

MINISTÉRIO DA SAÚDE

DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica

2ª edição

Brasília – DF
2014



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Departamento de Ciência e Tecnologia

DIRETRIZES METODOLÓGICAS

Diretriz de Avaliação Econômica

2ª edição

Brasília – DF
2014



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Departamento de Ciência e Tecnologia

DIRETRIZES METODOLÓGICAS

Diretriz de Avaliação Econômica

2ª edição

Brasília – DF
2014





Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <www.saude.gov.br/bvs>.

Este trabalho foi desenvolvido no âmbito do termo de cooperação nº 47 entre o Departamento de Ciência e Tecnologia e a Organização Panamericana da Saúde

Tiragem: 2ª edição – 2014 – 1.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento Ciência e Tecnologia

Coordenação-Geral de Gestão do Conhecimento

SCN Quadra 2 Projeção C, térreo sala 04

CEP: 70712-902 – Brasília/DF

Tel: (61) 3410-4199

Síte: www.saude.gov.br

E-mail: ats.decit@saude.gov.br

Supervisão Geral:

Carlos Augusto Gabrois Gadelha (SCTIE/MS)

Antônio Carlos Campos de Carvalho (Decit/SCTIE/MS)

Jorge Otávio Maia Barreto (Decit/SCTIE/MS)

Organização:

Kathiaja Miranda Souza (Decit/SCTIE/MS)

Roberta Moreira Wichmann (Decit/SCTIE/MS)

Elaboração:

Alexander Itria (IPTSP/UFG)

André Luis Ferreira da Silva (IATS; HCPA)

Jeruzá Lavanholi Neyeloff (IATS; HCPA; Unimed/RS)

Luciane Nascimento Cruz (IATS)

Rodrigo Antonini Ribeiro (HNV; UFRGS; IATS)

Revisão de Especialista:

Cid Manso Mello Vianna (UERJ)

Everton Nunes da Silva (UnB)

Roberta Moreira Wichmann (Decit/SCTIE/MS)

Vania Cristina Canuto Santos (DGITS/SCTIE/MS)

Revisão Técnica:

Flávia Tavares Silva Elias (Fiocruz)

Kathiaja Miranda Souza (Decit/SCTIE/MS)

Colaboradores:

Airton Tetelbom Stein (GHC; UfCSPA; Ulbra)

André Deeke Sasse (CEVON/UNICAMP)

Marcus Tolentino Silva (UFAM)

Sônia Isoyama Venâncio (SES/SP)

Taís Freire Galvão (HUGV; UFAM)

Telma Rodrigues Caldeira (Anvisa)

Editoração:

Eliana Carlan (Decit/SCTIE/MS)

Jessica Alves Rippel (Decit/SCTIE/MS)

Juliana Ronconi (Decit/SCTIE/MS)

Design Gráfico:

Gustavo Veiga e Lins (Decit/SCTIE/MS)

Normalização:

Amanda Soares Moreira (CGDI/ Editora MS)

Impresso no Brasil/Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia.

Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

132 p. : il.

ISBN 978-85-334-2182-0

1. Avaliação de tecnologias em saúde. 2. Diretrizes metodológicas. 3. Tecnologias em saúde. I. Título.

CDU 001.8:614

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2014/0583

Títulos para indexação

Em inglês: Methodological guideline: economic evaluation of health technologies

Em espanhol: Directrices metodológicas: evaluación económica de tecnologías en salud

Lista de siglas e abreviaturas

ABC – Activity-based costing
ACB – Análises de custo-benefício
ACE – Análises de custo-efetividade
ACU – Análises de custo-utilidade
AIH – Autorização de Internação Hospitalar
ATS – Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVAL – Anos de vida ajustados por incapacidade
AVAQ – Anos de vida ajustados por qualidade
BM – Banco Mundial
BPA – Boletim de Produção Ambulatorial
BPS – Banco de Preços em Saúde
CBR – Cost-benefit ratio
CEP – Comitê de ética em pesquisa
CHOICE – CHOosing Interventions that are Cost Effective
Citec – Comissão de Incorporação de Tecnologias
Conep – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
Conitec – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DALY – Disability adjusted life years
DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DEALE – Declining exponential approximation of life expectancy
Decit – Departamento de Ciência e Tecnologia
DGITS – Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
DST – Doença sexualmente transmissível
EAV – Escala análogo-visual
ECR – Ensaios clínicos randomizados
FPO-Mag – Ficha de Programação Orçamentária Magnética
HUI – Health utility index
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR – Internal rate of return
ISPOR – International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
LDP – Limiar de disposição a pagar
MS – Ministério da Saúde
MDM – Medical Decision Making
NATS – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde
NHS – National Health System
NICE – National Institute of Clinical Excellence
NPV – Net present value
OMS – Organização Mundial da Saúde
OPM – Órtese, Prótese e Materiais
PIB – Produto Interno Bruto
QALY – Quality adjusted life years
QV – Qualidade de vida
QWB – Quality of well-being
RCEI – Razão de custo-efetividade incremental

Rebrats – Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
SCNES – Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
SCTIE – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SED – Simulações de eventos discretos
SG – Standard Gamble
SIA – Sistemas de Informações Ambulatoriais
SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS
SIH– Sistemas de Informações Hospitalares
SUS – Sistema Único de Saúde
TTO – Time Trade-Off
WTP – Willingness to pay

LISTA DE TABELA E GRÁFICOS

Tabela 1 – Exemplo para interpretação de RCEI	70
Gráfico 1 – Análise de sensibilidade bivariada	73
Gráfico 2 – Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade.....	75

/// LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Exemplo de questão genérica e questão completa adequada	18
Quadro 2 – Classificação de análises econômicas em saúde	24
Quadro 3 – Análises econômicas completas	25
Quadro 4 – Comparação de aspectos entre modelagem de coortes e de microssimulação	56
Quadro 5 – Itens que devem ser incluídos ao se relatar os resultados de avaliações econômicas de intervenções para a saúde	88

SUMÁRIO

1 Introdução	13
1.1 Avaliações econômicas em saúde	15
2 Recomendações gerais	17
2.1 Caracterização do problema	17
2.1.1 Recomendação sobre a formulação da pergunta	18
2.2 População em estudo	18
2.2.2 Recomendação sobre a população do estudo	19
2.3 Desenho do estudo	19
2.3.1 Dados primários	20
2.3.2 Modelagem	22
2.3.3 Recomendação sobre o desenho do estudo	23
2.4 Tipos de análise	23
2.4.1 Recomendação sobre o tipo de análise econômica a ser eleita para avaliação	27
2.5 Descrição das intervenções a serem comparadas	28
2.5.1 Recomendação sobre a descrição das intervenções	30
2.6 Perspectiva do estudo	31
2.6.1 Recomendação sobre perspectiva da avaliação econômica	32
2.7 Horizonte temporal	32
2.7.1 Recomendação sobre horizonte temporal	33
2.8 Medidas de desfecho para análises econômicas	33
2.8.1 Caracterização e mensuração dos desfechos em saúde	33
2.8.2 Qualidade de vida em saúde	34
2.8.2.1 Medidas de qualidade de vida para análises econômicas	35
2.8.2.2 Aplicação das medidas de utilidade nas análises econômicas	37
2.8.3 Eficácia e efetividade das intervenções	38
2.8.3.1 Recomendação sobre desfechos em saúde	40
2.9 Quantificação e custeio de recursos	41
2.9.1 Etapas da mensuração de custos	41
2.9.2 Tipos de custos	43
2.9.2.1 Custos diretos	43
2.9.2.2 Custos indiretos	43
2.9.2.3 Custos intangíveis	45
2.9.3 Variabilidade metodológica em estimativas de custos	45
2.9.4 Fontes de dados para levantamento da utilização de recursos de saúde	48
2.9.4.1 Bancos de dados governamentais	48
2.9.4.2 Bancos de dados hospitalares	49
2.9.4.3 Documentos médicos	50
2.9.4.4 Literatura científica	
2.9.4.5 Painel de especialistas	50
2.9.4.5.1 Recomendação sobre custeio de recursos	50

2.10 Modelagem	51
2.10.1 Idealização e concepção do problema	51
2.10.2 Idealização e concepção do modelo	53
2.10.3 Modelos de Markov	55
2.10.4 Simulação de eventos discretos	58
2.10.5 Modelos de transmissão dinâmica	60
2.10.6 Transparência e validação	62
2.10.6.1 Transparência	62
2.10.6.2 Validação	63
2.10.7 Projeção de sobrevida	64
2.10.7.1 Recomendações sobre modelagem	66
2.11 Taxa de desconto	67
2.11.1 Desconto de resultados em saúde	67
2.11.1.1 Recomendação sobre taxa de desconto	69
2.12 Resultados	69
2.12.1 Recomendação sobre apresentaçãodos resultados de avaliações econômicas	70
2.13 Análise de sensibilidade	71
2.13.1 Análise de sensibilidade relacionada aos parâmetros do modelo	71
2.13.2 Recomendação sobre análise de sensibilidade	75
2.14 Generalização dos resultados	76
2.14.1 Recomendação sobre generalização dos resultados	78
2.15 Limitações do estudo	79
2.15.1 Recomendaçãosobre limitações do estudo	79
2.16 Aspectos éticos e administrativos	80
2.16.1 Recomendação	80
2.17 Conclusões e recomendações do estudo	80
2.17.1 Recomendação	81
2.18 Conflito de interesses/fontes de financiamento	82
2.18.1 Recomendação	82
2.19 Limiar de disposição a pagar	82
2.19.1 Limiares adotados em outros países	83
2.19.1.1 Recomendação	85

3 Formato de apresentação	87
--	-----------

Referências	91
--------------------------	-----------

Bibliografia	99
---------------------------	-----------

Sites para consulta	111
----------------------------------	------------

Bases Bibliográficas e de Dados	115
--	------------

Registro de Ensaios Clínicos	117
---	------------

Qualidade de Vida	119
--------------------------------	------------

Glossário	121
------------------------	------------

A segunda década do século XXI está sendo caracterizada pela preocupação com a sustentabilidade de sistemas de saúde, em que a capacidade de se manter benefícios em saúde ao longo do tempo é determinante para qualidade da atenção. Adicionalmente, nenhum país dispõe de recursos que permitam financiar intervenções terapêuticas ou diagnósticas que resultem em benefícios de magnitude pequena ou nula. A partir de 2008, países como Chile, Costa Rica, Colômbia, Croácia, Estônia, Coréia do Sul, Malásia e Uruguai implementaram agências voltadas à avaliação de tecnologias da saúde (ATS)¹. Nesse período, o governo brasileiro ampliou sua capacidade técnica e executiva na área de ATS, o que ocorreu através da instituição de equipes especificamente designadas para esse fim no Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) e da criação e fomento da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), organização que congrega grupos governamentais, acadêmicos e serviços de saúde voltados para o desenvolvimento de estudos de ATS.

Com a publicação da Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, foi instituída a Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), em substituição à comissão anterior, Citec (Comissão de Incorporação de Tecnologias), para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como na constituição ou alteração de protocolo clínico ou diretriz terapêutica.

Segundo a Lei nº 12.401, a avaliação das tecnologias submetidas à Conitec deve considerar, necessariamente, as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e ainda as análises econômicas comparativas dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. Assim, essa lei estabeleceu a ATS e os estudos de avaliação econômica como critérios indispensáveis para a tomada de decisão sobre a incorporação tecnológica no SUS.

Posteriormente à publicação da Lei 12.401, foi publicado o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que dispõe sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde, e o Decreto nº 7.797, de 30 de agosto de 2012, que aprovou a estrutura regimental do Ministério da Saúde e criou o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) para atuar como Secretaria Executiva da Comissão. Deste modo, o Ministério da Saúde, por meio do DGITS/SCTIE, é responsável pela gestão da Conitec e por desenvolver as atividades de geração, difusão e aplicação de novos conhecimentos, buscando atender às necessidades do SUS e aproximar as inovações científicas e o desenvolvimento tecnológico às ações de prevenção e controle dos problemas de saúde da população brasileira.

O termo “tecnologias em saúde” inclui medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e

de suporte, programas e protocolos assistenciais, através dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população^{2,3}.

Embora não seja o único fator, a utilização de tecnologias cada vez mais dispendiosas é apontada como uma das principais causadoras da elevação dos custos com saúde⁴. O peso significativo que se atribui à tecnologia no aumento dos custos com os cuidados em saúde advém da especificidade de sua utilização. Nos diversos setores econômicos, a difusão da tecnologia tende a envolver um processo de substituição, em que a nova tecnologia ocupa o espaço das já existentes. Por outro lado, na área da saúde, novos procedimentos e novas técnicas de tratamento são incorporados pelos diversos profissionais de forma muitas vezes acelerada e mesmo antes de evidências suficientes que comprovem sua segurança, eficácia e efetividade. Além disso, com muita frequência, as tecnologias na área da saúde não são substitutas; pelo contrário, tendem a ser cumulativas. A utilização da ressonância magnética, por exemplo, na maioria das vezes não exclui o uso da tomografia computadorizada nos testes diagnósticos.

O processo de tomada de decisão quanto à incorporação de intervenções potencialmente benéficas está sujeito a pressões diversas, como interesse das indústrias de insumos de saúde em comercializar seus produtos ou de grupos de pacientes interessados na pronta disponibilização de novos tratamentos. O uso sistemático e explícito dos métodos de avaliações econômicas em saúde torna mais transparente o processo decisório, minimizando a ocorrência de vieses e distorções.

Sem análises sistematizadas e de rigor metodológico, pode ser difícil identificar claramente as alternativas relevantes. Desse modo, a utilização de informações sobre custos e benefícios das intervenções em saúde podem auxiliar no estabelecimento de prioridades para a alocação de recursos.

Uma pesquisa realizada em 2012 sobre métodos usados nas ATS em 16 países, inclusive no Brasil, representado pela produção técnica do Decit, identificou os tipos de estudos mais frequentes¹. As revisões sistemáticas, acompanhadas ou não por metanálise, foram mais comumente empregadas do que os estudos de modelagem econômica. Essa mesma pesquisa também relatou os atributos mais comumente avaliados nas tecnologias da saúde: efetividade (mais frequente do que eficácia), custo-efetividade, segurança e qualidade de vida. Verificou-se que, embora cerca de 80% dos estudos identificados tivessem sido realizados para fins de reembolso e decisão clínica, menos da metade das avaliações envolveram explicitamente custos e custo-efetividade (43% para fármacos e 48% para dispositivos médicos). Esse achado sugere que, embora as decisões de financiamento e reembolso sejam consideradas muito relevantes, as modelagens econômicas que seriam requeridas para fornecer subsídios a essas decisões vêm sendo subutilizadas¹.

1.1 Avaliações econômicas em saúde

As avaliações econômicas em saúde são definidas como técnicas analíticas formais para comparar diferentes alternativas de ação propostas, levando em consideração custos e consequências para a saúde, positivas e negativas⁵. Essas análises comparativas ponderam os custos dos recursos aplicados e das consequências obtidas em termos de saúde, ajudando nas decisões sobre a priorização de intervenções e a alocação de recursos. Os estudos de avaliação econômica envolvem, frequentemente, estudos de síntese da informação (como revisão sistemática e metanálise) para a obtenção das melhores estimativas dos desfechos em saúde. Além disso, requerem conhecimentos multidisciplinares, podendo envolver profissionais de disciplinas como epidemiologia, estatística, pesquisa clínica, administração em saúde e economia.

As avaliações econômicas baseiam-se no conceito de custo de oportunidade, que significa que a aplicação de recursos em determinados programas e tecnologias implica a não provisão de outros programas ou tecnologias. Em verdade, o custo real de uma atividade (por exemplo, de serviços hospitalares) não corresponde somente aos recursos diretamente despendidos na sua oferta, mas também no valor de todas as outras atividades que podem deixar de ser fornecidas, na medida em que se aumenta o montante alocado ao setor saúde⁶. Desse modo, em uma alocação eficiente de recursos, os custos de oportunidade são minimizados, obtendo-se um emprego ótimo dos recursos disponíveis⁷.

Existem diferentes abordagens para a análise econômica de tecnologias em saúde. Nas chamadas avaliações econômicas parciais*, o relato contempla a descrição ou a análise dos custos e pode conter informações sobre o desempenho de uma determinada tecnologia; no entanto, não há comparação dos custos e das consequências para a saúde entre duas ou mais alternativas. Um caso particularmente útil de avaliação econômica parcial são os estudos de impacto orçamentário, usados na estimativa do incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação ou retirada de uma tecnologia da saúde pertinente à perspectiva da análise. Esse tipo de avaliação econômica é geralmente realizado após estudos de custo-efetividade, embora também possam ser realizados nas fases iniciais do processo de avaliação de tecnologias em saúde, quando for possível tomar a decisão de incorporação unicamente com evidências de eficácia, efetividade e segurança. Recomendações específicas para estudos de impacto orçamentário no Brasil foram emitidas em 2012⁸.

Por outro lado, nas chamadas avaliações econômicas completas ou totais, há comparação dos custos e de alguma medida de desempenho das alternativas consideradas. Justamente por apresentarem o elemento comparativo é que os estudos

* Nas análises de avaliação econômica parciais, também pode ocorrer a comparação entre custos e desfechos em saúde de duas ou mais tecnologias, como são os casos dos estudos de custo-consequência. A diferença entre estes e os estudos de avaliação econômica completos é que, nos primeiros, não há uma preocupação de relacionar os dados de custos e desfechos em saúde em uma razão incremental, que requer causalidade temporal na coleta de dados.

de avaliação econômica completos são as ferramentas de eleição quando da realização de análises econômicas que contemplem a incorporação ou substituição de novas intervenções no sistema de saúde.

Há quatro tipos fundamentais de avaliações econômicas completas. Nos estudos de (a) custo-efetividade, as consequências em saúde são aferidas em uma unidade natural de benefício clínico, como por exemplo, anos de vida salvos, número de eventos evitados, número de mmHg reduzidos na pressão arterial; o mesmo ocorre nos estudos de (b) custo-minimização, que são um caso particular dos estudos de custo-efetividade, no qual a efetividade das intervenções comparadas pode ser considerada equivalente, sendo o elemento principal da análise, a determinação de qual das alternativas implicará menores custos; nos estudos de (c) custo-utilidade, por sua vez, a unidade de medida do benefício clínico passa a ser a “utilidade”, que consiste em uma medida combinada de benefícios em tempo de vida e em qualidade de vida. São exemplos de “utilidade” os anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ ou QALY, *quality adjusted life years*, na sigla em inglês) ou os anos de vida ajustados por incapacidade (AVAI ou DALY, em inglês). Por fim, nos estudos de (d) custo-benefício, para os quais tanto o consumo de recursos quanto o benefício em saúde estão medidos em unidades monetárias, sendo o valor resultante um benefício financeiro líquido⁹.

Os estudos de avaliação econômica também podem ser classificados quanto à utilização ou não de modelagem computadorizada para projetar as consequências futuras das intervenções comparadas. Assim, são encontrados na literatura dois tipos de estudos: (a) avaliações econômicas empíricas, baseadas exclusivamente em dados primários de consumo de recursos e de desfechos em saúde (dados coletados diretamente de bases de dados administrativas, séries de casos, estudos observacionais ou ensaios clínicos); (b) avaliações econômicas baseadas em modelagem computadorizada, nos quais dados provenientes de muitas fontes (como dados primários, revisões sistemáticas e estudos de custos) são integrados em modelos (como árvores de decisão, coortes simuladas de Markov, microsimulação de pacientes individuais e simulação de eventos discretos) a fim de oferecer estimativas mais robustas das reais relações de custo-efetividade existentes e do grau de incerteza dos valores obtidos. Cada vez mais as avaliações econômicas baseadas em modelagem têm se firmado como método de eleição nas avaliações de eficiência das tecnologias em saúde¹⁰.

A edição anterior dessas diretrizes foi amplamente empregada nos editais de pesquisa em ATS e avaliada em reuniões específicas do grupo de desenvolvimento e padronização de métodos da Rebrats. A presente edição da diretriz tem o objetivo orientar a elaboração de estudos de avaliação econômica voltados para os gestores do SUS.

2 Recomendações gerais

2.1 Caracterização do problema

Toda avaliação econômica deve estar orientada por uma questão de estudo bem definida. Essa questão ajudará a determinar o escopo, o desenho da pesquisa e a técnica mais apropriada, permitindo a elaboração de um relatório que seja adequado para informar as decisões e evitar esforços desnecessários na condução do trabalho. O acrônimo PICO (*patientorpopulation, intervention, comparison, outcome* – em português, paciente ou população, intervenção, comparação e desfecho) frequentemente é usado para identificar os pontos importantes de uma questão de pesquisa e orientar a estratégia de busca. Além desses itens, em uma análise econômica, é preciso também definir a perspectiva do estudo (para quem o estudo é feito; o leitor principal) e o horizonte temporal considerado.

É importante evitar questões genéricas, como “qual é a melhor maneira de tratar depressão?”, que não são facilmente respondidas. No entanto, cabe colocar que é possível refiná-las e torná-las passíveis de análise, com modelos comparando mais de uma intervenção ao mesmo tempo. Um exemplo de questão específica seria: “no longo prazo e na perspectiva do sistema público, quais são a efetividade clínica e a custo-efetividade da alfapeguinterferona 2a ou 2b associadas à ribavirina em pacientes com hepatite C moderada a grave, previamente virgens de tratamento, comparado com o tratamento padrão com a alfainterferona convencional mais ribavirina?”. O Quadro 1 exemplifica a construção de uma pergunta adequada.

Além de específica, a questão de estudo deve ser relevante e orientada para as necessidades dos gestores envolvidos no processo de decisão. Embora o estudo possa conduzir a achados generalizáveis para além do contexto geográfico ou do público-alvo, a avaliação deve estar adequada ao propósito de informar uma decisão específica sobre a tecnologia ou intervenção sendo considerada.

No caso do Sistema Único de Saúde, decisões relacionadas às tecnologias em saúde podem ser tomadas em vários níveis, que incluem desde o Ministério de Saúde até os níveis estaduais e municipais e, dentro do nível central, os vários espaços de decisão relacionados com as diversas secretarias e agências. Novamente, a questão de estudo precisa ser adequada às características do gestor e da decisão específica a ser tomada. É importante, portanto, que o público-alvo da avaliação seja claramente um objeto da questão a ser formulada e, consequentemente, que o produto da avaliação esteja direcionado para esse público. Deve-se também descrever o cenário e contexto (*setting*) no qual ocorre a intervenção.

Quadro 1 – Exemplo de questão genérica e questão completa adequada

Questão Genérica É importante realizar mamografia como exame de rastreio?	
Questão Específica: Qual é a razão de custo-utilidade incremental, considerando o horizonte de tempo até o final da vida e a perspectiva do SUS, de se realizar a mamografia de rastreamento do câncer de mama para a faixa etária de 40 a 69 anos, ao invés de para a faixa de 50-69 anos atualmente preconizada pelos protocolos do Ministério da Saúde?	
Construção da questão:	
População em estudo	Mulheres com 40 anos ou mais
Intervenção	Mamografia entre 40 e 69 anos
Comparação	Mamografia entre 50 e 69 anos
Desfecho	Anos de vida ajustados pela qualidade
Perspectiva	SUS, em âmbito federal (Ministério da Saúde)
Horizonte analítico	Até o fim da vida
Cenário e contexto	Estratégia de prevenção secundária (rastreamento) a ser realizada no âmbito dos postos de saúde.

Fonte: elaboração própria.

Quando apropriado, devem ser consultados especialistas clínicos ou administradores de serviço de saúde com uma boa compreensão do problema, para ajudar a formular uma questão clara e relevante. Esses consultores também podem auxiliar no entendimento do contexto amplo da decisão a ser tomada.

2.1.1 Recomendação sobre a formulação da pergunta

Toda avaliação econômica deve estar orientada por uma questão de estudo bem definida, que responda ao acrônimo PICO, à perspectiva da análise e ao horizonte de tempo. Essa questão de pesquisa delimitará o escopo do estudo e indicará o desenho da pesquisa e a técnica mais apropriada.

2.2 População em estudo

Um estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde depende da população que está sendo avaliada. Deve-se especificar que grupos ou subgrupos potencialmente se beneficiarão dessa avaliação.

Esta população deve ser descrita em suas características sociodemográficas (idade, sexo, estado socioeconômico, etc.), de acordo com a natureza, o estágio de desenvolvimento ou a gravidade da doença ou condição mórbida, e pela existência de doenças associadas e outros agravos, assim como pela exposição a determinados fatores de risco. Além disso, a população deve ser definida em função de outras características, como local do cuidado onde a tecnologia ou intervenção se insere (cuidado ambulatorial ou hospitalar), localização geográfica, taxa de aderência ao procedimento ou intervenção proposta, padrões de tratamento, etc.

Para os estudos de avaliação econômica que utilizam ensaios clínicos como fonte de informação para desfechos em saúde, a população alvo é geralmente a que foi selecionada de acordo com os critérios de inclusão do estudo. Essa população pode ser diferente da que se beneficiará da intervenção ou tecnologia na prática usual, e essas diferenças necessitam ser mencionadas. Esse problema pode ser amenizado em estudos que se utilizam de modelagem, nos quais os autores tem ingerência sobre a população que será incluída. Nesses, deve-se optar por critérios amplos, estimando toda a população que deve receber a intervenção, evitando uma seleção com muitos critérios de exclusão que não se refletem na prática. Assim, a população em estudo de um ensaio clínico e a população em estudo de uma avaliação econômica que usa dados desse ensaio clínico podem diferir; na avaliação econômica a população em estudo deve ser o mais próxima possível da população alvo para o estudo, aquela em que a intervenção testada será aplicada, sempre considerando um “cenário de vida real”. Considerando que os autores estão limitados pelas evidências disponíveis na literatura para determinada população, revisão ampla da literatura, incluindo estudos observacionais, frequentemente é indicada. Quando a avaliação econômica for utilizada para auxiliar a decisão de incorporação de tecnologias no SUS, deverão ser especificados o tipo de paciente que será elegível ao uso da tecnologia e os critérios de restrição ou exclusão. Se os dados de efetividade forem obtidos a partir de múltiplas fontes de populações diferentes, deve ser fornecida uma descrição detalhada do método usado para se chegar à definição da população em estudo e das estimativas da efetividade do uso da tecnologia em avaliação nessa população.

Uma vez que exista diferença de efetividade para subgrupos da população, deve-se explicitar o controle e a significância estatística dos dados coletados. Uma análise estratificada em subgrupos mais homogêneos pode ser aceita onde existe grande variabilidade na população alvo, relacionadas com diferenças nos resultados da intervenção, nas preferências dos pacientes sobre a qualidade de vida, ou no acesso da população à tecnologia avaliada.

2.2.2 Recomendação sobre a população do estudo

A população alvo deve ser descrita detalhadamente em termos de características clínicas, sociodemográficas, geográficas, e ainda quanto ao ambiente de inserção da tecnologia, padrões de tratamento e aderência à intervenção proposta. As fontes de dados para avaliação do desfecho em saúde também devem ser claramente apontadas.

2.3 Desenho do estudo

O delineamento da análise econômica pode estar baseado em dados primários ou em modelagem, usando dados secundários. Ainda, é possível utilizar dados primários

em determinadas partes de um modelo. As fontes de dados, sejam primárias ou derivadas da literatura, devem estar claramente indicadas.

Nos métodos primários de coleta de dados, as informações são coletadas para investigar o problema sob estudo. Incluem-se: ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos observacionais e outros estudos em que os dados são obtidos em primeira mão. Nos métodos secundários, os dados são coletados previamente para investigar um problema diferente, ou menos abrangente, daquele que está atualmente sob investigação. Esses métodos incluem revisões de literatura, que podem ser narrativas ou sistemáticas. As revisões sistemáticas devem ser priorizadas em relação às narrativas, pois seguem um padrão metodológico pré-definido tanto em termos de busca quanto de avaliação da qualidade da evidência, permitindo reprodutibilidade dos resultados – conduzir análise econômica baseada em estudos selecionados pode induzir a viés importante. Recomendam-se as diretrizes nacionais da Rebrats como base metodológica para revisões sistemáticas¹¹. Outros métodos secundários são os painéis de especialistas e as bases de dados epidemiológicas e administrativas. Painéis de especialistas estimam o efeito clínico da tecnologia em saúde por meio de opinião e *expertise* pessoais e devem ser usados apenas quando alternativas para obtenção dos dados relevantes não estiverem disponíveis (por exemplo, quando dados para uma tecnologia foram testados apenas em contexto clínico distinto, ou quando dados de consumo em saúde precisam ser estimados) ou para inferir sobre a qualidade dos dados disponíveis.

Cada tipo de método de obtenção de dados clínicos e de custo tem suas vantagens e desvantagens. É recomendado que, sempre que possível, se utilizem dados de efetividade ao invés de eficácia, na medida em que os primeiros tendem a refletir a prática clínica em uso¹². Estudos pragmáticos de efetividade comparada (*Comparative Effectiveness Research*) são indicados se disponíveis na literatura. Na ausência de dados sobre a efetividade de uma intervenção, podem ser utilizados dados de eficácia; nesse caso, todos os valores obtidos devem ser objetos de análise de sensibilidade. Caso a tecnologia seja implantada, posteriores registros de uso podem ser fonte para busca de medida de efetividade, comparando o resultado clínico real com o estimado pelo modelo, e atualizando as recomendações, caso necessário.

2.3.1 Dados primários

Pode-se realizar uma avaliação econômica a partir de dados primários, em estudo desenhado exclusivamente para isso, ou conduzidos em paralelo com coortes ou ensaios clínicos planejados inicialmente para outros desfechos.

Para analisar resultados de uma avaliação econômica resultante de um estudo primário, é importante considerar os critérios epidemiológicos tradicionais que determinam seu potencial risco de viés (validade interna do estudo). Devido à ênfase

colocada nos custos e resultados em saúde, por vezes o fundamento epidemiológico dos dados recebe menor prioridade, sem descrição sobre amostragem, cálculo de poder, método e temporalidade (retrospectiva ou prospectiva) da coleta de dados. Porém, é importante considerar que estudos baseados em fracas evidências de efetividade têm o potencial de induzir a erros tanto na tomada de decisão clínica quanto na alocação de recursos. Assim, é imperativo que as avaliações econômicas evitem presunções sobre metodologia básica adequada e contenham uma descrição epidemiológica clássica do estudo, discutindo de forma explícita o desenho escolhido para o estudo, sua sistemática de execução, e seus erros aleatórios (alfa e beta) e sistemáticos (vieses).

Quando uma avaliação econômica é conduzida em paralelo a um ensaio clínico randomizado, ela é chamada de *piggyback evaluation*. Essas análises têm certas vantagens, a começar pela praticidade de coletar dados econômicos prospectivamente, com metodologia planejada, ao invés de buscar separadamente dados econômicos. No entanto, essas avaliações estão sujeitas a problemas decorrentes da diferença de objetivos entre uma avaliação econômica e um ensaio clínico— já na concepção do estudo, concessões terão de ser feitas em relação à seleção dos participantes, ao protocolo de assistência clínica, aos locais de atendimento e ao tempo de seguimento¹³. Isso ocorre porque a validade externa é especialmente relevante para uma avaliação econômica, uma vez que o gestor terá de implantar a intervenção na sua rede, mas terá menos controle sobre pacientes elegíveis, e não contará com total adesão ao protocolo clínico planejado.

Assim, os ensaios clínicos randomizados, embora sejam padrão ouro na investigação de eficácia, nem sempre fornecem a melhor informação para uma análise econômica, pois como já mencionado há limitação na extrapolação dos seus resultados às condições reais de uso pela população. Entre essas características, podem ser citadas:

- Emprego de amostras populacionais homogêneas;
- Monoterapia e uso de dose fixa;
- Condição patológica única;
- Tratamento de curta duração;
- Características dos profissionais e centros de testagem;
- Exclusão de subgrupos específicos.

Ainda, é importante lembrar que em muitos casos os custos observados em um ensaio clínico devem ser ajustados para excluir recursos consumidos exclusivamente para os propósitos do estudo, tais como exames diagnósticos extras (que não necessariamente serão solicitados na prática cotidiana). As medidas dos resultados em saúde podem também necessitar ser expandidas para além daquelas rotineiramente coletadas, particularmente se mudanças na qualidade de vida são (ou precisam ser) avaliadas¹⁴.

Outra opção para condução de avaliação econômica com dados primários é a coleta retrospectiva dos dados, geralmente de coortes de pacientes utilizando uma nova tecnologia. Esse tipo de análise tende a produzir resultados mais generalizáveis, uma vez que as informações geralmente procedem da prática clínica cotidiana. No entanto, pode haver grande dificuldade na coleta de informações, particularmente de custo.

2.3.2 Modelagem

Um modelo é uma maneira de representar a complexidade do mundo real em uma forma simples e abrangente¹⁵. Dentro de um horizonte de tempo, pacientes transitam entre estados de saúde, passando por eventos clínicos e econômicos, baseados em probabilidades.

Modelos são frequentemente necessários, pois estudos primários não costumam englobar todo o cenário de uma questão de pesquisa de análise econômica. Exemplos:

- Os participantes de uma coorte ou ECR não são representativos o suficiente da população alvo da análise econômica;
- Dados de efetividade de um ECR estão baseados em um protocolo clínico que não reflete o cuidado real;
- Não há aferição de custos, ou ela é inadequada à realidade local;
- É necessária informação para diferentes períodos de tempo;
- Nenhum estudo em particular tem todas as informações necessárias para responder à questão de pesquisa;
- Deseja-se uma avaliação de horizonte de tempo mais longo do que o usualmente presente em ensaios clínicos.

Para decisão sobre tipo de modelo e seu desenho, é necessário buscar o equilíbrio entre representação adequada dos eventos da realidade e complexidade do modelo; um modelo jamais se igualará aos acontecimentos reais, pois seu tamanho e sua complexidade seriam infinitos. Por outro lado, deve-se evitar opções simplistas demais. Consultar especialistas da área frequentemente auxilia em determinar se algum evento clínico de importância está sendo esquecido, ou se mais estados de saúde/braços de árvore devem ser incluídos.

Para uma modelagem adequada é necessária uma revisão ampla da literatura. Sugere-se que a abordagem a ser utilizada tenha uma forte base empírica, e que os dados usados combinem medidas obtidas sob o rigor dos estudos clínicos controlados com os elementos obtidos dos estudos observacionais, por serem esses, em geral, representações mais fidedignas da realidade.

A validade externa é de especial interesse quando se cogita incluir dados de um estudo em uma avaliação econômica, pois ela se traduz na aplicabilidade dos resultados à prática clínica. É importante considerar os critérios de seleção usados

tanto para pacientes quanto para os centros que conduziram os estudos, a adesão aos tratamentos propostos, e a análise por intenção de tratar, sempre preferida a por aderência ao protocolo.

Os estudos que tendem a fornecer os elementos mais confiáveis para as avaliações econômicas são os estudos não cegos, do mundo real (conhecidos como estudos ou experimentos pragmáticos). Esse tipo de estudo clínico com objetivos pragmáticos em geral é muito próximo dos estudos de coorte de ampla escala, com a peculiaridade de possuir designação randômica dos tratamentos ou intervenções. Nem sempre esses estudos são viáveis, uma vez que exigem que os produtos envolvidos já estejam sendo comercializados (estudos de fase IV, fármaco-vigilância ou *post marketing surveillance*). Na sua ausência, apenas registros de grande escala de uso da nova tecnologia já podem fornecer informações importantes, e permitir a comparação entre a efetividade obtida “na vida real” com a estimada por grandes ECR.

