

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – ENSP

Mestrado Profissional em Política e Gestão de CT&I em Saúde

Dissertação de Mestrado

REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA
SOBRE O USO DO BROMETO DE TIOTRÓPIO
PARA O TRATAMENTO DA
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Flávia Cristina Ribeiro Salomon

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Márcia Ferreira Teixeira Pinto

Rio de Janeiro, março de 2013

*Ao único Deus pela graça da vida e pelas
eternas bênçãos, fidelidade e
misericórdia.*

*Aos meus pais Lúcio e Sônia pelo apoio
constante, amor, compreensão e
paciência.*

*Ao meu marido Carlos pelo amor,
paciência e estímulo, e à minha preciosa
filha que, mesmo antes de nascer, já se
tornou grande companheira e tem me
trazido muita alegria.*

*À minha irmã Ana Lúcia e à minha
sobrinha Alyssa pela amizade, carinho e
compreensão.*

Agradecimentos

À minha orientadora, Dr^a. Márcia Ferreira Teixeira Pinto, pela excelência na orientação e pelo apoio, capacitação, envolvimento, dedicação e compreensão.

À amiga Priscila Louly pelo incentivo e pela colaboração neste trabalho.

Aos ilustres membros das bancas de qualificação e de defesa do mestrado Dr^a. Marisa Santos, Dr^a. Anete Trajman, Dr^a. Rosângela Caetano e Dr^a. Cynthia Magluta pelo estímulo e maravilhosas sugestões e contribuições.

Resumo

Introdução: No Brasil, a pressão pela incorporação do brometo de tiotrópio para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) no SUS vem crescendo. Os estudos de avaliação econômica (AE) podem gerar informações que permitam identificar entre as tecnologias avaliadas, quais geram o maior benefício em saúde por quantidade de recurso utilizado, mas dependendo do tipo de metodologia utilizada, seus resultados podem variar substancialmente entre si. As revisões sistemáticas de AE são ferramentas muito úteis para avaliar os métodos utilizados nesses estudos.

Objetivo: Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática de AE completas que avaliaram o brometo de tiotrópio no tratamento da DPOC moderada a grave.

Metodologia: Foi realizada uma Revisão Sistemática de Estudos de AE completas sobre o uso do tiotrópio na DPOC, nas seguintes bases de dados: NHS EED, *Medline*, EMBASE, *The Cochrane Library*, CEA Registry, Econlit, *Scopus*, *Web of Science* e *Scielo*.

Resultados: Foram selecionadas 17 AE. Nove estudos utilizaram modelo de Markov, 3 usaram árvore de decisão e o restante não usou modelo. Doze estudos usaram horizontes temporais de 1 ano e o restante utilizou horizontes de tempo superiores. Os parâmetros utilizados nos modelos diferiram bastante entre os estudos, não permitindo comparações. As fontes dos dados de eficácia foram, em sua maioria, ensaios clínicos randomizados. Os resultados de eficácia foram bem similares entre as AE e foram superiores para o tiotrópio em relação aos controles, exceto indacaterol. Somente 3 estudos avaliaram os eventos adversos em seus modelos e 5 incluíram o desfecho mortalidade. Os custos diferiram bastante entre os estudos, mas, de forma geral, os estudos que utilizaram modelo de Markov num horizonte temporal de tempo superior a 1 ano, ou árvore de decisão, apresentaram custos totais maiores com o tiotrópio do que com salmeterol, ipratrópio ou terapia padrão. Nos estudos com modelo de Markov e horizonte de 1 ano, os custos com tiotrópio foram menores. Em 3 estudos, o tiotrópio foi considerado uma alternativa dominante em termos de custo-efetividade e, em 11 estudos, o tiotrópio foi considerado custo-efetivo dentro dos limiares de disposição a pagar dos países em que foi avaliado. Exceto por um estudo, todos fizeram análise de sensibilidade. A avaliação da qualidade das AE mostrou que as publicações ainda apresentam muitas falhas na apresentação das metodologias utilizadas. Essas falhas dificultam sua comparação.

