

Artigo original

## Análise farmacoeconômica no tratamento da asma brônquica com a associação salmeterol/ fluticasona versus tratamento com esteróides e broncodilatadores orais no Sistema Único de Saúde.

Pharmacoeconomic analysis of salmeterol/fluticasone propionate combination versus systemic corticosteroids and oral  $\beta$ -adrenergic agents in Brazilian Unified Health System for the management of asthma.

Denizar Vianna Araújo<sup>1</sup>, Kennedy Kirk<sup>1</sup>, Agnaldo José Lopes<sup>2</sup> e Jorge Luiz da Rocha<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Introdução:** asma é doença inflamatória crônica das vias aéreas, produzindo significativo impacto econômico para o Sistema Único de Saúde (SUS) e para a Sociedade. De acordo com o DATASUS, em 2004, as despesas do SUS com a Asma ultrapassaram 106 milhões de reais. O objetivo deste estudo foi estimar a relação custo-efetividade e custo-benefício entre diferentes tratamentos medicamentosos. **Metodologia:** foi realizado estudo transversal, sobre os custos diretos e indiretos em 30 pacientes asmáticos, avaliando-se a análise econômica comparativa entre o uso da associação salmeterol/fluticasona (SF) (dados do estudo GOAL) e a prática terapêutica usual no SUS (esteróides e agentes  $\beta_2$ -adrenérgicos orais). **Resultados:** comparada com o tratamento oral, a associação SF propiciou menores taxas de exacerbações (0,07/paciente/ano vs 9/paciente/ano), maior número de dias livres de sintomas (364,9 vs 356 dias) e redução das faltas ao trabalho (309,5 vs 364,9 dias). A análise da relação custo-efetividade revelou que o custo adicional para se alcançar um dia livre de sintoma, com a associação SF, foi R\$ 9,29. A análise de custo-benefício indicou que o tratamento com a associação SF proporciona redução do custo do absenteísmo relacionado à asma. **Conclusões:** a associação SF promoveu aumento dos dias livres de sintomas e também da produtividade, em comparação ao tratamento oral, com custo adicional diário de R\$ 9,29. O retorno do investimento com o uso da associação SF foi de 21%. Concluímos que a associação SF é uma opção terapêutica custo-efetiva para o SUS, indicando a possibilidade de redução de custos de improdutividade para a Sociedade.

**Descritores:** asma; análise econômica; economia médica.

### ABSTRACT

**Introduction:** asthma is a chronic inflammatory disease of airways related to great economic burden to Brazilian Unified Health System (SUS) and to society, as well. According to DATASUS (Public Health Data Base), in 2004, public costs with Asthma were higher than 106 millions of reais. The aim of this study was to estimate cost-effectiveness and cost-benefit relationships between treatments with different drugs. **Methodology:** an economic analysis through a transversal study with thirty asthmatics was made regarding salmeterol/fluticasone combination (data from GOAL Study) against oral steroids and  $\beta_2$ -agonists (available drugs in SUS delivered to asthmatic patients). Direct and indirect costs were considered. **Results:** Compared to oral treatment, patients on SF combination got lower exacerbations rates (0,07patients/year vs 9/patient/year), and work absenteeism (364.9 vs 309.5 working days), as well as higher number of symptom-free days (364.9 vs 356 days). Cost-effectiveness analysis showed that the additional cost to get a symptom-free day with SF combination was R\$9.29. Cost-benefit analysis showed reduction of work absenteeism costs due to asthma, with SF combination. **Conclusion:** Patients on SF combination had higher work productivity and symptom-free days, comparing with oral drugs, with an additional daily cost of R\$9.29. With this combination, investment pay back was 21% higher. We conclude that SF combination is a cost-effective therapeutic option for SUS, indicating cost saving related to reduction in work missing days.

**Keywords:** asthma; economic analysis; economics, medical.

1. Docentes da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

2. Pneumologistas do Posto de Assistência Médica (PAM) Newton Bethlem

Trabalho realizado na Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Conflito de interesse não declarado.

**Endereço para correspondência:** Denizar Vianna Araújo. Avenida Visconde de Albuquerque, 1400/501, Leblon, Rio de Janeiro, RJ. Brasil.

Tel: (21) 2274-0856, e-mail: denizarvianna@cpes.org.br

Recebido em 18/12/2005 e aceito em 27/03/2006, após revisão.

