolo, et al, 2017

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

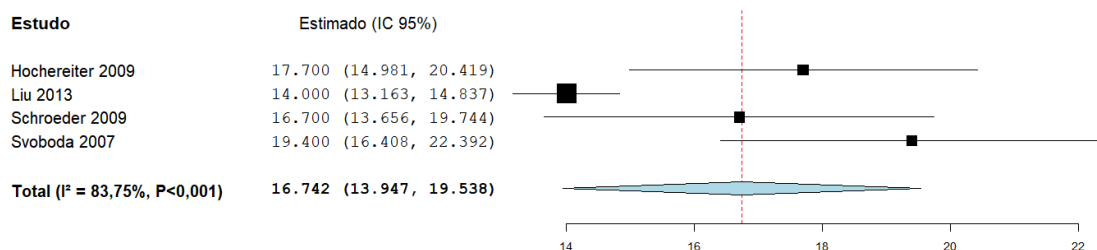
O proponente apresentou uma análise de custo-minimização, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas

publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no Anexo 3 do presente documento.

O proponente apresentou a avaliação econômica como uma análise de custo-minimização, comparando a adição do teste de procalcitonina ao seguimento padrão e seguimento padrão somente, por não haver diferença entre taxa de mortalidade com teste de procalcitonina e seguimento padrão. A perspectiva adotada foi a do Sistema de Saúde Suplementar. O horizonte temporal foi definido como “atemporal”, mas na verdade o tempo médio de internação em UTI correspondeu ao horizonte temporal da análise, em que não era aplicável taxa de desconto. Em uma avaliação econômica o horizonte temporal deve ser explicitado e justificado.

O proponente fez uma metanálise para obter o tempo médio de internação com seguimento padrão, a partir das médias apresentadas nos estudos incluídos na metanálise de Andriolo, 2017, resultando em 16,72 dias (figura 14). Para obtenção de estimativas sumárias confiáveis, é necessário que a média seja ponderada pelo tamanho amostral dos estudos.

FIGURA 14 - TEMPO DE PERMANÊNCIA EM UTI COM SEGUIMENTO PADRÃO



Fonte: arquivo enviado pelo demandante

Assumindo o tempo médio de UTI com seguimento padrão de, aproximadamente 17 dias, o proponente aplicou a redução média de 2 dias encontrada por Andriolo, 2017 para obter o tempo médio de UTI com procalcitonina (15 dias). Os *inputs* aplicados no modelo devem ser extraídos ou calculados a partir da literatura, e não baseados em suposições.

Os parâmetros de custo aplicados foram os custos diretos relacionados aos exames (hemograma, coagulograma, dosagem de creatinina, dosagem de bilirrubina, gasometria, dosagem de lactato arterial e hemocultura), a diária de internação em UTI. O custo da terapia com antibióticos

foi valorado porém foi considerado como avaliação suplementar pelo proponente (tabela 8). Os custos dos exames foram consultados da tabela CBHPM e a diária de internação em UTI foi extraída do estudo de Conde, 2013 e do levantamento nacional realizado pela União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) em 2018 (tabelas 5, 6 e 7).

O valor referente à diária de UTI extraída da literatura considera todos os procedimentos realizados e medicamentos usados no período de internação (CONDE et al., 2013). Apenas os honorários médicos e o valor de teste de procalcitonina não estão incluídos e precisariam ser acrescentados ao custo total. Sendo assim, os custos com as intervenções estão superestimados.

TABELA 5 - SEGUIMENTO PADRÃO COM PROCALCITONINA

Item de custo	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Código CBHPM
Hemograma	15,00	R\$18,01	R\$270,15	4.03.04.36-1
Coagulograma	15,00	R\$51,05	R\$765,75	4.03.04.92-2
Creatinina	15,00	R\$8,12	R\$121,80	4.03.01.63-0
Bilirrubina	15,00	R\$8,12	R\$121,80	4.03.01.39-7
Gasometria	18,00	R\$38,09	R\$685,62	4.03.02.01-6
Lactato arterial	18,00	R\$14,94	R\$268,92	4.03.01.10-9
Hemocultura	3,00	R\$47,30	R\$141,90	4.03.10.24-8
Procalcitonina	3,00	R\$311,69	R\$935,07	4.03.02.68-7
TOTAL			R\$3.311,01	