Conclusões: As publicações avaliadas não apresentaram seus dados de forma padronizada, dificultando comparações entre suas metodologias e os resultados obtidos. A minoria delas utilizou modelo de Markov e horizonte temporal igual à expectativa de vida dos indivíduos, conforme o recomendado para doenças crônicas. A maioria dos estudos utilizou dados de eficácia provenientes de um único ECR, ao invés de dados de metanálises, o que gera maior potencial de vieses. É essencial que haja padronização da metodologia das AE, de forma que as publicações apresentem qualidade adequada e clareza na apresentação de seus resultados, facilitando a compreensão do leitor e a tomada de decisão pelo gestor de saúde.

Palavras-chave: *Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, DPOC, Revisão Sistemática, Custo-efetividade, brometo de tiotrópio, Spiriva*

Abstract

Introduction: The pressure for adoption of tiotropium bromide for the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), on Brazilian Health System, has been increased. Economic evaluations (EE) can provide information about which technology has the greatest health benefit by amount of resource used. Depending on the methodology used in EE, their results may vary substantially. Systematic reviews of EE are very useful tools to assess the methods used in these studies.

Objective: This paper aimed to systematically review the literature for full EE that have assessed tiotropium bromide in the treatment of moderate to severe COPD.

Methods: A Systematic Review of the literature for full EE, that have assessed tiotropium bromide for COPD, was performed in the following databases: NHS EED, *Medline*, EMBASE, *The Cochrane Library*, CEA Registry, Econlit, *Scopus*, *Web of Science* e *Scielo*.

Results: It was selected 17 EE. Nine studies used Markov model, 3 used decision tree and the remainder did not use any model. Twelve studies used time horizons of 1 year and the remainder used higher time horizons. The parameters used in the models differed widely between studies, not allowing comparisons. The sources of efficacy data were mostly randomized controlled trials (RCT). Efficacy results were very similar between EE and were better for tiotropium compared to other strategies, except indacaterol. Only 3 studies included adverse events in their models and 5 studies evaluated mortality. Costs differed widely between studies. Overall, studies that used Markov model and time horizon longer than 1 year, or decision tree, resulted in higher total costs for tiotropium than for salmeterol, ipratropium or standard therapy. In studies with Markov model and time horizon of 1 year, costs were lower with tiotropium. In 3 studies, tiotropium was considered a dominant alternative in terms of cost-effectiveness and, in 11 studies, tiotropium was considered cost-effective within the thresholds of willingness to pay of the countries where it was assessed. Except for one study, all presented sensitivity analysis. The quality assessment of EE showed that publications still have many flaws in the presentation of the methodologies used. These flaws hamper comparison between studies.

Conclusions: The evaluated EE presented their data in different ways, not allowing comparisons between their methods and results. A minority of them used Markov model and time horizon equal to the life expectancy, as recommended for chronic diseases. Most studies used efficacy data from a single RCT, rather than meta-data, which generates greater potential biases. The standardization of EE's methodology is essential. The publications should have good quality and results presented clearly to facilitate the reader's understanding and decision-making by health manager.

Keywords: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD, Systematic Review, Cost-effectiveness, tiotropium, Spiriva*

Sumário

Lista de Quadros

Lista de Figuras

Lista de Siglas

1-	INTRODUÇÃO	1
2-	DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA: EPIDEMIOLOGIA DESCRITIVA, CONDIÇÃO CLÍNICA E ABORDAGEM TERAPÊUTICA	5
2.1	Epidemiologia descritiva	5
2.2	Condições clínicas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.....	6
2.3	Abordagem terapêutica da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.....	7
3-	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA EFICÁCIA DO BROMETO DE TIOTRÓPIO NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA	12
4-	AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE E SUAS CONTRIBUIÇÕES PARA A TOMADA DE DECISÕES NO SISTEMA DE SAÚDE	18
5-	REVISÃO SISTEMÁTICA DE AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE.....	23
6-	OBJETIVOS	27
6.1	Objetivo geral	27
6.2	Objetivos específicos.....	27
7-	METODOLOGIA	27
7.1	Desenho do estudo	27
7.2	Estratégia de busca e seleção dos artigos	28
7.3	Extração dos dados.....	29
7.4	Avaliação da qualidade dos estudos de avaliação econômica	30
7.5	Análise e interpretação dos dados	30
8-	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	31
9-	RESULTADOS.....	31
9.1	Resultados de eficácia/efetividade das avaliações econômicas	49
9.2	Custo das avaliações econômicas.....	55
9.3	Razões de custo-efetividade ou custo-utilidade incrementais das avaliações econômicas.....	64
9.4	Análise de sensibilidade	70
9.5	Conclusões das avaliações econômicas pelos seus autores	79
9.6	Avaliação da Qualidade das Avaliações Econômicas	80
10-	DISCUSSÃO	84