Mais recomendações sobre incorporação de dados da literatura são feitas no capítulo Eficácia e Efetividade, e mais dados de modelagem são discutidos no capítulo Modelagem.

2.3.3 Recomendação sobre o desenho do estudo

Deve-se explicitar se o delineamento da análise econômica está baseado em dados primários ou em modelagem. Para o primeiro caso, deve-se indicar o delineamento do estudo utilizado, bem como suas características metodológicas (se coleta de dados prospectiva ou retrospectiva, tamanho da amostra, etc.) e possíveis vieses. No caso de uso de um modelo, é importante que ele seja adequadamente representativo do cenário clínico analisado, mas com a menor complexidade possível. Além de descrever o tipo de modelo adotado e seu desenho esquemático, deve-se indicar claramente as fontes de dados e os ajustes realizados às informações extraídas da literatura. Sugere-se que a abordagem utilizada em modelagem se baseie em dados empíricos e combine dados obtidos de estudos clínicos controlados com elementos obtidos de estudos observacionais, especialmente em relação a medidas de benefício e à utilização dos recursos.

Em ambos os casos, recomenda-se que, sempre que possível, se utilizem dados de efetividade ao invés de eficácia, na medida em que os primeiros tendem a refletir a prática clínica em uso.

2.4 Tipos de análise

As análises econômicas podem ser primeiramente classificadas entre parciais ou completas. Para que uma análise seja considerada completa, é necessária a comparação entre custos e desfechos em saúde de pelo menos duas alternativas concorrentes (vide Quadro 2).

Quadro 2 – Classificação de análises econômicas em saúde

Análise de custos e consequências			
		Não	Sim
Comparação entre alternativas	Não	Apenas custo: Descrição de custos	Apenas consequência: Descrição de resultados
	Sim	Avaliação de eficácia ou efetividade	Análise de custos
		Descrição de custos e resultados	
		Custo-minimização Custo-efetividade Custo-utilidade Custo-benefício	

Em destaque as análises econômicas consideradas completas.

Fonte: (Drummond et al., 1997, adaptado).

Entre as análises parciais, destacam-se os estudos de custo-consequência, que buscam trazer informações de custo e desfechos em saúde das intervenções sob análise, porém de forma desconecta e sem a preocupação de manter uma causalidade temporal entre custos e desfechos em saúde. Dessa forma, não é possível analisar custos e desfechos em saúde de forma incremental, como nos estudos de avaliação econômica completos. Outro tipo de análise parcial são estudos de custo da doença, que avaliam custos diretos e indiretos de um determinado cenário clínico. Existem duas abordagens básicas para os estudos de custo da doença: a da incidência e a da prevalência. O método da prevalência é o mais comumente usado e estima o custo total da doença incorrido em um período de tempo específico. Já a abordagem baseada na incidência necessita de um quantitativo maior de dados e envolve o cálculo dos custos ao longo de toda a vida de todos os casos novos diagnosticados em um dado período, fornecendo uma base em relação à qual novas intervenções podem ser avaliadas¹⁶.

Determinar os custos totais de uma doença fornece algumas informações bastante úteis¹⁷. Primeiro, eles informam sobre quanto uma sociedade está gastando com uma doença específica e, por implicação, quanto poderia ser poupado se a doença fosse abolida. Depois, e muito importante, eles identificam os diferentes componentes de custo e o tamanho da contribuição de cada setor na sociedade. Tais informações podem auxiliar na determinação de prioridades de financiamento e de pesquisa por ressaltar as áreas nas quais existem certas ineficiências. Por fim, este tipo de estudo é frequentemente citado como uma tentativa de ressaltar a importância de uma doença específica e pode ser posteriormente utilizado em análises econômicas completas.

Embora diversas organizações, como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Banco Mundial (BM), considerem que estes estudos podem ser bastante úteis para a tomada de decisão, eles são de base apenas descritiva e têm sido objeto de muito debate¹⁸. A simples identificação de uma área com alto volume de gastos não fornece

em si suficiente informação para sugerir ineficiência, de modo que não deve receber precedência automática sem maior escrutínio e análise. Uma alocação ineficiente de recursos existe apenas quando os recursos puderem gerar maiores benefícios se utilizados em outras áreas ou condições mórbidas. Sem uma compreensão dos benefícios (ou resultados em saúde) ganhos, não é possível avaliar se os gastos em uma dada área são ou não eficientes. Nesse sentido, avaliações econômicas completas, como os estudos de custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício, fornecem informações adicionais não incluídas nos estudos de custo da doença, que podem ser usadas para determinar o melhor curso de ação, onde a escolha e o uso de tecnologias em saúde podem ser priorizados. Por fim, estudos de custo da doença empregam uma grande diversidade de métodos que limitam sua comparabilidade. Como os resultados podem variar grandemente dependendo da perspectiva, fonte de dados, inclusão de custos indiretos e intervalo temporal, todos esses elementos necessitam estar bem explicitados no produto do estudo.

Quando tanto os custos diretos como os indiretos são avaliados, sua expressão em unidades monetárias é uma estimativa do ônus econômico total da referida doença para a sociedade. Embora alguns estudos também incluam os custos intangíveis decorrentes de dor e sofrimento, usualmente na forma de medidas de qualidade de vida, esta categoria de custos é frequentemente omitida devido à dificuldade de quantificá-la com precisão em termos monetários. Desse modo, a perspectiva adotada no estudo (sociedade, sistema de saúde, financiador, paciente) e os tipos de custo incluídos devem ser sempre mencionados, bem como as técnicas utilizadas na sua mensuração e valoração.

As avaliações econômicas completas são classificadas de acordo com a medida do eixo de resultados, conforme a Quadro 3:

Quadro 3 – Análises econômicas completas

Tipo de Análise	Medida de Custos	Medida de Desfecho	Medida de Resultado*
Custo-Minimização	Valor monetário	Assume-se equivalência de desfechos para as intervenções comparadas	Apenas comparação de custos [$(C1 - C2)$]
Custo-Efetividade	Valor monetário	Medida clínica (anos de sobrevida, infartos evitados)	R\$/medida de desfecho ganha [$(C1 - C2) / (Q1 - Q2)$]
Custo-Utilidade	Valor monetário	Anos de vida ajustados para qualidade	R\$ / QALY ganho [$(C1 - C2) / (Q1 - Q2)$]
Custo-Benefício	Valor monetário	Convertida para valor monetário	R\$ líquido [$(B \text{ total} - Q \text{ total})$] (será um valor positivo ou negativo)

*Vide capítulo de Resultados para discussão sobre custo incremental e custo médio.
Fonte: (Drummond et al., 1997, adaptado).

Em uma análise de custo-minimização, as intervenções são consideradas equivalentes, e, portanto, procede-se apenas à comparação entre custos de cada uma. Um exemplo é o artigo de Argenta e colaboradores, que compara uso de enoxaparina com heparina não fracionada em pacientes hospitalizados¹⁹. Cabe ressaltar que o pressuposto de igualdade pode ser questionado; embora um ensaio clínico demonstre igual efetividade de duas drogas para determinada situação clínica, pode-se argumentar melhor perfil de efeitos adversos ou maior facilidade de uso de uma delas, o que potencialmente afetaria a qualidade de vida dos pacientes e influenciaria um estudo de custo-utilidade. No entanto, também é possível argumentar que tomar um medicamento uma vez ou três vezes ao dia não afetaria o resultado final do estudo, pela dificuldade de mensurar pequenos impactos na qualidade de vida.

Análises de custo-efetividade (ACE) apresentam como resultado o custo por uma medida de desfecho da prática clínica (também chamadas de unidades naturais); exemplos clássicos são anos de sobrevida ou eventos duros evitados (por exemplo: infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, novos casos de câncer). São amplamente utilizadas, em parte, pela disponibilidade de dados clínico-epidemiológicos disponíveis na literatura.

Nesse tipo de análise, deve-se evitar medição de custo por desfechos substitutos e mesmo intermediários, particularmente em pequenas unidades como “por mg/dl de LDL” ou “por mmHg de pressão arterial” reduzidos, devido a dificuldade em estimar o impacto clínico real desses dados. Mesmo eventos intermediários usados na prática clínica devem ser evitados (por exemplo: diagnóstico de hepatite C), dando-se preferências a desfechos duros (por exemplo: necessidade de transplante hepático).

Já as análises de custo-utilidade (ACU) usam como desfecho “anos de vida ajustados pela qualidade” (AVAQ ou QALY), obtidos através de índices de utilidade de estados de saúde (*utilities*) para ponderar os anos de sobrevida. A grande vantagem dessa técnica é a possibilidade de comparação entre intervenções de diferentes áreas. Embasado em um estudo de custo-utilidade, o gestor pode averiguar se um programa para tratamento de hipertensão arterial é mais ou menos efetivo que a adoção de um novo teste diagnóstico para doenças sexualmente transmissíveis (DST), por exemplo. Nesse tipo de análise, é preciso particular atenção à fonte dos índices de utilidade considerados: dentro de um mesmo modelo, deve-se dar preferência a utilidades calculadas utilizando um mesmo método, e aos dados validados nacionalmente (vide capítulo 3.8.2.).

Finalmente, análises de custo-benefício (ACB) convertem o eixo de consequências em valor monetário. A maneira mais usual de apresentar o resultado final é “valor líquido atual” (*net presentvalue*, NPV), obtido subtraindo o custo total em valor presente do benefício total em valor presente (assim como nos outros tipos de análise, é importante utilizar taxa de desconto para custos e ganhos futuros – vide capítulo específico). Esse cálculo permite apresentar o custo ou economia líquida atingida

pela adoção da tecnologia: valores positivos trariam benefício à sociedade, enquanto valores negativos significam desperdício de recursos. Outra alternativa é apresentar a razão de custo-benefício (*cost-benefit ratio*, CBR), indicador sem unidade; valores acima de um indicam benefício e valores menores que um indicam prejuízo. Uma terceira possibilidade seria apresentar a taxa de retorno interna (*internal rate of return*, IRR), que representa a taxa de desconto para a qual o valor presente dos benefícios totais é igual ao valor presente dos custos totais.

As ACB seriam as análises ideais a serem implementadas, pois permitiriam a comparação não só entre intervenções da área da saúde, mas também entre outras áreas de decisão. O referido programa para tratamento de hipertensão poderia ser comparado a investimento em segurança pública ou em construção de novas escolas. No entanto, a grande limitação desses estudos advém da dificuldade em valorar eventos de saúde, longevidade e qualidade de vida. Embora existam métodos para isso (capital humano, disposição a pagar), nenhum é isento de críticas, e há grande debate ético envolvido. Quando essa abordagem é usada, deve-se indicar claramente qual método foi usado para valorar os eventos, e quais os valores obtidos; deve-se ainda proceder à análise de sensibilidade.

É comum referir-se tanto a uma ACE ou ACU como “custo-efetividade”, inclusive em títulos de artigos da área. O nome genérico usado não deve, no entanto, indicar que as suas análises são equivalentes. O tipo de estudo indicado como preferencial por essa diretriz é a ACU, por evitar os conflitos éticos envolvidos na ACB, mas permitir comparações entre diferentes áreas da saúde. Essa recomendação está em acordo com o indicado pelo *National Institute of Clinical Excellence* (NICE), do Reino Unido, e com a maioria dos estudos produzidos em outros países com maior experiência em ATS.

Cada um dos tipos de avaliação acima mencionados tem seu escopo particular e suas limitações. O tipo de estudo selecionado deve ser claramente afirmado e justificado com respeito à questão a ser respondida no produto das avaliações realizadas. Os analistas podem também apresentar as avaliações usando mais de uma técnica, para maximizar o conteúdo de informação fornecida e contribuir para o desenvolvimento dessas metodologias.

2.4.1 Recomendação sobre o tipo de análise econômica a ser eleita para avaliação

Cada avaliação tem seu escopo e suas limitações particulares. O tipo de estudo selecionado deve ser claramente apresentado e justificado com respeito à questão que se propõe a responder, e deve ser descrito logo no início do relatório.

Estudos de custo-minimização são indicados quando há forte evidência de efetividade equivalente entre alternativas concorrentes, e apenas quando não se espera que a valoração de outros parâmetros (efeitos adversos leves, método de uso) afete significativamente a qualidade de vida dos usuários.

Para análises de custo-efetividade, é importante que a medida de desfecho tenha relevância clínica, devendo-se evitar desfechos substitutos e intermediários.

Quando análises de custo-benefício forem realizadas, o método para transformar desfechos de saúde em valor monetário deve ser explicitado, e esses valores devem ser alvo de análise de sensibilidade.

O tipo de análise indicado por essa diretriz são as análises de custo-utilidade, por permitirem comparação entre diferentes intervenções da área da saúde. Especial atenção deve ser dada aos índices de utilidade considerados.

2.5 Descrição das intervenções a serem comparadas

A seleção das intervenções ou estratégias tecnológicas sob comparação é essencial para os estudos de avaliação econômica, bem como para a relevância do estudo na tomada de decisão.

É importante que se especifique o tipo de intervenção ou de tecnologia sob estudo. As intervenções podem ser classificadas como terapêuticas, diagnósticas, de rastreamento, preventivas e em cuidados de apoio. Uma intervenção terapêutica é definida como aquela cujo objetivo é o de melhorar ou eliminar uma doença ou condição já diagnosticada. Enquanto uma intervenção diagnóstica compreende aquelas referentes ao exame de indivíduos presumidamente doentes, com a intenção de identificar a causa e a natureza ou a extensão de uma afecção ou enfermidade em indivíduos com sinais e sintomas clínicos, as intervenções de rastreamento ou *screening* se voltam para o exame de pessoas presumidamente saudáveis e visam detectar doenças, anormalidades ou fatores de risco associados em indivíduos assintomáticos. As intervenções preventivas objetivam proteger contra doenças e outros agravos através da prevenção de sua ocorrência, da redução no risco de ocorrência ou da limitação de sua extensão e sequelas. A prevenção pode ser primária (visando reduzir o número de casos novos de alguma doença ou agravo), secundária (para reduzir o número de casos já estabelecidos na sociedade) ou terciária (para estabilizar ou reduzir o tamanho da incapacidade física ou mental associada com uma dada doença ou condição). Os cuidados de apoio podem ser parte de um tratamento específico (por exemplo, na recuperação cirúrgica pós-operatória) ou podem ser instituídos quando um tratamento ativo foi suspenso (por exemplo, cuidados paliativos).

O tipo de tecnologia em saúde também pode tomar diferentes formas, das quais as principais são os medicamentos e imunobiológicos, equipamentos médico-hospitalares e os procedimentos clínicos e cirúrgicos. Um medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico; é uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos. Por sua vez, “equipamentos

e materiais de saúde ou ‘produtos correlatos’ são aparelhos, materiais ou acessórios cujo uso ou aplicação está ligado à defesa e proteção da saúde individual ou coletiva, à higiene pessoal ou de ambientes, ou a fins diagnósticos e analíticos, os cosméticos e perfumes e, ainda, os produtos dietéticos, ópticos, de acústica médica, odontológicos e veterinários”²⁰. Por fim, um procedimento é definido como o processo de intervenção (por exemplo: transplante de pâncreas e rim sequencial ou simultâneo) e pode incluir tanto medicamentos como vacinas, reagentes para diagnóstico e equipamentos.

Além da intervenção avaliada, as alternativas sob comparação podem incluir a(s) intervenção(ões) usada(s) antes da nova intervenção ser introduzida, algum outro padrão, e a alternativa “nada fazer/não tratar” (incluindo aqui os braços placebo de ensaios clínicos). A questão importante aqui é que o comparador seja relevante. Sempre que possível, recomenda-se que a estratégia de intervenção sob comparação seja a mais utilizada pelo SUS para aquela situação clínica. Outras estratégias já padronizadas pelo SUS, mas que não sejam as de uso mais comum devem ser incluídas nessa comparação, desde que existam evidências de sua maior efetividade. Além disso, todas as estratégias, inclusive a do não uso de outras tecnologias e de não se fazer nada, deverão ser listadas e a escolha justificada.

As variabilidades entre subgrupos de pacientes também devem ser avaliadas, particularmente quando há diferente resposta clínica para determinados subgrupos. Como exemplo, temos a avaliação em separado de homens e mulheres quanto ao benefício de prevenção primária com estatinas.

Quando houver um conjunto de alternativas semelhantes ou houver variabilidade de prática clínica entre subgrupos de pacientes, os estudos de avaliação econômica deverão contemplar análises em separado para estes subgrupos.

Não havendo um ensaio clínico entre as estratégias em avaliação e a que serve de base, podem ser utilizados métodos indiretos para comparação entre as estratégias. Nesse caso, todos os métodos usados devem ser explicados e justificados. Quaisquer limitações no método, vieses nas estimativas dos parâmetros e ambiguidades nos resultados devem ser claramente apresentados. Uma análise de sensibilidade sobre as hipóteses feitas deve ser empregada para diminuir as incertezas sobre o resultado.

Estudos de avaliação econômica de medicamentos podem, desde que justificados, utilizar qualquer dos dois níveis de intercambialidade: farmacológico ou terapêutico. O primeiro refere-se a produtos que estão na mesma classe farmacológica, isto é, medicamentos semelhantes em seu alvo de ação bioquímica. Por exemplo, inibidores da enzima conversora de angiotensina, como enalapril, lisinopril e captopril, cujo mecanismo de ação é o mesmo. O segundo refere-se a medicamentos da mesma classe terapêutica, como anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, antidepressivos.

Em um mesmo grupo de medicamentos, questões potencialmente relacionadas à heterogeneidade devem ser abordadas. Estas questões dizem respeito: (1) às principais formas de heterogeneidade potencial entre os medicamentos agrupados; (2) aos graus de heterogeneidade potencial, que podem diferir entre os níveis de intercambialidade; e (3) aos efeitos esperados de heterogeneidade no mesmo grupo de medicamentos.

Se os indivíduos apresentam respostas fisiológicas diferentes a medicamentos administrados, a heterogeneidade entre os mesmos pode ser atribuída, entre outros fatores, a diferenças na qualidade do medicamento, na preparação química, nas formas de aplicação, na relação potência/dose, na biodisponibilidade, nos efeitos colaterais e no desempenho (rapidez de absorção, efeitos). Se consideradas de forma incorreta, as fontes de heterogeneidade para medicamentos da mesma categoria podem proporcionar diferenças na efetividade e no custo dos produtos, como resultado da sua aplicação.

Como escolha da alternativa a ser comparada, deve-se selecionar o medicamento de menor custo e que seja mais frequentemente utilizado para a indicação clínica em análise. Quando a avaliação econômica estiver apoiada em um estudo clínico de efetividade, deve-se tomar por base a dose proposta no ensaio clínico. Em estudos que tomam por base protocolos do próprio Ministério da Saúde ou de associações profissionais (como sociedades médicas), a dose a ser considerada deve ser aquela preconizada por suas respectivas diretrizes. Por fim, em avaliações econômicas que necessitem a homogeneização das doses de utilização de medicamentos, o estudo deve indicar claramente a metodologia adotada no processo.

Para algumas intervenções, comparações podem ser feitas entre estratégias de tratamento mais do que entre produtos individuais (por exemplo: sequência de testes diagnósticos). Em tais casos, é importante distinguir entre situações onde a tecnologia é um elemento adicional na estratégia, uma sequência diferente de tratamento ou uma alternativa que pode repor outro elemento na estratégias e a intervenção for adotada. Além disso, modelos organizacionais alternativos ou “pacotes” de cuidado (consistindo de muitos diferentes elementos) também podem ser comparados. As estratégias devem ser sempre explicadas (por exemplo: onde, sob que circunstâncias e para quem) e os elementos das estratégias alternativas devem ser definidos.

2.5.1 Recomendação sobre a descrição das intervenções

Deve-se especificar o tipo de intervenção ou de tecnologia em saúde sob estudo (dentre terapêutica, diagnóstica, de rastreamento, preventiva, de reabilitação e cuidados paliativos). A estratégia mais prevalente/de maior uso no SUS deve ser a estratégia de referência, comparada às tecnologias que estão tendo sua avaliação solicitada. Outras estratégias já incorporadas, mas que não sejam as de uso mais comum, devem ser incluídas, desde que existam evidências de sua efetividade. Todas as estratégias relevantes, inclusive a do não uso de outras tecnologias e a de não se fazer nada, devem ser listadas e a escolha pela inclusão ou exclusão na análise justificada.

Quando houver um conjunto de alternativas semelhantes ou houver variabilidade clínica entre subgrupos de pacientes, os estudos de avaliação econômica devem contemplar análises em separado para estes subgrupos.

2.6 Perspectiva do estudo

A definição da perspectiva do estudo é central para a identificação dos custos a serem considerados. Dentre as perspectivas existentes, podem-se mencionar as seguintes como mais relevantes:

- a perspectiva do SUS como órgão comprador de serviços;
- a perspectiva de um órgão público prestador de serviços de saúde;
- a perspectiva da sociedade como um todo.

No primeiro caso, na perspectiva do órgão gestor do SUS como comprador de serviços públicos e privados de saúde, todos os custos diretos cobertos pelo sistema público devem ser computados. Isto inclui, por um lado, os procedimentos cobertos pelas tabelas de reembolso de procedimentos do SUS — que nesse caso terão seus custos computados a partir dos valores constantes nessas tabelas — e, por outro, custos referentes, por exemplo: à divulgação de uma campanha de vacinação ou a serviços de educação em saúde, como os incluídos na campanha contra a dengue. Devem constar todos os custos incorridos pelo SUS, independente de esfera ou local de prestação de serviço, como aqueles relacionados aos tratamentos de longo prazo, ao uso de medicamentos, aos serviços sociais, à administração e campanhas públicas. Os custos devem ser medidos a partir dos valores efetivamente desembolsados no período de análise. Na perspectiva de um determinado órgão público prestador de serviços devem ser identificados e quantificados todos os insumos utilizados na produção do serviço/procedimento prestado. Custos com os medicamentos, recursos diagnósticos e terapêuticos, e pagamento dos profissionais envolvidos (custo por hora de trabalho) devem ter seu valor monetário aferido ou estimado, explicitando-se o período de base e a forma de valoração utilizada. Nesse caso, nem sempre é adequado o uso de tabela de repasse do SUS como pagador, visto que pode constituir receita do órgão, e não seu custo ou despesa. Os gastos devem ser identificados nas folhas de pagamento, notas de compra e demais listagens administrativas disponíveis do local.

Na perspectiva da sociedade devem ser incluídos todos os custos diretos da produção do serviço/procedimento e dos tempos perdidos pelos pacientes e seus familiares, além dos custos relacionados à perda de produtividade e morte prematura. Os resultados devem ser apresentados separadamente, mostrando o impacto de cada um desses itens adicionais na análise realizada.

Cabe comentar que análises econômicas podem ser realizadas da perspectiva de entidades privadas, grupos filantrópicos específicos, ou outros atores do sistema

de saúde, e que essa definição impacta fortemente o trabalho produzido. Essas informações devem estar claramente apresentadas, e no geral a descrição transparente do estudo conduzido deve seguir as orientações do presente documento. No entanto, essas situações fogem ao escopo da presente diretriz, e não se adequam a decisões sobre adoção de tecnologias no sistema público.

Dentro do escopo dessa diretriz, para submissões de estudos às esferas públicas competentes, a perspectiva escolhida para os estudos de avaliação econômica deve ser a do Sistema Único de Saúde como órgão comprador de serviços (ou seja, computando todos os custos cobertos pelo sistema público de saúde).

2.6.1 Recomendação sobre perspectiva da avaliação econômica

Dentro do escopo dessa diretriz, para submissões de estudos às esferas públicas competentes, a perspectiva escolhida para os estudos de avaliação econômica deve ser a do Sistema Único de Saúde como órgão comprador de serviços (ou seja, computando todos os custos cobertos pelo sistema público de saúde).

Uma análise adicional recomendada é pela perspectiva da sociedade, na qual devem ser incluídos todos os custos da produção do serviço/procedimento e do tempo perdido pelos pacientes e seus familiares, além dos custos relacionados à perda de produtividade e morte prematura.

2.7 Horizonte temporal

A avaliação econômica de uma tecnologia deve tomar como base o curso natural da condição e o provável impacto que a intervenção tem sobre ele. A decisão do horizonte temporal da análise deve ser capaz de capturar todas as consequências e os custos relevantes para a medida de resultado escolhida. Dessa forma, deve ser explicitado e justificado o horizonte temporal da avaliação. Para doenças crônicas e aquelas em que diferenças na mortalidade são significativas, os estudos devem considerar a expectativa de vida dos pacientes como horizonte temporal prioritário. Para doenças ou condições agudas, sem sequelas a longo prazo, o menor período que permita avaliar os desfechos relevantes é indicado (como exemplo, um horizonte temporal curto seria suficiente para avaliar resolução de estomatite herpética em crianças).

Múltiplos horizontes temporais podem também ser utilizados na construção de diferentes cenários do uso de uma tecnologia de saúde. Análises de longo prazo não têm, na maioria das vezes, possibilidade de coletar dados primários dos pacientes. Nesses casos, análises de curto prazo baseadas em dados factíveis devem ser utilizadas para se obter informações intermediárias e servir como fonte para extrapolação ou modelagem em análises de longo prazo. As melhores evidências existentes devem ser coletadas e as relações causais, técnicas e hipóteses têm que ser explicadas.

As perguntas de cada estudo diferem dependendo do período que está sendo estudado, assim como dos métodos empregados, grau de incerteza dos aspectos sob consideração e dados disponíveis. Consequentemente, é necessário especificar o estágio de desenvolvimento da estratégia tecnológica de atenção à saúde sob estudo. Além disso, se os dados requeridos para um estudo econômico diferirem daqueles necessários para uma avaliação clínica, é importante considerar a hipótese de coletar os custos e os dados de eficácia conjuntamente requeridos para a análise econômica.

2.7.1 Recomendação sobre horizonte temporal

Deve-se explicitar e justificar o horizonte temporal do estudo.

O horizonte temporal deve tomar como base, o curso natural da condição mórbida e o provável impacto que a intervenção tenha sobre ele, devendo ser capaz de capturar todas as consequências e custos relevantes para a medida de resultado escolhida. Em doenças crônicas ou com desfechos em longo prazo, a não ser que haja justificativa clara para outro horizonte, prioritariamente se deve adotar a expectativa de vida dos pacientes como horizonte temporal.

2.8 Medidas de desfecho para análises econômicas

2.8.1 Caracterização e mensuração dos desfechos em saúde

Uma análise econômica inclui não só uma avaliação dos custos das tecnologias em saúde, mas também uma mensuração dos efeitos ou consequências à saúde causadas pela aplicação dessas tecnologias. O denominador de uma razão de custo-efetividade é a diferença entre a efetividade de uma intervenção e da alternativa com a qual está sendo comparada.

A fim de estimar o benefício “líquido” obtido com o uso de determinada tecnologia, devem ser avaliados o impacto na saúde, a probabilidade de ocorrência de cada estado de saúde e por quanto tempo ele pode durar. Esses estados de saúde representam a sequência de eventos que ocorrem durante ou após uma intervenção. Uma descrição completa e detalhada desta cadeia de eventos é fundamental em um estudo de avaliação econômica, pois permite que o pesquisador avalie se todos os desfechos importantes decorrentes da intervenção em estudo estão incluídos nas análises. É importante considerar se há apenas um ou vários desfechos de interesse, se os desfechos são comuns a todas as alternativas sendo comparadas e em que grau cada programa é capaz de alcançar cada desfecho de interesse.

Os desfechos finalísticos tendem a ser mais relevantes para as avaliações econômicas que os intermediários, porque focam em efeitos mais amplos que uma tecnologia pode acarretar na saúde da população como, por exemplo, aumento da sobrevida ou melhora na qualidade de vida.

Entretanto, o horizonte temporal das medidas de um resultado finalístico pode ser muito longo, sendo necessários vários anos para que o resultado da intervenção ocorra e seja demonstrado por evidências conclusivas. Em tais casos, resultados intermediários são frequentemente usados.

O termo intermediário, embora utilizado, é inadequado porque implica a ideia de que a medida é um estágio intermediário entre a terapia/intervenção e o resultado final, o que nem sempre é verdadeiro. Para ter validade, essas medidas necessitam ter uma forte associação com o resultado final, ou seja, uma conexão lógica entre as duas e associação estatística e/ou demonstração de causalidade.

O uso de medidas intermediárias em avaliação econômica traz dois tipos de dificuldade:

1. Dificuldade de comparação: apenas intervenções com impacto nos mesmos resultados intermediários podem ser comparadas, o que exclui intervenções que atuam sobre outros parâmetros e que podem ter impacto na ocorrência dos resultados finalísticos;
2. Dificuldade de interpretação econômica de uma variação na efetividade do resultado intermediário, fato que torna difícil saber, por exemplo: o que uma redução de 20% nesses parâmetros significa em termos de efetividade final.

Idealmente, portanto, as intervenções devem ser avaliadas com base em seus resultados finalísticos. Se apenas resultados intermediários estiverem disponíveis, a relação entre estes e os resultados finalísticos deve ser estimada, tomando por base a literatura publicada, devendo ser claramente mencionado e justificado no estudo de avaliação e testado na análise de sensibilidade.

2.8.2 Qualidade de vida em saúde

Embora a mortalidade e a morbidade sejam habitualmente as medidas mais utilizadas (e mais fáceis de serem obtidas), elas não são os únicos resultados de importância. A forma como muitas tecnologias afetam pacientes e seus familiares, provedores de serviços de saúde, empregadores e outros agentes, não se limita apenas a mudanças nas taxas de morbimortalidade (o que é particularmente verdadeiro para doenças crônicas e para certas sequelas/incapacidades secundárias), o que tem levado à utilização das chamadas medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde.

A importância da avaliação de qualidade de vida (QV) aumentou de modo expressivo durante os últimos 50 anos, principalmente por ser um enfoque que valoriza a perspectiva do paciente e possibilita a abordagem da saúde dos indivíduos em diferentes domínios como, por exemplo: aspectos físicos, funcionamento no dia a dia, desempenho social e aspectos emocionais. O maior propósito deste tipo de avaliação é o de medir o impacto funcional e subjetivo das doenças crônicas e seu tratamento na vida dos indivíduos afetados.

Recentemente, houve também a incorporação deste tipo de desfecho nas avaliações de tecnologias em saúde e nos processos de tomada de decisão em políticas públicas. A literatura vem advogando o uso da QV como uma medida dos benefícios trazidos pelos gastos em saúde e para avaliar a estrutura e o processo da assistência à saúde de uma população. Alguns autores enfocam a QV relacionada à saúde como a mais relevante e abrangente medida de desfecho para comparar custos²¹.

Na área da economia da saúde, a medida de QV vem sendo recomendada por diretrizes internacionais²² e por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, a exemplo do NICE, do Reino Unido²³, como a medida de desfecho em saúde a ser utilizada em estudos de avaliação econômica.

2.8.2.1 Medidas de qualidade de vida para análises econômicas

Existem diversos questionários padronizados para medir QV baseados em diferentes conceitos, com objetivos diversos e abrangendo diferentes domínios da vida dos indivíduos. As medidas de qualidade de vida apropriadas para uso em análises econômicas são as chamadas medidas de utilidade. A teoria de utilidade foi desenvolvida no campo da economia como uma maneira de quantificar e analisar a maneira pela qual as pessoas fazem escolhas. Em 1944, Neumann e Morgenstern desenvolveram um modelo normativo em relação ao comportamento das pessoas ao tomar decisões, ou seja, como indivíduos racionais deveriam fazer escolhas quando confrontados com situações de incerteza²⁴. Devido ao fato de esta teoria se adequar a qualquer bem quantificável, seu uso também foi disseminado naturalmente para a área da saúde, os chamados “índices de utilidade de estados de saúde”²⁵.

Essas medidas de utilidade devem possuir algumas características primordiais como: a) incorporar em seu conceito não só a descrição subjetiva do estado de saúde do indivíduo, mas também as preferências dos indivíduos por determinados estados de saúde; b) ter como escore final um número único e não vários escores representando múltiplos domínios; c) por convenção, todos os instrumentos devem ter sua escala entre zero e um, onde zero representa morte e um representa saúde plena; d) ter propriedade intervalar em sua escala, ou seja, uma mudança de escore de 0,4 para 0,5 deve representar numericamente a mesma mudança do escore de 0,6 para 0,7.

Os instrumentos de QV chamados psicométricos, ou descritivos, como o SF-36²⁶ e WHOQOL²⁷, não são adequados para serem incorporados como uma medida de desfecho em estudos de custo-utilidade pelos seguintes aspectos:

1. Estes instrumentos geralmente não produzem um único escore de QV, mas sim um perfil de escores em diferentes domínios. Não é possível comparar uma melhora em um domínio com outro domínio. Por exemplo: o domínio físico não pode ser comparado ao psicológico. Para as análises econômicas é necessário um único número que represente uma mudança ocorrida com uma intervenção

e que possibilite comparações entre diferentes intervenções que levam a desfechos diversos.

2. Os escores destes instrumentos não são baseados nas preferências dos indivíduos pelos vários desfechos possíveis.
3. Os escores dos instrumentos psicométricos não são calibrados em uma escala entre zero e um, impedindo a combinação do índice com sobrevida para gerar o QALY ou AVAQ que é a unidade utilizada em análises econômicas.

Os instrumentos para medir preferências por estados de saúde podem ser divididos em dois grandes grupos: técnicas diretas e indiretas.

Na abordagem direta, os valores são obtidos diretamente da escala de medida sem realizar nenhuma transformação. Já nas medidas indiretas, o indivíduo é instruído a responder um questionário e os valores das respostas a este questionário são convertidos em índices de utilidade.

Exemplos de medidas diretas comumente utilizadas são:

1. *Standard Gamble* (SG): a tradução para a língua portuguesa seria “jogo padrão”. Método clássico de medir preferências; sua base conceitual é derivada da teoria da decisão de Von Neumann & Morgenstern. A essência da técnica é um exercício onde o indivíduo faz escolhas entre resultados alternativos envolvendo incerteza. Alguns autores consideram que estudos de medidas de preferências de alta qualidade devem ser realizados com técnicas baseadas em escolhas como o Standard Gamble²⁸. Esta afirmação deve-se ao fato de que os valores gerados pelo SG são considerados verdadeiros índices de utilidade por serem embasados na Teoria de Utilidade de Von Neumann & Morgenstern.
2. *Time Trade-Off* (TTO): esta técnica foi desenvolvida por Torrance, Thomas e Sackett²⁹, para uso específico na área da saúde e é considerada uma alternativa ao SG com administração mais simples. Neste método, o sujeito também deve fazer uma escolha, mas nesse caso a escolha é entre dois cenários de certeza, não havendo uma incerteza ou “aposta”. A técnica consiste em perguntar ao indivíduo quanto tempo de vida ele ou ela estaria disposto a desistir a fim de ficar em um estado de saúde perfeita comparado a um estado menos saudável.
3. *Personal trade-off*: é uma forma de estimar o valor social dos diferentes estados de saúde em que o contexto de decisão envolve outros indivíduos além do paciente²⁹.
4. Escala análogo-visual (EAV): consiste em solicitar aos indivíduos que identifiquem seu estado de saúde presente diretamente numa escala visual graduada. Este ponto é tomado como o peso em qualidade para aquele estado de saúde. Embora simples, ele provê apenas uma escala ordinal de medida, apresentando baixa estabilidade e confiabilidade inter e intraobservador.
5. Outros métodos diretos de medir preferências são a magnitude de estimação e o *willingness to pay*, atualmente menos utilizados na área da saúde.