## INTRODUÇÃO

A asma brônquica é doença inflamatória crônica das vias aéreas, de crescente prevalência em todo o mundo.

No Brasil, cerca de 15% a 30% das crianças apresentam sintomas de asma brônquica,<sup>1</sup> o que bem caracteriza a dimensão do problema em nosso país. A prevalência da asma brônquica na população brasileira é de 10%.<sup>2</sup> Em 2004, foi a causa atribuída de 329.182 hospitalizações e de 2.408 óbitos, de acordo com o banco de dados do DATASUS,<sup>3</sup> além de inúmeros atendimentos em Unidades de Pronto-Socorro. As despesas por parte do Sistema Único de Saúde, somente em 2004, ultrapassaram R\$ 106 milhões. Os custos indiretos, representados por absenteísmo no trabalho e perda de produtividade, também representam proporções significativas.

O objetivo precípua de todas as diretrizes de tratamento é promover o controle ótimo da asma brônquica, por meio da educação dos pacientes, controle ambiental e farmacoterapia individualizada.

Um novo conceito a respeito do controle da doença foi introduzido por Bateman e colaboradores,<sup>4</sup> no Estudo *Gaining Optimal Asthma Control* (GOAL), onde definiu o chamado "controle total" da asma brônquica, representado por ausência completa de sintomas, exacerbações, busca de auxílio médico no pronto-atendimento, uso de medicamentos de alívio e efeitos adversos dos fármacos empregados, além de função pulmonar normal. Neste estudo multicêntrico (conduzido em 44 países), 3421 asmáticos em diferentes níveis de gravidade clínica foram acompanhados, por pouco mais de 52 semanas, randomizados para o uso de propionato de fluticasona ou da associação salmeterol/propionato de fluticasona (SF). Quarenta e um por cento dos pacientes que completaram o estudo atingiram o definido "controle total", tendo a associação SF demonstrado superioridade clínica, quando comparada ao uso isolado da fluticasona. Da mesma forma, as taxas de exacerbações da doença encontradas no grupo da associação foram inferiores às do grupo que fez uso apenas do corticóide inalado (0,07 vs 0,27 exacerbações/paciente/ano). Quanto aos índices de qualidade de vida, os resultados também foram mais favoráveis no grupo da associação.

As análises de custo-efetividade na terapêutica da asma brônquica com a associação SF estão sendo realizadas em alguns sistemas de saúde socializados. Johansson e colaboradores<sup>5</sup> analisaram a associação salmeterol/fluticasona, na dose 50/100µg, em comparação à fluticasona isoladamente, com resultado custo-efetivo favorável à associação SF, para o contexto analisado. Palmqvist e colaboradores<sup>6</sup> realizaram análise semelhante, com a dose 50/250µg, obtendo resultados favoráveis à associação.

O objetivo da nossa análise farmacoeconômica foi comparar as razões de custo-efetividade e custo-bene-

fício relacionadas aos tratamentos com a associação SF versus o uso de esteróides e broncodilatadores orais (EB), em pacientes adultos e adolescentes asmáticos, no cenário do Sistema Único de Saúde (SUS).

## METODOLOGIA

Foi desenvolvido modelo analítico de decisão (árvore de decisão), para estimar as probabilidades de desfechos e de custos no tratamento da asma brônquica com a associação SF 50/250µg, 2 vezes ao dia, versus esteróides e broncodilatadores orais (doses variáveis de acordo com a gravidade clínica da asma), em adultos e adolescentes asmáticos.

Os modelos de análise da decisão clínica são elaborados por: 1) seqüência cronológica de identificação do problema; 2) estruturação do problema (árvore de decisão); 3) parametrização do modelo de decisão (probabilidades de ocorrência dos desfechos, de acordo com análise crítica da literatura); 4) análise do modelo (estimativa dos custos, desfechos e riscos).<sup>7</sup>

Os dados de efetividade publicados no ensaio clínico multicêntrico *Gaining Optimal Asthma Control* (GOAL<sup>4</sup>) foram utilizados como premissas na alternativa de tratamento com associação SF.

Esteróides sistêmicos e agentes  $\beta_2$ -adrenérgicos orais foram utilizados como padrão da prática clínica, no tratamento da asma brônquica no SUS. Para definir este padrão, foi realizado estudo transversal sobre efetividade e custos em 30 pacientes adultos e adolescentes asmáticos, acompanhados no Posto de Assistência Médica (PAM) Newton Bethlem e no ambulatório do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, ambos localizados na cidade do Rio de Janeiro, no ano de 2004. Para inclusão dos pacientes utilizou-se o mesmo critério de elegibilidade dos pacientes analisados no Estudo GOAL<sup>4</sup>.