11-	CONCLUSÃO	93
12-	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
13-	ANEXOS	105
	Anexo I – Metodologia da pesquisa por estudos de eficácia o uso do brometo de tiotrópio na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	105
	Anexo II – Resultados das Revisões Sistemáticas avaliando a eficácia e a segurança do Brometo de Tiotrópio.....	107
	Anexo III – Formulário de extração dos dados dos estudos de avaliação econômica.....	115
	Anexo IV – Checklist de avaliação da qualidade dos estudos de avaliação econômica	120
	Anexo V – Estratégias de busca por estudos de avaliação econômica.....	121
	Anexo VI – Estudos excluídos da Revisão Sistemática e motivos de sua exclusão	124

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1- CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA LIMITAÇÃO DO FLUXO DE AR NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (BASEADO EM VEF1 PÓS-BRONCODILATADOR):	7
QUADRO 2 - MEDICAMENTOS INALATÓRIOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA	8
QUADRO 3 - RECOMENDAÇÕES DA DIRETRIZ GOLD SOBRE OS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA	10
QUADRO 4 - RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT) SOBRE TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA	11
QUADRO 5 - TRATAMENTO MEDICAMENTOSO CONFORME DIFERENTES NÍVEIS DE GRAVIDADE DA DPOC NO PACIENTE CLINICAMENTE ESTÁVEL – CONSULTA PÚBLICA Nº 4 (16/05/2012)	12
QUADRO 6 - DIFERENCIANDO CARACTERÍSTICAS DE AVALIAÇÕES EM SAÚDE	20
QUADRO 7 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA SELECIONADOS	33
QUADRO 8 - DESFECHOS DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE ANALISADOS NAS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS SELECIONADAS	41
QUADRO 9 - PARÂMETROS UTILIZADOS NOS ESTUDOS QUE USARAM MODELO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA	43
QUADRO 10 - FONTES DOS DADOS DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E DE UTILIDADE E MEDIDAS DE UTILIDADE DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÕES ECONÔMICAS	47
QUADRO 11 - EPISÓDIOS TOTAIS DE EXACERBAÇÃO	50
QUADRO 12 - ANOS DE VIDA GANHOS	52
QUADRO 13 - ANOS DE VIDA AJUSTADOS POR QUALIDADE (QALY)	54
QUADRO 14 - TIPOS DE CUSTOS INCLUÍDOS NO CÁLCULO DOS CUSTOS TOTAIS EM CADA ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA	57
QUADRO 15 - EVENTOS ADVERSOS INCLUÍDOS NOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA	58
QUADRO 16 - TAXAS DE DESCONTO UTILIZADAS NOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA COM HORIZONTE TEMPORAL SUPERIOR A 1 ANO	58
QUADRO 17 - CUSTOS TOTAIS EM DÓLARES (AJUSTADOS EM US\$ 2011)	61
QUADRO 18 - CUSTOS EM DÓLARES POR EXACERBAÇÕES EVITADAS (AJUSTADOS EM US\$ 2011)	63
QUADRO 19 - CUSTO EM DÓLARES POR ANOS DE VIDA GANHOS (AJUSTADOS EM US\$ 2011)	63
QUADRO 20 - CUSTOS EM DÓLARES POR ANOS DE VIDA AJUSTADOS POR QUALIDADE – QALY (AJUSTADOS EM US\$ 2011)	64
QUADRO 21 - RAZÕES INCREMENTAIS DE CUSTO-UTILIDADE	67
QUADRO 22 - RAZÕES INCREMENTAIS DE CUSTO-EFETIVIDADE	69
QUADRO 23 - TIPOS DE ANÁLISES DE SENSIBILIDADE REALIZADAS NOS ESTUDOS	71
QUADRO 24 - IDENTIFICAÇÃO DOS PARÂMETROS E OBTENÇÃO DOS VALORES USADOS NOS ESTUDOS QUE FIZERAM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	72