TABELA 6 - SEGUIMENTO PADRÃO SEM PROCALCITONINA

Item de custo	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Código CBHPM
Hemograma	17,00	R\$18,01	R\$306,17	4.03.04.36-1
Coagulograma	17,00	R\$51,05	R\$867,85	4.03.04.92-2
Creatinina	17,00	R\$8,12	R\$138,04	4.03.01.63-0
Bilirrubina	17,00	R\$8,12	R\$138,04	4.03.01.39-7

Gasometria	20,00	R\$38,09	R\$761,80	4.03.02.01-6
Lactato arterial	20,00	R\$14,94	R\$298,80	4.03.01.10-9
Hemocultura	3,00	R\$47,30	R\$141,90	4.03.10.24-8
TOTAL			R\$2.652,60	

Fonte: documento enviado pelo proponente

TABELA 7 - CUSTO DE DIÁRIA DE INTERNAÇÃO EM UTI

Referência	Diária de internação em UTI
ILAS	R\$ 3.523,01*
UNIDAS	R\$ 3.304,90†

Nota: UTI: Unidade de terapia intensiva; ILAS: Instituto Latino Americano de Sepse; UNIDAS: União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde * US\$ 934 (1 US\$ = R\$ 3,7719); † Diária em enfermaria. Fonte: documento enviado pelo demandante.

TABELA 8 - CUSTO POR DOSE DE TERAPIA ANTIBIÓTICA

Parâmetro	Valor
Meropenem	
Frequência de doses	a cada 8 horas
Posologia por dose	2 g
Custo Unitário: Meropenem 1 g	R\$265,30
Custo por dose	R\$530,60

Fonte: documento enviado pelo demandante

O primeiro cenário considera o custo da diária de internação em UTI do estudo desenvolvido pelo ILAS. Ao considerar a redução média de 2 dias de permanência na UTI com o uso da procalcitonina, é esperada uma economia de R\$ 6.387,61 ao longo de um episódio de sepse. Apesar da inclusão do teste de procalcitonina resultar em incremento de custos de R\$ 935,07, tal custo é compensado pela diminuição na estadia em UTI (tabela 9).

TABELA 9 - RESULTADOS DA CUSTO-MINIMIZAÇÃO (ILAS)

Desfechos	Procalcitonina™	Diagnóstico padrão	Incremental
Custo total	R\$56.156,10	R\$62.543,70	-R\$6.387,61
Custo de internação em UTI	R\$52.845,09	R\$59.891,10	-R\$7.046,01
Custo de diagnóstico	R\$3.311,01	R\$2.652,60	R\$658,41
Dias de internação*	15,00	17,00	-2,00

NOTA: *Valores arredondados. Fonte: DOCUMENTO ENVIADO PELO DEMANDANTE

Ao avaliar um cenário com o custo obtido pela pesquisa da unidas, considerando o valor da diária equivalente a R\$ 3.304,90 referente à diária em enfermaria, os resultados assemelham-se ao cenário anterior, sendo esperada uma economia de R\$ 5.951,39 ao incluir o teste de procalcitonina para o seguimento do paciente com sepse (tabela 10).

TABELA 10 - RESULTADOS DA CUSTO-MINIMIZAÇÃO (UNIDAS)

Desfechos	Procalcitonina™	Diagnóstico padrão	Incremental
Custo total	R\$52.884,51	R\$58.835,90	-R\$5.951,39
Custo de internação em UTI	R\$49.573,50	R\$56.183,30	-R\$6.609,80
Custo de diagnóstico	R\$3.311,01	R\$2.652,60	R\$658,41
Dias de internação*	15,00	17,00	-2,00

Nota: *Valores arredondados. Fonte: documento enviado pelo proponente.