Os pacientes foram entrevistados por equipe de médicos treinados para a tarefa de aplicação dos questionários. Foram incluídos 30 pacientes, selecionados, consecutivamente, conforme ordem de atendimento no ambulatório.

Questionários foram aplicados para coletar dados clínicos e de utilização dos recursos. Os prontuários dos pacientes selecionados foram revisados, com objetivo de quantificar a utilização dos recursos.

Os componentes dos custos diretos analisados no modelo foram os gastos com medicamentos, hospitalizações, atendimentos de urgência e consultas ambulatoriais.

O componente do custo indireto analisado no modelo foi a perda de produtividade, devida ao absenteísmo decorrente da asma brônquica.

Para cálculo da renda do trabalhador, utilizou-se o rendimento médio mensal no Brasil, de trabalhadores com carteira assinada em 2003, segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios de 2003, realizada pelo IBGE.

Os custos retrataram o cenário da prática clínica no tratamento da asma na perspectiva do SUS, no ano

2004. Para estimativa do custo indireto (improdutividade), adotou-se a perspectiva da Sociedade.

A unidade de efetividade mensurada no modelo foi “dias livres de sintomas”. A unidade de benefício monetário utilizada no modelo foi redução no absenteísmo.

A análise de custo-efetividade mensura o custo em unidades monetárias dividido por uma unidade não monetária, chamada unidade natural, por exemplo, “dias livres de sintomas”. Permite estimar o custo por unidade de efetividade.

Na análise de custo-benefício, todos os custos incorridos e os benefícios resultantes são expressos em unidades monetárias. Ao final da análise, a intervenção onde o benefício é maior que o custo define a alternativa vantajosa, pela visão econômica.

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada pela divisão da diferença entre os custos diretos da associação salmeterol/fluticasona e os de esteróides/broncodilatadores orais, pela diferença entre as efetividades (dias livres de sintomas) correspondentes. O quadro 1 apresenta a RCEI da associação salmeterol/fluticasona versus esteróides/broncodilatadores orais.

Quadro 1: Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI) entre salmeterol/fluticasona (SF) versus esteróides e broncodilatadores orais (EB).

$$RCEI = \frac{\text{Custo SF} - \text{Custo EB}}{\text{Efetividade SF} - \text{Efetividade EB}}$$

Custo = medicamentos, hospitalizações, atendimentos de urgência (R\$).  
Efetividade = dias livres de sintomas.

A razão de custo-benefício (RCB) foi calculada pela divisão da diferença entre os custos do tratamento medicamentoso da associação salmeterol/fluticasona e os de esteróides/broncodilatadores orais, pela diferença entre os benefícios monetários (redução no absenteísmo) correspondentes, estimados em reais. O quadro 2 apresenta a RCB da associação salmeterol/fluticasona versus esteróides/broncodilatadores orais.

Quadro 2: Razão de Custo Benefício (RCB) entre salmeterol/fluticasona (SF) versus esteróides e broncodilatadores orais (EB).

$$RCB = \frac{\text{Custo SF} - \text{Custo EB}}{\text{Benefício SF} - \text{Benefício EB}}$$

Custo = medicamentos (R\$) / Benefício = dias sem restrição física para o trabalho (R\$).

Foi realizada análise de sensibilidade, com variação de valores monetários do tratamento e da hospitalização, para testar a acurácia dos resultados.

Aos recursos utilizados foram atribuídos custos em reais, em valores do ano 2004.

Os dados foram compilados e a estatística descritiva realizada no programa EPINFO – 2002.

## RESULTADOS

Os 30 pacientes entrevistados tinham média de idade de 43,8 anos (23-58 anos), sendo 71,4% do sexo feminino.