QUADRO 25 - CONCLUSÕES DOS RESUMOS DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA	79
QUADRO 26 - RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DA QUALIDADE DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE ACORDO COM O CHECKLIST BRITISH MEDICAL JOURNAL	81

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	32
FIGURA 2: GRÁFICO DE BARRAS DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA POR CADA ITEM DO CHECKLIST PROPOSTO POR DRUMMOND.....	82

LISTA DE SIGLAS

AE: Avaliações Econômicas

ATS: avaliação de tecnologias em saúde

β2LA: β2-agonista de longa ação

BMJ: *British Medical Journal*

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (agência canadense)

CITEC: Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

CVF: capacidade vital forçada

DALY: *Disability Adjusted Life Years* (Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade)

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ECLIPSE: *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*

ECR: ensaio clínico randomizado

EUA: Estados Unidos da América

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (Iniciativa Global para Doenças Pulmonares Obstrutivas Crônicas)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

IMC: índice de massa corporal

KCE: *Belgian Health Care Knowledge Centre* (agência belga)

MS: Ministério da Saúde

NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence* (agência do Reino Unido)

NHLBI: *National Heart, Lung, and Blood Institute*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (agência australiana)

PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PLATINO: Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar

PNCTIS: Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde

RS: revisão sistemática

RCEI: razão de custo-efetividade incremental

RCUI: razão de custo-utilidade incremental

SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaires*

SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SCTIE: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

SES: Secretaria de Estado de Saúde

SUS: Sistema Único de Saúde

VEF1: volume expiratório forçado em um segundo

VEF1/CVF: razão entre o volume expiratório forçado em um segundo e a capacidade vital forçada

1- INTRODUÇÃO

As doenças crônicas são a principal causa de morte prematura de adultos em todo o mundo, principalmente em países de baixa e média renda, onde 80% dessas mortes ocorrem. Estima-se que, em 2005, foram responsáveis por 35 milhões (60%) de um total de 58 milhões de mortes por todas as causas^{1, 2}. Dentre elas, estão as doenças respiratórias crônicas que afetam as vias aéreas e outras estruturas pulmonares. As principais doenças respiratórias crônicas preveníveis incluem asma e alergias respiratórias, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças pulmonares ocupacionais, síndrome da apneia do sono e hipertensão pulmonar¹.

A Iniciativa Global para Doenças Pulmonares Obstrutivas Crônicas (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD) foi implementada – em 1997 – por um grupo de cientistas, com a cooperação do *National Heart, Lung, and Blood Institute* – NHLBI e da Organização Mundial de Saúde – OMS, a fim de aumentar a conscientização sobre a carga da DPOC e melhorar a prevenção e tratamento da doença.

De acordo com a iniciativa GOLD, a DPOC é uma doença prevenível e tratável, caracterizada por limitação persistente do fluxo aéreo, geralmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória acentuada e crônica das vias aéreas e pulmões às partículas e gases nocivos³.

A literatura sobre DPOC a considera como uma doença prevenível. Entretanto, muitos dos fatores considerados de risco para a doença não podem ser prevenidos individualmente, necessitando de educação e conscientização da população, além de envolvimento de vários atores, incluindo políticos, gestores, profissionais de saúde e empregadores de indústrias que produzem gases ou partículas tóxicas, de forma a permitir que esses fatores possam realmente ser evitados pelos indivíduos.

A DPOC provoca incapacidade física, fraqueza, redução da qualidade de vida e morte nos indivíduos acometidos pela condição. Por ser uma doença crônica e de alta prevalência, causa uma expressiva utilização de recursos no sistema de saúde, incluindo consultas e hospitalizações, devido ao tratamento crônico e aos episódios de exacerbações agudas que demandam medicamentos e terapia com oxigênio de longa duração⁴. Um episódio de exacerbação é definido como um evento agudo caracterizado por piora nos sintomas

respiratórios, além dos níveis normais de alteração do dia-a-dia, que provoca a necessidade de mudança no tratamento do paciente com DPOC³.