Na análise de sensibilidade univariada, para a variação do tempo de UTI aplicou-se à média calculada pelo proponente, os valores máximo e mínimo do intervalo de confiança encontrado por Andriolo, 2017 para a redução média de 2 dias, de forma arbitrária, assim como foi feito para a construção do modelo. A diária de UTI aplicada na análise de sensibilidade correspondeu ao custo da diária de internação em enfermaria extraída de um levantamento nacional realizado pela UNIDAS em 2018. Aos parâmetros variados na análise de sensibilidade (diária de UTI, repetição do teste de procalcitonina, e custo total do diagnóstico com adição do teste de procalcitonina ao seguimento padrão e somente com seguimento padrão) foi aplicada uma taxa arbitrária de 20% de variação. Na

análise de sensibilidade bivariada, foram variados simultaneamente o custo da diária em UTI e o número de testes de procalcitonina utilizados no modelo.

Para o custo da diária de internação foram considerados valores arbitrários de R\$ 3.500, R\$ 5.000 e R\$ 10.000, enquanto a quantidade de teste foi variada entre 3 a 10 exames por internação (tabela 11, figuras 15 e 16).

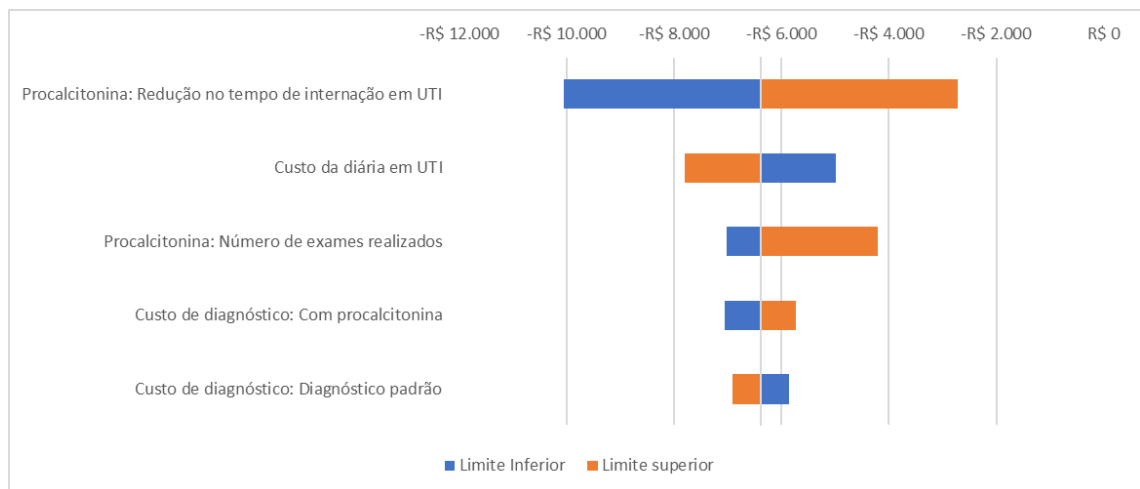
Para a análise de sensibilidade devem ser definidos e justificados limites plausíveis de variação nos parâmetros que gerem algum grau de incerteza ao modelo, em vez de serem usadas taxas arbitrárias de variação. Os limites podem ser obtidos por revisão de literatura, ou quando esses dados não estão disponíveis, especialistas podem ser consultados.

TABELA 11 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA: VARIAÇÃO DE PARÂMETROS

Parâmetros	Cenário base	Mínimo	Máximo
Procalcitonina: Redução no tempo de internação em UTI	-2,05	-3,14	-0,97
Custo da diária em UTI (ILAS)	R\$ 3.523,01	R\$ 2.818,40	R\$ 4.227,61
Custo da diária em UTI (UNIDAS)	R\$ 3.304,90	R\$ 2.643,92	R\$ 3.965,88
Procalcitonina: Número de exames realizados	3,00	1,00	10,00
Custo de diagnóstico: Com procalcitonina	R\$ 4.557,76	R\$ 3.646,21	R\$ 5.469,31
Custo de diagnóstico: Diagnóstico padrão	R\$ 2.652,60	R\$ 2.122,08	R\$ 3.183,12