Os métodos diretos descritos acima para medida de preferências são instrumentos complexos e que consomem tempo, tornando sua aplicação prática difícil. Neste contexto, surgiram os métodos indiretos, as chamadas medidas baseadas em preferências (preference-based measures)²⁴. Neste caso, os indivíduos respondem ao questionário e as respostas são transformadas em índices de utilidade por meio de algoritmos. Os escores são baseados em preferências geralmente medidas na população geral através de um dos métodos diretos descritos previamente (SG, TTO ou EAV) na fase de desenvolvimento e adaptação cultural dos instrumentos.

Os quatro instrumentos baseados em preferências mais amplamente utilizados internacionalmente são o Quality of Well-Being (QWB)³⁰, o Health Utility Index (HUI)³¹, o EQ-5D³², do grupo EuroQol, e o SF-6D³³. Tem sido reconhecido na literatura que as preferências de indivíduos por estados de saúde podem diferir de uma cultura para outra^{34;36}, sendo recomendável que cada país tenha sua própria tabela de valores de índices de utilidade para construção dos algoritmos. Este tipo de estudo já foi realizado no Brasil para o instrumento SF-6D³⁷ e o projeto de valoração dos estados de saúde do EQ-5D já se encontra em fase final. Os resultados foram divulgados em uma oficina de trabalho realizada em março de 2014 no Rio de Janeiro, mas ainda não estão publicados na literatura científica até este momento. Mais informações poderão ser obtidas no endereço eletrônico <www.qalybrasil.org>.

2.8.2.2 Aplicação das medidas de utilidade nas análises econômicas

Em algumas situações em análises de custo-efetividade, os desfechos são medidos em unidades específicas tais como número de casos de determinada doença curados, anos de vida ganhos. A limitação desta modalidade de análise é que a unidade mais específica de desfecho não permite comparações entre diferentes estratégias e não incorpora as preferências dos indivíduos para esses desfechos. Nas análises de custo-utilidade, os resultados são expressos como custo por anos de vida ajustados para qualidade (AVAQ). Tendo uma unidade comum, vários programas diferentes podem ser comparados nas suas razões de custo-utilidade.

O AVAQ é uma medida que combina sobrevida e QV, esta representada pelos índices de utilidade. Portanto, após obter estes índices por meio de um dos instrumentos descritos na seção anterior, eles devem ser combinados à variável tempo para serem utilizados nas análises de custo-utilidade.

Na prática, multiplica-se o escore de utilidade pelos anos de vida passados em determinado estado de saúde para obter-se os AVAQ. Como os índices de utilidade são medidos em escalas entre zero e um, em que um representa saúde perfeita, para simplificação, os AVAQ podem ser medidos em “anos em saúde perfeita” (um ano em perfeita saúde = 1 AVAQ, meio ano em perfeita saúde = 0,5 AVAQ). Podemos também calcular os AVAQs ganhos em determinado tempo com uma intervenção. Por exemplo,

consideremos que o índice de utilidade de diálise domiciliar é de 0,6. Para calcular quantos AVAQ são ganhos por alcançar uma sobrevida de oito anos com diálise domiciliar, basta multiplicar $0,6 \times 8 = 4,8$ AVAQ ganhos²⁴.

Uma alternativa ao uso do AVAQ é o *Disability-Adjusted Life-Years* (DALY). A abordagem do DALY ainda tem sido alvo de controvérsia, por isto ainda não é uma medida amplamente utilizada em análises econômicas. Ela vem sendo mais recomendada pela OMS para uso nas análises de custo-efetividade generalizadas, que é uma abordagem desenvolvida pela própria OMS para avaliar uma ampla gama de intervenções para doenças crônicas no contexto de um orçamento fixo²⁴.

Diretrizes atuais para estudos de avaliação econômica têm sido mais prescritivas em relação a qual instrumento de medida de utilidade deve ser usado nas análises. Por exemplo: o NICE recomenda o uso do EQ-5D, com intuito de padronizar a medida de desfecho para permitir comparações entre diferentes estudos³⁸. No entanto, pelo fato de que preferências podem diferir de uma cultura para outra, recomenda-se a utilização de um instrumento traduzido e validado para cada contexto onde o estudo de custo-utilidade está sendo realizado. O *Standard Gamble* e *Time-Trade-Off* não demandam um processo formal de tradução e validação, podendo ser aplicados diretamente aos pacientes para avaliar valores para estados de saúde. Por outro lado, os instrumentos compostos por questionários como EQ-5D e SF-6D necessitam ser traduzidos e adaptados culturalmente; tal processo já foi realizado no Brasil recentemente. Portanto, para análises econômicas nacionais, dados primários em qualidade de vida poderão ser coletados através das medidas *Standard Gamble*, *Time Trade-Off*, SF-6D ou EQ-5D. Em grande parte das análises econômicas realizadas por grupos de pesquisa, não há disponibilidade de dados primários em relação a índices de utilidade, sendo necessária a utilização de informação da literatura. Neste caso, os pesquisadores devem estar atentos a dois aspectos importantes: 1) Priorizar índices de utilidade coletados em populações semelhantes à população considerada no estudo; 2) Agregar apenas índices de utilidade que foram aferidos pelo mesmo instrumento (por exemplo: *Standard Gamble* ou EQ-5D), uma vez que a literatura vem demonstrando que os valores de utilidade não são os mesmos para um mesmo estado de saúde quando são gerados por instrumentos diferentes. O fator de maior impacto neste tipo de limitação é o de que os diferentes valores podem afetar o resultado final de um estudo de custo-utilidade, afetando também a tomada de decisão. Portanto, é importante que os pesquisadores sempre descrevam qual o tipo de instrumento utilizado para obtenção dos índices de utilidade no seu estudo.

2.8.3 Eficácia e efetividade das intervenções

Após a determinação de qual a melhor unidade para representar o benefício de uma intervenção em saúde, o próximo passo é a estimativa das probabilidades de

ocorrência dos desfechos de interesse. Esta estimativa pode ser oriunda de dados primários, mas na maioria das vezes é obtida por meio de uma síntese da informação colhida de diversas fontes da literatura, preferencialmente por revisões sistemáticas com metanálises.

Ensaio clínico randomizado ou revisões sistemáticas de ECR são mais robustos para avaliação da eficácia das intervenções, pois permitem comparações de diferentes tecnologias, controle de potenciais confundidores e, por esta razão, estes estudos compõem a fonte preferida de dados para estimar eficácia. Contudo, eles têm a limitação de serem realizados em um cenário clínico “ideal”, em uma população selecionada, podendo ter um desfecho clínico melhor do que uma população avaliada nas condições reais. Nesse sentido, esses resultados não podem ser considerados como completamente equivalentes às medidas de efetividade em condições reais ou usuais de uso das tecnologias ou intervenções. Utilizar dados baseados em um modelo de eficácia teórica ou experimental implica um processo de seleção de pacientes com critérios precisos de inclusão e exclusão, bem como a sua randomização e uso de cegamento, produzindo desvios que podem afetar a medida de efetividade presente em condições mais rotineiras de uso na prática clínica. Os fatores que contribuem para a diferença entre eficácia e efetividade são: 1) acurácia do diagnóstico ou rastreamento; 2) aderência dos pacientes às intervenções propostas; 3) habilidade dos profissionais de saúde e sua adesão aos protocolos de uso da intervenção; 4) diferenças na gestão dos serviços (que afetam, por exemplo: o tempo de permanência das internações); 5) diferenças de resposta de subgrupos em decorrência da presença de comorbidades e/ou do uso de terapêuticas concomitantes; 6) uso de dados de curto prazo extrapolados para resultados de longo prazo; 7) uso de medidas de resultados intermediários como preditivas de resultados finalísticos.

No processo de síntese das evidências de eficácia e efetividade, os pesquisadores devem descrever os estudos incluídos, os critérios de inclusão e exclusão e os métodos utilizados na condução da revisão. A metodologia empregada para analisar e comparar os dados (metanálise, comparações indiretas) deve ser explicada e justificada. Para o desenvolvimento dessas revisões, os pesquisadores podem orientar-se pelas diretrizes metodológicas para revisões sistemáticas do Ministério da Saúde, disponível em formato eletrônico no endereço: <www.saude.gov.br/rebrats>.

Eventos adversos associados com a intervenção devem ser incluídos e valorados nas avaliações quando eles forem clínica e/ou economicamente importantes e baseados em diferenças significativas entre a intervenção estudada e suas alternativas. Decisões sobre esta inclusão devem considerar a natureza, a frequência, a duração e a severidade dos eventos e seus possíveis impactos na continuação e persistência de tratamentos, a adesão de pacientes a tratamentos e investigações diagnósticas, a mortalidade, a morbidade, a qualidade de vida e o uso de recursos.

Por fim, uma análise estratificada pode ser utilizada para avaliar o impacto dos resultados da variação na efetividade de uma intervenção entre subgrupos de uma população alvo. Isto pode ser empregado para examinar a variabilidade da efetividade em subgrupos devido a diferenças no perfil de risco, na incidência e na progressão da condição, ou no acesso a serviços de saúde. O grau de certeza dos parâmetros de subgrupos tende a ser menor do que na população como um todo, de modo que, quando uma análise estratificada for empreendida, a análise de sensibilidade deve explicitamente considerar esse aumento de incerteza.

2.8.3.1 Recomendação sobre desfechos em saúde

A medida de qualidade de vida deve ser utilizada principalmente em doenças crônicas e para certas sequelas/incapacidades secundárias onde o impacto de uma tecnologia não se limita apenas a mudanças nas taxas de morbimortalidade, mas sim no bem-estar subjetivo da população afetada.

A medida de preferência escolhida para uma análise de custo-utilidade deve ser genérica a fim de possibilitar comparações entre programas e ela deve estar traduzida e validada para cada contexto onde o estudo está sendo realizado. Exemplos de medidas de utilidade genéricas são o *Standard Gamble*, EQ-5D e SF-6D. O *Standard Gamble* e *Time-Trade-Off* não demandam um processo formal de tradução e validação, podendo ser aplicados diretamente aos pacientes para avaliar valores para estados de saúde. Por outro lado, os instrumentos compostos por questionários como EQ-5D e SF-6D necessitam ser traduzidos e adaptados culturalmente; tal processo já foi realizado no Brasil recentemente. Portanto, para análises econômicas nacionais, dados primários em qualidade de vida poderão ser coletados através das medidas *Standard Gamble*, *Time Trade-Off*, SF-6D ou EQ-5D.

Nos casos onde não há dados primários de QV e os pesquisadores necessitam utilizar informação da literatura, devem estar atentos a dois aspectos importantes: 1) Priorizar índices de utilidade coletados em populações semelhantes à população considerada no estudo; 2) Agregar apenas índices de utilidade que foram aferidos pelo mesmo instrumento (por exemplo: *Standard Gamble* ou EQ-5D), uma vez que a literatura vem demonstrando que os valores de utilidade não são os mesmos para um mesmo estado de saúde quando são gerados por instrumentos diferentes.

Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados são o método mais robusto para avaliação da eficácia das intervenções, pois permitem comparações de diferentes tecnologias, controlando para os confundidores potenciais; por esta razão, eles compõem a fonte preferida de dados para estimar eficácia.

No processo de síntese das evidências de eficácia e efetividade, os pesquisadores devem descrever os estudos incluídos, os critérios de inclusão e exclusão e os métodos

utilizados na condução da revisão. A metodologia empregada para analisar e comparar os dados (metanálise, comparações indiretas) deve ser explicada e justificada. Para o desenvolvimento dessas revisões, os pesquisadores devem orientar-se por diretrizes validadas e adequadas para cada método.

Eventos adversos associados com a intervenção devem ser incluídos e valorados nas avaliações quando eles forem clínica e/ou economicamente importantes e baseados em diferenças significativas entre a intervenção estudada e suas alternativas.

2.9 Quantificação e custeio de recursos

2.9.1 Etapas da mensuração de custos

A mensuração dos custos é uma etapa que apresenta desafios. Os custos refletem o funcionamento da economia na qual se insere a tecnologia, assim como expressam a estrutura organizacional de um determinado sistema de saúde, suas respectivas práticas/conduitas locais, remunerações etc. A mensuração de custos referentes ao tempo do paciente e/ou cuidador, que constituem custos sociais, apresenta, por sua vez, peculiaridades relacionados ao mercado de trabalho em análise.

As estimativas de custos devem ser apresentadas para um determinado ano, sendo necessário o ajuste pela passagem do tempo: no caso de custos que serão incorridos no futuro, deve-se aplicar uma taxa de desconto para trazê-los a valor presente; no caso de custos realizados no passado, deve-se corrigi-los pela taxa de inflação, para trazê-los a valor real. A preocupação com as análises econômicas feitas para o Brasil deve ser a de adequar os estudos à realidade brasileira, de modo a não simplesmente importar dados que não sejam consistentes.

As análises de custos sugerem a seguinte sequência estruturada:

1. Definir a perspectiva do estudo. Somente os custos incorridos pelo tomador de decisão escolhido com orientador do ponto de vista adotado na avaliação econômica (perspectiva) devem ser incluídos no estudo;
2. Definir o método para a coleta de dados de custos, o qual pode ser baseado na abordagem *bottom-up* ou microcusteio (técnica denominada “de baixo para cima”), (utilização de prontuários, questionários) ou *top-down* ou macrocusteio (técnica “de cima para baixo”, em português) (DATASUS, registros). Dada a complexidade de alguns estudos, pode haver casos em que ambas as abordagens sejam usadas, o que reforça a necessidade de descrição;
3. Descrever detalhadamente os componentes de custos incluídos na avaliação econômica, separando-os pelo tipo de custos (diretos médico-hospitalares, diretos não médico-hospitalares, indiretos e intangíveis). Sempre que possível, deve-se apresentar os dados de custos em tabelas, para dar transparência e reprodutibilidade aos dados utilizados;

4. Verificar se a valoração dos custos é representativa para a perspectiva do estudo. Os custos devem estar de acordo com o valor pago/desembolsado pelo tomador de decisão. Eventuais diferenças entre o valor desembolsado e o custo de oportunidade devem ser levantados e utilizados na análise de sensibilidade;
5. Estimar, além dos custos para o caso-base, intervalos de confiança para os custos incluídos no estudo, os quais devem ser utilizados na análise de sensibilidade.

A identificação e mensuração dos custos da atenção à saúde apresentam grande complexidade, pois os custos têm como contexto a realidade econômica onde a tecnologia está sendo adotada.

Outra perspectiva de análise para as avaliações parte do reconhecimento do paciente e do cuidador como agentes importantes no processo, de maneira a verificar como o hábito, a renda e padrão de consumo podem ser afetados, permitindo assim a ideia de custo social. Estes por sua vez, são altamente influenciados pelo mercado de trabalho e a estrutura social do local do estudo.

As estimativas de custos na área da saúde ficam condicionadas, portanto, pelas particularidades dos diferentes componentes do mercado, que quando apresentam falhas de mercado comprometem o uso de preço de mercado como equivalente do custo de oportunidade. O pesquisador deve analisar cada item de custo, ponderando a validade da utilização de preços de mercado e, alternativamente, custos contábeis como *proxies** para os custos de oportunidade.

A utilização de *proxies* deve respeitar³⁹:

- o propósito do custeio (problema de decisão);
- a perspectiva do estudo;
- o tipo e complexidade do serviço de saúde ou tecnologia sob análise;
- a precisão requerida;
- a capacidade de generalização e representatividade;
- a consideração do método de custo contábil usado pela instituição, quando existente;
- a disponibilidade de dados válidos e confiáveis;
- a viabilidade de mensuração dos custos (informação existente);
- o tipo de usuários dos serviços/tecnologia;
- o número e variações das diferentes atividades do serviço/tecnologia.

* Às vezes, informações sobre nossa variável explicativa não estão disponíveis por falta de estatísticas. Para solucionar problemas como este, pode ser utilizada uma variável "*proxy*", que é uma variável que substitui, aproximadamente, a que estamos procurando.

2.9.2 Tipos de custos

2.9.2.1 Custos diretos

Os custos diretos se subdividem em custos no cuidado da doença e os custos não relacionados especificamente ao ambiente médico-hospitalar. Os primeiros são também chamados na literatura de custos diretos médico-hospitalares, englobando atividades dos profissionais de saúde, o uso das instalações físicas, medicamentos, exames, etc*. Os custos diretos não médico-hospitalares compreendem recursos referentes ao deslocamento dos pacientes e/ou cuidadores aos serviços de saúde, às necessidades nutricionais específicas (dietas), à adaptação de ambientes à condição de saúde, aos serviços de assistência social e ao serviço de cuidadores. Na perspectiva do SUS, não são comumente incluídos custos de transporte de pacientes e/ou acompanhantes.

2.9.2.2 Custos indiretos*

Os custos indiretos se referem à utilização do tempo pelo paciente, cuja parcela dedicada ao trabalho e lazer se reduz em um estado de doença⁴⁰. A perda de produtividade de trabalho na literatura tem buscado incorporar não somente a ausência do trabalho como também a redução de rendimento⁴¹.

A Teoria Econômica procura mensurar o valor econômico que a sociedade como um todo poderia perder se um indivíduo representativo tivesse morte “prematura” em virtude do incremento de risco de morte causado pela doença (isto é, da redução de sua probabilidade marginal de sobrevida). A inclusão de custos indiretos amplia a perspectiva de análise da avaliação econômica, que passa a refletir a perspectiva da sociedade, permitindo a avaliação dos impactos sociais da introdução da tecnologia.

É necessário e útil definir precisamente o que se entende por “indireto”. No contexto da avaliação de vacinas, os custos indiretos geralmente se referem ao tempo do paciente em receber a vacinação, redução da produtividade do paciente em caso de sequelas da doença no longo prazo, e as perdas de produtividade associadas à morte. Perda de tempo não precisa ser limitada a perdas de produtividade, embora perda de tempo de lazer raramente tenha sido considerada⁴².

Os custos indiretos também são os que se referem à morbidade e à mortalidade provocadas pela doença. O que se tenta medir é o impacto que pode ter a doença sobre o aparato produtivo nacional. O método mais utilizado para o cálculo é o que está baseado na abordagem do capital humano, pelo qual, os dias de ausência no trabalho, seja por doença seja por falecimento, se transformam em unidades

*Vale destacar que a mensuração e utilização de custos indiretos são válidas para os estudos que utilizam a perspectiva da sociedade. Na perspectiva do SUS, a qual é a sugerida por esta Diretriz, os custos indiretos não são incluídos.

monetárias por meio da aplicação de remunerações médias. Esse método tem sido criticado, entre outros motivos, porque não inclui a população que não está integrada ao mercado de trabalho.

Um dado contraditório nos estudos de perda de produtividade diz respeito à valoração do custo de oportunidade individual, dado que em geral esta perda tem reflexo sobre a renda. A literatura define a teoria do capital humano e a teoria dos custos de fricção como resposta a essas questões.

Assim como para custos diretos, não há uma uniformidade da metodologia de cálculo de custos indiretos, metodologia esta que se divide em Método de Capital Humano, Método de Fricção e Método do Painel de Washington^{40; 41; 43}.

Para Van Roijen e col. (1995), os custos indiretos de uma doença são definidos pela perda de produção ocasionada pelo absenteísmo, incapacidade ou morte⁴⁴. Vale enfatizar que não é o valor da vida humana, mas os efeitos econômicos da doença. Entretanto, aspectos importantes como dor e sofrimento não são captados por essa análise de custos, sendo mensurados normalmente em termos de qualidade de vida.

A importância da perspectiva também deve ser levada em conta, pois as perdas de produtividade são suportadas pelas famílias atingidas e pela sociedade em geral.

Em teoria, pode-se supor que os custos relacionados ao tempo são pouco relevantes em episódios agudos de curto prazo, os quais geralmente conduzem à recuperação rápida dos pacientes (inferior a um mês). Neste caso, pode-se supor que não se modificariam significativamente os valores das relações de custo-efetividade ou as conclusões gerais. Esta suposição necessita ser justificada, entretanto. Em contraste, para doenças com tratamento mais demorado, exigindo muito do paciente, é necessário considerar tais custos.

Atenção adicional deve ser dada a estes custos quando se comparam programas de cuidado à saúde, que mudam significativamente a conduta clínica dirigida ao paciente, por exemplo: de um lado, a internação hospitalar e, de outro, o acompanhamento domiciliar. Em tais exemplos, é possível que uma solução que seja menos custosa em termos de cuidado médico possa se refletir em transferência significativa do custo do tratamento para a família.

A recomendação desta diretriz é que, ao se utilizar, secundariamente, a perspectiva da sociedade, é necessário considerar os custos indiretos associados à perda de produtividade e morte prematura dos pacientes. Para isso, o método que deverá ser utilizado para se medir a perda de produtividade será preferencialmente o do Capital Humano. O custo dessa perda será então avaliado medindo-se o número de horas de trabalho ou de dias perdidos devido à doença, multiplicado, preferencialmente, pela renda *per capita* do Brasil. Caso seja utilizada outra medida de renda, deve-se justificar

o seu emprego. A opção no sentido de utilizar um único valor de renda *per capita* (o da renda *per capita* nacional) tem por objetivo não penalizar grupos não produtivos (como crianças e idosos, por exemplo) nem regiões menos desenvolvidas.

2.9.2.3 Custos intangíveis

A perda de qualidade de vida em função de uma doença ocasiona custos de difícil mensuração. O sofrimento, a dor, a exclusão social são fatores que diminuem a qualidade de vida do indivíduo e, muitas vezes, de suas famílias. Existem vários instrumentos de pesquisa que são utilizados na tentativa de mensurar esse impacto, embora muitas vezes a natureza qualitativa e a alta complexidade das questões envolvidas para cada indivíduo e situação diminuam a acurácia e comparabilidade dos resultados. Estes custos são difíceis de avaliar e dependem exclusivamente da percepção que o indivíduo tem de sua condição de saúde e engloba aspectos físicos, emocionais e sociais. A valoração dos custos intangíveis ainda é controversa e depende do desenvolvimento de metodologia própria para este método.

2.9.3 Variabilidade metodológica em estimativas de custos

Os custos são comuns a todos os métodos de avaliação econômica. A estimativa dos custos inclui três etapas: a) identificação dos custos relevantes à avaliação; b) mensuração dos recursos usados; e c) valoração dos recursos.

a) Identificação e classificação dos itens de recursos

A etapa de identificação dos itens de recursos, após definição dos objetivos de custeio e dos serviços de saúde, pode basear-se no desenvolvimento de descrição detalhada do manejo clínico, como as existentes em diretrizes clínicas ou então a partir de revisão de literatura, grupo focal, entrevistas e consultas com especialistas. É importante garantir que os recursos identificados sejam classificados, de forma a refletir o sistema de custeio adotado. Uma forma de classificação, por exemplo, é separar os custos em diretos, indiretos e intangíveis. A definição da unidade apropriada de recursos também é fundamental para que os itens de custos possam ser agregados e comparados corretamente³⁹.

A identificação é uma etapa relacionada à parte clínica da avaliação, uma vez que é a doença em si, os tratamentos existentes e aceitos pela comunidade médica que determinam a composição dos custos, principalmente os custos diretos.

b) Mensuração das quantidades de uso de recursos

A mensuração das quantidades de uso de recursos pode ser feita utilizando-se três técnicas: a) microcusteio (*microcosting* ou *bottom-up* – em português, técnica

“de baixo para cima”); b) macrocusteio (*gross-costing* ou *top-down* – ou técnica “de cima para baixo”, em português); e c) técnica mista. Cada uma das técnicas apresenta vantagens e desvantagens. O microcusteio permite um alto grau de detalhamento, o que não pode ser obtido com macrocusteio, uma vez que os custos correspondem a componentes agregados. O macrocusteio pode ser simples e transparente, abrangendo variabilidade regional e institucional (validade externa), ao passo que microcusteio reflete as características da amostra (pacientes, instituições) cujo grau de generalização é menor. A escolha pela técnica depende da precisão e confiabilidade requeridas pelo estudo, assim como pela viabilidade da obtenção dos dados. A técnica mista combina o micro e macrocusteio usando este último na inexistência do primeiro, sendo que esta técnica apresenta as vantagens e desvantagens de ambas as técnicas combinadas. A técnica mista é a adotada pelo Manual de Custeio do National Health System (NHS), da Inglaterra, bem como frequentemente pelos estudos de custos de doença, análise de custos e estudos de custo-efetividade³⁹.

O microcusteio pode se basear em métodos observacionais (questionários, entrevistas, classificação contábil) e métodos baseados em participantes (ensaios clínicos, questionários pelo correio), com coleta de dados primários. O macrocusteio pode ser feito a partir de bancos de dados administrativos ou alguma outra fonte de dados secundários. A mensuração dos itens identificados pode ser feita retrospectiva ou prospectivamente, sendo que a técnica de macrocusteio só se aplica para estudos retrospectivos (dados secundários)⁴⁵.

O microcusteio é a melhor opção de valoração para serviços mais complexos e quando recursos humanos têm peso maior. Quando tecnologias (medicamentos e equipamentos, por exemplo) são maioria do uso de recursos, o macrocusteio é uma boa aproximação³⁹.

c) Valoração dos recursos

Apesar de o custo de oportunidade ser o recomendado^{39; 46; 47}, na prática, os estudos de custos e avaliação econômica usam as seguintes formas de valoração de recursos:

- mensuração direta de custos;
- métodos contábeis de custos;
- custos unitários padrões (sistema de dados oficiais);
- pagamentos, remunerações, tarifas, preços de mercado;
- estimativas, extrapolações.

A utilização de custos unitários de bancos de dados administrativos (DATASUS, por exemplo) podem ser úteis para comparações entre resultados de avaliações econômicas, por serem dados existentes e acessíveis. Na existência de estudos de custos específicos e bem elaborados metodologicamente, sua utilização é recomendada, assim como comparação com outras fontes de dados de custos, de modo a indicar a variabilidade nos

resultados. Porém, estudos isolados no que se refere a fontes de custos podem seguir rigor metodológico, mas podem não ser comparáveis com outros, tornando problemática a avaliação econômica como ferramenta auxiliar para a priorização de intervenções.

Os métodos contábeis de custos podem variar entre instituições e países. São diversas as formas de custeio e quanto mais precisas, mais dispendiosas, como é o caso do método ABC (*activity-based costing*), que atribui custo de acordo com a atividade, e, além de método contábil, é também uma técnica de mensuração direta de microcusteio. O custeio por centro de custo (método de absorção departamentalizado) é mais simples e comum no Brasil do que o ABC⁴⁸ e recomendado pelo Ministério da Saúde em seu Programa Nacional de Gestão de Custos.

Custos unitários padrões podem vir de sistemas oficiais de dados ou listas publicadas, como é o caso dos “Custos Unitários de Saúde e Cuidado Social” do NHS. No Brasil, são de livre acesso, via internet, os Sistemas de Informações Ambulatoriais (SIA) e Sistemas de Informações Hospitalares (SIH) do DATASUS, que disponibilizam valores de remunerações praticados no sistema público de saúde e valores repassados às instituições de saúde que realizam ações e serviços de saúde ao SUS.

É comum o uso de cobranças ou repasses ao invés do custo propriamente, pela dificuldade de alocação dos custos, sendo muitas atividades de um hospital, por exemplo: dividida entre diferentes especialidades e departamentos. Tal alocação, na verdade, teria como resultado o custo contábil, que pode ou não refletir o custo econômico³⁹. Por exemplo: caso um hospital compre suprimentos a preços mais altos que o de mercado, o custo contábil seria maior que o econômico. As cobranças ou repasses, usadas muitas vezes na literatura como *proxies* para custos, são estabelecidas posteriormente aos custos contábeis, e podem ou não ser maiores que aqueles. As cobranças ou repasses, quando mais altas, podem cobrir custos com equipamentos e novas tecnologias ou compensar perdas em outras unidades menos eficientes. Algumas atividades menos eficientes em certos hospitais continuam a existir porque estes hospitais são mais eficientes em outras atividades e, desta forma, conseguem persistir no mercado compensando perdas em determinadas atividades pela eficiência nas demais.

O uso dos recursos deve ser medido a partir do seu custo unitário e ter seu valor pelo preço de mercado. É recomendado que os estudos utilizem um preço médio ponderado como medida, que deve ter, devidamente sinalizados, as fontes e os valores utilizados. Quando existirem razões para não se usar preços de mercado, outras referências na determinação do custo podem ser empregadas, desde que justificadas.

Recursos que contribuam fortemente para o custo total ou marginal devem ser objetos de maior preocupação no seu levantamento. Estes itens devem entrar na análise de sensibilidade para se avaliar o seu impacto potencial nos resultados dos estudos de avaliação econômica.

2.9.4 Fontes de dados para levantamento da utilização de recursos de saúde

A maioria dos sistemas de saúde possui alguma fonte de dados sobre utilização de recursos de saúde e custos que podem ser utilizados por gestores e formuladores de políticas de saúde (banco de dados administrativos, internações hospitalares, procedimentos ambulatoriais, registros de pacientes, censos, pesquisas populacionais, entre outros).

Usualmente não existe uma única fonte de dados por meio da qual podem ser obtidas todas as informações relevantes sobre utilização de recursos e seus custos, havendo necessidade da combinação de diversas fontes de informação. Cabe ao pesquisador avaliar a qualidade dos dados obtidos e deixar claras as limitações encontradas.

2.9.4.1 Bancos de dados governamentais

As dificuldades dos serviços de saúde em avaliar os custos fazem com que os estudos de ATS optem por utilizar fontes de informações do pagamento via tabelas de remuneração. No caso de estudos realizados no âmbito do SUS, o sítio eletrônico do DATASUS oferece informações de valores pagos aos prestadores, porém, muitas vezes carecem de detalhamento quanto a todos os recursos de saúde utilizados (dentre medicamentos, materiais médicos e outros insumos). Embora isso não caracterize os custos de forma adequada, constituindo-se os valores reembolsados e não os valores reais dos recursos de saúde utilizados, geralmente são utilizados em quase todos os estudos realizados no país.

O sítio eletrônico do DATASUS disponibiliza informações de internações por especialidade e local de internação, informações do número de internações, AIH (autorização de internação hospitalar) pagas, valor total, valor dos serviços hospitalares, valor dos serviços profissionais, valor médio AIH, valor médio de internação, dias de permanência, média de permanência, óbitos e taxa mortalidade. O *site* disponibiliza também as mesmas informações anteriores, podendo restringir a pesquisa, entre outros campos, por diagnóstico da lista da CID-10.

O SIH/SUS gerencia os atendimentos hospitalares, por meio da captação, controle e o pagamento do atendimento prestado ao cidadão pelas unidades hospitalares credenciadas. Armazena dados informados mensalmente por todos os estabelecimentos de saúde públicos, conveniados e contratados que realizam internações e consolidados pelos municípios e estados que após sua análise e aprovação enviam ao DATASUS para processamento. Para levantamento de custos referentes às internações por determinada doença de interesse, o SIH possibilita obter: os dados das internações hospitalares, relatórios com informações para pagamento da produção aos prestadores, o valor global a ser pago aos prestadores e o acompanhamento dos tetos financeiros estabelecidos na programação.

O SIA/SUS é um sistema de informação ambulatorial SUS que tem com função primordial o gerenciamento dos atendimentos ambulatoriais, por meio da captação, controle e o pagamento do atendimento prestado ao cidadão pelas unidades ambulatoriais credenciadas. Foi implantado nacionalmente na década de 1990, visando ao registro dos atendimentos realizados no âmbito ambulatorial, por meio do Boletim de Produção Ambulatorial (BPA) e tem como objetivo primordial ajudar os gestores estaduais e municipais no monitoramento dos processos de planejamento, programação, regulação, avaliação e controle dos serviços de saúde, na área ambulatorial. O SIA necessita de quatro entradas básicas para o processamento e geração de informação:

- Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP)
- Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (SCNES)
- Ficha de Programação Orçamentária Magnética (FPO-Mag)
- BPA-Mag e APAC-Mag (aplicativos de captação do atendimento ambulatorial)

Para levantamento de dados sobre recursos utilizados no tratamento de uma determinada doença, o SIGTAP fornece informações referentes aos procedimentos, alguns medicamentos e OPM (órtese, prótese e materiais) do SUS e permite o acompanhamento sistemático, inclusive com série histórica, das alterações realizadas a cada competência detalhando os atributos de cada procedimento. É de domínio público e pode ser utilizado em tempo real.

O Banco de Preços em Saúde (BPS) é um sistema informatizado que registra, armazena e disponibiliza por meio da internet os preços de medicamentos e produtos para a saúde que são adquiridos por instituições públicas e privadas cadastradas no sistema. Os preços são inseridos pelas próprias instituições e representam os valores pagos no momento da compra daqueles bens. Além de tornar públicas as informações sobre os preços, o sistema proporciona a visualização de relatórios gerenciais, com o intuito de auxiliar as instituições na gestão de seus recursos financeiros.

2.9.4.2 Bancos de dados hospitalares

Muitas vezes o interesse sobre o custo de determinada doença ou procedimento é apenas de uma unidade de saúde ou município em estudo. Nesse caso, o levantamento de dados sobre utilização de recursos pode ser feito a partir dos bancos de dados hospitalares. Os sistemas de apropriação de custos hospitalares com frequência não possuem capacidade de detalhamento das diferentes atividades e processos.

Para o setor hospitalar, toda a avaliação nos custos de transporte deve fazer distinção entre o transporte primário (casa/hospital) e secundário (entre instituições) e explicitar como as instituições são financiadas. Um estudo de custos do transporte necessitará também considerar o tipo de atividade do hospital (de acidente e emergência ou de internação geral, por exemplo).

2.9.4.3 Documentos médicos

A busca retrospectiva de dados em prontuários médicos pode ser feita, embora a falta de registro e a baixa qualidade dos dados limitem a precisão dos resultados. O uso de questionários para médicos, pacientes e parentes sobre a utilização de recursos durante o período de uma doença pode ser uma alternativa à falta de dados.

2.9.4.4 Literatura científica

O uso de informações obtidas da literatura científica pode ser uma alternativa, embora deva haver uma contextualização dos dados (país, sistema de saúde, período de tempo e moeda). Recentemente, os estudos clínicos realizados sobre uma nova tecnologia abordam a questão econômica concomitantemente, levantando os recursos de saúde utilizados durante aquele tratamento. Embora dentro de condições ideais, por vezes longe da realidade, podem ser utilizados como padrão de tratamento e adaptações locais podem ser feitas.