A principal causa da DPOC em termos globais é o tabagismo⁵. De acordo com a associação americana *American Lung Association*, 80 a 90% dos indivíduos diagnosticados com DPOC são fumantes por longo período de tempo⁶. Contribui também para a carga dessa doença, principalmente nos países de baixa renda, a exposição à poluição interna, como a derivada do uso de combustíveis de biomassa, ou de carvão, para cozimento e aquecimento. Outros fatores incluem a exposição à poluição do ar externo, aos irritantes químicos e poeiras ocupacionais (como vapores, irritantes e fumaças) e infecções frequentes do trato respiratório inferior durante a infância⁵.

Em relação à carga econômica, a DPOC é associada a um significativo impacto sobre as economias dos países. Na Europa, estima-se que os custos diretos totais das doenças respiratórias representem 6% do orçamento total da saúde, com a DPOC sendo responsável por 56% desses gastos (cerca de 38,6 bilhões de euros)^{3, 7}. Nos Estados Unidos da América – EUA, os custos totais da DPOC foram estimados em 49,9 bilhões de dólares em 2010, dos quais 29,9 bilhões foram atribuídos aos custos diretos. Os custos hospitalares representaram 44,7% dos custos diretos^{3, 7}. As exacerbações da DPOC são responsáveis pela maior proporção do impacto da doença no orçamento da saúde^{3, 7}.

O estudo *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints* (ECLIPSE), publicado em 2010, sugeriu que aproximadamente um terço dos pacientes com DPOC grave e quase metade dos pacientes com DPOC muito grave apresentaram dois ou mais episódios de exacerbação por ano, necessitando de antibióticos, corticosteroides ou ambos, ou de hospitalização⁸.

Dados absolutos brasileiros de mortalidade, disponibilizados pelo DATASUS, entre os anos de 2000 a 2006, demonstraram que a DPOC foi a primeira causa de morte entre as mortes por doenças respiratórias em adultos com idade superior a 40 anos. Entre 2007 e 2009, a DPOC passou a ser a segunda causa. De 2000 a 2009, 61% das mortes por DPOC em adultos (≥ 40 anos) ocorreram em indivíduos do sexo masculino. No mesmo período, as estatísticas revelaram que os óbitos ocorreram principalmente nas regiões Sudeste (49%) e Sul (27%), seguidas pelas regiões Nordeste (13%), Centro-oeste (7%) e Norte (4%)⁹.

A pressão pela incorporação de tecnologias para o tratamento da DPOC vem sendo observada em nosso País, destacadamente na área de medicamentos, como é o caso do medicamento brometo de tiotrópio (Spiriva®). Esta pressão tem se dado principalmente através das demandas judiciais. As solicitações se fundamentam na eficácia do medicamento e no seu potencial para o alívio dos sintomas, com melhora sustentada da função pulmonar e da qualidade de vida, bem como a redução de exacerbações e das taxas de hospitalização relacionadas à DPOC¹⁰.

Há no Brasil inúmeras ações judiciais, provenientes de estados com São Paulo, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Minas Gerais, Mato Grosso e Rio de Janeiro¹¹⁻¹⁸, solicitando a incorporação do brometo de tiotrópio no Sistema Único de Saúde – SUS em nível federal.

Um estudo realizado para avaliar as demandas por medicamentos, junto à Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo em 2006, verificou que dentre os medicamentos que geraram mais de 30 processos judiciais está o brometo de tiotrópio¹⁹. Em 2007, também em São Paulo, foi aprovado o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento dos portadores de DPOC atendidos pelo SUS”, no qual o medicamento foi incorporado para o tratamento dos estádios grave e muito grave de DPOC²⁰.