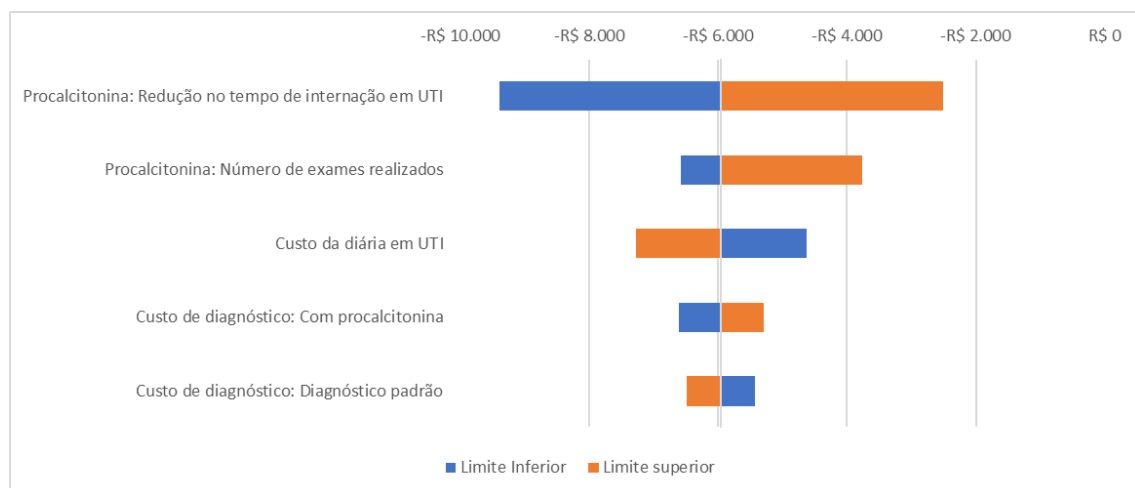
Nota: UTI: Unidade de terapia intensiva; ILAS: Instituto Latino Americano de Sepse; UNIDAS: União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde. Fonte: documento enviado pelo proponente.

FIGURA 15 - DIAGRAMA DE TORNADO (ILAS)



Fonte: Documento enviado pelo demandante

FIGURA 16 - DIAGRAMA DE TORNADO (UNIDAS)



Fonte: documento enviado pelo proponente

Em adição a análise de sensibilidade univariada, desenvolveu-se uma análise de sensibilidade bivariada, variando simultaneamente o custo da diária em UTI e o número de testes de procalcitonina utilizados no modelo.

Para o custo da diária de internação foram considerados valores arbitrários de R\$ 3.500, R\$ 5.000 e R\$ 10.000, enquanto a quantidade de teste foi variada entre 3 a 10 exames por internação.

A **Erro! Fonte de referência não encontrada.**tabela 12 apresenta a economia de custos proporcionada pela inclusão do teste de procalcitonina em comparação ao seguimento padrão,

sendo a linha referente ao número de testes de procalcitonina e a coluna o valor considerado para a diária de internação em UTI.

TABELA 12 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE BIVARIADA

Número de exames	Diária de internação em UTI		
	R\$3.500	R\$5.000	R\$10.000
3	-R\$6.341,59	-R\$9.341,59	-R\$19.341,59
4	-R\$6.029,91	-R\$9.029,91	-R\$19.029,91
5	-R\$5.718,22	-R\$8.718,22	-R\$18.718,22
6	-R\$5.406,53	-R\$8.406,53	-R\$18.406,53
7	-R\$5.094,84	-R\$8.094,84	-R\$18.094,84
8	-R\$4.783,15	-R\$7.783,15	-R\$17.783,15
9	-R\$4.471,46	-R\$7.471,46	-R\$17.471,46
10	-R\$4.159,77	-R\$7.159,77	-R\$17.159,77

Fonte: documento enviado pelo demandante

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma redução de R\$ 6.387,61 com uso de procalcitonina, conforme o quadro 6:

Quadro 6 - Resultado da custo-minimização elaborada pelo proponente

Item	Custo	Diferença de custo
Tecnologia-Intervenção	56.156,10	-R\$6.387,61
Comparador	62.543,70	

Fonte: documento enviado pelo proponente

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada 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. A análise encontra-se no Anexo 4 do presente documento.

A AIO apresentada considerou como cenário de referência o seguimento padrão e como cenário alternativo, a adição do teste de procalcitonina ao seguimento padrão na perspectiva da saúde suplementar, usando o método epidemiológico.

Para cálculo da população elegível, partiu-se da população coberta pelo SSS de 47.118.974 beneficiários, referente a junho de 2018. O proponente aplicou a incidência de sepse de 47,40 a cada 100.000 habitantes resultando em 22.334 mil pacientes e relatou ser referente ao ano de 2018.