2.9.4.5 Painel de especialistas

Na ausência completa de dados ou evidência insuficiente, a realização de um painel de discussão entre especialistas pode levantar um padrão de tratamento de determinada doença e a possível e mais frequente utilização de recursos de saúde. É um método barato e rápido, quando comparado com a realização de estudos de coleta de dados primários.

Apresenta limitações, tais como: variações do padrão de tratamento entre regiões, especialistas *versus* generalistas e diferentes níveis de atendimento das unidades de saúde (por exemplo: tratamento da hipertensão não complicada em postos de saúde *versus* tratamento de hipertensos com insuficiência cardíaca ou acidente vascular cerebral) e os resultados podem não representar um consenso, sendo difícil de serem validados.

2.9.4.5.1 Recomendação sobre custeio de recursos

A estimativa dos custos implica três etapas: (1) a identificação dos custos relevantes à avaliação; (2) a mensuração dos recursos usados; e (3) valoração dos recursos. Quando a perspectiva de análise for do SUS, devem ser incluídos todos os custos diretamente envolvidos no cuidado prestado pelo sistema de saúde. A utilização de recursos em cada estado de saúde deve ser representada em uma função de produção que mostre os custos gerados pela utilização de recursos nas estratégias analisadas. Todos os custos correntes e futuros de cada intervenção, apropriados para o universo temporal escolhido, devem ser incluídos nas análises realizadas. Sob a perspectiva do SUS, a análise pode ser feita considerando o SUS como um comprador de serviços de saúde ou, alternativamente, como uma ou mais unidades prestadoras de serviços de

saúde. Deve estar bem delimitado quando usar a perspectiva do SUS ou da unidade prestadora de serviço (no caso de estudos com foco no hospital realizados pelos NATS (Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde)). Quando a perspectiva adotada for a primeira, os valores de reembolso pagos pelo SUS para os diferentes itens devem ser utilizados como medida de valoração dos custos. No segundo caso, os itens de custos envolvidos devem ser identificados e valorados, e a metodologia deve ser detalhada no relatório da avaliação.

2.10 Modelagem

Modelos são representações da realidade, e, no contexto de análise econômica, servem ao propósito de informar sobre decisões em saúde e alocação de recursos. Os modelos são ferramentas analíticas onde, após ser criado o cenário da doença em avaliação, é possível comparar diferentes estratégias em saúde, de forma a definir seus resultados e custos. Quando não há a disponibilidade de uma análise econômica aninhada a um ensaio clínico, a modelagem é a abordagem a ser utilizada para fornecer respostas para tomadores de decisão na área da saúde.

As recomendações sobre modelagem propostas aqui seguem usualmente o que foi proposto em recente série de publicações conjuntas de duas entidades da área de estudos econômicos em saúde^{49;55}, com adaptações ao SUS e à realidade brasileira, quando necessário. Importante ressaltar que estas orientações, em geral, não são um guia detalhado de como construir um modelo, que deve ser buscado em livros-texto específicos. As orientações propostas abaixo são apenas um resumo das publicações supracitadas, das quais se sugere leitura completa para aprofundamento.

2.10.1 Idealização e concepção do problema

Antes de iniciar a concepção do modelo, é necessário compreender o problema, ou seja, transformar o conhecimento sobre o processo de saúde em questão em uma representação prática do problema, que possa ser representada através de um modelo. A representação conceitual do problema irá usualmente direcionar qual o tipo de modelagem requerida.

O primeiro passo na compreensão do problema é a definição de sua natureza, uma vez que um modelo pode ter várias finalidades:

- Guiar a prática clínica – o que ocorre quando é feita apenas a simulação clínica, sem preocupação com parâmetros de custos;
- Informar uma decisão sobre alocação de recursos ou prática de saúde pública – que é o nicho mais comum de utilização de modelos na área da economia da saúde;
- Otimizar a utilização de recursos escassos – como no caso de definição de estratégias de alocação de órgãos para transplante.

Definido isto, os pesquisadores envolvidos na criação do modelo deveriam receber as opiniões de *experts* da área do problema clínico e de tomadores de decisão, para assegurar que o modelo represente adequadamente o processo clínico e ao mesmo tempo contemple o problema decisório. Neste momento, também é interessante uma busca bibliográfica por modelos que tenham endereçado questões semelhantes, pois podem suscitar reflexões importantes na construção do modelo.

Após esta fase inicial, uma declaração clara de qual é o problema de decisão, o objetivo do modelo e o seu escopo deve ser realizada. Isto deve englobar o espectro da doença, perspectiva da análise, população alvo, intervenções consideradas, desfechos e horizonte temporal. Nesta fase inicial, não se recomenda realizar qualquer restrição na modelagem de acordo com o que se antecipa de disponibilidade de dados para povoar o modelo posteriormente.

Para modelos a serem submetidos ao SUS, a perspectiva deste deve ser adotada; outras perspectivas, como a da sociedade como um todo (recomendada por alguns órgãos internacionais da área de farmacoeconomia) podem ser também mostradas como análises secundárias. Na perspectiva do SUS, custos indiretos, como o tempo de cuidadores ou dos próprios pacientes, assim como custos pagos pelos pacientes (transporte, por exemplo), não são incluídos. Da mesma forma, alguns custos da esfera médica, como medicamentos, podem eventualmente não serem incluídos, caso os mesmos não sejam reembolsados pelo SUS.

Na definição da população alvo, deve haver descrição da área geográfica, características clínico-demográficas, incluindo comorbidades e estágio da doença. Eventualmente, se o modelo avaliar uma intervenção que pode ter efeito muito diferente em subgrupos (ex: pacientes acima ou abaixo de 65 anos, pacientes com ou sem diabetes), o mesmo pode ser construído de forma a produzir resultados separados para estes subgrupos.

No tocante aos desfechos escolhidos, a preferência é por anos de vida, mais especificamente os com ajuste para qualidade (QALY). Em algumas situações, podem ser aceitos modelos com desfechos intermediários, mas clinicamente relevantes, como por exemplo: redução de infartos do miocárdio. Porém, o mais desejável é que o modelo realize predição do impacto de tais desfechos em sobrevida e utilize a mesma como principal resultado clínico. Desfechos substitutos, como, por exemplo, redução de colesterol, devem ser evitados.

Na definição das estratégias em comparação, o tratamento padrão contemporâneo para a condição clínica deve ser sempre contemplado. Um modelo comparando a nova tecnologia A com a nova tecnologia B, sem representar o cuidado usual no modelo, não permite quantificar o impacto da decisão de substituir a tecnologia existente por nenhuma das novas opções.

Na escolha do horizonte temporal, a orientação geral é que o mesmo seja longo o suficiente para capturar todos os possíveis custos e benefícios das intervenções. Como boa parte das intervenções possui ao menos efeitos indiretos por um tempo muito longo (por exemplo: evitar um acidente vascular cerebral hoje altera a sobrevivência do paciente), é interessante que um horizonte pelo tempo de vida (*lifetime horizon*) seja utilizado. Uma possível fragilidade deste tipo de abordagem é que, para projeções de longo tempo, para as quais usualmente não se possui dados clínicos mensurados diretamente, as estimativas podem ser imprecisas. Por outro lado, como existe a recomendação de sempre incorporar uma taxa de desconto nos modelos, a qual diminui a valoração de custos e benefícios no longo prazo, este problema acaba sendo minimizado.

Ainda durante a fase de conceituação do problema, é importante listar as decisões acerca de pressupostos com impacto na concepção estrutural do modelo. Na maioria das situações clínicas, várias estruturas diferentes podem ser adotadas na criação de um modelo, e as decisões que apontaram para a escolha de uma determinada estrutura usualmente são arbitrárias. Neste tipo de situação, existe, portanto, um grau de incerteza – chamado de incerteza estrutural. Esta deve ser avaliada em análise de sensibilidade (conforme detalhado na seção 4.13), e é justamente nesta fase inicial do processo que já devem ficar registrados quais são as outras opções estruturais, as quais podem ser testadas em análises de sensibilidade.

2.10.2 Idealização e concepção do modelo

Após as definições teóricas listadas na seção anterior, inicia-se o processo de criação do modelo, onde é necessário assegurar que todos os pressupostos definidos acima sejam de fato incorporados na estrutura do modelo. O primeiro passo na concepção do modelo é definir o seu tipo, sendo os mais comuns: árvores de decisão, modelos de estados transicionais (também chamados de modelos de Markov), simulações de eventos discretos (SED) e modelos de transmissão dinâmica. As árvores de decisão têm seu uso limitado, sendo adequadas apenas para situações com horizonte temporal bastante curto, especialmente nas doenças agudas, em que não costuma haver repetição de eventos. Os modelos de Markov (que são os mais comumente vistos na literatura), por outro lado, são interessantes para horizontes de tempo maiores e quando as probabilidades no modelo variam ao longo do tempo. A SED é útil quando se deseja representar sujeitos de forma individual, especialmente quando existe interação entre eles e/ou quando há escassez de recursos (como em situações de transplante de órgãos). Finalmente, modelos de transmissão dinâmica (ou simplesmente modelos dinâmicos) são úteis quando interações entre grupos têm impacto nos resultados, como no caso de vacinações. Nas próximas seções, são dados mais detalhes sobre cada tipo de modelo e recomendações quando estes são utilizados. Para a escolha do tipo de modelo, a equipe envolvida em sua concepção deve responder as cinco perguntas debatidas abaixo.

1) O modelo funcionará adequadamente com grupos de indivíduos ou é necessário representá-los individualmente?

As árvores de decisão, modelos de Markov convencionais e alguns modelos de transmissão dinâmica não representam sujeitos de forma individual, e sim os tratam como uma fração de uma coorte homogênea. Por outro lado, modelos de Markov com microssimulação, SED, modelos baseados em agentes e boa parte dos modelos dinâmicos representam cada paciente individualmente. A abordagem individual permite maior riqueza de detalhes no modelo, especialmente no tocante a características clínicas e a eventos sofridos interferirem na probabilidade de novos eventos. Por outro lado, modelos que lidam com grupos são mais facilmente programáveis, e o tempo computacional para as análises é substancialmente menor. O efeito de eventos prévios pode ser modelado com Markov convencional, por meio do incremento de número de estados. Se cada novo infarto aumentar a chance de mortalidade, por exemplo, o modelo poderia ter os estados “pacientes após um infarto”, “pacientes após dois infartos”, e assim por diante. Porém, algumas situações fazem com que o número de tais estados de saúde se torne exponencialmente grande, o que pode ser prejudicial ao modelo, sugerindo utilização de abordagens individuais (SED ou Markov com microssimulação).

2) Caso represente indivíduos, há necessidade de contemplar interações entre os indivíduos, ou entre estes e componentes do modelo (como no caso de restrições na disponibilidade de recursos)?

Quando a intervenção modelada tem efeito na transmissão de doenças, como em algumas situações de doenças infecciosas, o modelo deveria permitir interação entre os indivíduos, com a escolha recaindo em modelos dinâmicos ou SED. O mesmo se aplica a modelos em cenários com recursos limitados, como no caso de transplantes ou alguma outra situação com oferta limitada (por exemplo, alguma cirurgia que notadamente tem longo tempo de espera no sistema).

3) Qual o horizonte temporal apropriado?

Caso o horizonte não seja muito curto, as árvores de decisão simples não são recomendadas. Nas demais situações, outros tipos de modelo (mais comumente Markov ou SED) devem ser utilizados.

4) Eventos podem acontecer mais de uma vez?

As árvores de decisão simples só têm utilidade na modelagem de eventos que ocorrem apenas uma vez. Nas demais situações, outros tipos de modelos devem ser buscados.

5) O tempo deve ser representado de forma contínua ou discreta?

O modelo de Markov trata o tempo de forma discreta, isto é, há intervalos fixos de tempo, onde eventos só podem ocorrer uma vez durante cada intervalo. Caso os eventos sejam frequentes, o modelo de Markov pode ter sua duração de ciclo diminuída. Modelos como SED, por outro lado, tratam o tempo de forma contínua, de forma que eventos podem acontecer em qualquer instante de tempo, com período de eventual recorrência de eventos também bastante flexível. Caso isto seja desejável no modelo, este tipo de abordagem deve ser escolhido.

Não existe apenas uma possibilidade de modelo para cada situação. Quando é possível utilizar uma árvore de decisão simples, esta escolha é bastante atrativa pela simplicidade do método, mas certamente outros modelos poderiam ser utilizados. As principais situações que apontam para a utilização específica de um modelo são:

- Em cenários de doenças infecciosas onde seja importante representar a interação entre os sujeitos e o seu efeito em transmissão e imunidade (quando se deve lançar mão de modelos dinâmicos);
- Em situações de recursos com disponibilidade limitada, onde a SED é o método de escolha.

Nas demais doenças crônicas, usualmente é possível utilizar Markov tradicional (isto é, com avaliação de coortes), Markov com microsimulação ou SED. O principal atrativo do Markov tradicional é a sua ampla difusão (e consequente aceitabilidade pelo público leitor), simplicidade de montagem do modelo e facilidade para realizar análises de sensibilidade. Caso o número de estados se torne muito grande para acomodar todas as combinações de características clínicas desejadas, pode-se lançar mão de uma microsimulação. A SED pode em geral ser usada em situações onde ambos os tipos de Markov (coortes e microsimulação) são opções válidas; porém, tendo em vista a maior necessidade de parâmetros a serem estimados, maior dificuldade computacional e menor familiaridade do público leitor, ela deve ser utilizada quando seu maior refinamento metodológico realmente se traduzir em ganhos na acurácia do modelo.

2.10.3 Modelos de Markov

Os elementos de um modelo de Markov são estados de saúde (e definição de fração de início em cada estado), transições (e suas probabilidades), duração de ciclo, valores associados a cada estado (*state rewards*, que correspondem aos custos e desfechos em saúde – por exemplo, anos de vida – acumulados durante a permanência em determinado estado de saúde), testes lógicos realizados no início de cada ciclo para determinar transições e condição de término.

Os estados de saúde representam as possíveis situações que os pacientes se encontram (por exemplo: sem câncer, câncer estágio I, II e assim por diante), os quais

deveriam ser exaustivos (ou seja, representar todas as possibilidades clínicas para um paciente) e mutuamente exclusivos (isto é, os pacientes só podem estar em um estado a cada momento do tempo).

Conforme comentado anteriormente, existem duas maneiras de construir um modelo de Markov: por simulação de coortes ou por microssimulação. O primeiro é mais simples e mais conhecido pelo público leitor, porém, apresenta ausência de memória (*memoryless*), isto é, eventos prévios não afetam eventos futuros (exceto se criado um estado específico que represente esta característica). A microssimulação é mais poderosa em termos de modelagem, mas sua construção é mais complexa, usualmente sendo necessário simular mais de meio milhão de indivíduos para que se consiga estabilidade nas estimativas. Quando é necessário rodar uma análise de sensibilidade probabilística (detalhada na seção 4.13), é necessário então cruzar estes milhares (ou milhões) de indivíduos simulados com milhares de conjuntos de parâmetros, o que pode necessitar de vários dias de rodagem de simulação mesmo em computadores modernos. Portanto, a microssimulação deve ser utilizada somente quando realmente necessária, isto é, quando criar diferentes estados para representar toda a heterogeneidade clínica torna o modelo de coortes difícil de gerenciar em decorrência da proliferação de estados. O Quadro 4, abaixo, traça comparação entre a simulação de coortes e a microssimulação.

Quadro 4 – Comparação de aspectos entre modelagem de coortes e de microssimulação

Característica	Modelagem de coortes	Microssimulação
Facilidade de desenvolvimento do modelo	Alta (se o número de estados é pequeno)	Baixa
Facilidade de depuração (debugging) do modelo	Alta (se o número de estados é pequeno)	Baixa
Facilidade de comunicação para o leitor leigo	Alta	Baixa
Ausência de memória	Sim	Não
Facilidade de modelar vários subgrupos	Baixa	Alta
Risco de grande número de estados	Sim	Não
Distribuição dos resultados (ao invés de apenas médias)	Possível, mas tecnicamente difícil	Sim
Rastreamento e relato de histórico de pacientes individuais	Não	Sim
Disponibilidade de software específico	Sim	Sim (sendo necessário conhecimento mais avançado)

Fonte: (ROBERTS, M. et al., 2012, adaptado).

A seguir, são listadas as recomendações de melhores práticas acerca da utilização de modelos de Markov⁵⁵:

- A escolha de um modelo de Markov é adequada quando o problema puder ser representado em termos de estados de saúde, interações entre indivíduos não forem relevantes, e a população de interesse seja uma coorte fechada;
- Caso o problema possa ser representado por um número gerenciável de estados de saúde que incorporem todas as características relevantes ao problema de decisão, a preferência se dá pela simulação de coorte, tendo em vista sua transparência, eficiência e facilidade de depuração (*debugging*) e de realização de análises de sensibilidade. Caso o número de estados necessários seja muito grande, deve-se preferir a microssimulação;
- A coorte que inicia o modelo deve ser claramente definida em termos de características clínicas e demográficas que afetem probabilidades de transição e *state rewards* (valores de efetividade e custos);
- A especificação dos estados e das suas transições deveria refletir o conhecimento teórico acerca da doença que está sendo modelada;
- Caso existam eventos imediatos ou de curto prazo a serem considerados no modelo, eles podem ser representados antes do nodo de Markov, isto é, em uma árvore de decisão que precede o Markov;
- Os benefícios, malefícios e custos das intervenções deveriam ser adequadamente capturados nos diferentes estados;
- A duração do ciclo deveria ser curta o suficiente para representar a frequência de eventos clínicos, isto é, do ponto de vista clínico, não deveria ser possível sofrer mais do que um evento a cada ciclo. Especialmente em casos de curta expectativa de vida (câncer metastático, por exemplo), o tamanho do ciclo deveria ser curto (semanas ou meses);
- As probabilidades de transição devem ser derivadas das fontes de dados mais representativas para o problema de decisão. As probabilidades de transição relacionadas à história natural da doença deveriam ser idealmente derivadas de estudos epidemiológicos conduzidos nacionalmente. Na ausência destes, dados de estudos internacionais precisam ser utilizados; porém, possíveis diferenças destes para a realidade brasileira devem ser avaliadas em análise de sensibilidade. Outra opção é recuperar os dados de braço controle de ensaio clínico, apesar de a população neste tipo de estudo ser muito mais selecionada que a população alvo do modelo. Quando existirem várias fontes de informação para probabilidades, as mesmas devem ser agregadas por meio de metanálise de braço único (*single groups meta-analysis*). Uma descrição detalhada da busca das estimativas de todos os parâmetros do modelo, fontes efetivamente utilizadas e o racional para a amplitude avaliada na análise de sensibilidade devem ser fornecidos na descrição metodológica do estudo, usualmente em um apêndice;
- Geralmente, os dados necessários para estimativas de parâmetros não são derivados diretamente da literatura, isto é, os dados disponíveis não estão no

mesmo formato que o necessário (por exemplo: estudos reportam probabilidade de morte por câncer em cinco anos, quando o modelo requer a probabilidade em um ano). Nestas situações, todos os métodos e pressupostos usados para derivar estimativas de parâmetros da literatura devem ser reportados;

- Os dados sobre efeito das intervenções usualmente são provenientes de ensaios clínicos randomizados ou de metanálises dos mesmos, quando houver mais de um estudo. Para intervenções onde se espera menor aderência dos pacientes do que o observado em ensaios clínicos, um ajuste dos dados para levar em consideração esta possível menor aderência no cenário clínico habitual pode ser feito. Também é possível que – especialmente na ausência de ensaios clínicos – sejam utilizados dados de estudos observacionais para estimativa de efetividade; porém, ajustes para confundimento (por técnicas de regressão ou escores de propensão – *propensity scores*) necessitam ser feitos. Quando o horizonte temporal do modelo é muito maior do que o seguimento do ensaio clínico e o principal parâmetro utilizado é a redução de mortalidade geral, a estimativa do ensaio clínico pode requerer ajuste. Isto porque a mortalidade por outras causas que não a doença modelada aumenta com a idade, e, consequentemente, o benefício da intervenção provavelmente diminui ao longo do tempo nesse parâmetro;
- Deve ser utilizada correção de meio de ciclo, uma vez que a sua não utilização presume que as transições se dão todas ao final do ciclo, o que não é a verdade na maioria das situações clínicas;
- Em modelos onde se utiliza microssimulação, o número de indivíduos simulados deve ser grande o suficiente para produzir estimativas estáveis;
- Para a apresentação do modelo, é interessante que seja utilizado um diagrama de bolhas (*bubble diagram*) e/ou uma árvore de Markov;
- Para a apresentação do modelo, é interessante que desfechos intermediários também sejam apresentados. Isto é especialmente factível em modelos de microssimulação, onde se pode apresentar, além dos anos de vida ganhos, a proporção de pacientes que sofreu um infarto do miocárdio ou um acidente vascular cerebral, em um modelo de prevenção cardiovascular, por exemplo.

2.10.4 Simulação de eventos discretos

A simulação de eventos discretos é uma técnica oriunda da engenharia, que tem ganhado mais atenção na área da saúde nas últimas décadas. Essa técnica de modelagem representa um ambiente ou um sistema, que pode ser um local específico (um departamento de emergência, por exemplo), ou, mais usualmente, uma doença particular em uma população definida (por exemplo: pessoas com diabetes no Brasil). Os principais elementos em uma SED são entidades, atributos, eventos, recursos, filas e tempo.

As entidades são objetos no sistema (usualmente parte da população alvo, mas pode haver outros tipos de entidades, como cuidadores ou até órgãos para doação) que

possuem atributos, sofrem eventos, consomem recursos e entram em filas, durante determinado período de tempo. Atributos são características específicas de cada entidade que as permite carregar informações (idade, sexo, raça, entre outros). Tais características podem influenciar a maneira que as entidades respondem a certas circunstâncias (por exemplo: o fato de homens abaixo de 45 anos terem mais chance de sofrer um infarto do miocárdio, se comparados com mulheres na mesma faixa etária). Os atributos de cada entidade podem variar ao longo do tempo. A definição genérica de eventos é de qualquer coisa que possa acontecer com as entidades. Um recurso é um objeto que presta algum tipo de serviço para uma entidade. Estes recursos podem ter uma disponibilidade finita (por exemplo: salas cirúrgicas em um hospital). Caso um recurso não esteja disponível quando uma entidade o necessita, a entidade irá esperar, o que criará uma fila (a qual pode funcionar por ordem de chegada, ou por algum outro critério, como avaliação de gravidade para prioridade em transplante). Finalmente, outro conceito importante na SED é a interação, que pode ocorrer quando entidades competem por recursos finitos.

Uma das principais diferenças da SED para os modelos de Markov é o tratamento do tempo, o qual é contínuo na SED, ao invés de ciclos. Deste modo, eventos podem ocorrer em qualquer momento. Este tipo de modelo é especialmente útil quando os pacientes estão sujeitos a múltiplos riscos competitivos, e, portanto, podem sofrer múltiplos eventos em variados momentos no tempo. A seguir, são listadas as principais recomendações de melhores práticas acerca da utilização de SED⁵²:

- Modelos com SED devem ser utilizados sempre que o problema clínico envolver recursos limitados. SED também pode ser usada em cenários de recursos não limitados, especialmente quando: existir alguma interação entre indivíduos; o tempo for mais bem tratado de forma estocástica (e não em intervalos fixos); as rotas dos indivíduos no modelo forem influenciadas por múltiplas características; ou o rastreamento do percurso do indivíduo no modelo for desejável. Importante lembrar que estas últimas duas situações são razoavelmente bem atendidas por modelos de Markov com microssimulação;
- Os modelos feitos por SED necessitam de uma quantidade muito grande de parâmetros, os quais às vezes não são disponíveis na literatura. Caso seja necessário utilizar opinião de especialista para estimar tais parâmetros, a incerteza ao redor dos mesmos deve ser avaliada profundamente em análises de sensibilidade. Outro método que pode ser utilizado para estimativa de parâmetros faltantes é a calibração;
- Existem programas específicos para realização de SED, a qual também pode ser feita em programas genéricos, por meio de linguagem de programação. Os primeiros permitem maior eficiência na modelagem, têm uma interface mais específica para esta finalidade e resultam em maior transparência. Já os programas genéricos permitem maior flexibilidade e velocidade de simulação. A escolha entre o tipo de programa deve levar em conta quais destas vantagens são mais interessantes para a situação. Caso seja utilizado *software* específico,

é interessante avaliar a representação animada do modelo, o que facilita sua compreensão e pode revelar alguma anomalia de modelagem;

- Assim como na microssimulação em modelos de Markov, a equipe envolvida no modelo deve rodar simulações até o modelo fornecer resultados estáveis. Isto deve ser feito utilizando *seeds** numéricos aleatórios diferentes em várias rodagens da simulação, para definir o número de entidades necessárias para que se atinjam pequenas diferenças nos resultados destas simulações.

2.10.5 Modelos de transmissão dinâmica

Em algumas situações clínicas na área de doenças infecciosas, o efeito dos indivíduos nos sujeitos ao seu redor e no próprio ambiente precisa ser incorporado no modelo. O exemplo clássico é a vacinação: se são atingidos altos níveis de cobertura, é possível que mesmo indivíduos não vacinados reduzam sua probabilidade de aquisição da doença, a qual passa a ser transmitida em baixos níveis na população. Para este tipo de contexto, os modelos mais indicados são os de transmissão dinâmica, ou simplesmente chamados de modelos dinâmicos. Estes modelos podem ser determinísticos ou estocásticos, individuais ou baseados em coortes. Apesar da sua acurácia, eles ainda não são amplamente utilizados no Brasil, mesmo em situações necessárias. Em uma revisão de estudos de vacinação, foi visto que apenas 11% de 208 estudos tinham utilizado esta metodologia para modelagem⁵⁶.

A característica que distingue os modelos dinâmicos dos demais é a capacidade de reproduzir os efeitos diretos e indiretos que podem surgir de um programa de controle de doenças transmissíveis. Uma característica importante levada em consideração neste método é a imunidade natural, principal razão para diminuição de indivíduos susceptíveis, que por sua vez diminui a transmissão de infecções. Nos modelos dinâmicos, os indivíduos que se recuperam de infecções podem permanecer por um período (ou permanentemente) em um estado imune, durante o qual eles perdem a susceptibilidade à infecção.

Nem todas as situações clínicas de doenças infecciosas necessitam de modelos dinâmicos – um modelo de tratamento de hepatite C crônica, por exemplo, raramente necessitará deste tipo de abordagem. Mesmo alguns modelos de vacinas não irão precisar de modelos dinâmicos. Caso se espere um efeito que se dê em quase sua totalidade de forma direta, como vacinação em massa de idosos contra influenza, este método não é indispensável. A necessidade de modelos dinâmicos se dá basicamente em dois contextos: quando uma intervenção afeta a ecologia do patógeno, por exemplo, gerando pressão seletiva que resulta em alteração das cepas mais prevalentes; ou quando a estratégia avaliada afeta a transmissão de doença.

*Seed ou semente, é conjunto inicial de valores numéricos utilizados para alimentar as funções e algoritmos de programas de computadores geradores de números aleatórios (ou, mais precisamente, pseudo-aleatórios). Como as funções e os algoritmos geradores de números aleatórios são os mesmos, a variação da sequência inicial que alimenta o programa (a semente) possibilita a obtenção de números aleatórios diferentes a cada execução do programa.

É importante ressaltar que um modelo estático usado inadvertidamente tende a subestimar a efetividade da intervenção (ao não representar seus efeitos indiretos); deste modo, caso um modelo estático tenha encontrado resultados favoráveis do ponto de vista econômico, é muito provável que modelos dinâmicos comprovem e até aumentem a magnitude destes achados.

Apesar de, na maioria das situações, os modelos dinâmicos mostrarem efeitos positivos da interação entre indivíduos, por aquisição da imunidade, estes efeitos eventualmente podem ser deletérios. Ao reduzir o risco de infecções na população, aquelas que ocorrem tendem a se dar em idades mais avançadas, nas quais o risco de complicações e mortalidade são maiores (como a varicela, por exemplo). Outra situação problemática de infecção com idade mais avançada são as que ocorrem durante a gestação, o que pode ter consequências devastadoras. A seguir, são listadas as recomendações de melhores práticas acerca da utilização de modelos dinâmicos para estudos de avaliação econômica⁵³:

- Um modelo dinâmico é necessário quando uma intervenção na área de doenças infecciosas: a) tem impacto na transmissão de doença na população alvo ou b) altera a distribuição de frequências de cepas infecciosas (por exemplo: genótipos ou sorotipos). Alguns exemplos de alteração na transmissão são: vacinação em grande parcela da população (onde é diminuída a proporção de indivíduos susceptíveis), fechamento de escolas durante uma pandemia (o que diminui a taxa de contágio entre indivíduos), antivirais (que diminuem o período de infecciosidade), e antirretrovirais (que diminuem a chance de transmissão por ato);
- Existem duas formas principais de modelos dinâmicos: os baseados em agentes, que modelam indivíduos, e os modelos determinísticos compartimentais, os quais são úteis para modelar o comportamento usual de epidemias em populações grandes. Deste modo, a decisão do modelo apropriado baseia-se na complexidade da interação entre sujeitos, no tamanho da população alvo e no papel de efeitos do acaso. Os modelos determinísticos (que modelam populações) são interessantes quando todos os subgrupos da população alvo são grandes, e, nestes casos, eles aproximam o comportamento médio do sistema. Já os modelos individuais são úteis quando o risco modelado depende de eventos prévios inerentes a cada indivíduo. Desta forma, eles refletem mais fielmente a heterogeneidade populacional e têm a flexibilidade de modelar intervenções complexas. Sua maior desvantagem é a menor velocidade de rodagem e dificuldade na parametrização;
- Em modelos dinâmicos, a utilização de horizontes temporais muito longos é mais complexa que em outros modelos, já que a interação entre indivíduos da população é importante e nascimentos, mortes e migrações interferem no modelo. Além disto, nos programas de vacinação, os efeitos usualmente são colhidos bastante tempo após a intervenção, de forma que a taxa de desconto

tem impacto maior do que em outros modelos de caráter menos preventivo. Portanto, a condução de análise de sensibilidade no horizonte temporal e a taxa de desconto devem sempre ser realizadas;

- Assim como nos demais modelos detalhados nas seções anteriores, é interessante conduzir análises de sensibilidade tanto na estrutura do modelo quanto nos principais parâmetros;
- A efetividade das intervenções, quando estimada por meio de ensaios clínicos de randomização individual, possivelmente será subestimada, tendo em vista que efeitos indiretos não são capturados adequadamente neste tipo de estudo. Por outro lado, os dados de vigilância epidemiológica, apesar de capturarem tal efeito, sofrem as mesmas limitações metodológicas que outros estudos observacionais;
- Diferentemente de outros tipos de modelos, onde a análise de sensibilidade probabilística é altamente recomendada, a situação nos modelos dinâmicos é um pouco diferente. Tal análise não é recomendada de rotina, pois existem usualmente muitos parâmetros correlacionados, o que dificulta uma análise probabilística válida;
- Na apresentação dos resultados neste tipo de modelo, é interessante que seja apresentada a estimativa da mudança na carga (*burden*) de infecção em decorrência da intervenção.

2.10.6 Transparência e validação

A principal função de modelos é fornecer informações para a tomada de decisão. Para tanto, é fundamental que se mostrem confiáveis. Dentre as principais maneiras de aumentar a credibilidade do modelo, deve-se atentar para dois quesitos:

- **Transparência:** diz respeito a descrever claramente a estrutura do modelo, suas equações, valores de parâmetros e pressupostos;
- **Validação:** está relacionada à testagem do modelo, de forma a demonstrar que os resultados projetados estão de acordo com o que é visto na realidade.

As recomendações da ISPOR e MDM são apresentadas abaixo⁵¹. Segundo os autores da publicação, todos os modelos publicados atualmente deveriam seguir as recomendações sobre transparência, não havendo motivos razoáveis para que as recomendações não sejam seguidas. Eles admitem, porém, que nem todos os modelos terão condições de seguirem todas as práticas recomendadas para validação.

2.10.6.1 Transparência

Para que um modelo seja transparente, deve ser apresentada documentação não técnica e técnica. A descrição não técnica deveria ser de leitura acessível para qualquer leitor interessado, incluindo a descrição de:

- Modelo, seu propósito e sua estrutura (preferencialmente através de representação gráfica);
- Tipos de aplicação para as quais o mesmo foi desenhado;
- Fontes de financiamento e seu papel*;
- Estimativas de parâmetros utilizadas;
- Equações empregadas;
- Como as fontes de dados foram identificadas e selecionadas;
- Validação do modelo e sumário de resultados, incluindo resultados intermediários;
- Efeitos da incerteza;
- Principais limitações.

Deste modo, a documentação não técnica deveria prover detalhes suficientes para um entendimento aprofundado do modelo, mas não necessariamente todas as informações que seriam necessárias para replicar o modelo, o que deveria ser descrito na documentação técnica, que deve incluir a estrutura completa do modelo, seus componentes, equações, e código computacional. Porém, tal acesso deve ser dado com a condição de manutenção da propriedade intelectual do modelo, caso os autores imponham esta necessidade. Ou seja, enquanto a documentação não técnica deve ser sempre disponível a qualquer pessoa interessada, a documentação técnica pode, a critério dos autores, ser confidencial.

2.10.6.2 Validação

A validação é um conjunto de métodos que servem para avaliar se o modelo realiza previsões adequadas. Enquanto a transparência serve para entender o que o modelo faz e como isto é feito, a validação é a maneira de verificar se realmente os métodos descritos atingem seu objetivo final. Os quatro tipos mais importantes de validação são descritos abaixo:

- *Validade de face (face validity)* – a validade de face pode ser entendida como o quanto um modelo e seus pressupostos correspondem à evidência e ao conhecimento científico atuais acerca do problema abordado, o que deveria ser julgado por pessoal com experiência no problema. Os aspectos mais importantes para avaliação da validade de face do modelo são sua estrutura, fontes de dados, formulação do problema e resultados clínicos obtidos. A avaliação da validade de face pode ser muito subjetiva. Portanto, recomenda-se que seja feita com outras pessoas do mesmo grupo de pesquisa que não tenham participado da criação do modelo, ou com consultores externos, que tenham um conhecimento aprofundado no problema abordado pelo modelo. A validação deve ser feita de forma cegada em relação aos resultados da avaliação econômica encontrados, para aumentar a imparcialidade da avaliação;

*Sobre a fonte de financiamento, é importante comentar que existem evidências que existe um viés chamado de patrocínio, já tendo sido demonstrado empiricamente sua existência (BAKER, 2003; BELL, 2006; CHAUHAN, 2007).