Os custos médios do tratamento ambulatorial medicamentoso no período de 12 meses (Janeiro a Dezembro de 2004) são apresentados no quadro 3:

Quadro 3: Custo médio do tratamento por paciente no período de 12 meses

Salmeterol/fluticasona 50/250µg	R\$501,96
Agente β <sub>2</sub> -adrenérgico oral (Salbutamol)	R\$61,20
Prednisona oral	R\$36,24

Fonte: Agência Estado – Preço de medicamentos tabelados.  
www.estadao.com.br/ext/remedios/prosus4.htm

As despesas do SUS com internação hospitalar decorrente da asma no ano 2004 são apresentadas no quadro 4:

Quadro 4: Características de reembolso do SUS com hospitalização pela asma no ano 2004

Valor médio da internação	R\$321,80
Média de permanência	3,2 dias
Valor médio da diária hospitalar	R\$100,56

Fonte: www.datasus.gov.br

As taxas de exacerbações da asma brônquica por paciente por ano foram menores no grupo com a associação SF versus o grupo com EB (0,07/paciente/ano versus 9/paciente/ano). A figura 1 apresenta estes resultados:

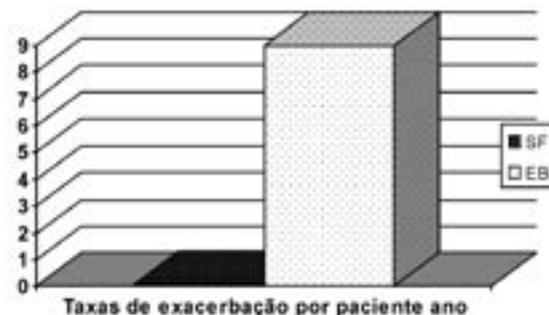


Figura 1: Taxas de exacerbação da asma / paciente / ano entre SF versus EB

O tratamento com a associação SF também proporcionou maior número de dias livres de sintomas do que o uso das drogas orais (364,9 vs 356 dias). A figura 2 apresenta os resultados:

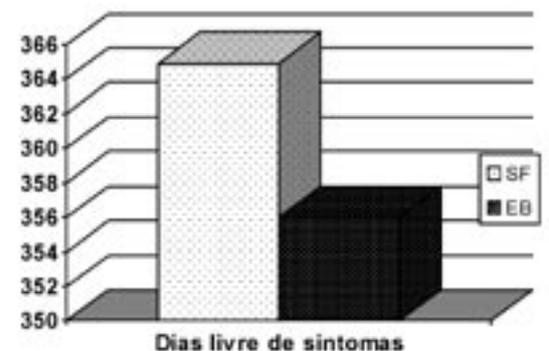


Figura 2: Dias livres de sintoma/paciente/ano entre SF versus EB

A análise da relação custo-efetividade revelou que o custo incremental para se alcançar um dia livre de sintoma, com a associação SF comparativamente ao tratamento com EB foi de R\$ 9,29. O quadro 5 apresenta o cálculo do custo incremental por dia livre de sintoma.

Quadro 5: Custo incremental por dia livre de sintoma entre salmeterol/fluticasona (SF) versus esteróides e broncodilatadores orais (EB).

$$\text{RCEI} = \frac{\text{R\$ } 501,96 - \text{R\$ } 419,24}{364,9 \text{ dias} - 356 \text{ dias}} = \text{R\$ } 9,29 \text{ por dia livre de sintoma}$$

A análise de custo benefício indicou que o tratamento com a associação SF reduziu o custo do absenteísmo relacionado à asma. O uso de SF proporcionou maior número de dias sem restrições físicas por conta da asma para o trabalho, comparado com o tratamento oral (364,9 vs 309,5 dias), em 12 meses. O valor de R\$ 745,90, equivalente ao rendimento médio mensal no Brasil de trabalhadores com carteira assinada em 2003,<sup>8</sup> foi utilizado como perda de produtividade (absenteísmo) para cálculo da análise de custo benefício. A comparação do custo de tratamento com o benefício do ganho em produtividade produziu uma razão custo benefício de 1:1,21, demonstrando que o tratamento oferece retorno maior do que seu próprio custo. O quadro 6 apresenta o cálculo do custo evitado, favorável ao tratamento com a associação SF.

Quadro 6: Custo evitado (*cost saving*) por redução no absenteísmo entre salmeterol/fluticasona (SF) versus esteróides e broncodilatadores orais (EB).

$$\text{RCB} = \frac{\text{R\$ } 501,96 - \text{R\$ } 97,44}{\text{R\$ } 8.950,80 - \text{R\$ } 7.069,35} = \text{Para cada R\$ } 1,00 \text{ de custo há retorno de R\$ } 1,21 \text{ por redução no absenteísmo}$$

## DISCUSSÃO

A asma brônquica caracteriza-se como doença de grande morbidade e potencial mortalidade, principalmente para os pacientes com as formas moderada e grave da doença. No âmbito coletivo, a asma brônquica tem produzido significativo impacto econômico para o SUS, representado pelas internações hospitalares e atendimentos de urgência.