A referência consultada para extração dos dados epidemiológicos traz resultados de incidência de pacientes internados em hospitais do Sistema Único de Saúde entre 2006 e 2015. O estudo SPREAD publicou a incidência de sepse no Brasil considerando hospitais públicos e privados, que melhor se adequaria para o cálculo de impacto orçamentário de intervenções a serem incorporadas no Sistema de Saúde Suplementar.

Os custos com as intervenções foram os mesmos do cálculo da análise de custo-minimização que estão superestimados e não estão de acordo com a literatura.

Para a análise de impacto orçamentário, partiu-se de um cenário de referência, considerando que 100% dos pacientes atualmente realizam o seguimento padrão para sepse, e um cenário projetado, considerando que 100% dos pacientes passariam a utilizar o teste de procalcitonina em combinação ao seguimento padrão.

O proponente adotou um market share de 100% para teste de procalcitonina, sem citar as fontes consultadas. No entanto, a análise de mercado em 2018 revelou um consumo de 26,73% na América do Norte, 28,27% na Europa e 35,77% na Ásia (QY RESEARCH, INC, 2019).

A análise de impacto orçamentário, resultou em uma economia de aproximadamente R\$ 147,71 milhões no primeiro ano e R\$ 154,04 milhões no quinto ano, resultando em uma economia acumulada de R\$ 752,21 milhões em cinco anos com a inclusão do teste de procalcitonina (tabela 13).

TABELA 13 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Ano	Cenário referência	Cenário projetado	Incremento
2020	R\$1.436.503.736	R\$1.289.793.208	-R\$146.710.528
2021	R\$1.455.454.477	R\$1.306.808.505	-R\$148.645.973
2022	R\$1.473.717.238	R\$1.323.206.085	-R\$150.511.154
2023	R\$1.491.292.018	R\$1.338.985.948	-R\$152.306.071
2024	R\$1.508.241.361	R\$1.354.204.249	-R\$154.037.112
Total	R\$7.365.208.831	R\$6.612.997.994	-R\$752.210.837

TABELA 14 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE: PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL

Incidência	2020	2021	2022	2023	2024
22 por 100.000 habitantes	10.661	10.801	10.936	11.067	11.193
240 por 100.000 habitantes	116.294	117.824	119.302	120.727	122.097

TABELA 15 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: INCIDÊNCIA DE SEPSE DE 22/100.000 HABITANTES

Ano	Cenário referência	Cenário projetado	Incremento
2020	R\$666.778.402	R\$598.680.137	-R\$68.098.265
2021	R\$675.534.520	R\$606.541.990	-R\$68.992.529
2022	R\$683.977.919	R\$614.123.063	-R\$69.854.856
2023	R\$692.171.144	R\$621.479.512	-R\$70.691.633
2024	R\$700.051.651	R\$628.555.180	-R\$71.496.471
Total	R\$3.418.513.636	R\$3.069.379.883	-R\$349.133.753

TABELA 16 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: INCIDÊNCIA DE SEPSE DE 240/100.000 HABITANTES

Ano	Cenário referência	Cenário projetado	Incremento
2020	R\$7.273.457.221	R\$6.530.617.001	-R\$742.840.220
2021	R\$7.369.149.084	R\$6.616.535.828	-R\$752.613.256
2022	R\$7.461.588.675	R\$6.699.534.538	-R\$762.054.138
2023	R\$7.550.713.450	R\$6.779.556.974	-R\$771.156.476
2024	R\$7.636.398.321	R\$6.856.490.825	-R\$779.907.496
Total	R\$37.291.306.751	R\$33.482.735.166	-R\$3.808.571.585

Ao considerar um cenário com uma incidência de 22 casos de sepse por 100.000 habitantes, espera-se uma economia de aproximadamente R\$ 68,09 milhões no primeiro ano e R\$ 71,49 milhões no quinto ano, resultando em uma economia acumulada de R\$ 349,13 milhões em cinco anos (tabelas 14 e 15). Já considerando a incidência de 240 casos por 100.000 habitantes, seria esperada uma economia de aproximadamente R\$ 742,84 milhões no primeiro ano e R\$ 779,91 milhões no quinto ano, resultando em uma economia acumulada de R\$ 3,81 bilhões em cinco anos (tabelas 14 e 16).