- Verificação – este tipo de validação, também denominado de validade ou consistência interna (ou ainda validade técnica), examina se os cálculos matemáticos do modelo estão sendo processados corretamente e de forma consistente com as especificações do modelo. Os passos aqui são: verificação das equações de forma individual e verificação de sua correta implementação em termos de código computacional. Para o segundo passo, podem-se realizar: a) algumas comparações com cálculos manuais ou com os feitos em outro *software* e b) análises de sensibilidade com valores extremos, para observar se as predições seguem o esperado.
- Validação cruzada (*cross validation*) – também chamada de consistência externa ou modelagem comparativa, é um método que envolve a avaliação de diferentes modelos direcionados ao mesmo problema, fazendo-se a comparação de seus resultados. Eventualmente, pode-se não localizar modelos avaliando problemas semelhantes, impossibilitando este tipo de validação.
- Validação externa – diz respeito à comparação dos resultados do modelo com dados reais sobre eventos. Ela envolve a simulação de eventos que ocorreram, como em um ensaio clínico, e posterior verificação de o quão bem os resultados correspondem. Além de eventos, este tipo de validação pode ser utilizado para incidência de doença, sua progressão e outros componentes do modelo. Este tipo de procedimento é especialmente válido quando são usadas equações para predição (de eventos ou incidência de doença, por exemplo), onde se pode fazer a validação externa comparando os resultados do modelo com os eventos ou incidência de doença observados em população com características clínicas semelhantes à do modelo. É interessante que este tipo de validação seja feita em diferentes partes do modelo. Por exemplo: um modelo pode superestimar a incidência, subestimar os efeitos do tratamento, e prever a mortalidade de forma adequada (como consequência dos dois erros se anularem), sugerindo falsamente que o modelo como um todo é válido. As etapas da validação externa incluem: identificação das fontes de dados para comparação, rodagem do modelo para produzir os *outputs* para comparação e comparação dos resultados. No contexto brasileiro, onde frequentemente dados sobre incidência e sobrevida de determinadas doenças são frágeis ou ausentes, esse tipo de procedimento pode ser limitado por insuficiência de dados.

2.10.7 Projeção de sobrevida

Um ponto que costuma ser bastante complexo em modelagens de doenças crônicas, seja em modelos de Markov ou em simulação de eventos discretos, é a estimativa da sobrevida do grupo controle (o grupo intervenção pode ter sua sobrevida predita pela utilização de risco relativo aplicado na curva de sobrevida do controle).

No modelo, a sobrevida da coorte é determinada pelas probabilidades de transição entre os estados de saúde e o estado absorvivo, isto é, a morte. Se for levado em

consideração um modelo bastante simples, onde existam apenas dois estados – vivo e morto – a sobrevida seria determinada pela probabilidade de transição entre estes dois estados. Se o modelo estiver tratando de uma população “saudável”, isto é, uma população não diferente da população geral do Brasil, as estimativas podem ser feitas baseadas nas tábuas de vida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de acordo com o sexo e a faixa etária que a população inicia no modelo. Mesmo nesta situação, existe a dificuldade de estimar as probabilidades após os 79 anos de idade, pois tais informações não são fornecidas nas tabelas do IBGE.

Entretanto, na maioria das situações, são modelados pacientes com condições específicas, o que aumenta a dificuldade de estimativa da curva de sobrevida. O cenário ideal é a disponibilidade de um banco de dados com informações de acompanhamento de pacientes com faixa etária semelhante à população alvo do modelo e com a mesma condição de saúde, e onde o seguimento dos pacientes tenha se dado até o óbito dos mesmos. Tais informações, para a maioria das condições clínicas, não são disponíveis no Brasil. Mesmo que se possua um banco de dados com acompanhamento de pacientes com a doença a ser modelada, a maioria possui seguimento curto, não permitindo estimar, apenas baseado nos dados, a sobrevida em longo prazo.

Uma das soluções mais antigas para este problema, proposto por Beck e Pauker (1982), é o método DEALE (*declining exponential approximation of life expectancy*). O autor afirma que a mortalidade na população em geral usualmente segue um declínio exponencial, e que, para estimar a mortalidade em uma doença específica, é necessário apenas adicionar um coeficiente à equação (o qual espelharia o incremento de mortalidade associado à doença em questão), ajustado para sexo, raça e idade. Este método é um tanto simplista – usualmente as doenças não possuem uma taxa de mortalidade paralela à população em geral, usualmente tendo acelerações diferentes na sua taxa ao longo do tempo – e é bastante difícil se ter o coeficiente em questão para a maioria das doenças. A literatura pode apresentar esses valores para populações de outros países, mas é difícil, por enquanto, ter tais valores para populações com doenças específicas no Brasil.

O método mais recomendado para estimativa de sobrevida, quando existir um banco de dados com informações de acompanhamento de pacientes, é utilizar a sobrevida da coorte durante o tempo que esta foi acompanhada, e realizar uma predição de sobrevida para o futuro utilizando alguma distribuição de probabilidade. As mais utilizadas são: exponencial, Weibull, Gompertz e log-normal. A escolha se dá por critérios estatísticos – incluindo inspeção visual das curvas e critério de informação bayesiano e de Akaike (BIC e AIC) – os quais indicam qual dentre estas funções melhor se ajusta aos dados. Para mais detalhes, sugere-se consultar o trabalho de Herrmann <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/36793/000818138.pdf>>.

Como usualmente não existe a publicação de um coeficiente que permita usar o DEALE e, caso não tenha disponibilidade de um banco de dados com informações

que permita realizar as projeções supracitadas, recomenda-se que se utilize dados internacionais, usualmente obtidos em modelos de custo-efetividade publicados na literatura que tenham reportado os parâmetros necessários para estimar sobrevida.

2.10.7.1 Recomendações sobre modelagem

A primeira etapa na construção do modelo é a conceituação do problema de decisão. Neste momento, é importante envolver *experts* no assunto abordado e tomadores de decisão, de forma a garantir que o problema de decisão – ou o objetivo do estudo – será adequadamente representado no modelo e que o mesmo será útil na tomada de decisão. Após esta fase inicial, uma declaração clara de qual é o problema de decisão, o objetivo do modelo e o seu escopo deve ser realizada. Isto deveria englobar o espectro da doença, perspectiva da análise (sendo recomendada a do SUS), população alvo, intervenções consideradas, desfechos (sendo recomendado, sempre que possível, a utilização de QALY) e horizonte temporal.

A segunda etapa é a concepção do modelo, onde é necessário assegurar que todos os pressupostos definidos anteriormente sejam de fato incorporados na estrutura do modelo. O primeiro passo na concepção do modelo é definir o seu tipo, sendo os mais comuns: árvores de decisão, modelos de Markov, simulações de eventos discretos (SED), modelos baseados em agente e de transmissão dinâmica.

As árvores de decisão têm seu uso limitado, sendo adequadas apenas para situações com horizonte temporal bastante curto. Os modelos de transmissão dinâmica são úteis quando interações entre grupos têm impacto nos resultados, como no caso de vacinações. A SED e modelos baseados em agentes são úteis quando se deseja representar sujeitos de forma individual, especialmente quando existe interação entre eles e/ou quando há escassez de recursos (como em situações de transplante de órgãos). Além disto, SED e modelos baseados em agentes são indicados quando se deseja representar o tempo de forma contínua (e não de forma intervalar, em ciclos, como nos modelos de Markov). Quando se deseja representar sujeitos de forma individual para representar diferentes grupos com características de base (sexo e idade, por exemplo) variadas e fazer com que eventos sofridos no decorrer da simulação influenciem eventos futuros, a SED e os modelos baseados em agentes podem também ser usados, assim como os modelos de Markov com microssimulação (os quais são computacionalmente mais simples que a SED).

Em outras situações de doenças crônicas, os modelos de Markov tradicionais (com simulação de coorte) podem ser usados. É importante perceber que, apesar dos modelos de Markov serem os mais comuns no nosso meio, algumas situações indicam a utilização de outras abordagens de modelagem, como simulação de eventos discretos e modelos de transmissão dinâmica. Independentemente do tipo de modelo escolhido, dois preceitos devem ser seguidos: transparência e validação. Esses devem ser descritos e detalhados da melhor forma possível.

2.11 Taxa de desconto

2.11.1 Desconto de resultados em saúde

Para realizar comparação direta entre custos e desfechos em diferentes momentos no período de tempo estudado, é necessário aplicar o chamado “desconto”. Desconto é a técnica que permite essa comparação. É particularmente importante em saúde, onde o custo pode ocorrer imediatamente, enquanto o desfecho ocorre tardiamente, por exemplo: em programas preventivos como vacinação ou para tratamentos de doenças crônicas.

A questão do desconto passa ainda por discussão dentro da economia da saúde. Um dos pontos que mostra as possibilidades de avanço é a variabilidade da taxa ao longo do período considerado, principalmente quando ele é muito longo, numa tendência de declínio, decorrente da redução da preferência temporal pura para horizontes muito distantes no futuro⁵⁷. Este tipo de cálculo ainda não foi incorporado nas avaliações econômicas correntes. Outro ponto ainda não estabelecido na literatura é a taxa de desconto a ser aplicada aos desfechos (nas análises de custo-efetividade e custo-utilidade), que são itens não monetários⁵⁷⁻⁵⁸). A maioria das entidades internacionais, entretanto, recomenda a aplicação da taxa de desconto também nos dados de efetividade, com magnitude idêntica à aplicada nos custos.

A taxa de desconto a ser adotada nas avaliações econômicas em saúde deve refletir uma taxa social de desconto e não taxas de juros de mercado⁵⁹⁻⁶⁰. As taxas de desconto social estão intrinsecamente relacionadas à tomada de decisão pelo setor público. A racionalidade para projetos sociais, geradores de externalidades positivas, exige estabilidade e incentivo para investimentos sociais de resultados de longo prazo, racionalidade esta que difere da regente em mercados financeiros.

A fim de comparar as recomendações para estimativas de custos e taxa de desconto e analisar possíveis variabilidades entre os países, foi realizado um levantamento das diretrizes nacionais reunidas e disponibilizadas pela ISPOR, conjuntamente com revisão da literatura sobre elas⁶¹.

As diretrizes de avaliação econômica apresentam variabilidade no que se referem à perspectiva recomendada, custos a serem incluídos, fontes a serem consultadas para estes e metodologias para suas estimativas, assim como as taxas de desconto a serem aplicadas. A variabilidade das estimativas de custos identificada na literatura repete-se nas diretrizes existentes em mais de 25 países, incluindo o Brasil.

Um estudo estimou a taxa de desconto social para 167 países para o ano de 2006 e para o Brasil entre 2005 e 2050⁶². A taxa de desconto social foi calculada com base

na derivação de Feldstein de metodologia de preferência temporal social⁶³. A taxa de desconto social, d^* , é definida como:

$$d_t = (1 + \pi_t)^{1-\alpha} (1 + \gamma_t)^\sigma (1 + r) - 1$$

α é o peso da população

π é o crescimento populacional

σ é o coeficiente de aversão ao risco

γ é o crescimento de renda *per capita*

r é a taxa de preferência temporal pura

As taxas de desconto social variaram entre os países e no tempo para o Brasil. A média da taxa de desconto social para os 167 países incluídos foi de 6,8%, próximo ao valor máximo estipulado pela OMS⁵⁷. No entanto, houve grandes variações da taxa de país para país**, demonstrando que a aplicação de uma média geral está muito distante de taxas específicas dos países, o que pode trazer grandes distorções aos resultados.

Novamente, as recomendações da OMS objetivam antes uma comparação, sem pretensão de ser uma previsão. A taxa média para o Brasil entre 2005 e 2050 foi de 4,7%, com valor mínimo de 3,6% e máximo de 5,5%. A variação temporal da taxa para o Brasil, por sua vez, está de acordo com um dos desafios metodológicos apontados pela OMS⁵⁷.

Não existe uma concordância geral sobre a taxa de desconto apropriada e, além disso, a preferência no tempo varia entre culturas e sociedades. A escolha da taxa de desconto deve considerar a racionalidade do processo de decisão e do ambiente econômico de cada sociedade.

Para aumentar a comparabilidade dos estudos, sugere-se padronizar as taxas de desconto em 5% ao ano. Recomenda-se usar, na análise de sensibilidade, diferentes taxas de desconto (0% e 10%), para se determinarem que extensão a seleção arbitrária da taxa afetou a conclusão do estudo. Entretanto, tendo em vista as questões acima apontadas (principalmente a referente à penalização de programas de prevenção), recomenda-se fortemente a realização de análises de sensibilidade que incidam sobre o desconto dos benefícios em saúde, nas quais se deve testar taxas inferiores às dos custos, incluindo-se a de 0% (não-desconto).

*A taxa de desconto social cresce conforme há aumento populacional e de renda, assim como para taxas de preferência temporal pura e coeficientes de aversão ao risco maior (preferência pelo presente).

**A taxa de desconto social variou entre -6,8% para a Guiné Equatorial e 18,6% para Armênia, países com menor e maior crescimento de renda per capita na amostra de países selecionados no estudo.

2.11.1.1 Recomendação sobre taxa de desconto

Quando o universo temporal de análise for superior a um ano, tanto custos como resultados em saúde que ocorrem no futuro devem ser descontados ao seu valor no momento presente, usando-se uma taxa de desconto-padrão. Para aumentar a comparabilidade dos estudos, sugere-se padronizar as taxas de desconto de custos e resultados em saúde em 5% ao ano. Recomenda-se usar, na análise de sensibilidade, diferentes taxas de desconto (0% e 10%), para se determinar em que extensão a seleção arbitrária da taxa afetou a conclusão do estudo.

2.12 Resultados

A maioria das avaliações econômicas em saúde contempla tecnologias concorrentes (ou mutuamente excludentes, isto é, somente uma das estratégias pode ser adotada). Importante ressaltar que estratégias excludentes podem incluir eventualmente o mesmo medicamento em ambas as opções. Por exemplo: na situação clínica de pacientes pós-implante de *stent* coronário, a estratégia convencional poderia ser utilização somente de ácido acetilsalicílico (AAS); e a estratégia alternativa, AAS +clopidogrel. A análise de estratégias não excludentes ocorre usualmente quando um estudo se propõe a avaliar diferentes intervenções em situações clínicas distintas. Tendo em vista que este tipo de análise é raro, o foco das recomendações desta seção será em avaliações econômicas de estratégias mutuamente excludentes.

Após o cálculo dos custos e efetividades das estratégias, as mesmas devem ser ordenadas, iniciando-se com a mais barata até a mais cara. Após o ordenamento de acordo com os custos, são calculadas as razões de custo-efetividade incrementais (RCEI), as quais são obtidas através da divisão da diferença de custos das alternativas pela diferença das suas efetividades.

$$\text{Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI)} = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_2}$$

A RCEI expressa um resumo dos resultados de uma avaliação comparativa de diferentes estratégias de cuidados à saúde, sendo o principal resultado de uma análise econômica. Em caso de análises econômicas com múltiplas opções, usualmente as RCEI são calculadas em relação à estratégia com custo imediatamente mais barato, isto é, o procedimento padrão não é realizar cálculo de RCEI de cada estratégia utilizando sempre a estratégia mais barata como base de comparação. Isto se deve ao modo de interpretação das RCEI de acordo com valores de limiar de disposição a pagar, conforme comentado mais abaixo.

O seguinte procedimento deve ser seguido na apresentação dos resultados:

- Elencar os programas do menor custo para o maior;
- Eliminar todas as estratégias que são dominadas por qualquer uma das outras. Uma estratégia é considerada dominada quando tem custos maiores e efetividade igual ou menor do que os de outra, ou custos iguais e efetividade menor*.
- Para as estratégias não dominadas, a interpretação das RCEI é feita, de forma sucessiva, à luz do valor limiar de disposição a pagar (*willingness to pay threshold*). Imagine a situação abaixo (valores hipotéticos):

Tabela 1 – Exemplo para interpretação de RCEI

Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade (anos de vida)	RCEI (R\$ por anos de vida)
Nenhum tratamento	1.000	3	-
AAS	4.500	3,6	5.833
AAS +clopidogrel	9.000	3,9	15.000
AAS + nova medicação	15.000	4,1	30.000

Fonte: elaboração própria.

Caso o valor de disposição a pagar por um ano de vida fosse de R\$20.000 (valor hipotético, apenas para fins de exemplo), o raciocínio seria o seguinte:

- Para implantar a estratégia AAS, em comparação com nenhum tratamento, a RCEI encontra-se abaixo do limiar de disposição a pagar, então, a mesma seria considerada economicamente atrativa;
- Para implementar a estratégia AAS +clopidogrel, a RCEI em relação à estratégia de AAS isolado também se situa abaixo do valor de disposição a pagar, sendo considerada também economicamente atrativa, substituindo o AAS isolado como opção mais interessante do ponto de vista farmacoeconômico;
- Na comparação entre AAS + nova medicação e AAS +clopidogrel, a RCEI entre as tecnologias se situa acima do que foi definido como aceitável em termos de disposição a pagar, sendo então a estratégia AAS + nova medicação rejeitada do ponto de vista econômico. A conclusão do cenário é então que, considerando o limiar de disposição a pagar proposto, a tecnologia mais custo-efetiva é AAS +clopidogrel.

2.12.1 Recomendação sobre apresentação dos resultados de avaliações econômicas

Na avaliação de duas ou mais estratégias mutuamente excludentes, deve-se ordená-las do menor custo para o maior, e após, calcular a razões de custo-efetividade incrementais, sempre comparando cada estratégia com a imediatamente menos custosa. Além da RCEI, também devem ser apresentados de forma individualizada o custo e a efetividade de cada estratégia em avaliação. A interpretação dos resultados deve ser feita à luz de um limiar de disposição a pagar preestabelecido: se determinada estratégia, na comparação com a imediatamente menos custosa, apresenta uma RCEI

*Este tipo é considerado como de dominância forte. Existe também outro tipo, a dominância fraca ou estendida, a qual ocorre quando um programa é mais custoso e menos efetivo do que uma combinação linear de dois programas.

com valor menor do que esse limiar, ela é considerada economicamente atraente (ou custo-efetiva). Entretanto, ainda não existe uma definição sobre o valor de disposição a pagar no cenário brasileiro.

2.13 Análise de sensibilidade

Todas as avaliações econômicas são realizadas em condições de incerteza. O tipo de incerteza mais frequentemente citado é a relacionada aos valores das variáveis utilizadas no modelo (incerteza de parâmetros), os quais usualmente são oriundos de amostras e estão associados a uma margem de erro em relação ao real valor do parâmetro populacional. Existem ainda dois outros tipos de incerteza: a relacionada à estrutura do modelo (isto é, modo de construção da árvore de decisão ou do modelo de Markov, por exemplo) e a relacionada a aspectos metodológicos, que diz respeito a decisões sobre abordagens analíticas utilizadas (por exemplo: incorporação ou não de custos indiretos)⁶⁴. Além destas fontes de incerteza, os modelos econômicos também estão sujeitos à variabilidade de parâmetros (heterogeneidade). Por exemplo: se um modelo econômico é desenhado para avaliar cardiopatas em geral, e existe um parâmetro no modelo que representa a probabilidade anual de morte, este valor reflete uma média entre os vários espectros de gravidade da doença, isto é, o parâmetro possui variação na população alvo.

A análise de sensibilidade serve a dois propósitos: refletir a incerteza associada aos resultados do modelo e auxiliar na definição de qual o valor da coleta de informações adicionais que possam melhor informar a tomada de decisão. Apesar de ser recomendado que análises de sensibilidade sejam sempre conduzidas, é interessante perceber que caso o tomador de decisão tenha que decidir no presente, sem ter a possibilidade de demandar pesquisas futuras ou postergar a decisão, o papel da análise da incerteza é limitado.

Abaixo, são abordados os principais preceitos na análise de sensibilidade mais usual, que é a relacionada a parâmetros. Porém, análises de sensibilidade relacionadas à estrutura do modelo e aos seus pressupostos metodológicos não devem ser esquecidas. A análise de sensibilidade estrutural é feita assumindo-se outras formas de montar o modelo, que tenham sido levantadas na conceitualização do problema e do modelo; já a metodológica é feita assumindo-se pressupostos metodológicos diferentes (por exemplo: mudando-se a perspectiva, horizonte temporal, entre outros).

2.13.1 Análise de sensibilidade relacionada aos parâmetros do modelo

Este tipo de análise de sensibilidade consiste de três estágios: a) identificação dos parâmetros que são objetos de questionamento; b) escolha de uma faixa plausível de variação dos valores de tais parâmetros; c) apresentação dos diferentes resultados decorrentes da variação dos parâmetros selecionados.

Análises de sensibilidade podem ser univariadas ou multivariadas e determinísticas ou probabilísticas. Usualmente, as análises univariadas ou bivariadas são realizadas de forma determinística (isto é, através de delimitação exata de valores mínimos e máximos para parâmetros), e a multivariada, de forma probabilística (através de simulação de Monte Carlo de segunda ordem).

Nas análises univariadas, cada parâmetro é avaliado separadamente na sua faixa de variação, enquanto os outros permanecem constantes. O seu objetivo é verificar a influência do parâmetro analisado na RCEI, a fim de determinar se esta é ou não sensível à mudança paramétrica. Quanto maior o impacto nos resultados, maior deve ser a precaução na interpretação da RCEI do caso base. As análises univariadas devem ser realizadas obrigatoriamente nas estimativas de parâmetros considerados como mais importantes do modelo. Idealmente, deveriam ser realizadas em todas as estimativas de parâmetros do modelo onde houver algum grau de incerteza (o que, em muitos casos, significa realizar análise de todos os parâmetros).

Análises multivariadas modificam dois ou mais parâmetros simultaneamente, com a finalidade de se verificar o impacto deles no resultado do estudo. Usualmente, quanto maior for o número de parâmetros utilizados, mais difícil é a interpretação dos resultados do modelo. Para diminuir este problema, a construção de cenários é um caminho para explorar o impacto da variação nos diferentes estados de saúde. Nessa situação, é interessante apresentar cenários refletindo o melhor e o pior caso.

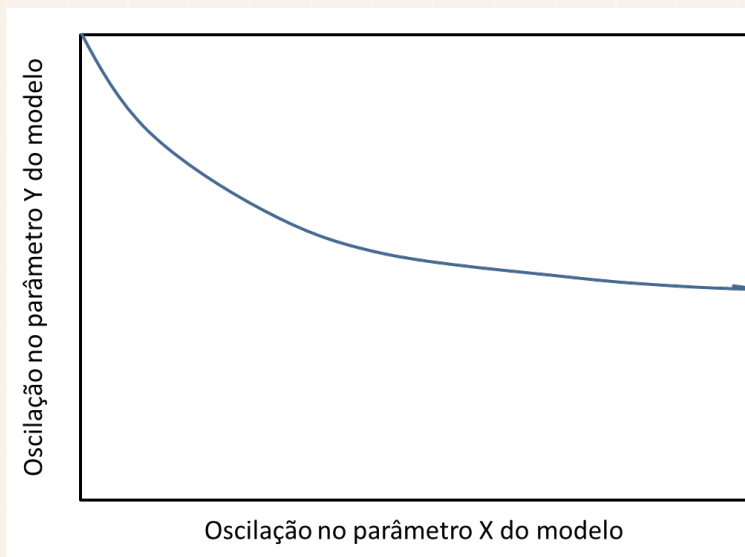
Após a definição dos parâmetros que serão analisados, é necessário definir a faixa de variação que será estudada. Limites plausíveis de variação dos parâmetros deverão ser definidos e justificados. Esses limites deverão refletir a escala total da variabilidade e da incerteza que é relevante e apropriada para cada modelo. Estes limites usualmente são determinados a partir da revisão da literatura; mas, quando esta for escassa, poderá ser feita pela consulta a especialistas ou testando cenários extremos.

Quando os dados provêm de amostras (o que ocorre na maioria dos casos), e esta amostra tiver uma distribuição de valores – usualmente a normal – pode-se usar como variação os limites do intervalo de confiança da estimativa. Outra abordagem seria, caso os dados vierem de um conjunto de estudos, de utilizar o menor e o maior valor encontrados neste conjunto. Finalmente, também é possível realizar variações arbitrárias. Por exemplo: se for necessário utilizar um valor de *stent* em um modelo, e o SUS realizar o pagamento de um valor fixo pelo mesmo, não há uma variação ou incerteza implícita no parâmetro. Porém, pode ser interessante saber o que aconteceria com os resultados caso o valor aumentasse ou decrescesse em 25% ou 50%. Esta análise de sensibilidade poderia ser empregada, porém, é importante notar que ela não está avaliando a incerteza, e sim a sensibilidade dos resultados a uma variação que poderia ocorrer em algum momento no futuro.

Se for necessário utilizar opinião de especialistas, o método para suscitar os valores deveria ser descrito. Apesar da opinião de especialistas ser uma abordagem frágil para estimar o tamanho da incerteza, ela deveria ser utilizada quando não houver dados para tal. A ausência de dados não deve ser motivo para que não se explore a incerteza em torno de uma estimativa de parâmetro. Nestas situações, recomenda-se utilizar opinião de especialistas e de forma conservadora, isto é, utilizando a maior amplitude possível de incerteza.

O relato das análises univariadas pode ser feito de forma textual, descrevendo-se o intervalo da RCEI correspondente à variação do parâmetro, e também de forma gráfica, por meio de diagrama de tornado, onde são apresentadas simultaneamente as análises de sensibilidade de vários parâmetros. Outra maneira interessante de apresentar análises univariadas é a análise de limiar (*threshold analysis*). Nela, a abordagem é inversa: ao invés de se definir a faixa de variação do parâmetro, é calculado qual o valor do parâmetro que seria necessário para que a tecnologia se tornasse custo-efetiva, de acordo com um limiar de disposição a pagar preestabelecido. A análise bivariada (como mostrada no Gráfico 1) é usualmente apresentada em gráficos, onde nos eixos X e Y têm-se a variação dos parâmetros, e uma linha divide o gráfico em duas áreas, cada uma mostrando qual tratamento seria preferido, de acordo com um limiar de disposição a pagar preestabelecido.

Gráfico 1 – Análise de sensibilidade bivariada

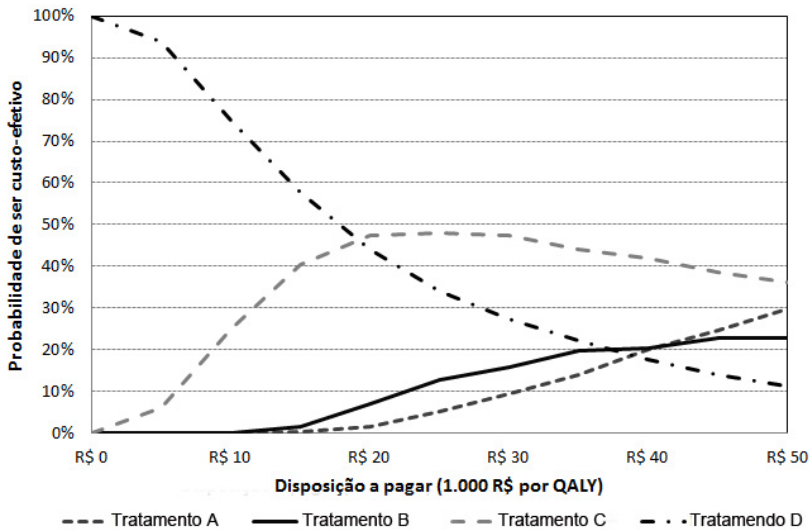


Fonte: elaboração própria.

As áreas mostram a combinação de valores das duas variáveis onde cada opção de tratamento é custo-efetiva, dado um limiar de disposição a pagar preestabelecido.

Nas análises probabilísticas, a variação nos parâmetros é feita de forma estocástica: em vez de determinar o valor mínimo e máximo dos parâmetros (como nas análises univariadas determinísticas), é definida alguma função de distribuição de probabilidade, e os parâmetros terão variação de acordo com esta distribuição. As distribuições mais utilizadas são a log-normal para o risco relativo e *hazardratio*, logística para *odds ratio*, a beta para probabilidades e valores de utilidade (desde que não se espere que doença possa estar associada a valores de utilidade negativos, os quais são bastante raros), e a gama ou log-normal para custos. Apesar de a distribuição normal ser bastante utilizada em vários campos da área biomédica, sua utilização em análises probabilísticas pode ser problemática, uma vez que ela pode assumir valores negativos (os quais usualmente não são matematicamente possíveis, como no caso de custos e probabilidades). Desta forma, ela não é usualmente indicada. A distribuição triangular é bastante fácil de parametrizar, porém, seu formato não reflete nenhum tipo de distribuição usual de parâmetros, não devendo ser utilizada de rotina. Um aspecto importante na análise de sensibilidade probabilística é que alguns parâmetros podem ser correlacionados; caso isto ocorra, pode ser mais interessante variar um dos parâmetros do modelo e um coeficiente de correlação, já que variar os parâmetros de forma independente irá extinguir a correlação.

A realização de análise de sensibilidade probabilística geralmente é feita realizando-se 1.000 ou mais simulações, onde em cada uma delas um conjunto de valores para os parâmetros são “sorteados”, de acordo com as distribuições definidas. Esta simulação gera algumas possibilidades de apresentação dos dados: através de intervalos de credibilidade para a RCEI; de gráficos de dispersão (*scatterplots*), mostrando a distribuição das simulações nos quatro quadrantes do plano de custo-efetividade; e de curvas de aceitabilidade (Gráfico 2). Os intervalos de confiança podem ser pouco elucidativos, se existirem alguns pontos na simulação que estiverem fora do quadrante I do plano de custo-efetividade (onde tanto custo quanto efetividade incrementais são positivos). Isto porque um valor negativo para a RCEI pode significar que uma estratégia é dominante (menor custo e maior efetividade), mas também que é dominada (maior custo e menor efetividade), já que em ambos os casos o resultado da divisão será um número negativo. Nos gráficos de dispersão, é interessante traçar uma linha que mostra o limiar de disposição a pagar, o que acaba gerando seis áreas no gráfico. Deve-se relatar então o percentual de pontos que ficaram dispostos em cada uma destas áreas. Já as curvas de aceitabilidade mostram, de acordo com valores preestabelecidos de disposição a pagar, qual o percentual das simulações teriam resultados considerados custo-efetivos.

Gráfico 2 – Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade

Fonte: elaboração própria.

Considerando-se a facilidade computacional para se realizar uma análise de sensibilidade probabilística nos dias de hoje e os resultados bastante interessantes gerados por ela, essa análise deveria ser apresentada em todos os estudos de custo-efetividade no cenário nacional, exceto se existir algum motivo para a sua não realização.

Um caso especial de análise de sensibilidade probabilística é a análise de valor da informação (*expected value of perfect information*), a qual serve para se calcular até quanto poderia custar uma pesquisa para se estabelecer o valor correto de um parâmetro cuja incerteza atual impacta significativamente na RCEI. Esta avaliação é interessante quando as análises de sensibilidade mostram muita incerteza acerca dos resultados, e tomar uma decisão com base nos resultados atuais pode eventualmente resultar em prejuízos do ponto de vista da custo-efetividade. Porém, tal análise depende da definição de um limiar de disposição a pagar. Como ainda não existe essa definição no cenário nacional, a análise não será aprofundada nesta diretriz.

2.13.2 Recomendação sobre análise de sensibilidade

Todas as avaliações econômicas são realizadas em condições de incerteza, sendo as análises de sensibilidade um passo indispensável na realização de análises econômicas. O tipo de incerteza mais frequentemente citado é o relacionado aos valores das variáveis utilizadas no modelo (incerteza de parâmetros), existindo ainda outros dois tipos: relacionado à estrutura do modelo e relacionado a aspectos metodológicos. Essas outras incertezas também deveriam ser exploradas em análises de sensibilidade,

sempre que houver dúvidas sobre qual o melhor formato do modelo ou quais pressupostos metodológicos deveriam ser adotados.

Uma análise de sensibilidade para avaliar a incerteza relacionada a estimativa de parâmetros consiste de três estágios: a) identificação dos parâmetros que são objetos de questionamento; b) escolha de uma faixa plausível de variação dos fatores relacionados à incerteza; e c) apresentação dos diferentes resultados decorrentes da variação dos parâmetros selecionados.

As análises univariadas – que usualmente são conduzidas de forma determinística – devem ser realizadas obrigatoriamente nas estimativas de parâmetros considerados como mais importantes do modelo. Limites plausíveis de variação dos parâmetros deverão ser definidos e justificados. Esses limites deverão refletir a escala total da variabilidade e da incerteza que é relevante e apropriada para cada modelo. Esses limites usualmente serão determinados a partir da revisão da literatura; mas, quando esta for escassa, poderá ser feita pela consulta a especialistas ou testando cenários extremos. Quando os dados provêm de amostras e essas amostras tiverem uma distribuição de valores, usualmente a normal, pode-se usar como variação os limites do intervalo de confiança da estimativa. Outra abordagem seria, caso os dados vierem de um conjunto de estudos utilizar o menor e o maior dos valores encontrados no conjunto. O relato das análises univariadas pode ser feito de forma textual, descrevendo-se o intervalo da RCEI correspondente à variação do parâmetro, e também de forma gráfica, através de diagrama de tornado. Outra maneira interessante de apresentar análises univariadas é a análise de limiar (*threshold analysis*).

Para a incorporação tecnológica no SUS, é recomendável, além de análises univariadas, que sejam conduzidas análises multivariadas, incluindo vários parâmetros simultaneamente, de forma a avaliar a robustez global dos resultados. Elas devem ser feitas de forma probabilística (simulação de Monte Carlo de segunda ordem), onde a variação nos parâmetros é feita de forma estocástica. A variação dos parâmetros é feita na forma de distribuições de probabilidade, sendo as mais utilizadas: log-normal para o risco relativo, beta para probabilidades e valores de utilidade, e gama ou log-normal para custos.

As análises probabilísticas são feitas com 1.000 ou mais simulações. A apresentação de dados deve ser feita através de diagrama de dispersão ou de curvas de aceitabilidade de custo-efetividade.

2.14 Generalização dos resultados

Generalização ou transferência dos resultados das avaliações econômicas refere-se à extensão com que os resultados de um estudo baseado em medidas de uma população particular de pacientes e/ou de um contexto específico podem ser aplicados ou extrapolados para outra população e/ou contexto diferente⁶⁵⁻⁶⁶.

A generalização dos resultados das avaliações econômicas das intervenções em saúde apresenta limitações e problemas porque, muitas vezes, tanto o desenho da intervenção ou programa de saúde quanto seus custos podem variar significativamente. Além desses, são fatores que afetam a transferência dos dados econômicos e dos resultados das avaliações entre regiões e países: a) as diferenças demográficas e epidemiológicas existentes; b) as convenções e práticas clínicas distintas entre os sistemas e profissionais de saúde; c) as diferenças na distribuição e disponibilidade dos recursos de saúde; d) a existência de incentivos diversos a instituições e profissionais nos diferentes sistemas de saúde; e) a forma de pagamento dos serviços e intervenções de saúde; f) a presença de subsídios cruzados (preço não refletindo custo); g) problemas na avaliação dos itens doados (usualmente estimados pelo valor de mercado); e h) taxa de câmbio (valor da moeda arbitrado)⁶⁶.

Três aspectos merecem particular atenção: a) a distinção entre eficácia e efetividade da intervenção; b) a apropriação de dados de custo e preferências por estados de saúde derivados de outro local; e c) o uso de dados de ensaios clínicos empreendidos em uma base multinacional.

Sobre o primeiro deles, o problema principal é se os dados de eficácia obtidos de um estudo controlado refletem a efetividade que pode ser obtida na prática clínica mais rotineira (validade externa dos ensaios clínicos, e, por consequência, validade externa de análises econômicas baseadas em dados de ensaios clínicos). A relevância clínica deve ser o primeiro critério a ser considerado na determinação da generalização dos estudos porque, se não se puder verificar a existência de evidências clínicas relevantes nesse sentido, pode haver pouco benefício em prosseguir com a verificação de outros dados clínicos e de custo.