A associação salmeterol/fluticasona (SF) tem demonstrado, em ensaios clínicos controlados e randomizados, maior segurança, efetividade e eficiência no tratamento da asma brônquica, quando comparada ao tratamento disponível atualmente no SUS.

Os resultados de nossa análise demonstraram que a comparação da associação SF promoveu aumento dos dias livres de sintomas em comparação ao tratamento

oral, utilizado em larga escala no SUS, com custo incremental diário de R\$ 9,29. Não existe um limiar definido pelas autoridades ou sociedades de especialidades no Brasil para análise de custo-efetividade, porém, de acordo com revisão crítica da literatura, o valor limite aceitável como padrão para custo incremental por dia livre de sintoma é de US\$ 5.<sup>9</sup> O valor de R\$ 9,29, identificado na análise brasileira, encontra-se dentro da faixa aceitável de custo-efetividade, caracterizando a associação SF como custo-efetiva no cenário do SUS, isto é, a terapêutica possui um custo justificável para o desfecho clínico que proporciona (dia livre de sintoma).

Resultados favoráveis de custo-efetividade também foram obtidos por Palmqvist e colaboradores<sup>10</sup> com a mesma dosagem da associação SF que utilizamos na nossa análise. Os autores utilizaram a perspectiva do Sistema de Saúde da Suécia e mensuraram somente os custos diretos. O resultado da análise revelou que a associação SF promoveu aumento dos dias livres de sintomas, em comparação ao tratamento com a fluticasona isoladamente, com custo incremental diário de SEK 48,1 (48,1 Coroas Suecas = US\$ 5).

Outro componente do custo, normalmente negligenciado pelos formuladores de políticas de saúde, é o custo indireto, representado pela improdutividade. Na nossa análise, a associação SF também aumentou a produtividade (reduzindo os dias de falta ao trabalho), quando comparada com o tratamento oral utilizado em larga escala pelo SUS. O retorno do investimento no tratamento com a associação SF foi de 21%.

Uma limitação da nossa modelagem econômica foi não mensurar o desfecho QALY (anos de vida ajustados para qualidade) no cenário brasileiro, que provavelmente seria favorável à associação salmeterol/fluticasona, proporcionando melhores relações entre o custo e o desfecho clínico proporcionado pelo tratamento.

Concluimos que a associação SF é uma opção terapêutica custo-efetiva para o Sistema Único de Saúde e que há possibilidade de redução de custos indiretos, pela perspectiva da Sociedade, com a associação SF, ao ser comparada com esteróides sistêmicos e agentes  $\beta_2$ -adrenérgicos orais.

## REFERÊNCIAS

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of Asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
2. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *Jornal de Pneumologia* 2002;28(supl.1):S2.
3. DATASUS. Ministério da Saúde, Brasília. [cited in oct 2005] Available at: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br).
4. Bateman, ED; Boushey, HA; Bousquet, J, et cols. Can Asthma-defined Asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
5. Johansson G, Price MJ, Sondhi S. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/fluticasone propionate 50/100 vs fluticasone propionate 250 in adults and adolescent with asthma. III: results. *Pharmacoeconomics* 1999;16(Suppl.2):15-21.
6. Palmqvist M, Price MJ, Sondhi S. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/fluticasone propionate 50/250 vs fluticasone propionate 250 in adults and adolescent with asthma. IV: results. *Pharmacoeconomics* 1999;16(Suppl.2):23-8.
7. Hunink MGM, Glasziou PP. *Decision Making in Health and Medicine. Integrating the Evidence and Values*. London: Cambridge University Press; 2001.
8. IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios de 2003. [cited in Ago 2005] Available at: [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br).
9. Rutten-van Mölken MPMH, Van Doorslaer EKA, Jansen MCC et al. Costs and effects of inhaled corticosteroids and bronchodilators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:975-82.
10. Palmqvist M, Price MJ, Sondhi S. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/fluticasone propionate 50/250 vs fluticasone propionate 250 in adults and adolescent with asthma. IV: results. *Pharmacoeconomics* 1999;16(Suppl.2):23-8.