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

5.5.1 Análise de impacto orçamentário elaborada pelo parecerista externo

A perspectiva adotada para AIO foi a do sistema de saúde suplementar como pagador de serviços. O horizonte temporal foi de 5 anos, como recomendado pela Diretriz Nacional de Impacto Orçamentário (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

À população adulta coberta pelos planos de saúde, foi aplicada a taxa de incidência de sepse de 290 casos a cada 100.000 habitantes por ano (tabela 17) (MACHADO et al., 2017).

TABELA 17 - POPULAÇÃO ELEGÍVEL FINAL

População Elegível Ano 1	População Elegível Ano 2	População Elegível Ano 3	População Elegível Ano 4	População Elegível Ano 5
102.648	103.461	104.253	105.022	105.766

Fonte: elaboração própria

Nesta análise foram comparados o cenário atual (cenário referência), demonstrado na tabelas 18 e 19, em que é utilizado o cuidado padrão para sepse versus um cenário onde o teste de procalcitonina seria adicionado ao cuidado padrão (cenário alternativo), representado nas tabelas 20 e 21.

TABELA 18 - CENÁRIO DE REFERÊNCIA

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Market share					
Procalcitonina	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cuidado padrão	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fonte: elaboração própria

Tabela 19 - Custos com cenário de referência

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Custos					
Procalcitonina	-	-	-	-	-
Cuidado padrão	666.141.919	671.420.783	676.560.160	681.550.586	686.377.920
Total	666.141.919	671.420.783	676.560.160	681.550.586	686.377.920

Fonte: elaboração própria

TABELA 20 - CENÁRIO ALTERNATIVO 1: COM INSERÇÃO DA NOVA TECNOLOGIA

Tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Market share					
Procalcitonina	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%	30,0%
Cuidado padrão	90,0%	85,0%	80,0%	75,0%	70,0%

Fonte: elaboração própria

TABELA 21 - CUSTOS COM CENÁRIO ALTERNATIVO 1

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Custos					
Procalcitonina	49.342.245	74.599.890	100.227.884	126.208.978	152.523.480
Cuidado padrão	599.527.727	570.707.666	541.248.128	511.162.940	480.464.544
Total	648.869.972	645.307.556	641.476.012	637.371.918	632.988.024

Fonte: elaboração própria

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram considerados custos diretos, os valores da diária de UTI e do teste de procalcitonina, seguindo a tabela CBHPM 2016 com aplicação de Unidade de Custo Operacional de R\$ 20,47. A diária de UTI foi consultada na tabela de valores referenciais do Planserv, baseada nos custos dos procedimentos listados na CBHPM (PLANSERV, 2016). O valor da diária de UTI inclui Assistência Fisioterápica – 24 horas (Unidade fechada); Plantão de Intensivista por 12 horas; Intensivista Diarista Não Plantonista/Dia; Laboratório (todos); Eletrocardiograma; Raio-X de Tórax (quadro 7).

O tempo de permanência na UTI e a frequência de realização do teste de procalcitonina durante a internação foram extraídos do estudo de Nobre, *et al*, 2008 (quadro 7) (NOBRE et al., 2008).

QUADRO 7 - PARÂMETROS DE CUSTO E FONTES DE DADOS

Parâmetro	Valor	Tempo de permanência/Frequência		Referência
		Procalcitonina	Cuidado padrão	
Diária de UTI	1.297,92	3 dias	5 dias	Custos: Planserv Tempo de internação: Nobre, 2008
Teste de Procalcitonina	304,40	3	0	Custos: CBHPM 2016 Frequência: Nobre, 2008

Fonte: elaboração própria

Foi feita uma análise de sensibilidade por cenários, variando o *Market share* do teste de procalcitonina (tabelas 22 a 25), seguindo o padrão de consumo global (QY RESEARCH, INC, 2019).