Dados econômicos geralmente não são transferíveis de um país para outro, devido a diferenças entre os métodos de financiamento dos cuidados de saúde (e, em decorrência, no consumo de recursos) e nos preços e tarifas dos bens e serviços utilizados. Preferências em saúde também dependem de fatores culturais, que variam entre os países. Assim, dados sobre custos e utilidades produzidos internacionalmente são dificilmente generalizáveis para o Brasil. Existem métodos para ajuste de dados produzidos externamente, entretanto, são mais complexos que a simples conversão de preços. Pode ser necessário usar técnicas de modelagem para ajustar os dados observados sobre padrões de prática em outros países ou espaços de cuidado e, então, usar unidades de custo local.

Quando os estudos de avaliação econômica forem baseados em dados de outro país, os analistas devem demonstrar que estes dados (clínicos, epidemiológicos e econômicos) foram transferidos com suficiente plausibilidade para o contexto brasileiro. Informações sobre como a condição de saúde ou doença foi definida e tratada (por exemplo: gravidade ou estágio da doença, regime de tratamento, doses,

taxas de hospitalização, duração das internações, etc.) devem ser relatados e tratados na análise de sensibilidade. Porém, de maneira geral, a presente diretriz não recomenda a apropriação de dados econômicos internacionais para o cenário brasileiro.

Por fim, um terceiro aspecto a ser considerado refere-se à seleção dos métodos apropriados para analisar dados clínicos e econômicos coletados em ensaios clínicos prospectivos envolvendo vários países. Uma questão central nesse caso é a aplicabilidade ao contexto brasileiro dos dados agregados. Frequentemente, os dados clínicos podem ser agregados; entretanto, isto pode não ser necessariamente verdadeiro para todas as intervenções, sendo ideal que testes de heterogeneidade sejam realizados para confirmar isto. No caso dos dados econômicos, geralmente assume-se que eles diferem grandemente entre os vários centros multinacionais e sua agregação é impossível ou não desejável.

Se o analista utilizar dados de custo obtidos de estudos multinacionais, as diferenças entre os centros ou países em termos da quantidade de recursos e unidades de preço e dos métodos usados para estimar a razão incremental de custo-efetividade devem ser relatados, especificando-se fonte, local, ano dos dados, quantidade de recursos, unidades de custo e taxa de conversão da moeda. Os parâmetros utilizados também devem ser objeto de uma análise de sensibilidade.

A apresentação das análises de forma transparente é condição para que os tomadores de decisões possam julgar a possibilidade de generalização dos resultados. Assim, diferenças sobre os dados relativos à epidemiologia da doença, características da população, efetividade das intervenções, padrões de prática, padrão de uso dos recursos, unidades de custo e outros fatores relevantes devem estar claramente especificados e tratados na discussão dos resultados. Se existirem diferenças significativas, é importante também que se discuta o impacto delas nos resultados (direção e magnitude esperada) e nas conclusões.

2.14.1 Recomendação sobre generalização dos resultados

Três aspectos merecem particular atenção: a) a distinção entre eficácia e efetividade da intervenção; b) a apropriação de dados de custo e preferências por estados de saúde derivados de outro local; e c) o uso de dados de ensaios clínicos empreendidos em uma base multinacional.

A relevância clínica deve ser o primeiro critério a ser considerado ao se determinar a generalização dos estudos porque, se não se puder verificar a existência de evidências clínicas relevantes nesse sentido, pode haver pouco benefício em prosseguir com a verificação de outros dados clínicos e de custo.

Quando o estudo utilizar dados clínicos e epidemiológicos de outro país, os autores devem demonstrar que estes dados foram transferidos com suficiente

plausibilidade para o contexto brasileiro. Porém, as diferenças de custos em saúde entre diferentes países (tanto em valores absolutos quanto relativos, por exemplo: custos hospitalares usualmente são proporcionalmente muito mais altos em relação aos ambulatoriais nos Estados Unidos, com diferença menos marcante no Brasil) são grandes o suficiente para que usualmente seja proibitivo o uso de dados de estudos econômicos internacionais para o cenário brasileiro, mesmo que se tente fazer alguma adaptação de custos. Desta forma, não se recomenda utilização de dados econômicos de outros países.

2.15 Limitações do estudo

Todas as limitações do estudo empreendido devem ser relacionadas e discutidas, incluindo possíveis problemas metodológicos, a validade das hipóteses feitas, a confiabilidade das evidências obtidas, e a adequabilidade da representação da situação clínica através do uso de modelos.

Tendo em vista que modelos econômicos usualmente são dependentes de um grande número de estimativas de parâmetros, os quais frequentemente são coletados da literatura, a limitação dos resultados da análise econômica será diretamente proporcional às possíveis limitações (de qualidade e capacidade de transferência) dos dados obtidos. Em particular, estudos que usam dados de eficácia, por exemplo: ensaios clínicos, devem considerar as diferenças sobre a efetividade e o impacto no resultado de estudo de custo-efetividade empreendido. Além disto, os métodos utilizados na análise e os limites da generalização dos resultados para outros pacientes devem ser descritos.

Informações econômicas e epidemiológicas não podem ser transferidas de um país para outro sem uma verificação prévia. Deverá ser demonstrado que esses dados (clínicos, epidemiológicos ou econômicos) podem ser transferidos com suficiente plausibilidade para o contexto brasileiro. No caso de dados econômicos, tal transferência usualmente é inviável.

2.15.1 Recomendações sobre limitações do estudo

Todas as limitações do estudo devem ser relacionadas e discutidas, incluindo os problemas metodológicos, a validade das hipóteses feitas, a confiabilidade dos dados utilizados para estimativas de parâmetros e o uso de modelos na execução dos estudos de custo-efetividade.

Os dados e métodos utilizados na análise e os limites da generalização dos resultados para outros pacientes devem ser totalmente descritos. Em particular, estudos que usam dados de eficácia devem considerar as diferenças sobre a efetividade e o impacto na razão de custo-efetividade obtida.

2.16 Aspectos éticos e administrativos

Para assegurar os aspectos éticos envolvidos nas avaliações econômicas, sob a ótica do indivíduo e da sociedade, e visando assegurar os direitos e deveres da comunidade científica, dos sujeitos da pesquisa e do estado, todos os estudos envolvendo seres humanos devem apresentar, em separado, documento de aprovação de um comitê de ética em pesquisa (CEP) institucional aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, segundo a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Em geral, os estudos que utilizam exclusivamente dados secundários, como os estudos de revisão sistemática da literatura e os estudos de modelagem econômica alimentados com dados de revisões sistemáticas ou de estudos publicados, não requerem a aprovação de um CEP. No entanto, sempre que houver coleta de dados primários de qualquer natureza, o registro e a aprovação em um CEP institucional são obrigatórios.

Quando informações forem obtidas de fontes internacionais, deve ser assegurado que todas as informações utilizadas tenham sido obtidas de acordo com os princípios éticos que norteiam a pesquisa no Brasil. Nos casos da utilização de dados não publicados previamente, todas as informações sobre o modo como foi conduzida a pesquisa devem ser submetidas a um CEP institucional, que deverá aprovar o seu uso no estudo de avaliação econômica.

2.16.1 Recomendação

Todos os estudos envolvendo seres humanos devem apresentar a aprovação de um comitê de ética em pesquisa institucional aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, segundo a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Essa aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa institucional é obrigatória sempre que houver o levantamento de dados primários.

Quando as informações forem obtidas de fontes internacionais, deve ser assegurado que todos os dados utilizados foram obtidos de acordo com os princípios éticos que norteiam a pesquisa no Brasil.

2.17 Conclusões e recomendações do estudo

As conclusões e recomendações de um estudo de avaliação econômica devem ser apresentadas de maneira a permitir seu exame e revisão. Os relatórios finais devem conter todos os elementos que permitam ao leitor compreender a metodologia adotada, verificar as fontes de dados, a relevância das informações coletadas e a acurácia dos cálculos efetuados. Todos os dados, fontes, referências e procedimentos

realizados devem estar disponíveis para todos os interessados. A única exceção diz respeito à confidencialidade de dados que permitam identificar indivíduos.

O produto final dos estudos de avaliação econômica completos é a estimativa de uma RCEI de uma nova alternativa tecnológica em relação à alternativa padrão. Em tese, esse valor poderia ser contraposto a um valor-limiar de disposição de pagar, que poderia contribuir na decisão de incorporar ou não a nova tecnologia. No entanto, as organizações produtoras e avaliadoras dos estudos econômicos em saúde no Brasil ainda não dispõem de experiência acumulada que lhes permita adotar um único valor-limiar para a disposição de pagar a partir da qual a incorporação de uma determinada tecnologia passaria a ser considerada custo-efetiva.

Nos caso em que os estudos realizados levem a uma recomendação de política de saúde pública, é importante indicar a existência ou não de alguma circunstância especial que requeira um processo de incorporação acelerado.

As conclusões dos estudos de avaliação econômica devem apontar as alternativas válidas (isto é, não dominadas) que devem ser consideradas pelos gestores no seu processo de decisão.

Por fim, tópicos para pesquisa futura podem ser identificados e apontados a partir da identificação de parâmetros influentes nas análises de sensibilidade para os quais haja uma escassez de fontes confiáveis para estimativa. A identificação dessas áreas deficientes em informações originais aplicáveis ao cenário brasileiro poderá auxiliar na priorização de áreas de pesquisa.

2.17.1 Recomendação

O relatório final deve conter todos os elementos referentes à metodologia adotada, fontes utilizadas, relevância das informações coletadas e acurácia dos cálculos efetuados.

Nas avaliações econômicas desenvolvidas para fim de submissão de novas tecnologias às autoridades brasileiras, não fica estabelecido um valor-limiar único para a disposição de pagar por novas tecnologias da saúde em relação às estimativas de RCEI obtidas em comparação às alternativas vigentes.

As conclusões de estudos de avaliação econômica devem enfatizar a escolha que, entre as opções não dominadas, possam ser legitimamente aplicadas pelos gestores no seu processo de decisão.

Tópicos para pesquisa futura podem ser recomendados a partir da identificação de áreas do conhecimento em que haja escassez de informações válidas para o cenário brasileiro.

2.18 Conflito de interesses/fontes de financiamento

A publicação dos resultados de um estudo de avaliação econômica de estratégias de cuidado à saúde pode ter importantes repercussões econômicas ou regulatórias quanto ao uso da tecnologia avaliada. Estudos de avaliação econômica podem influenciar decisões públicas, o que justifica o imperativo de alta qualidade metodológica em sua elaboração.

O processo da publicação e da disseminação dos resultados de uma avaliação econômica deve utilizar os critérios de integridade aplicados pela comunidade científica. É importante, por exemplo, que todos os autores que participaram do projeto de estudo sejam identificados e citados. Cada um é pessoalmente responsável pela veracidade do estudo e deve assegurar que a metodologia seguida foi corretamente descrita.

As afiliações institucionais dos autores devem ser indicadas e as fontes de financiamento, públicas ou particulares, devem ser citadas com clareza. Se houver um patrocinador no estudo, este não deve ser apenas mencionado, e sim indicar qual foi o seu papel no estudo, dentre definição da questão de pesquisa, elaboração do modelo, levantamento dos parâmetros, execução das análises e interpretação dos dados. Todos os autores devem também revelar se existe algum tipo de conflito de interesses que possa estar influenciando os resultados obtidos.

2.18.1 Recomendação

Todos os autores que participaram do estudo devem ser identificados e citados, com suas afiliações institucionais. As fontes de financiamento devem ser claramente mencionadas, assim como seu papel na concepção e condução do estudo. Todos os autores devem informar se existe algum tipo de conflito de interesse que possa estar influenciando os resultados obtidos. Um modelo de formulário para declaração de conflitos de interesse é disponibilizado pela Rebrats no endereço eletrônico: <http://200.214.130.94/rebrats/diretriz.php> (visitado em março de 2014).

2.19 Limiar de disposição a pagar

Após encerrada uma análise econômica de determinada tecnologia, cabe ao gestor tomar a decisão de implementá-la ou não. Essa seção visa aprofundar o conceito de limiar de disposição a pagar (LDP, em inglês *willingness to pay (WTP) threshold*), citado brevemente em outras seções, e estabelecer seu papel no sistema de saúde, comparar referências internacionais e discutir o caso brasileiro.

Para compreender o limiar de disposição a pagar, é preciso relembrar o conceito de custo de oportunidade apresentado nos tópicos anteriores, e ter definido que o objetivo do sistema é maximizar o benefício provido dentro de uma determinada restrição orçamentária, caso não houvesse limites para o investimento, bastaria

implementar todas as intervenções com efetividade comprovada. Assim, estabelecer o valor de uma tecnologia exige uma avaliação sobre se a saúde adicional prevista para ser adquirida com a sua utilização excede as perdas de saúde com outros tratamentos que serão deslocadas pelo seu custo adicional, essa comparação é adequadamente representada pela comparação da razão de custo efetividade incremental com um limite definido para a mesma. O LDP deve representar a alternativa menos custo-efetiva incorporada no sistema⁶⁷.

Cabe dizer que há críticas ao conceito de LDP; sua aplicação depende de diversos pressupostos, entre eles divisibilidade perfeita dos programas de saúde, retorno em escala constante, e custo de oportunidade constante⁶⁸. Autores também alertam que se o valor proposto não for efetivamente derivado de uma discussão sobre o valor de um ano de vida ou de um ano de vida ajustado para qualidade, ele não será realmente uma medida de disposição apagar⁶⁹.

Apesar das críticas, a adoção de um LDP auxilia o objetivo de maximizar o ganho social do sistema⁷⁰. Idealmente, o valor do limiar deve advir de estudos sobre valor em saúde e de uma compreensão global da sociedade sobre o tema. Nesse sentido, destaca-se o papel da academia em buscar evidências que embasem a tomada de decisão quanto a um limiar, mas também é preciso ressaltar que há problemas em esperar por respostas completas para somente após instituir definições quanto à adoção, não adoção, ao investimento e desinvestimento em saúde. Finalmente, em um sistema que passa a considerar análises econômicas, limiares passarão a existir, sejam eles aparentes ou não; a adoção formal de um limiar promove uniformidade nas decisões sobre quais tecnologias serão adotadas⁷¹.

Cabe comentar que aplicação pura de custo-efetividade comparada a um LDP pode ignorar o orçamento de um gestor específico, ilustrando que em um cenário real ela não é suficiente para tomada de decisão. Esse problema é contornado associando-se análises de impacto orçamentário às análises de custo-efetividade. É possível que intervenções muito custo-efetivas, mas que não estejam adequadas ao orçamento não sejam implantadas em um primeiro momento (essas podem ser priorizadas para um segundo momento, ou pode-se buscar linhas de financiamento especial, dependendo do cenário clínico-econômico e do setor envolvido), da mesma forma, disposições não muito custo-efetivas mas de pouco impacto podem vir a ser adotadas no curto prazo. No entanto, considerações apenas de impacto orçamentário não devem ser usadas para o sistema como um todo, esse método é aceitável para níveis mais baixos do sistema (como hospitais ou postos de atendimento), mas não servem para uma perspectiva social⁶⁸.

2.19.1 Limiares adotados em outros países

No Reino Unido, o órgão responsável por avaliação de tecnologias em saúde é o NICE, segundo esse órgão e considerando o orçamento do NHS, o limiar de disposição a pagar mais apropriado para o sistema britânico seria entre £20.000 e £30.000 por

QALY ganho³⁸. No entanto, o NICE ressalta que não há política de adoção ou recusa automática de tecnologias baseada apenas na RCEI. Ainda, a discussão sobre o valor adequado para o limiar é contínua, e reconhecem-se limiares maiores para casos específicos; por exemplo, há comitê especial para avaliações que tratem de cuidados paliativos e ao final da vida³⁸.

Alguns países tentaram derivar um LDP através de decisões sobre incorporação ou rejeição de tecnologias já realizadas. Através dessa metodologia, Austrália definiu um limiar de AU\$69.900/QALY, e Nova Zelândia de NZ\$20.000/QALY. O mesmo método aplicado no Canadá encontrou tecnologias incorporadas que iam de custo-econômicas até CAN\$80.000/QALY, e tecnologias recusadas que variaram entre CAN\$31.000 e CAN\$137.000/QALY, mostrando grande disparidade nas decisões. O valor atualmente proposto no país para LDP é entre CAN\$20.000 e \$100.000/QALY. Também por proposição, os países baixos adotaram um LDP de €80.000/QALY⁷².

Nos Estados Unidos, atualmente há orientação para evitar análises de custo-efetividade que usem QALY ou qualquer outra forma de ponderação por qualidade de vida ou incapacidade⁷³; porém, antes dessa nova orientação, um limiar comumente citado era de US\$50.000/QALY ou de US\$50.000/ano de vida⁶⁹. Não há origem clara para esse valor, e embora seja comumente citado como fonte os custos de um programa de diálise, uma revisão recente evidenciou que o primeiro artigo a citar esse valor como custo do programa de diálise não identificou a fonte ou método de cálculo⁶⁹.

Outros países decidiram explicitamente não adotar um LDP, como Bélgica⁸ e Alemanha^{74; 75}. O órgão alemão Instituto para a Qualidade e Eficiência em Saúde (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG) vai além de não adotar um LDP, e propõe uma metodologia de “fronteira de eficiência” (*efficiency frontier*), na qual não há comparação entre cenários clínicos diferentes, e portanto a análise parte sempre da intervenção atualmente em uso e mais custo-efetiva para determinado cenário clínico. Assim, recomenda-se incorporar todas as novas intervenções que tenham RCEI (não necessariamente medido por QALY) similar ou mais favorável que uma intervenção já em uso da mesma área.

A iniciativa da OMS chamada CHOICE (CHOosing Interventions that are Cost Effective) recomenda limiares de disposição a pagar com base nos critérios sugeridos pela Comissão de Macroeconomia e Saúde. Os critérios são baseados em DALY evitados e no Produto Interno Bruto (PIB) do país como indexador: tecnologias com RCEI (unidade monetária/DALY evitado) menores que uma vez o PIB *per capita* seriam consideradas muito custo-efetivas; até três vezes o PIB *per capita*, ainda custo-efetivas; aquela com RCEI acima de três vezes o PIB *per capita* seriam consideradas não custo-efetivas⁷⁶. Embora não seja recomendado utilizar DALY e QALY como medidas similares, pois há diferenças significativas entre ambos⁷⁷, frequentemente a estimativa de até três vezes o PIB *per capita* é também utilizada com RCEI calculadas em unidade monetária por QALY.

No Brasil, ainda não há pesquisa dedicada ao tema de valor em saúde e LDP consolidada, nem metodologia escolhida para determinação de tal limiar. Isso provavelmente é compatível com o momento ainda jovem do país em análises econômicas em saúde.

2.19.1.1 Recomendação

O Brasil ainda não apresenta pesquisa consolidada na área de preço baseado em valor ou valor em saúde, e não adotou oficialmente um limiar de disposição a pagar. Essa diretriz recomenda que: a) estudos sejam realizados para avaliação de factibilidade de uso de faixas de limiares para o sistema de saúde no Brasil; b) cada caso será analisado em sua especificidade e disponibilidade orçamentária do tomador de decisão, mas tentando-se manter certa homogeneidade nas incorporações de tecnologias; e c) que as análises econômicas apresentadas incluam nas curvas de aceitabilidade faixas amplas de análise, mas incluindo o valor de uma a três vezes o produto interno bruto *per capita* do país por QALY.

3 Formato de apresentação

O relatório do estudo de avaliação econômica deve ser claro e detalhado, e a análise apresentada de uma maneira transparente. Um sumário executivo deve ser colocado no início do documento. Recomenda-se que o sumário executivo siga os moldes do resumo estruturado (descrito abaixo), podendo incluir uma tabela ou figura representativa dos principais achados do estudo. Não deverá ultrapassar a extensão de três páginas, usando-se fontes regulares de tamanho 10 a 12, e espaçamento simples ou duplo. O texto deve ser objetivo e claro o bastante para permitir uma leitura de fácil compreensão para administradores e gestores que não necessariamente disporão de conhecimentos aprofundados de ATS.

Para aumentar a clareza e facilitar a comparação das avaliações econômicas, os analistas devem seguir a seguinte estrutura para a elaboração do relatório, adaptada de uma recomendação internacional⁷⁸.

Quadro 5 – Itens que devem ser incluídos ao se relatar os resultados de avaliações econômicas de intervenções para a saúde

Seção/Item	Recomendação
Título	Deve identificar o estudo como sendo uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, como "análise de custo-efetividade". Deve identificar as intervenções sendo comparadas.
Identificação	Nomes e filiações institucionais dos autores. Nome da instituição que está promovendo o estudo. Ano de realização do estudo.
Resumo	Texto estruturado contendo: objetivos, perspectiva da análise, justificativa, métodos (incluindo desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo caso-base e análise de sensibilidade), conclusões e recomendações.
Introdução	
Antecedentes, justificativa e objetivos	Discorrer sobre o contexto geral em que o estudo foi concebido. Apresentar a questão de pesquisa e sua relevância em termos de saúde pública ou tomada de decisão.
Métodos	
População em estudo e subgrupos	Descrever as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, justificando sua escolha.
Contexto e local	Particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise em questão.
Perspectiva da análise	Declarar a perspectiva da análise e os custos relevantes a ela.
Alternativas comparadas	Apresentar as intervenções ou estratégias em comparação e justificar sua escolha.
Horizonte temporal	Definir o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde que serão consideradas. Justificar.
Taxa de desconto	Recomenda-se o uso de taxa de descontos de 5% ao ano para custos e efeitos das intervenções. Justificar caso tenha sido utilizado outro valor.
Desfechos de saúde utilizados	Descrever quais as medidas de benefício em saúde foram usadas na análise e justificar sua escolha.
Medidas da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: descrever detalhadamente o desenho do estudo de efetividade no qual está baseada a análise e justificar a razão pela qual esse estudo foi escolhido como fonte das informações de efetividade. Estimativas baseadas em síntese da literatura: descrever detalhadamente os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Se aplicável, descrever a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidades.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Avaliações econômicas baseadas em um único estudo: descrever os métodos usados na estimativa do consumo de recursos; descrever os métodos de pesquisa primária ou secundária usados na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Avaliações econômicas baseadas em modelos computadorizados: descrever os métodos usados nas estimativas de consumo de recursos associados a um determinado estado de saúde; descrever os métodos de pesquisa primária ou secundária usados na atribuição de valor a cada recurso utilizado.

Conclusão

Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Os estudos de avaliação econômica realizados para fim de submissão às autoridades brasileiras deverão apresentar análises apresentando valores monetários em reais (R\$). Nos casos do emprego de valores financeiros internacionais durante a elaboração de estudos econômicos, deve-se informar a data, taxa de câmbio da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade de poder de compra.
Método de modelagem	Informar o tipo de modelo de avaliação econômica adotado e justificar sua escolha. Preferencialmente, elaborar uma figura para demonstrar as razões pelas quais a estrutura de modelo escolhida é robusta para o caso em análise.
Pressupostos do modelo	Descrever todos os pressupostos estruturais requeridos para validade do modelo de análise de decisão.
Métodos analíticos de apoio	Descrever métodos analíticos de apoio que tenham sido empregados, como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio de ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.

Resultados

Parâmetros do estudo	Relatar os valores, intervalos, referências e, se usadas, distribuições de probabilidades para todos os parâmetros do modelo. Justifique ou informe a fonte de distribuições de probabilidades usadas para representar incertezas, quando apropriado. Preferencialmente, apresentar essas informações em uma tabela.
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias de custos estimados e desfechos de interesse, assim como diferenças médias em relação aos comparadores. Relatar a RCEI.
Análise de sensibilidade	Avaliações econômicas baseadas em um único estudo: descrever o efeito de incertezas na amostragem realizada nas estimativas incrementais de custos e de efetividade. Descrever o impacto de pressupostos metodológicos (como taxa de desconto e perspectiva da análise). Avaliações econômicas baseadas em modelos computadorizados: descrever o impacto da incerteza nas estimativas em todos os parâmetros do modelo, bem como incertezas relacionadas à estrutura do modelo e pressupostos.
Caracterização da heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que possam ser atribuídas a variações em subgrupos de pacientes com características basais distintas.

Discussão

Principais achados, limitações, capacidade de generalização dos resultados e estado atual do conhecimento na área.	Sumarizar os achados principais do estudo e explicar de que forma esses achados apoiam as conclusões obtidas. Discutir as limitações e a capacidade de generalização dos resultados. Discutir como os achados do estudo se integram com o conhecimento já existente.
--	--

Outros

Financiamentos para a pesquisa	Informar as fontes de financiamento do estudo. Descrever de que formas o(s) financiador(es) do estudo participaram ou influenciaram no desenho, condução ou redação do relatório da análise. Informar outras fontes não-monetárias de apoio.
Declaração de conflitos de interesse	Descrever qualquer possível conflito de interesse dos autores do estudo.
Ética em pesquisa	Declarar adesão às normas de sigilo dos dados e às normas relativas à ética em pesquisa biomédica.
Referências	Referências utilizadas na fundamentação e discussão do estudo.

Fonte: (HUSEREAU et al., 2013, adaptado).

1. STEPHENS, J.; HANDKE, B.; DOSHI, J. International survey of methods used in health technology assessment (HTA): does practice meet the principles proposed for good research? **Journal of Comparative Effectiveness Research**, London, v. 1, n. 2, p. 29-44, 2012.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 150 p.
3. OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT (OTA). **Congress: assessing the efficacy and safety of medical technologies**. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1978. GPO n°052-003-00593-0, 1978.
4. NEWHOUSE, J. Medical care costs: how much welfare loss? **Journal of Economic Perspectives**, Pittsburgh, v. 6, n. 3, p. 3-21, 1992.
5. DRUMMOND, M. F. et al. **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. Oxford: Oxford University Press, 1997.
6. GOLD, M. R. et al. **Cost-effectiveness in health and medicine**. New York: Oxford University Press, 1996.
7. PALMER, S.; RAFTERY, J. Opportunity cost. **British Medical Journal**, London, v. 318, p. 1551-1552, 1999.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde. 2012, 76 p.
9. POLANCZYK, C. A.; FERREIRA-DA-SILVA, A. L. F. Tratamento medicamentoso da hipertensão arterial: custo-efetividade. In: BRANDÃO, A. A.; AMODEO, C.; NOBRE, F. **Hipertensão**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
10. ANDERSON, R. Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility? **Health Economics**, Hoboken, v. 19, n. 3, 2010.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 92 p.

12. DRUMMOND, M. F. et al. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 277, n. 19, p. 1552-1557, 1997.
13. O'SULLIVAN, A. K.; THOMPSON, D.; DRUMMOND, M. F. Collection of health-economic data alongside clinical trials: is there a future for piggyback evaluations? **Value in Health**, Edinburgh, v. 8, n. 1, p. 67-79, 2005.
14. DRUMMOND, M. F.; DAVIES, L. Economic analysis alongside clinical trials. Revisiting the methodological issues. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, v. 7, n. 4, p. 561-573, 1991.
15. BUXTON, M. J. et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. **Health Economics**, Hoboken, v. 6, n. 3, p. 217-227, May/Jun. 1997.
16. SEGEL, J. E. **Cost-of-Illness studies-A primer**. Research Triangle Park: RTI International Center of Excellence in Health Promotion Economics, 2006.
17. RICE, D. P. Cost of illness studies: what is good about them? **Injury Prevention**, London, v. 6, n. 3, p. 177-179, 2000.
18. TARRICON, R. Cost-of-illness analysis: what room in health economics? **Health Policy**, Philadelphia, v. 77, p. 51-63, 2006.
19. ARGENTA, C. et al. Short-term therapy with enoxaparin or unfractionated heparin for venous thromboembolism in hospitalized patients: utilization study and cost-minimization analysis. **Value in Health**, Edinburgh, v. 14, p. S89-92, 2011.
20. BRASIL. Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1997. Define equipamentos e materiais de saúde ou "produtos correlatos". **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 5 jan. 1997.
21. PATRICK, D. L.; ERICKSON, P. **Applications of health status assessment to health policy**. Philadelphia: Lippincott-Raven QolapiCT, 1996.
22. WEINSTEIN, M. C. et al. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 276, p. 1253-1258, 1996.
23. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). **Measuring effectiveness and cost-effectiveness: the QALY**. 2010. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/proxy/?sourceUrl=http%3A%2F%2Fwww.nice.org>>.

uk%2Fnewsroom%2Ffeatures%2Fmeasuringeffectivenessandcosteffectivenessthe
galy.jsp>. Acesso em: maio 2014.

24. DRUMMOND, M. F.; MCGUIRE, A. **Economic evaluation in health care**. New York: Oxford Univerity Press, 2001.
25. TORRANCE, G. W. Toward a utility theory foundation for health status index models. **Health Services Research**, Chicago, v. 11, n. 4, p. 349-369, 1976.
26. WARE, J. E. Jr.; SHERBOURNE, C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. **Medical Care**, Philadelphia, v. 30, n. 6, p. 473-483, 1992.
27. THE World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. **Social Science & Medicine**, Philadelphia, v. 46, n. 12, p.1569-1585, 1998.
28. FURLONG, W. et al. **Guide to design and development of Health-State Utility Instrumentation**. Ontario: McMaster University, 1990.
29. TORRANCE, G. W.; THOMAS, W. H.; SACKETT, D. L. A utility maximization model for evaluation of health care programs. **Health Services Research**, Chicago, v. 7, p. 118-133, 1972.
30. KAPLAN, R.; ANDERSON, J. P. The general health policy model: an integrated approach. In: SPILKER, B. (Ed.). **Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials**. 2. ed. Philadelphia: Lippincot-Raven Press, 1996.
31. FURLONG, W. J. et al. The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. **Annals of Medicine**, London, v. 33, p. 375-384, 2001.
32. THE EUROQOL GROUP. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. **Health Policy**, Philadelphia, v. 16, p. 199-208, 1990.
33. BRAZIER, J.; ROBERTS, J.; DEVERILL, M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. **Journal of Health Economics**, Philadelphia, v. 21, n. 2, p. 271-292, 2002.
34. BADIA, X. et al. A comparison of United Kingdom and Spanish general population time trade-off values for EQ-5D health states. **Medical Decision Making**, New Jersey, v. 21, p. 7-16, 2001.

35. TSUCHIYA, A. et al. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. **Health Economics**, Hoboken, v. 11, n. 4, p. 341-353, 2002.
36. GREINER, W. et al. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. **European Journal of Health Economics**, Berlim, v. 6, n. 2, p. 124-130, 2005.
37. CRUZ, L. N. et al. Estimating the SF-6D value set for a population-based sample of Brazilians. **Value in Health**, Edinburgh, v. 14, n. 5, p. S108-114, 2011. Suppl.
38. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). **Guide to the methods of technology appraisal**. 2013. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/article/PMG9/chapter/Foreword>>. Acesso em: maio 2014.
39. MOGYOROSY, Z.; SMITH, P. **The main methodological issues in costing health care services**: a literature review. York: The University of York, 2005.
40. TRANMER, J. E. et al. Valuing patient and caregiver time: a review of the literature. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 23, n. 5, p. 449-459, 2005.
41. BROUWER, W. B. et al. Productivity costs before and after absence from work: as important as common? **Health Policy**, Philadelphia, v. 61, n. 2, p. 173-187, 2002.
42. KAUF, T. L. Methodological concerns with economic evaluations of meningococcal vaccines. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 28, n. 6, p. 449-461, 2010.
43. KOOPMANSCHAP, M. A. et al. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. **Journal of Health Economics**, Philadelphia, v. 14, n. 2, p. 2171-2189, 1995.
44. VAN ROIJEN, L. et al. Indirect costs of disease; an international comparison. **Health Policy**, Philadelphia, v. 33, n. 1, p. 15-29, 1995.
45. GYLDMARK, M. A review of cost studies of intensive care units: problems with the cost concept. **Critical Care Medicine**, Baltimore, v. 23, n. 5, p. 964-972, 1995.
46. FINKLER, S. A. The distinction between cost and charges. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 96, n. 1, p. 102-109, 1982.
47. DRUMMOND, M. F. et al. **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. 3. ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.
48. OKAZAKI, R. **Identificação de ineficiências na cadeia de valor da saúde a partir da análise da gestão de compras de quatro hospitais privados no município de São Paulo**. Mestrado em Administração de Empresas. São Paulo: Fundação Getúlio Vargas, 2006.

49. BRIGGS, A. H. et al. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. **Value in Health**, Edinburgh, v.15, n. 6, p. 835-842, 2012.
50. CARO, J. J. et al. Modeling good research practices-overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. **Value in Health**, Edinburgh, v. 15, n. 6, p. 796-803, 2012.
51. EDDY, D. M. et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. **Value in Health**, Edinburgh, v. 15, n. 6, p. 843-850, 2012.
52. KARNON, J. et al. Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4. **Value in Health**, Edinburgh, v. 15, n. 6, p. 15, p. 821-827, 2012.
53. PITMAN, R. et al. Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-5. **Value in Health**, Edinburgh, v. 15, n. 6, p. 15, p. 828-834, 2012.
54. ROBERTS, M. et al. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. **Value in Health**, Edinburgh, v. 15, n. 6, p. 804-811, 2012.
55. SIEBERT, U. et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. **Value in Health**, Edinburgh, v. 15, n. 6, p. 812-20, 2012.
56. KIM, S. Y.; GOLDIE, S. J. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes: a focused review of modelling approaches. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 26, n. 3, p. 191-215, 2008.
57. EDEJER, T. T. et al. (Ed.). WHO Guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization, 2003.
58. BOS, J. M.; POSTMA, M. J.; ANNEMANS, L. Discounting health effects in pharmacoeconomic evaluations: current controversies. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 23, n. 7, p. 639-649, 2005.
59. CAPLIN, A.; LEAHY, J. The Social Discount Rate. **Journal of Political Economy**, Chicago, v. 112, n. 6, p. 1257-1268, 2004.
60. DRÈZE, J.; STERN, N. Policy reform, shadow prices and market prices. **Journal of Politic Economics**, Philadelphia, v. 42, n. 1, p. 1-45, 1990.