No ano de 2012, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC recebeu nove demandas do poder judiciário solicitando informações sobre a incorporação do medicamento ou solicitando sua inclusão no SUS. A CONITEC é o órgão colegiado de caráter permanente, integrante da estrutura regimental do Ministério da Saúde – MS, que o assessora em suas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas^{21, 22}. Esse assessoramento consiste na produção de relatório que leva em consideração, dentre outros elementos, as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia objeto de análise, já registrada no Brasil, em relação à sua alternativa disponível no SUS, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS²³. No final de 2012, foi aberto, na CONITEC, processo para avaliação da incorporação do brometo de tiotrópio no SUS.

Além de São Paulo, os estados brasileiros de Minas Gerais, Espírito Santo e Ceará e o Distrito Federal incorporaram o tiotrópio em seus respectivos protocolos clínicos estaduais. A

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), assim como os protocolos dos estados citados, preconizam o uso do brometo de tiotrópio em monoterapia, ou em associação aos β -2-agonistas de longa ação (β 2LA), para pacientes com alto risco de exacerbações e sintomas persistentes, apesar de tratamento com β 2LA^{20, 24-28}. Ao comparar o custo de tratamento do brometo de tiotrópio com os dos broncodilatadores β 2LA formoterol e salmeterol, considerando-se os preços dos medicamentos e as posologias indicadas em bula, foi verificado que o custo do tratamento com tiotrópio pode ser até 75% maior do que o custo com os β 2LA²⁹⁻³².

Um inquérito realizado em 2007 pela SBPT, com 227 médicos pneumologistas, mostrou que a associação de brometo de tiotrópio com β 2LA e com corticosteroide inalatório parece ser o esquema de tratamento mais utilizado pelos pneumologistas brasileiros, seguido pela associação de brometo de tiotrópio com β 2LA³³.

Por ser um medicamento muito utilizado e prescrito pelos pneumologistas brasileiros e devido ao seu custo superior ao dos outros broncodilatadores disponíveis no mercado, a incorporação do tiotrópio no SUS deve ser cuidadosamente avaliada, de forma a observar se os benefícios trazidos pelo medicamento compensam o ônus sobre o sistema.

Em 2004, por exemplo, o brometo de tiotrópio passou a ser reembolsado pelo sistema de saúde da Bélgica, com a alegação de que seu custo adicional seria compensado pela redução das hospitalizações e do uso de corticosteroides e de antibióticos. Após 36 meses, em uma revisão da decisão de reembolso, foi verificado que o medicamento não trazia benefícios em relação aos β 2LA, que seu preço era superior ao dessas alternativas e que a sua introdução não reduziu os custos de tratamento em relação aos outros medicamentos³⁴.

Nesse sentido, este trabalho pretende analisar os estudos de avaliação econômica disponíveis na literatura científica sobre o uso do tiotrópio no tratamento da DPOC. A escolha dessa análise está relacionada com a definição dos métodos e decisão dos pesquisadores no que se refere aos parâmetros, pressupostos e estimativas de custos que são incorporados aos modelos de análise de decisão dos estudos de avaliação econômica. Essas escolhas podem gerar resultados que diferem sobremaneira entre si, dificultando a análise e a tomada de decisão pelos responsáveis pela política de saúde. Assim, ao identificar a variabilidade dos dados, espera-se contribuir para que os métodos adotados em futuras avaliações econômicas possam ser comparáveis e na medida do possível padronizados e assim subsidiar com um menor grau de incerteza as decisões incorporação.

2- DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA: EPIDEMIOLOGIA DESCRITIVA, CONDIÇÃO CLÍNICA E ABORDAGEM TERAPÊUTICA

2.1 Epidemiologia descritiva

Estimativas da OMS apontam que atualmente 65 milhões de pessoas têm diagnóstico de DPOC moderada a grave. Em 2005, mais de três milhões de pessoas morreram devido à doença, o que corresponde a 5% das mortes globais por todas as causas. Essas estimativas provavelmente estão subestimadas, visto que a maioria dos dados epidemiológicos provém de países de alta renda, e sabe-se que quase 90% das mortes por DPOC ocorrem em países de baixa e média renda³⁵. Para o ano de 2030, estima-se que a DPOC se torne a terceira causa de morte no mundo³⁶, representando um grande desafio para a saúde pública no que se refere à assistência médica e à disponibilização de recursos e tecnologias para atender à demanda gerada por essa condição.