TABELA 22 - CENÁRIO ALTERNATIVO 2: VELOCIDADE DE DIFUSÃO DA NOVA TECNOLOGIA: LENTA

Tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Market share					
Procalcitonina	3,0%	6,0%	9,0%	12,0%	15,0%
Cuidado padrão	95,0%	90,0%	85,0%	80,0%	75,0%

Fonte: elaboração própria

TABELA 23 - CUSTOS COM CENÁRIO ALTERNATIVO 2

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Custos					
Procalcitonina	14.802.674	29.839.956	45.102.548	60.580.309	76.261.740
Cuidado padrão	632.834.823	604.278.705	575.076.136	545.240.469	514.783.440
Total	647.637.497	634.118.661	620.178.684	605.820.779	591.045.180

Fonte: elaboração própria

TABELA 24 - CENÁRIO ALTERNATIVO 3: VELOCIDADE DE DIFUSÃO DA NOVA TECNOLOGIA: RÁPIDA

Tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Market share					
Procalcitonina	15,0%	20,0%	25,0%	30,0%	35,0%
Cuidado padrão	90,0%	80,0%	75,0%	70,0%	65,0%

Fonte: elaboração própria

Tabela 25 - Custos com Cenário Alternativo 3

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Custos					
Procalcitonina	74.013.368	99.466.520	125.284.855	151.450.774	177.944.060
Cuidado padrão	599.527.727	537.136.627	507.420.120	477.085.411	446.145.648
Total	673.541.095	636.603.146	632.704.975	628.536.184	624.089.708

Fonte: elaboração própria

O impacto orçamentário incremental da adição do teste de procalcitonina ao seguimento padrão, resultaria em redução de R\$ 17.271.946,3 no primeiro ano e 176.037.887,28 em 5 anos. Os cenários de difusão rápida e lenta da tecnologia também demonstram economia em relação ao cenário de referência (tabela 26).

TABELA 26 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Custos						
Cenário de Referência vs Cenário Alternativo 1	-17.271.946,43	-26.113.227,85	-35.084.148,05	-44.178.668,57	-53.389.896,38	-176.037.887,28
Cenário de Referência vs Cenário Alternativo 2	-18.504.422,31	-37.302.122,47	-56.381.476,25	-75.729.807,83	-95.332.740,22	-283.250.569,07
Cenário de Referência vs Cenário Alternativo 3	7.399.176,29	-34.817.637,13	-43.855.185,06	-53.014.402,28	-62.288.212,44	-186.576.260,62
Cenário Alternativo 1 vs Cenário Alternativo 2	-1.232.475,87	-11.188.894,62	-21.297.328,20	-31.551.139,26	-41.942.843,84	-107.212.681,80
Cenário Alternativo 1 vs Cenário Alternativo 3	24.671.122,72	-8.704.409,28	-8.771.037,01	-8.835.733,71	-8.898.316,06	-10.538.373,35
Cenário Alternativo 2 vs Cenário Alternativo 3	25.903.598,60	2.484.485,34	12.526.291,19	22.715.405,54	33.044.527,78	96.674.308,45

Fonte: elaboração própria

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

Em outubro de 2015, o NICE elaborou uma RS para avaliar o uso do teste de procalcitonina para diagnóstico e monitoramento de sepse. Os resultados da RS mostraram que atualmente, não existem evidências suficientes para recomendação de incorporação do teste para guiar o tempo de tratamento com antibióticos em adultos com sepse (NICE, 2015). Outras agências consultadas (CADTH, SMC, Conitec, PBAC) não fizeram recomendações sobre o uso do teste.

5.7. Considerações finais

A evidência atualmente disponível é baseada em revisões sistemáticas, com nível de qualidade da evidência muito baixa a moderada e grau de recomendação fraco contra a tecnologia.

A redução de custos com a adição do teste ao seguimento padrão era esperada devido ao menor tempo de permanência na UTI. Porém, as evidências não suportam o uso de algoritmos de antibioticoterapia baseados no teste de procalcitonina para redução de mortalidade em 28 dias,

mortalidade a longo prazo, mortalidade na alta da UTI, mortalidade na alta hospitalar e duração da terapia antimicrobiana para pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico.

6. REFERÊNCIAS

ANDRIOLO, B. N. et al. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 1, p. CD010959, 18 2017.