61. VON DER SCHULENBURG, J. M. G.; HOFFMANN, C. Review of European guidelines for economic evaluation of medical technologies and pharmaceuticals. **Health Economics in Prevention And Care (HEPAC)**, Berlin, v. 1, n. 1, p. 2-8, 2000.
62. VALENTIM, J.; PRADO Jr., J. M. Social Discount Rates. **Social Science Research Network (SSRN)**, Rochester, 26 mar., 2008.
63. FELDSTEIN, M. S. The derivation of social time preference rates. **Kyklos**, Malden, v. 18, p. 277-287, 1965.
64. JAIN, R.; GRABNER, M.; ONUKWUGHA, E. Sensitivity analysis in cost-effectiveness studies: from guidelines to practice. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 29, n. 4, p. 297-314, 2011.
65. WILLKE, R. J. Tailor-made or off-the-rack? The problem of transferability of health economic data. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, London, v. 3, n. 1, p. 1-4, 2003.
66. SCULPHER, M. J. et al. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. **Health Technology Assessment**, Winchester, v. 8, n. 49, p. iii-iv, 2004.
67. CLAXTON, K. et al. Value based pricing for NHS drugs: an opportunity not to be missed? **British Medical Journal**, London, v. 336, n. 7638, p. 251-254, 2008.
68. EICHLER, H. G. et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? **Value in Health**, Edinburgh, v. 7, n. 5, p. 518-528, 2004.
69. BRIDGES, J. F.; ONUKWUGHA, E.; MULLINS, C. D. Health care rationing by proxy: cost-effectiveness analysis and the misuse of the \$50,000 threshold in the US. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 28, n. 3, p. 175-184, 2010.
70. JOHANNESSON, M.; O'CONOR, R. M. Cost-utility analysis from a societal perspective. **Health Policy**, Philadelphia, v. 39, n. 3, p. 241-253, 1997.
71. GIACOMINI, M. How good is good enough? Standards in policy decisions to cover new health technologies. **Health Policy**, Philadelphia, v. 3, n. 2, p.91-101, 2007.
72. CLEEMPUT, I. et al. **Threshold values for cost-effectiveness in health care**. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2008.
73. U. S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. **About the law**. Disponível em: <<http://www.hhs.gov/healthcare/rights/>>. Acesso em: maio 2014.

74. INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE (IQWiG). **General methods for the assessment of the relation of benefits to costs**. Disponível em: <https://www.iqwig.de/download/General_Methods_for_the_Assessment_of_the_Relation_of_Benefits_to_Costs.pdf>. Acesso em: maio 2014.
75. SCHWALM, A. et al. [IQWiG's methods for the cost-benefit assessment : Comparison with an international reference scenario]. **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz**, Berlin, v. 53, n. 6, p. 615-622, 2010.
76. HUTUBESSY, R.; CHISHOLM, D.; EDEJER, T. T. Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. **Cost Effectiveness and Resource Allocation**, London, v. 1, n. 1, p. 1-8, 2003.
77. SASSI, F. Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. **Health Policy and Planning**, Oxford, v. 21, n. 5, p. 402-408, 2006.
78. HUSEREAU, D. et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)—Explanation and elaboration: a report of the ISPOR health economic evaluations publication guidelines good reporting practices task force. **Value in Health**, Edinburgh, v. 16, n. 2, p. 231-250, 2013.

Outras referências do texto

- BAKER, C. et al. Quantitative analysis of sponsorship bias in economic studies of antidepressants. **British Journal of Psychiatry**, London, v. 183, p. 498-506, 2003.
- BELL, C. et al. Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. **British Medical Journal**, London, v. 332, p. 699-703, 2006.
- BOS, J. M. L.; POSTMA, M. J. Valuing prevention through economic evaluation: some considerations regarding the choice of discount model for health effects with focus on infectious disease. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 22, n. 18, p. 1171-1179, 2004.
- BOS, J. M.; POSTMA, M. J. L.; ANNEMANS, L. Discounting health effects in pharmacoeconomic evaluations current controversies. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 23, n. 7, p. 639-649, 2005.
- CAPLIN, A.; LEAHY, J. The Social Discount Rate. **Journal of Political Economy**, Chicago, v. 112, n. 6, p. 1257-1268, 2004.
- CHAUHAN, D.; MINERS, A. H.; FISCHER, A. J. Exploration of the difference in results of economic submissions to the National Institute of Clinical Excellence by manufacturers and assessment groups. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, v. 23, p. 96-100, 2007.

DRÈZE, J.; STERN, N. Policy reform, shadow prices and market prices. **Journal of Public Economics**, Philadelphia, v. 42, n. 1, p. 1-45, 1990.

DRUMMOND, M. F.; CHEVAT, C.; LOTHGREN, M. Do we fully understand the economic value of vaccines? **Vaccine**, Philadelphia, v. 25, n. 32, p. 5945-5957, 2007.

FELDSTEIN, M. S. The derivation of social time preference rates. **Kyklos**, Malden, v. 18, p. 277-287, 1965.

HEPBURN, C. **Discounting climate change damages**: working note for the Stern review. Oxford: Oxford University mimeo, 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **WHO guide to cost-effectiveness analysis**. What is generalized cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Guidelines for Standardization of Economic Evaluations in the Field of Vaccine-Preventable Diseases. Geneva: World Health Organization, 2007.

SCHULENBURG, J. M. G.; HOFFMANN, C. Review of European guidelines for economic evaluation of medical technologies and pharmaceuticals. **Health Economics in Prevention And Care (HEPAC)**, Berlin, v. 1, p. 2-8, 2000.

SEN, A. K. Approaches to the choice of discount rates for social benefit cost analysis. In: ROBERT, C. L. (Ed). **Discounting for time and risk in energy policy**. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1982.

SEN, A. K. Isolation, assurance and the social rate of discount. **Quarterly Journal of Economics**, Oxford, v. 81, n. 1, p. 112-124, 1967.

Guias metodológicos para avaliações econômicas

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). **Guidelines for the economic evaluation of health technologies**. 3. ed. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2006. 75 p.

COLLEGE DES ÉCONOMISTES DE LA SANTÉ (CES). **French Guidelines for the Economic Evaluation of Health Care Technologies**. Paris: Collèges des Économistes de la Santé, 2004. 90 p.

GARATTINI, L. e col. A proposal for Italian Guidelines in **pharmacoeconomics**. *Pharmacoeconomics*, Pennsylvania, v. 7, n. 1, p. 1-6, 1995.

ITALIAN GROUP FOR PHARMACOECONOMIC STUDIES. Guidelines for economic evaluation in Italy: recommendation from the Italian group of pharmacoeconomic studies. **Drug International Journal**, Philadelphia, v. 35, p. 189-201, 2001. Disponível em: <http://www.ispor.org/peguidelines/source/Italy%20PE%20guidelines_Italy.pdf>. Acesso em: maio 2014.

MURRAY, C. J. L. e col. Development of WHO Guidelines on Generalised Cost-Effectiveness Analysis. **Health Economics**, Hoboken, v. 9, n. 3, p. 235-51, 2000.

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (NICE). **Guide to the Methods of Technology Appraisals 2013**. Disponível em: <<http://publications.nice.org.uk/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pmg9>>. Acesso em: maio 2014.

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). **Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (version 4.3)**. 2008. Disponível em: <[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/AECB791C29482920CA25724400188EDB/\\$File/PBAC4.3.2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/AECB791C29482920CA25724400188EDB/$File/PBAC4.3.2.pdf)>. Acesso em: maio 2014.

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT AGENCY (PHARMAC). **A prescription for pharmacoeconomic analysis**: Versão 1.1. 2004. Disponível em: <<http://www.pharmac.govt.nz/pdf/pfpa.pdf>>. Acesso em: maio 2014.

ROVIRA, J.; ANTONÍANZAS, F. Economic analysis of health technologies and programmes: a spanish proposal for methodological standardization. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 8, n. 3, p. 245-252, 1995.

PHARMACEUTICAL BENEFITS BOARD. **General guidelines for economic evaluation from Pharmaceutical Benefits Board**. 2003. Disponível em: <http://www.lfn.se/documents/In%20English/ENG_Ifnar2003-eng.pdf>. Acesso em: maio 2014.

CANADIAN COORDINATING OFFICE FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (CCOHTA). **Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals**. Ottawa: CCOHTA, 1997.

Livros Básicos

BERGER, M. L. **International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**: health care, cost, quality, and outcomes: ISPOR book of terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.

CHIANG, C. L. **An introduction to stochastic process and their applications**. New York: Robert E. Krieger Publishing Co., 1980.

COX, D. R.; MILLER, H. D. **The theory of stochastic processes**. London: Chapman & Hall, 1965.

DONALDSON, C.; MUGFORD, M.; VALE, L. (Ed.). **Evidence-based health economics: from effectiveness to efficiency**. London: BMJ Books, 2002.

DRUMMOND, M. F. e col. **Methods for the economic evaluation of healthcare programmes**. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 1997.

DRUMMOND, M. F.; MCGUIRE, A. (Ed.). **Economic evaluation in health care: merging theory with practice**. Oxford: Oxford University Press. 2001.

FAYERS, P. M.; MACHIN, D. **Quality of life**: assessment, analysis and interpretation. Chichester: Wiley and Sons, 2000. 416 p.

GOLD, M. R. e col. **Cost-effectiveness in health and medicine**. Oxford: Oxford University Press, 1996.

GRIMMETT, G. R.; STIRZAKER, D. R. **Probability and random processes**. 2. ed. Oxford: Oxford Science Publications, 1992.

HADDIX, A. C.; TEUTSCH, S. M.; CORSO, P. S. **Prevention Effectiveness**: a guide to decision analysis and economic evaluation. Oxford: Oxford University Press, 2003.

KANE, R. L. **Understanding health care outcomes research**. Gaithersburg: Aspen Publication, 1997.

LEVIN, H. M.; McEWAN, P. J. **Cost-effectiveness analysis: methods and applications.** [S. l.]: Sage Publications, 2000.

MALLARKEY, G. (Ed.). **Economic evaluation in healthcare.** Auckland: Adis, 1999.

McDOWELL, I.; NEWELL, C. **Measuring Health: a guide to rating scales and questionnaires.** 2. ed. New York: Oxford University Press, 1996.

MUENNING, P.; KHAN, K. **Designing and Conducting Cost- Effectiveness Analyses in Medicine and Health Care.** San Francisco: Jossey-Bass, 2002.

NORRIS, J. R. **Markov Chains.** Cambridge: Cambridge University Press, 1997.

PETITTI, D. B. **Meta-analysis, decision analysis and cost- effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine.** Oxford: Oxford University Press, 2000.

PRITCHARD, C.; SCULPHER, M. **Productivity costs: principles and practice in economic evaluation.** London: Office of Health Economics, 2000.

PUTERMAN, M. L. **Markov decision processes: discrete stochastic dynamic programming.** New York: John Wiley & Sons Ltd., 1994.

SLOAN, F. A. (Ed.). **Valuing Health Care: costs, benefits, and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies.** Cambridge: Cambridge University Press, 1996.

SPIPKER, B. (Ed.). **Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials.** 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.

TIJMS, H. C. **Stochastic models: an algorithmic approach.** Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1994.

Artigos de periódicos e capítulos de livros

ADAM, T.; KOOPMANSCHAP, M. A.; EVANS, D. B. Cost- effectiveness analysis: can we reduce variability in costing methods?. **Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, v. 19, n. 2, p. 407-420, 2003.

AGRO, K. D. e col. Sensitivity analysis in health economic and pharmacoeconomic studies: an appraisal of the literature. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 11, n. 1, p. 75-88, 1997.

AKEHURST, R. e col. Decision analytic modeling in the economic evaluation of health technologies: a consensus statement. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 17, p. 443-444, 2000.

ANDERSON, R. M. e col. A Comparison of Global Versus Disease - Specific Quality-of-Life Measures in Patients with NIDDM. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 20, n. 3, p. 299-305, Mar. 1997.

ANDREW, H.; BRIGGS, B.; O'BRIEN, J. The death of cost - minimization analysis. **Health Economic Letters**, Malden, v. 4, n. 4, 2000.

BAYLISS, M. S. A questionnaire to assess the generic and disease- specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. **Quality of Life Research**, Oxford, v. 7, n. 1, p. 39-55, 1998.

BECK, J. R. Markov models of natural history. **Journal of Clinical Epidemiology**, Maryland Heights, v. 41, n. 7, p. 619-621, 1998.

BECK, J. R; PAUKER, S. G. The Markov process in medical prognosis. **Medical Decision Making**, New Jersey, v. 3, n. 4, p. 419-458, 1983.

BENNETT, K. J.; TORRANCE, G. W. Measuring health state preferences and utilities: rating scale, time trade-off and standard gamble techniques. In: SPILKER, B. (Ed.). **Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials**. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. p. 253-265.

BLACK, W. C. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. **Medical Decision Making**, New Jersey, v. 3, n. 10, p. 212-214, 1990.

BONOMI, A. E. e col. Quality of life measurement: will we ever be satisfied? **Journal of Clinical Epidemiology**, Maryland Heights, v. 53, n. 1, p. 19-23, 2000.

BOUTRON, I. Methodological differences in clinical trials evaluating non pharmacological and pharmacological treatments of hip and knee osteoarthritis. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 290, n. 8, p. 1062-1070, 2003.

BRAZIER, J. e col. A review of the use of health status measures in economic evaluation. **Health Technology Assessment, Winchester**, v. 3, n. 9, p. 1-164, 1999.

BRENNAN, A.; AKEHURST, R. Modelling in health economic evaluation: What is place?: What is its value?. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 17, n. 5, p. 445-459, 2000.

BRETTLE, A. J. e col. Searching for information on outcomes: do you need to be comprehensive? **International Journal for Quality in Health Care**, Oxford, v. 7, p. 163-167, 1998.

BRIGGS, A. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 17, p. 479-500, 2000.

BRIGGS, A. H.; MONEY, C. Z.; WONDERLING, D. E. Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte-Carlo simulations. **Statistics in Medicine**, Malden, v. 18, n. 23, p. 3245- 3262, 1999.

BRIGGS, A. H.; WONDERLING, D. E.; MONEY C. Z. Pulling cost- effectiveness-analysis up by its bootstraps: a nonparametric approach to confidence interval estimation. **Health Economics**, Hoboken, v. 6, n. 4, p. 327-340, 1997.

BROUWER, W.; RUTTEN, F.; KOOPMANSCHAP, M. Costing in economic evaluations. In: DRUMMOND, M. F.; MCGUIRE, A. (Ed.). **Economic evaluation in health care: merging theory with practice**. Oxford: Oxford University Press. 2001. p. 68-93.

CAIRNS, J. B; Discounting and health benefits: another perspective. **Health Economics**, Hoboken, v. 1, n. 1, p. 76-79, 1992.

CHAUDHARY, M. A.; STEARNS, S. C. Estimating confidence for cost-effectiveness ratios: an example from a randomized trial. **Statistics in Medicine**, Malden, v. 15, n. 13, p. 1447-1458, 1996.

CLAXTON, K. The irrelevance of inference: a decision making approach to the stochastic evaluation of health care technologies. **Journal of Health Economics**, Philadelphia, v. 18, n. 3, p. 341-364, 1999.

CLAXTON, K. P.; POSNETT, J. An economic approach to clinical trial design and research priority-setting. **Health Economics**, Hoboken, v. 5, p. 513-524, 1996.

COOKSON, R. Willingness-to-pay methods in health care: a sceptical view. **Health Economics**, Hoboken, v. 12, n. 11, p. 891-894, 2003.

COYLE, D.; BUXTON, M. J.; O'BRIEN, B. J. Stratified cost- effectiveness analysis: a framework for establishing efficient limited use criteria. **Health Economics**, Hoboken, v. 12, n. 5, p. 421-427, 2003.

COYLE, D. Measures of importance for economic analysis based on decision modeling. **Journal of Clinical Epidemiology**, Maryland Heights, v. 56, n. 10, p. 989-997, 2003.

COYLE, D.; LEE, K. M. Evidence-based economic evaluation: how the use of different data sources can impact results. In: DONALDSON, C.; MUGFORD, M.; VALE, L. (Ed.). **Evidence-based health economics: from effectiveness to efficiency**. London: BMJ, 200a. p. 55-66.

DECISION analytic modeling in the economic evaluation of health technologies: a consensus statement: consensus conference on guidelines on economic modelling in health technology assessment. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 17, n. 5, p. 443-444, 2000.

DOUBILET, P. e col. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. **Medical Decision Making**, New Jersey, v. 5, n. 2, p. 155-177, 1985.

DRUMMOND, M. F. e col. Standardizing methodologies for economic evaluation in health care. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, v. 9, n. 1, p. 26-36, 1993.

DRUMMOND, M. F.; WEATHERLT, H. Implementing the Findings of Health Technology Assessments If the CAT Got Out of the Bag, Can the Tail Wag the Dog?. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2000.

DURU, G. e col. Limitations of the Methods Used for calculating Quality-Adjusted-Life-Years Value. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 20, n. 7, p. 463-473, 2002.

EUROQOL GROUP. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of live. **Health Policy**, Philadelphia, v. 16, p. 199-208, 1990.

EVERS, S. e col. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: consensus on health economic criteria. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, v. 21, n. 2, p. 240-245, 2005.

FEENY, D. e col. Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. **Medical Care**, Philadelphia, v. 40, n. 2, p. 113-128, 2002.

FEENY, D. H.; TORRANCE, G. W.; FURLONG, W. J. Health utilities index. In: SPILKER, B. (Ed.). **Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials**. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. p. 239-252.

FEENY, D. H.; TORRANCE, G. W.; LABELLE, R. Integrating economic evaluations and quality of life assessments. In: SPILKER, B. (Ed.). **Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials**. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. p. 85-95.

FENWICK, E. e col. Cost-effectiveness acceptability curves facts, fallacies and frequently asked questions. **Health Economics**, Hoboken, v. 13, p. 405-415, 2004.

FRIEDBERG, M. e col. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 282, p. 1453-1457, 1999.

FURLONG, W. J. e col. The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. **Annals of Medicine**, London, v. 233, n. 5, p. 375-384, 2001.

GAFNI, A. Willingness-to-pay as a measure of benefits: Relevant questions in the context of public decision making about health care programs. **Medical Care**, Philadelphia, v. 29, n. 12, p. 1246-1252, 1991.

GARBER, A. M.; PHELPS, C. E. Economic foundations of cost- effectiveness analysis. **Journal of Health Economic**, Philadelphia, v. 16, n. 1, p. 1-31, 1997.

GERARD, K.; SMOKER, I.; SEYMOUR, J. Raising the quality of cost utility analyses: lessons learnt and still to learn. **Health Policy**, Philadelphia, v. 46, n. 3, p. 217-238, 1999.

GARBER, A. M.; PHELPS, C. E. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. **Journal of Health Economic**, Philadelphia, v. 16, n. 1, p. 1-31, 1997.

GERARD, K. Cost-utility in practice: a policy-makers guide to the state of the art. **Health Policy**, Philadelphia, v. 21, n. 3, p. 249-279, 1992.

GERARD, K.; SEYMOUR, J.; SMOKER, I. A tool to improve quality of reporting published economic analyses. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, v. 16, n. 1, p. 100- 110, 2000.

GLICK, H. A.; BRIGGS, A.; POLSKY, D. Quantifying stochastic uncertainty and presenting results of cost-effectiveness analyses. **Expert Review of Pharmacoeconomic and Outcomes Research**, London, v. 1, n. 1, p. 25- 36, 2001.

GRENIER, W.; SCHOFFSKI, O.; SCHULENBURG, J. M. The transferability of international economic health-economic results to national study questions. **European Journal of Health Economic**, Berlin, v. 1, p. 94-102, 2000.

GUYATT, G. H.; FEENY, D. H.; PATRICK, D. L. Measuring health- related quality of life. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 118, n. 8, p. 622-629, 1993.

- GUYATT, G. H. et al. Measuring quality of life in clinical trials: a taxonomy and review. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 140, n. 12, p. 1441-1448, 1989.
- HALE, J., e col. **Moving from evaluation. into economic evaluation**: a health economics manual for programmes to improve health and well-being. Disponível em: <<http://courses.essex.ac.uk/hs/hs915/health%20economic%20evaluation%20manual.pdf#search=%22Moving%20from%20evaluation%20into%20economic%20evaluation%22>>. Acesso em: maio 2014.
- HALLIDAY, R. G.; DARBA, J. Cost data assessment in multinational economic evaluations: some theory and review of published studies. **Applied Health Economics and Health Policy**, New York, v. 2, n. 3, p. 149-155, 2003.
- HAY, J. W. Economic modeling and sensitivity analysis. **Value in Health**, Edinburgh, v. 1, p. 187-193, 1998.
- HAYS, R. D.; ANDERSON, R.; REVICKI, D. Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures. **Quality of Life Research**, New York, v. 2, p. 441-449, 1993.
- HEITJAN, D. F.; MOSKOWITZ, A. J.; WHANG, W. Problems with interval estimates of the incremental cost-effectiveness ratio. **Medical Decision Making**, New Jersey, v. 19, n. 1, p. 9-15, 1999.
- HILL, S. R.; ANDREW, S.; DAVID, H. A. Problems with the interpretation of pharmacoeconomic analyses: a review of submissions to the Australian pharmaceutical benefits scheme. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 283, n. 16, p. 2116-2121, 1997.
- HILMAN, A. L.; KIM, M.S. Economic decision-making in health care: a standard approach to discounting health outcomes. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 7, n. 3, p. 198-205, 1995.
- HORSMAN, J. e col. The health utilities index (HUI(R)): concepts, measurement properties and applications. **Health and Quality of Life Outcomes**, London, v. 1, n. 1, p. 54, 2003.
- ISPOR TASK FORCE. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation. **Value in Health**, Edinburgh, v. 6, p. 9-17, 2003.
- JACOBS, P.; FASSBENDER, K. The measurement of indirect costs in the health economics evaluation literature: A review. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, v. 14, n. 4, p. 799-808, 1998.

- JACOBS, P.; OHINMAA, A.; BRADY, B. Providing systematic guidance in pharmacoeconomic guidelines for analysing costs. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 23, n. 2, p. 143-153, 2005.
- JOHANNESSON, M.; JONSSON, B.; KARLSSON, G. Outcome measurement in economic evaluation. **Health Economics**, Hoboken, v. 5, n. 4, p. 279-296, 1996.
- JOHNSTON, K. Assessing the costs of healthcare technologies in clinical trials. **Health Technology Assessment**, Winchester, v. 3, n. 6, 1999.
- JORDAN, H. S.; LAU, J. Linking pharmacoeconomic analyses to results of systematic review and meta-analysis. **Expert Review of Pharmacoeconomic & Outcomes Research**, London, v. 3, n. 4, p. 441-448, 2004.
- KATZ, D. A.; WELCH, H. G. Discounting in cost-effectiveness analysis of healthcare programmes. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 3, p. 276-285, 1993.
- KEELER, E. Decision trees and Markov models in cost-effectiveness research. In: DONALDSON, C.; MUGFORD, M.; VALE, L. (Ed.). **Valuing health care: costs, benefits, and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies**. Cambridge: Cambridge University Press, 1995. p. 185-205.
- KEELER, E. B.; CRETIN, S. Discounting of life-saving and other non-monetary effects. **Management Science**, Maryland, v. 29, n. 3, p. 300-306, 1993.
- KOOPMANSCHAP, M. A.; RUTTEN, F. F. H. Indirect costs in economic studies. Confronting the confusion. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 4, n. 6, p. 446-454, 1993.
- KRIMSKY, S. Conflict of interest and cost-effectiveness analysis. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 282, p. 1474-1475, 1999. Editorial.
- LILJAS, B. How to calculate indirect costs in economic evaluations. In: MALLARKEY, G (Ed.). **Economic evaluation in health care**. Auckland: Adis, 1999. p. 71-77.
- MARK, D. H. Visualizing cost-effectiveness analysis. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 287, n. 18, p. 2428-2429, 2002.
- MAYNARD, A. Economic evaluation techniques in health care. Reinventing the wheel? **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 11, n. 2, p. 115-118, 1997.
- McCABE, C.; DIXON, S. Testing the validity of cost effectiveness models. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 17, p. 501-513, 2000.

MEHREZ, A.; GAFNI, A. Healthy years equivalent: how to measure them using the standard gamble approach. **Medical Decision Making**, New Jersey, v. 11, n. 2, p. 142-149, 1991.

MEHREZ A, GAFNI A. Quality adjusted life years, utility theory and healthy-years equivalents. **Medical Decision Making**, New Jersey, v. 9, n. 2, p. 142- 149, 1989.

NUÑEZ, M. **Los fondos rotatorios como estrategia de financiamiento en el acceso a medicamentos esenciales en el Ministerio de Salud del Perú**. 2006. 49 f. Prometo de Dissertação de Mestrado em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), 2006.

O'BRIEN, B.; VIRAMONTES J.L. Willingness to pay: a valid and reliable measure of health state preference? **Medical Decision Making**, New Jersey, v. 14, n. 3, p. 289-297, 1994.

OLSEN, J. A. On what basis should health be discounted? **Journal of Health Economics**, Philadelphia, v. 12, n. 1, p. 39-53, 1993.

OLSEN, J. A; DONALDSON, C. Helicopters, hearts and hips: using willingness to pay to set priorities for public sector health care programmes. **Social Science and Medicine**, Philadelphia, v. 46, n. 1, p. 1-12, 1998.

OOSTENBRINK, J. B.; KOOPMANSCHAP, M. A.; RUTTEN, F. F. Standardization of costs: the Dutch guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. Canadian agency for drugs and technologies in health. 44 manual for costing in economic evaluations. **Pharmacoeconomics**, Philadelphia, v. 20, n. 7, p. 443-454, 2002.

PARSONAGE, M.; NEUBURGER, H. Discounting and health benefits. **Health Economics**, Hoboken, v. 1, n. 1, p. 71-79, 1992.

PATRICK, D. L.; DEYO, R. A. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. **Medical Care**, Philadelphia, v. 27, p. S217-S232, 1989. Supl.3.

PHILIPS, Z. e col. Review of guidelines for good practice in decision analytic modeling in health technology assessment. **Health Technology Assessment**, Winchester, v. 8, n. 36, p. 1-172, 2004.

POLSKY, D. e col. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: a comparison of four methods. **Health Economics**, Hoboken, v. 6, n. 3, p. 243-252, 1997.

RAMSEY, S. D.; SULLIVAN, S. D. Weighing the economic evidence: guidelines for critical assessment of cost effectiveness analyses [Review]. **Journal of the American Board Family Practice**, Cambridge, MA, v. 12, p. 477-485, 1999.

RAWSON, N. S. "Effectiveness" in the evaluation of new drugs: a misunderstood concept?. **Canadian Journal of Clinical Pharmacology**, Ontario, v. 8, n. 2, p. 61-62, 2001.

RICHARDSON, J. Cost utility analysis: What should be measured?. **Social Science and Medicine**, Philadelphia, v. 39, n. 1, p. 7-21, 1994.

SACRISTAN, J. A.; SOTO, J.; GALENDE, I. Evaluation of pharmacoeconomic studies: utilization of a checklist. **Annals of Pharmacotherapy**, Berkeley, v. 27, n. 9, p. 1126-1133, 1993.

SCULPHER, M. The role and estimation of productivity costs in economic evaluation. In: DRUMMOND, M.; MCGUIRE, A. (Ed.). **Economic evaluation in health care**. New York: Oxford University Press, 2001. p. 94-112.

SCULPHER, M.; FENWICK, E.; CLAXTON K. Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models: a suggested framework and example of application. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 17, p. 461-477, 2000.

SCULPHER, M. J. et al. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. **Health Technology Assessment**, Winchester, v. 8, n. 49, p. 1-192, 2004.

SIEGEL, J. E. Guidelines for pharmacoeconomic studies: Recommendations from the panel on cost effectiveness in health and medicine. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 11, n. 2, p. 159-168, 1997.

SONNENBERG, F.; BECK, J. Markov model in medical decision making. A practical guide. **Medical Decision Making**, New Jersey, v. 13, n. 1, p. 322-338, 1993.

SONNENBERG, F. A. et al. Toward a peer review process for medical decision analysis models. **Medical Care**, Philadelphia, v. 32, p. JS52-JS64, 1994.

SOTO, J. Health economic evaluations using decision analytic modeling. Principles and practices: utilization of a checklist to their development and appraisal. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, v. 18, p. 94-111, 2002.

STONE, P. W. et al. Measuring costs in cost-utility analyses: Variations in the literature. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, v. 16, n. 1, p. 111-124, 2000.

TASK force on principles for economic analysis of health care technology. Economic analysis of health care technology: a report on principles. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 123, n. 1, p. 61-70, 1995.

TRUEMAN, P.; DRUMMOND, M.; HUTTON, J. Developing Guidance for Budget Impact Analysis. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 19, n. 6, p. 609-621, 2001.

VAN DEN, B. B.; BROUWER, W. B.; KOOPMANSCHAP, M. A. Economic valuation of informal care: an overview of methods and applications. **European Journal of Health Economics**, Berlin, v. 5, n. 1, p. 36-45, 2004.

VAN HOUT, B. A.; GORDON, G. S.; RUTTEN, F. F. Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. **Health Economics**, Hoboken, v. 3, n. 5, p. 309-319, 1994.

VAN ROIJEN, L. Labor and health status in economic evaluation of health care: the health and labour questionnaire. international. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, v. 12, n. 3, p. 405-415, 1996.

VON NEUMANN, J.; MORGENSTERN, O. **Theory of games and economic behaviour**. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1944.

WEINSTEIN, M. C. et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR task force on good research practices: modeling studies. **Value in Health**, Edinburgh, v. 6, n. 1, p. 9-17, 2003.

WEINSTEIN, M. C. et al. Modeling for health care and other policy decisions: uses, roles, and validity, **Value in Health**, Edinburgh, v. 4, p. 348-361, 2001.

WELTE, R. e col. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 22, n. 13, p. 857-876, 2004.

WILLAN, A.; O'BRIEN B. J. Confidence intervals for cost- effectiveness ratios: an application of Fieller's theorem. **Health Economics**, Hoboken, v. 5, n. 4, p. 297-305, 1996.

WILLKE, R. J. Tailor-made or off-the-rack?: the problem of transferability of health economic data. **Expert Review of Pharmacoeconomic and Outcomes Research**, London, v. 3, n. 1, p. 1-4, 2003.

Sociedades, Associações e Centros Acadêmicos na área de Economia da Saúde

AES — Asociación de Economía de la Salud — <<http://www.aes.es/>>

AES Argentina — Asociación de Economía de la Salud — <<http://www.aes.org.ar/>>

AETS — Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Espanha) — <<http://www.iscii.es.aets/>>

AETSA — Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (Espanha) — <<http://www.csalud.junta-andalucia.es/orgdep/AETSA>>

AHES — Australian Health Economics Society — <<http://www.ahes.org.au/>>

AHRQ — Agency for Healthcare Research and Quality (EUA) — <<http://www.ahrq.gov/>> — <<http://www.ecri.org>>

ANAE — L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (França) — <<http://www.anaes.fr>>

APES — Associação Portuguesa de Economia da Saúde — <<http://www.apes.pt/>>

ASHE — American Society of Health Economists — <<http://www.healtheconomists.us/>>

BCOHTA — British Columbia Office of Health Technology Assessment (Canadá) — <http://www.chspr.ubc.ca/bcohta>

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá) — www.cadth.ca

CAHSR — Canadian Association for Health Services and Policy Research — <<http://www.cahspr.ca/>>

CAHTA — Catalan Agency for Health Technology Assessment (Espanha) — <<http://www.aatrm.net/>>

CCHSR — Coordinating Committee for Health Services Research (Canadá) — <<http://www.chsrf.ca/>>

CES — Collège des Économistes de la Santé — <<http://www.ces-asso.org/>>

CHE — Centre for Health Economics (Inglaterra) — <<http://www.york.ac.uk/che/>>

CHEPA — Centre for Health Economics and Policy Analysis (Canadá) — <<http://www.chepa.org/home>>

CHERE — Centre for Health Economics Research and Evaluation (Sidney/Austrália) — <<http://www.chere.uts.edu.au/index.html>>

CMT — Center for Medical Technology Assessment (Suécia) — <<http://www.imt.liu.se/CMT>>

CRD — Centre for Reviews and Dissemination (York/Inglaterra) — <<http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm>>

Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (Dinamarca) — <http://www.sst.dk/planlaegning_og_behandling/medicinsk_teknologivurdering.aspx?lang=en>

ENEPRI — European Network of Economic Policy Research Institutes — <<http://www.enepri.org/>>

Health Economics and Decision Science — University of Sheffield — <<http://www.sheffield.ac.uk/scharr/sections/heds>>

- HERC** — Health Economics Research Centre — Oxford, UK — <<http://www.herc.ox.ac.uk/>>
- HERO** — Health Economics Research Programme at the University of Oslo — <<http://www.hero.uio.no/eng.html>>
- HERU** — Health Economics Research Unit — Aberdeen, UK — <<http://www.abdn.ac.uk/heru/>>
- IHEA** — International Health Economics Association — <<http://healtheconomics.org/>>
- INAHTA** — International Network of Agencies for Health Technology Assessment — <<http://www.inahta.org/>>
- INHEM** — Instituto Nacional de Higiene y Epidemiologia (Cuba) — <<http://www.infomed.sld.cu>>
- ISPE** — International Society for Pharmacoepidemiology — <<http://www.pharmacoepi.org/>>
- ISPOR** — International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research — <<http://www.ispor.org/>>
- ITA** — Institute for Technology Assessment of the Austrian Academy of Sciences (Áustria) — <<http://www.oeaw.ac.at/ita/welcome.htm>>
- Manitoba Centre for Health Policy and Evaluation (Canadá)** — <<http://www.umanitoba.ca/centres/mchp/1mchpe.htm>>
- MTPPI** — Medical Technology and Practice Patterns Institute (EUA) — <<http://www.mtppi.org>>
- NCCHTA** — National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (Inglaterra) — <<http://www.ncchta.org/>>
- NHS Centre for Review and Dissemination** — <http://www.york.ac.uk/inst/crd/>
- NICHSR** — National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology (EUA) — <<http://www.nlm.nih.gov/nichsr/nichsr.html>>
- NICHSR** — National Information Center on Health Services Research & Health Care Technology — Health Services and Sciences Research Resources — <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hsrr_search/>
- Office of Health Economics** — <<http://www.ohe.org/>>
- Organizações e Agências de ATSHTAi** — Health Technology Assessment International — <[http://www.htai.org/Health Technology Assessment on the Net](http://www.htai.org/Health%20Technology%20Assessment%20on%20the%20Net)>
- OSTEBA** — Basque Office for Health Technology Assessment (Espanha) — <<http://www.euskadi.net/sanidad/>>
- SBU** — Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (Suécia) — <<http://www.sbu.se>>
- SMDM** — Society for Medical Decision Making — <<http://www.smdm.org/>>
- SWISS/TA** — Swiss Science Council/Technology Assessment (Suíça) — <<http://www.ta-swiss.ch>>
- TNO'S HTA GROUP** - The Netherlands Organization for Applied Scientific Research (Holanda) — <http://www.health.tno.nl/en/about_tno/organisation/divisions/publichealth/health_technology_assessment.html>

Organizações e Agências de ATS

AHRQ — Agency for Healthcare Research and Quality (EUA) — <<http://www.ahrq.gov/>>

ANAES — L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (França) — <<http://www.anaes.fr>>

Australian Institute of Health and Welfare (Austrália) — <<http://www.aihw.gov.au/>>

CAHTA — Catalan Agency for Health Technology Assessment (Espanha) — <<http://www.aatrm.net/>>

CCHSR — Coordinating Committee for Health Services Research (Canadá) — <<http://www.chsrf.ca/>>

CETS — Conseil d'Evaluation des Technologies de la Santé (Canadá) — <<http://www.mess.gouv.qc.ca/index.html>>

CMT — Center for Medical Technology Assessment (Suécia) — <<http://www.imt.liu.se/CMT>>

Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment (Dinamarca) - <http://www.sst.dk/planlaegning_og_behandling/medicinsk_teknologivurdering.aspx?lang=em>

DSI — Danish Institute for Health Services Research and Development (Dinamarca) — <<http://www.dsi.dk/>>

ECRI (EUA) — <<https://www.ecri.org/Pages/default.aspx>>

ETESA — Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud (Chile) — <<http://www.minsal.cl>>

German Institute for Medical Documentation and Information (Alemanha) — <<http://www.dimdi.de>>

HRC — Oregon Health Resources Commission - Medical Technology Assessment Program (EUA) — <http://www.ohppr.state.or.us/hrc/index_hrc.htm>

HTAi — Health Technology Assessment International — <<http://www.htai.org/>>

INAHTA — International Network of Agencies for Health Technology Assessment — <<http://www.inahta.org/>>

INHEM — Instituto Nacional de Higiene y Epidemiologia (Cuba) — <<http://www.sld.cu/>>

ITA — Institute for Technology Assessment of the Austrian Academy of Sciences (Áustria) — <<http://www.oeaw.ac.at/ita/welcome.htm>>

Manitoba Centre for Health Policy and Evaluation (Canadá) — <<http://www.umanitoba.ca/centres/mchp/1mchpe.htm>>

MTPPI — Medical Technology and Practice Patterns Institute (EUA) — <<http://mtppiorg.ipage.com/v1/node/1>>

NCCHTA — National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (Inglaterra) — <<http://www.ncchta.org/>>

NICHSR — National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology (EUA) — <<http://www.nlm.nih.gov/nichsr/nichsr.html>>

NHS Centre for Review and Dissemination — <<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>>

NZHTA — New Zealand Health Technology Assessment (Nova Zelândia) — <<http://nzhta.chmeds.ac.nz/>>

OSTEBA — Basque Office for Health Technology Assessment (Espanha) — <<http://www.euskadi.net/sanidad/>>

RAND (EUA) — <<http://www.rand.org>>

SBU — Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (Suécia) — <<http://www.sbu.se>>

SMM — Norwegian Centre for Health Technology Assessment (Noruega) — <<http://www.oslo.sintef.no/smm>>

SWISS/TA — Swiss Science Council/Technology Assessment (Suíça) — <<http://www.ta-swiss.ch>>

Clinicaltrialresults.org (EUA) — <<http://www.Clinicaltrialresults.orgCenterwatch>> — <<http://www.centerwatch.com/>>

Current Controlled Trials (UK) — <<http://www.controlled-trials.com/>>

CENTRAL — Cochrane Central Register of Controlled Trials — <<http://www.cochrane.org/editorial-and-publishing-policy-resource/cochrane-central-register-controlled-trials-central>>

ECONLIT (base eletrônica de literatura econômica) — <<https://www.aeaweb.org/econlit/>>

EconPapers — <<http://econpapers.repec.org/>>

Etext on Health Technology Assessment (Hta) Information Resources. Chapter 11: Health Economics Information — <<http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta/chapter11.html>>

Registro de Ensaios Clínicos Clinical Trials — <<http://clinicaltrials.gov/>>

Health Economics.Com — Medical and Pharmacy Resources on the Net — <<http://www.healtheconomics.com/>>

NBER — National Bureau of Economic Research — <<http://www.nber.org/>>

NRR — National Research Register (UK) — <<https://www.sheffield.ac.uk/library/cdfiles/nrr>>

PEDE — Pediatric Economic Database Evaluation — <<http://pede.ccb.sickkids.ca/pede/>>

Trials Central (EUA) — <<http://www.trialscentral.org/ClinicalTrials.aspx>>

/// Registro de Ensaios Clínicos

Centerwatch (EUA) — <<http://www.centerwatch.com/CENTRAL>> — Cochrane
Central Register of Controlled Trials —

<<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>>

ClinicalTrialResults.Org — <<http://www.Clinicaltrialresults.org>>

Current Controlled Trials (UK) — <<http://www.controlled-trials.com/>>

NRR — National Research Register (UK) — <<http://www.nrr.nhs.uk/search.htm>>

Trials Central (EUA) — <<http://www.trialscentral.org/ClinicalTrials.aspx>>

Trials Clinical — <<http://clinicaltrials.gov/>>

Qualidade de Vida

ACQOL — Australian Centre on Quality of Life (Austrália) — <<http://acqol.deakin.edu.au/index.htm>>

AHRQ Outcomes Research (EUA) — <<http://www.ahrq.gov/clinic/outcomix.htm>>

DATABASE — <www.iqod.org>

Instruments Database — <<http://www.proqolid.org/>>

ISOQOL — International Society for Quality of Life Research — <<http://www.isoqol.org/>>

ISQOLS — International Society for Quality of Life Studies — <<http://www.isqols.org/>>

MAPI Research Institute (França) — <<http://www.mapi-research.fr/>>

Measurement of Health Related Quality of Life (UK) — <<http://www.qoltech.co.uk/>>

Quality of Life Research Unit, University of Toronto (Canadá) — <<http://www.utoronto.ca/qol/>>

Agência de avaliação de tecnologias em saúde — Instituição pública ou privada dedicada a realizar e a divulgar os resultados de investigações sobre tecnologias em saúde, novas e preexistentes, a partir de evidências disponíveis sobre a segurança, a eficácia, a efetividade, a relação custo-efeito e o impacto socioeconômico e ético dessas tecnologias.