CONDE, K. A. P. et al. Differences in sepsis treatment and outcomes between public and private hospitals in Brazil: a multicenter observational study. **PloS One**, v. 8, n. 6, p. e64790, 2013.

GOTTS, J. E.; MATTHAY, M. A. Sepsis: pathophysiology and clinical management. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 353, p. i1585, 23 2016.

MACHADO, F. R. et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. 1180–1189, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **DIRETRIZES METODOLÓGICAS Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil**, 2014. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>>. Acesso em: 15 jan. 2020

NICE. **Procalcitonin testing for diagnosing and monitoring sepsis (ADVIA Centaur BRAHMS PCT assay, BRAHMS PCT Sensitive Kryptor assay, Elecsys BRAHMS PCT assay, LIAISON BRAHMS PCT assay and VIDAS BRAHMS PCT assay)**, out. 2015. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/dg18>>. Acesso em: 15 jan. 2020

NOBRE, V. et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 177, n. 5, p. 498–505, 1 mar. 2008.

PLANSERV. **UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA_DIÁRIA ASSOCIADA**, jan. 2016. Disponível em: <file:///C:/Users/isand/Downloads/diaria_associada_uti.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2020

QY RESEARCH, INC. **Procalcitonin Market Share, Size, Future Demand, Global Research Report 2019 – 2025**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.medgadget.com/2019/08/procalcitonin-market-share-size-future-demand-global-research-report-2019-2025.html>>. Acesso em: 15 jan. 2020.

RHODES, A. et al. Campanha Sobrevivendo à Sepse: Diretrizes internacionais para a gestão de sepse e choque séptico: 2016. **Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine**, 3. v. 45, mar. 2017.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801–810, 23 fev. 2016.

ANEXO 1 – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)	Qualidade da evidência (GRADE)
Andriolo et al. 2017 Revisão Sistemática de 10 ECR com metanálise Brasil	Adultos com sepse, sepse grave ou choque séptico	Teste de procalcitonina ou algoritmos guiados por procalcitonina Seguimento padrão ou proteína C reativa	Mortalidade a longo prazo	0,81 (0,65; 1,01)	Baixa
			Mortalidade em 28 dias	0,87 (0,59; 1,58)	Baixa
			Mortalidade na alta da UTI	1.03 (0,5; 2,11)	Baixa
			Mortalidade na alta hospitalar	0,98 (0,75; 1,27)	Moderada
			Duração da antibioticoterapia	-1,28 (-1,95; -0,61)	Muito baixa
			Tempo de permanência na UTI	-2,05 (-3,14; -0,97)	Baixa
			Limitações: Participantes de alguns estudos incluídos tinham maior propensão a passar menos tempo internados.		

Anexo 2: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Teste da procalcitonina na redução do uso de antibióticos e do período de hospitalização em pacientes com sepse

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.		x			
Autores	2	Identifica os autores.		x			
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.		x			
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.				x	
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				

Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	x				
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			x		
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	x				
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.			x		
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				

Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	x				
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	x				
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	x				
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	x				
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x			
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.	x				
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	Não apresentado no PTC
2	Não	Não apresentado no PTC
3	Não	Não apresentado no PTC
4.1	Não	Não apresentado no PTC
7.2	Parcial	As estratégias de busca incluem sepse infantil. A reprodução da busca não recupera o mesmo de títulos apresentados.
8.4	Parcial	Alguns tipos de estudos incluídos no PICO não são adequados para avaliação de eficácia e segurança.
13	Não	Não apresentado no PTC

Anexo 3: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Teste da procalcitonina na redução do uso de antibióticos e do período de hospitalização em pacientes com sepse

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.		x			
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.		x			
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.		x			
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	x				
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	x				

Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.			x		
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.				x	
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	x				
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	x				
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				x	
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	x				

[illegible]

Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	Não apresentado
2	Não	Não apresentado
3	Não	Não apresentado
9	Parcial	Horizonte definido como atemporal
22	Não	Não apresentado

Anexo 4: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Teste da procalcitonina na redução do uso de antibióticos e do período de hospitalização em pacientes com sepse

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				

Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				x	
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				x	
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				x	
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				x	

Impacto orçamentário estimado e discussão						
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	x			
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x			
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x			
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.	x			
Outros						
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x		
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x			

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
23	Não	Não apresentado