Alocação de recursos em saúde — Forma como o setor saúde distribui seus recursos, financeiros ou não, entre as diferentes alternativas de tecnologias, com vistas a atender às necessidades de saúde da sociedade.

Análise de cenários — Tipo de análise de sensibilidade multivariável, que envolve substituir simultaneamente diversas variáveis do modelo associadas com subgrupos identificáveis de interesse; a variabilidade pode ser avaliada através das análises de cenários, que incluam pelo menos a melhor e a pior possibilidade.

Análise de custo em saúde — Avaliação econômica parcial, no âmbito da saúde, que considera apenas os custos do uso da tecnologia.

Análise de custo-benefício — Avaliação econômica completa de tecnologias, no âmbito da saúde, em que tanto os custos das tecnologias comparadas quanto seus efeitos são valorados em unidades monetárias.

Análise de custo-consequência — Tipo de avaliação econômica no qual custos e consequências das tecnologias em saúde são listados separadamente em formato desagregado, sem agregação dos resultados (diferentemente, portanto de estudos de custo-efetividade que agregam as informações na estimativa da razão de custo-efetividade incremental).

Análise de custo-efetividade — Avaliação econômica completa, no âmbito da saúde, que compara distintas intervenções de saúde, cujos custos são expressos em unidades monetárias, e os efeitos, em unidades clínico-epidemiológicas (tais como anos de vida ganhos ou eventos clínicos evitados). Esse termo é também utilizado por vezes de forma imprecisa, para referir-se às avaliações econômicas em geral.

Análise de custo-minimização — Avaliação econômica que compara somente os custos de duas ou mais tecnologias quando os efeitos das tecnologias comparadas sobre a saúde são considerados similares.

Análise de custo-utilidade — Avaliação econômica completa, no âmbito da saúde, que compara distintas intervenções de saúde, cujos custos são expressos em unidades monetárias e os efeitos em utilidades (*utilities*). Essas são unidades padronizadas que combinam a estimativa do efeito das tecnologias comparadas no tempo de vida e na qualidade de vida, como os anos de vida ajustados para a qualidade ou os anos de vida ajustados para a incapacidade.

Análise de sensibilidade — Procedimento analítico que leva em consideração os diferentes graus de incerteza nas estimativas dos parâmetros de um modelo de análise de decisão e assim avalia a robustez dos resultados obtidos. Realiza-se através de recálculos das estimativas dos custos e dos efeitos clínicos das tecnologias avaliadas. Esse recálculo ocorre a partir de modificações nos valores estimados para as diferentes variáveis do modelo, geralmente dentro de toda a gama de valores considerados plausíveis.

Análise de sensibilidade probabilística — Método de análise de decisão em que distribuições de probabilidades são especificadas para parâmetros incertos. Na sequência, uma simulação de Monte Carlo de segunda ordem é realizada e a distribuição de probabilidades resultantes dos custos e resultados esperados é apresentada.

Análise estratificada — Processo de análise de subgrupos menores e mais homogêneos de acordo com critérios específicos (como idade, estado socioeconômico). Pode ser usado para identificar a origem de variabilidade (heterogeneidade) na população.

Analista — Aquele que conduz a avaliação econômica.

Anos de vida ajustados pela incapacidade (*Disability-adjusted life years*) — Índice que representa os anos futuros de vida isentos de incapacidades que se perderiam em um dado período, por consequência de mortes prematuras ou de situações de incapacidade provocadas por enfermidades.

Anos de vida ajustados pela qualidade (*Quality-adjusted life year*) — Unidade de medida bidimensional do bem-estar de um indivíduo ou de um grupo de pessoas que ajusta os anos de vida segundo estimadores da qualidade de vida, produzindo as utilidades. Os valores de AVAQ estão compreendido entre zero, que representa a morte, e um, que representa um ano vivido em saúde perfeita.

Anos potenciais de vida perdidos — Unidade de medida de impacto relativa a várias enfermidades e a problemas de saúde na sociedade, calculada a partir da soma dos anos de vida perdidos em consequência de mortes de jovens ou de falecimentos prematuros das pessoas de uma dada região ou de um país.

Árvore de decisão — Representação gráfica de um problema de análise de decisão, incorporando escolhas alternativas, eventos incertos (e suas probabilidades) e resultados em saúde.

Avaliação de tecnologias em saúde — Exercício complexo de pesquisa e de produção de informações, baseado em critérios de efetividade, de custo, de risco ou de impacto do seu uso, de segurança e critérios éticos que visam à seleção, à aquisição, à distribuição ou ao uso apropriado de tecnologias, incluindo a avaliação de sua necessidade.

Avaliação econômica — Análise comparativa de diferentes tecnologias, no âmbito da saúde, referentes aos seus custos e aos efeitos sobre o estado de saúde. As principais técnicas de avaliação econômica completa são a análise de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício.

Benefício — Ganho ou resultado positivo de qualquer tecnologia em saúde.

Benefício líquido — Um dos métodos de representação dos resultados das avaliações econômicas de custo-benefício, representa a diferença entre o benefício total e o custo total da intervenção sob exame menos a diferença entre o benefício total e o custo total de sua estratégia alternativa, em unidades monetárias.

Caso-referência ou caso-base (*reference-case; base-case*) — Caso teórico de estudo de avaliação econômica ideal pelo qual deve ser norteado o desenvolvimento de estudos reais. Compreende o conjunto de métodos considerados padrão de qualidade que devem ser adotados sempre que factível. Alternativamente, o termo também se refere à análise principal de um estudo de avaliação econômica (caso-base), em oposição aos casos alternativos ele derivados nas análises de sensibilidade.

Cegamento ou mascaramento em estudos clínicos – Atributo dos ensaios clínicos caracterizado pela ocultação proposital da alocação das intervenções comparadas, em oposição aos estudos clínicos abertos. A presença de cegamento confere maior qualidade metodológica a um ensaio clínico randomizado, diminuindo, por exemplo, o risco de vieses de aferição e condução/cointervenção. Tendo em vista que são quatro as partes passíveis de mascaramento (pacientes, aplicadores da intervenção, aferidores do desfecho e responsáveis pela análise estatística), faz-se sempre necessário o esclarecimento de quais das partes foram cegadas ou mascaradas, desaconselhando-se termos genéricos como “duplo-cego”. Embora a informação de que um estudo tenha sido duplamente cegado refira-se, em geral, ao cegamento de administradores da intervenção e pacientes, isso não ficará claro a menos que explicitamente informado.

Centro de custos — Setor de uma instituição que possui gastos mensuráveis. Não existe a necessidade do centro de custos acompanhar a estrutura formal da instituição (organograma). Muitas vezes é oportuno agrupar ou separar determinados setores para apuração dos custos. De forma geral, os centros de custos são agregados em três categorias: 1) centros de custo final; 2) centros de custo intermediário; e 3) centros de custo de atividades gerais.

Comparador — Alternativa à qual a intervenção ou tecnologia é comparada.

Conferências de consenso — Técnica de tomada de decisão em que se reúnem as várias partes interessadas na aplicação da tecnologia (médicos, pacientes, especialistas em ética, representantes da indústria e do governo) para chegar a um consenso sobre a segurança, a eficácia e as condições apropriadas para o uso de uma tecnologia, baseando seus julgamentos nas evidências científicas disponíveis.

Consumo de serviços de saúde — Uso ou emprego dos serviços de saúde por parte de um indivíduo ou grupo de pessoas, a fim de se obter melhorias na qualidade de vida relacionada à saúde.

Controle de custos — Estratégia utilizada para o registro e controle dos custos advindos de qualquer sistema de produção de bens e serviços de saúde. Não envolve, necessariamente, corte ou redução nos custos.

Coorte — Grupo de indivíduos que tem uma característica comum que pode ser a presença ou a ausência de uma exposição a um fator em estudo.

Cuidado habitual (ou usual) — Alternativa mais comum ou mais amplamente utilizada na prática clínica; também referido como “prática existente”, “prática corrente”, “cuidado típico” ou “*status quo*”.

Custo — Valor de todos os recursos gastos na produção de um bem ou serviço.

Custo de oportunidade — Custo em que a sociedade incorre ao disponibilizar uma tecnologia em saúde à população em detrimento de outras. O uso dos recursos financeiros em uma alternativa os torna indisponíveis para outros fins. O custo de oportunidade também é conhecido como o valor da melhor alternativa não concretizada, em consequência da utilização de recursos limitados na produção de um determinado bem ou serviço de saúde.

Custo direto — Custo apropriado diretamente ao produto ou serviço prestado, não sendo necessária nenhuma metodologia de rateio. O conceito também é aplicável aos

produtos ou serviços por meio de alguma medida de consumo. Exemplos: mão-de-obra direta, material, medicamentos.

Custo econômico — Custo de oportunidade.

Custo em saúde — Valor dos recursos empregados no uso de uma alternativa terapêutica, de um programa ou de um serviço de saúde durante um período de tempo.

Custo da doença (*cost-of-illness*) — Tipo de avaliação econômica parcial por meio da qual se calcula o impacto econômico, ou os custos da prevalência, ou os custos da incidência de determinada enfermidade durante um dado período de tempo.

Custo marginal — Aumento que experimenta o custo total, decorrente do acréscimo de uma unidade no volume de produção.

Custo médio unitário — Custo total dividido pela quantidade produzida, em um determinado período. Seu valor pode ser obtido em relação ao custo direto, indireto e total.

Custo total — É o resultado do somatório dos custos diretos e indiretos de todas as unidades de um mesmo bem ou serviço produzidas durante determinado período de tempo.

Custo variável — Custo que é passível de alteração em curto prazo. Modifica-se proporcionalmente ao volume produzido e que, somado ao custo fixo, constitui-se no custo total de um determinado serviço ou produto.

Custo-efetividade incremental, razão de (*Incremental cost- effectivenessratio*) — razão entre a diferença nos custos e nas consequências para a saúde das alternativas tecnológicas em comparação.

Custos brutos (ou *top down costing*) — abordagem de mensuração de custos que usa grandes componentes como base para o cálculo dos custos de uma intervenção (tais como custos por dia de internação).

Custos de produtividade (ou indireto) — são os custos associados à perda ou redução da capacidade de trabalhar de um indivíduo ou de um grupo de pessoas como consequência de morte ou morbidades por enfermidades.

Demanda — quantidade de um bem ou serviço que um indivíduo pode e está disposto a comprar para cada nível de preço estabelecido no mercado, desde que se mantenham inalterados todos os outros fatores que afetem o consumo desse bem.

Depreciação — Redução de valor ou de preço que se registra na maioria dos bens, em função do uso, do desgaste físico, das evoluções tecnológicas, do passar do tempo ou das alterações nos preços de outros fatores de produção. A depreciação de uma moeda significa sua desvalorização perante outras.

Despesa — Montante de recursos gastos, em um determinado período, que não está diretamente relacionado com a atividade fim. A despesa pode ser apropriada ou não, no produto ou serviço, sob a forma de custo indireto. Exemplos: salários da administração, telefone, aluguel.

Disposição de pagar (*willingness-to-pay*) — Método de avaliação usado nas avaliações de custo-benefício para quantificar os resultados em saúde em termos monetários; é utilizado para determinar a quantidade máxima de dinheiro que os indivíduos se dispõem a pagar por um dado resultado ou benefício em saúde.

Dominância forte (simples ou estrita) — Estado em que uma intervenção é mais efetiva e menos custosa que sua alternativa.

Dominância fraca (ou estendida) — Estado em que uma intervenção apresenta custos maiores e efetividade igual ou maior a uma combinação teórica de proporções de duas outras intervenções alternativas.

Efeitos em saúde (também consequências ou resultados em saúde) — Ganhos ou consequências de qualquer tecnologia em saúde.

Efetividade — Medida dos resultados ou consequências decorrentes de uma tecnologia em saúde quando utilizada em situações reais ou habituais de uso.

Eficácia — Medida dos resultados ou consequências decorrentes de uma tecnologia em saúde quando utilizada em situações ideais ou experimentais.

Eficiência — Conceito econômico derivado da escassez de recursos que visa à produção de bens e serviços desejados pela sociedade ao menor custo social possível.

Ensaio clínico randomizado ou aleatorizado — Delineamento experimental de estudo no qual os indivíduos estudados são alocados de forma randômica para receber uma determinada intervenção em avaliação ou uma intervenção controle (ex.: placebo ou tratamento padrão). A randomização é responsável pela produção de grupos comparáveis em todos os fatores, que irão diferir entre si somente pela exposição ou não ao fator em estudo. A randomização reduz o risco de erros sistemáticos (ou vieses), produzindo um equilíbrio entre os diversos fatores de risco que podem influenciar no desfecho clínico a ser medido. Trata-se do mais poderoso delineamento de pesquisa para o estabelecimento da eficácia ou da efetividade (no caso dos ensaios clínicos pragmáticos) de uma intervenção.

Ensaio clínico controlado cruzado (ensaio sequencial, *crossover clinical trial*) — Estudo no qual a metade de um grupo de pacientes recebe um tratamento, como um medicamento, e a outra metade um tratamento controle (ex.: placebo ou fármaco alternativo). Após uma pausa temporal (*washout period*), faz-se uma inversão, com a primeira metade recebendo a intervenção controle e a segunda, o tratamento em estudo. Este tipo de estudo permite comparar os resultados em conjunto, ou seja, todos os que foram submetidos ao tratamento contra todos os que receberam o placebo, mas permite reduzir pela metade o número da casuística em relação ao ensaio clínico controlado. É importante que seja afastada a possibilidade que o tratamento ou sua falta na primeira fase tenha repercussão na segunda fase.

Ensaio clínico controlado fatorial (*factorial clinical trial*) — Variante do ensaio clínico controlado aleatorizado que permite a realização simultânea de duas ou mais comparações independentes no mesmo estudo. Nesse desenho de estudo, os indivíduos são randomizados, por exemplo, para uma comparação de A *versus* controle de A, e também para uma comparação de B *versus* controle de B, assim formando-se quatro grupos.

Equidade em saúde — Princípio segundo o qual a distribuição de recursos é feita em função das necessidades de saúde de uma determinada população.

Estudo multicêntrico — Estudo cooperativo entre diversas instituições que permite a obtenção de casuísticas maiores; no entanto, envolvem elaboração mais complexa quanto a protocolos, assim como treinamento e integração das equipes.

Estudos abertos (*open, open label, open clinical trial*) — Ensaios onde não ocorre mascaramento: os pesquisadores integrantes da equipe de investigação e os pacientes envolvidos estão cientes dos grupos de alocação dos indivíduos estudados.

Estudos de caso-controle — Delineamento de pesquisa observacional que envolve o estudo de um grupo de casos (isto é, um grupo de indivíduos em que ocorreu determinado evento) e de um grupo controle, composto por indivíduos escolhidos pelo pesquisador, os quais devem ser o mais semelhante possível ao grupo caso. Pesquisa-se, então, se a exposição a um determinado fator está relacionada à ocorrência dos casos.

Estudos de acurácia (teste de acurácia ou estudos de teste diagnóstico) — Delineamento de pesquisa utilizado para aferir as propriedades de acurácia de um teste diagnóstico ou achado clínico, como a sensibilidade (proporção de doentes entre os indivíduos com o teste positivo) e a especificidade (proporção de não-doentes entre os indivíduos com o teste negativo).

Estudos de coorte (estudos de seguimento, estudos longitudinais, *cohort studies* ou *follow-up studies*) — Delineamento de pesquisa observacional no qual o pesquisador, após distribuir os indivíduos como expostos e não expostos a um dado fator em estudo, segue-os durante um determinado período de tempo para verificar a incidência de uma doença ou situação clínica entre os expostos e não expostos.

Estudos de incidência — Caso particular dos estudos de coorte, no qual se avalia a frequência de casos novos ou de desfechos novos dos casos existentes de uma doença.

Estudos de prevalência (estudos transversais, estudos de detecção de casos, *screening*) — Delineamento de pesquisa observacional que visa identificar a frequência (prevalência) de uma dada condição na população. Essa frequência pode ser usada para estimar a probabilidade geral da ocorrência da condição de interesse em populações semelhantes à estudada.

Estudos em centro único — Estudos desenvolvidos por uma equipe de investigação pertencente a apenas uma instituição de pesquisa.

Estudos experimentais (ou intervencionais) — Estudos nos quais o pesquisador não se limita à simples observação, mas interfere pela exclusão, inclusão ou modificação de um determinado fator.

Estudos não-aleatorizados — Estudos onde não é feita uma distribuição randômica dos sujeitos da pesquisa para os grupos controle e experimentais, podendo haver distorções nos resultados em consequência da casuística ou amostragem viciada por possíveis tendenciosidades.

Estudos não-controlados (estudo de casos, estudo “antes e depois”, estudo da relação estímulo/efeito) — Pesquisas clínicas onde se registram os dados relativos à observação clínica e/ou laboratorial de grupos de indivíduos portadores de uma doença, sem utilizar um grupo controle ou placebo.

Estudos observacionais — Estudos nos quais o pesquisador simplesmente observa o paciente, as características da doença ou transtorno, e sua evolução, sem intervir ou modificar qualquer aspecto sob estudo.

Estudos primários — Investigações originais.

Estudos prospectivos (ou concorrentes) — Estudos nos quais são coletados dados a partir do presente e futuramente, a intervalos regulares. Uma coleta de dados prospectiva tem a vantagem de ocorrer de forma padronizada e sistematizada, através de protocolos específicos, o que minimiza o risco de vieses como o de aferição ou de lembrança.

Estudos retrospectivos (ou estudos históricos, não concorrentes ou invertidos) — Estudos onde se realizam análises a partir de registros do passado, seguindo-se daquele momento até o presente; dependem da credibilidade nos dados de registros a serem computados, em relação à exposição do fator e/ou à sua intensidade, e à ocorrência da doença, situação clínica ou óbito com correlação conhecida ao fator de exposição. Apresentam a desvantagem da não padronização dos métodos de registro dos dados, o que pode ocasionar vieses como o de aferição ou lembrança.

Estudos secundários — Estudos que procuram estabelecer conclusões a partir dos dados de estudos primários. Estão incluídas nessa categoria as revisões não sistemáticas da literatura, bem como as revisões sistemáticas com e sem metanálise.

Evento adverso — Efeito indesejável de uma tecnologia em saúde.

Evento adverso grave — Evento adverso que resulta em morte ou em ameaça à vida ou requer hospitalização do paciente ou prolongamento de uma internação já presente ou resulta em persistente ou significativa incapacidade/deficiência ou em anomalia congênita.

Experimento com escolhas discretas (*discrete choice experiment*) — Técnica para valorar os benefícios das tecnologias em saúde que consiste em solicitar aos indivíduos que façam escolhas distintas entre possibilidades alternativas dos atributos que formam a tecnologia. Se o custo da tecnologia é um desses atributos, esta técnica permite determinar indiretamente a disposição a pagar dos indivíduos.

Farmacoeconomia — Área da pesquisa científica que estuda o valor das terapias medicamentosas em comparação com outras terapias. Envolve a descrição e análise dos custos e das consequências da farmacoterapia para o paciente, para o sistema de saúde e para a sociedade.

Função de distribuição de probabilidades (*probability density function*) — Representação numérica ou matemática da probabilidade relativa de cada possível valor que o parâmetro possa assumir.

Gasto — Despesa com bens ou serviços adquiridos.

Generalização (validade externa ou aplicabilidade ou transferabilidade) — Possibilidade de aplicação ou extrapolação dos resultados obtidos de uma população ou espaço de prática a outros contextos.

Horizonte temporal — Período de tempo ao longo do qual os custos e resultados são medidos em uma avaliação econômica.

Incerteza — Estado no qual o valor verdadeiro de um parâmetro ou estrutura de um processo é desconhecido.

Incerteza de parâmetros — Incerteza sobre o verdadeiro valor numérico dos parâmetros do modelo (por exemplo: resultados em saúde, uso dos recursos e utilidades).

Incerteza do modelo — Incerteza relacionada com as características de desenho do modelo (estrutura, métodos analíticos, pressupostos); a incerteza do modelo depende das escolhas e pressupostos feitos pelo analista.

Inflação — Processo de aumento contínuo no nível geral de preços de uma economia.

Inputs do modelo — Parâmetros (por exemplo: resultados, uso dos recursos, utilidades) e características de desenho (estrutura, métodos analíticos, pressupostos) do modelo.

Intervenção — Tecnologia em saúde de interesse para a avaliação econômica.

Média ponderada — O preço médio ponderado de uma tecnologia em saúde é o somatório da multiplicação de cada preço pela sua respectiva quantidade vendida, dividido pelo total de quantidades vendidas.

Metanálise — Método analítico aplicável a estudos de revisão sistemática da literatura. Utiliza-se de métodos estatísticos para combinar os resultados de relevantes investigações primárias, a fim de obter sínteses quantitativas sobre os efeitos das tecnologias da saúde. Algumas vezes o termo também é empregado para referir-se genericamente a estudos de revisão sistemática da literatura.

Método bayesiano — Ramo da estatística que utiliza informação prévia sobre pressupostos para estimativa e inferência.

Método do capital humano — Método de estimar os custos de produtividade baseado na quantidade de tempo de pleno emprego do indivíduo que é perdido em decorrência do adoecimento.

Métodos de apuração de custos — Ferramentas voltadas para o dimensionamento dos custos de serviços ou de programas de saúde oferecidos por instituição ou órgão específico; os principais métodos de apuração de custos podem ser: 1) custeio por absorção; 2) custeio direto ou variável; 3) custeio por procedimento ou doença; e 4) custeio ABC.

Micro-custos (ou *bottom-upcosting*) — Abordagem de mensuração baseada no detalhamento dos recursos utilizados pelos pacientes, com base em cada um dos itens de custo.

Oferta — Quantidade de um bem ou de um serviço disponível no mercado em que os ofertantes estão dispostos a vendê-los, conforme preço de mercado, em um período de tempo determinado.

Padrão-ouro (padrão de referência ou *gold standard*) — Método, procedimento ou medida que é amplamente aceito como sendo o melhor disponível, contra o qual novas intervenções deveriam ser comparadas.

Perspectiva — Ponto de vista a partir do qual a avaliação econômica é conduzida (por exemplo: sociedade, financiador, serviço de saúde); define que custos e consequências são examinados.

Pesquisa clínica — Qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos da aplicação das tecnologias da saúde em termos de eficácia e segurança.

Pesquisa experimental — Estudos que envolvem modelos experimentais em animais, cadáveres ou culturas de células e tecidos.

Preço — Valor monetário por meio do qual um bem ou um serviço é comprado e vendido.

Preferências — Desejabilidade de um resultado ou situação particular; nas avaliações econômicas de tecnologias da saúde, as preferências podem ser representadas pelos valores ou pelas utilidades. Utilidades são preferências obtidas por métodos que

envolvem incerteza (por exemplo: *Standard Gamble*), enquanto valores são preferências derivadas de métodos que não lidam com incerteza (por exemplo: *Time Trade-Off*).

Probabilidade — expressão do grau de certeza de que um evento possa ocorrer, numa escala de 0 (certeza de que o evento nunca ocorrerá) a 1 (certeza de que o evento ocorrerá).

Protocolos clínicos — conjunto de diretrizes, de estratégias, de critérios e de pautas, provenientes de uma revisão sistemática da evidência científica disponível e de uma avaliação profissional, apresentado de maneira estruturada e elaborado com o objetivo de ajudar os profissionais de saúde e os pacientes em suas decisões; nos protocolos clínicos, são estabelecidos claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado, com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.

Qualidade de vida relacionada com a saúde — aspectos físicos, emocionais e sociais que são relevantes e importantes para o bem estar dos indivíduos; pode ser avaliada usando instrumentos de medidas genérico, específicos para determinadas doenças ou baseados nas preferências.

Rateio — Distribuição proporcional de custos indiretos da produção de bens e serviços.

Registro de tecnologias em saúde — Inscrição que é destinada a conceder o direito de fabricação e de comercialização de determinado produto. Nota: o registro de tecnologias em saúde é um ato privativo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Resultado (desfecho ou *outcome*) — Evento que ocorre como consequência da enfermidade ou da intervenção.

Resultado finalístico (desfecho duro ou *hard endpoint*) — Resultado em saúde que está diretamente relacionado com a duração e qualidade de vida, como os anos de vida salvos ou os anos de vida ajustados por qualidade.

Resultado intermediário (ou desfecho intermediário ou *surrogate endpoint*) — Resultado de teste diagnóstico, medida laboratorial ou sinal físico utilizado como substituto para um resultado final clinicamente importante que mede diretamente a sobrevida ou função dos pacientes.

Revisão sistemática — Aplicação de métodos explícitos para identificar, localizar, recuperar e analisar sistematicamente toda a evidência disponível sobre um problema específico, a fim de estabelecer bases científicas sobre o uso de determinadas tecnologias ou procedimentos de saúde, de minimizar os vieses de uma investigação e de poder generalizar as conclusões.

Segurança — Quando os resultados esperados do uso das tecnologias em saúde excedem os prováveis riscos.

Simulação de Monte Carlo — Tipo de simulação de modelagem que utiliza números randômicos para capturar os efeitos da incerteza; múltiplas simulações são executadas, com o valor de cada parâmetro incerto na análise selecionado randomicamente a partir da distribuição de probabilidades de cada simulação.

Standard Gamble — Técnica usada para avaliar a utilidade para os indivíduos de um resultado ou estado de saúde que difere em qualidade ou duração de vida; é aplicada pedindo-se que os indivíduos que escolham entre um dado estado de saúde

ou arrisquem entre a saúde ideal e a morte imediata; a probabilidade de saúde ideal *versus* a morte imediata vai sistematicamente mudando até que a pessoa não mais tenha preferência entre o estado de saúde e o risco.

Tecnologias em saúde — Conjunto de equipamentos, de medicamentos, de insumos e de procedimentos utilizados na prestação de serviços de saúde, bem como das técnicas de infraestrutura desses serviços e de sua organização.

Time Trade-Off — Técnica de avaliação das preferências na qual os indivíduos são solicitados a determinar a duração de tempo em condições ideais (ou de boa saúde) que eles considerariam equivalente a um período maior de tempo num dado estado/situação de saúde.

Utilidade — Conceito empregado para indicar a satisfação obtida pelo indivíduo em consequência do consumo de bens e serviços de saúde. Nota: esse conceito é utilizado para denominar uma quantificação da qualidade de vida das pessoas, que pode não estar baseada necessariamente nas preferências dos consumidores, podendo resultar de avaliações feitas por profissionais.

Validade — Extensão com qual uma técnica mede aquilo que intenciona medir.

Validade externa — Extensão em que se pode generalizar as conclusões de um estudo a populações e espaços de prática externos ao estudo.

Valor presente — Valor dos custos ou benefícios futuros após ajuste para as preferências no tempo por desconto.

Valoração — Processo de quantificar um resultado em utilidade ou em termos monetários ou de quantificar o uso dos recursos ou a produtividade dos indivíduos em termos monetários.

Valoração contingente — Técnica para valorar os benefícios das tecnologias em saúde, mediante a determinação da disposição a pagar máxima dos indivíduos para o acesso à tecnologia ou da quantidade mínima que eles poderiam aceitar como compensação por não ter a tecnologia disponível.

Variabilidade — Gama de valores plausíveis para um dado parâmetro usado em uma avaliação econômica; pode ser representada por distribuições de frequências de diferentes tipos; pode ser atribuída a padrões de prática clínica diversos em áreas geográficas ou espaços de prática diferentes ou a heterogeneidade da população de pacientes.

Variação da prática médica — Variação que resulta de atuações diferenciadas na prática dos médicos diante de situações clínicas idênticas, derivadas das incertezas que acompanham essas decisões, fundamentadas em teorias insuficientemente avaliadas ou de escassa evidência científica disponível.

/// EQUIPE TÉCNICA DA 1ª EDIÇÃO

Elaboração

Cid Manso de Melo Vianna (IMS/UERJ)

Rosângela Caetano (IMS/UERJ)

Revisão Técnica

Maria Alícia Dominguez Ugá (Fiocruz)

Everton Nunes da Silva (Decit/SCTIE/MS)

Membros do Grupo de Trabalho para Elaboração de Diretrizes metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde para o Ministério da Saúde (28/04/2006)

Alexandre Lemgruber (Gerae/Nurem/Anvisa)

Cid Manso de Melo Vianna (IMS/UERJ)

Fernanda de oliveira Laranjeira (Decit/SCTIE/MS)

Flávia Tavares Silva Elias (Decit/SCTIE/MS)

Marcus Tolentino Silva (Decit/SCTIE/MS)

Ricardo Vidal Abreu (DES/SCTIE/MS)

Rosimary Terezinha de Almeida (Geats/ANS)

Participantes da Oficina de consenso (30/11/2006)

Ana Cleusa Serra Mesquita (DES/SCTIE/MS)

Bruno Sobral (COGSA/SEAE/MF)

Carisi Anne Polanczyk (UFRGS)

Cid Manso de Melo Vianna (IMS/UERJ)

Érika Aragão (PECS/ISC/UFBA)

Fernanda de oliveira Laranjeira (Decit/SCTIE/MS)

Flávia Tavares Silva Elias (Decit/SCTIE/MS)

Francisco Roberto Gomes Cardoso (DES/SCTIE/MS)

Leandro S. Silva (COGSA/SEAE/MF)

Marcus Tolentino Silva (Decit/SCTIE/MS)

Maria Alícia Dominguez Ugá (Fiocruz)

Maurício Vianna (SAS/MS)

Ricardo Vidal Abreu (DES/SCTIE/MS)

Rosângela Caetano (IMS/UERJ)

Vânia Cristina Canuto dos Santos (Anvisa)

Participantes da oficina para Apreciação das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde para o ministério da Saúde (13-15/09/2007)

Everton Nunes da Silva (Decit/SCTIE/MS)

Gabriela Bittencourt Gonzales Mosegui (UNESA)

Márcia Regina Godoy (UFRGS)

Esta obra foi impressa em papel couché fosco 240 g/m² (capa) e papel off set 90 g/m² (miolo) pela Nome da Gráfica, em novembro de 2014. A Editora do Ministério da Saúde foi responsável pela normalização (OS 0583).