No Brasil, as doenças crônicas, incluindo a DPOC, se tornaram as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade no País^{37, 38}. O estudo da Carga Global da Doença, realizado na década de 90, aponta que as doenças pulmonares foram responsáveis pela perda de 8,1% do total de DALY (*Disability Adjusted Life Years* – Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade) no Brasil. Entre as doenças pulmonares, a DPOC foi a principal responsável pela perda de DALY (3,4%)³⁷. Além disso, a DPOC foi a 12ª causa de perda de DALY no mundo e, de acordo com projeções, se tornará a sétima causa, em 2030, representando 3,1% do total de DALY perdidos^{39, 40}.

Estimativas epidemiológicas associadas à DPOC em alguns países latino-americanos estão fortemente baseadas no Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (PLATINO), iniciado em 2002 com o objetivo de medir a prevalência da DPOC em algumas das maiores cidades da região (São Paulo - Brasil, Montevideu - Uruguai, Santiago - Chile, Caracas - Venezuela e Cidade do México - México)⁴¹. No estudo PLATINO, a prevalência da DPOC variou de 5,6% em mulheres mexicanas a 27,2% em homens uruguaios. Em todos os cinco países estudados da América Latina, os homens apresentaram uma maior probabilidade de ter DPOC do que as mulheres⁴¹. O critério da relação fixa, ou seja, a razão entre volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) e a capacidade vital forçada (CVF) abaixo

de 70% ($VEF1/CVF < 0,7$), foi utilizado para definir a DPOC. Nesses países, os seguintes fatores apresentaram riscos atribuíveis para a DPOC: idade acima de 60 anos (risco atribuível de 52%), tabagismo (27%), exposição ao carvão por período ≥ 10 anos (11%) e exposição à poeira no local de trabalho por período ≥ 10 anos (9%). Os outros fatores observados, sexo masculino, baixo nível de escolaridade, exposição à biomassa, história de tuberculose, baixo índice de massa corporal (IMC) e internação por problemas respiratórios na infância, apresentaram um risco atribuível menor que 10%³⁸.

No Brasil, na grande área metropolitana de São Paulo, a prevalência de DPOC entre a população acima de 40 anos foi de 15,8% ($n = 144/918$) (IC 95%: 13,5-18,1), calculada a partir dos dados de espirometria e do critério da relação fixa ($VEF1/CVF < 0,7$). A partir desse dado, calculou-se uma estimativa de sete milhões de pessoas com DPOC no Brasil. A DPOC foi diretamente associada com a idade e o tabagismo e inversamente com o IMC. Ex-fumantes apresentaram um risco 23% maior de apresentar DPOC, enquanto o risco para fumantes atuais foi aumentado em 104%^{37, 38}.

2.2 Condições clínicas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A limitação crônica e persistente do fluxo aéreo, característica da DPOC, é causada por um processo inflamatório crônico das vias aéreas inferiores (bronquite crônica) e por destruição do parênquima pulmonar (enfisema pulmonar)³.

Os sintomas característicos da DPOC são dispneia, tosse e expectoração, crônicas e progressivas. Chiado e aperto no peito são sintomas não específicos e a perda de peso, fadiga e anorexia são comuns em pacientes com DPOC grave e muito grave. A doença possui efeitos sistêmicos significativos que podem contribuir para a sua gravidade nos indivíduos acometidos, que incluem perda de peso, anormalidades nutricionais e disfunção da musculatura esquelética. O diagnóstico precoce e o tratamento apropriado podem prevenir e reduzir os sintomas, principalmente a dispneia, reduzir a gravidade e a frequência das exacerbações, melhorar o estado de saúde, melhorar a capacidade física e prolongar a sobrevida^{3,4}.

As comorbidades que ocorrem geralmente em pacientes com DPOC incluem doença cardiovascular, incapacidade musculoesquelética, síndrome metabólica, osteoporose, depressão e câncer de pulmão³.

O diagnóstico clínico deve ser considerado em qualquer paciente com dispneia, tosse crônica, ou expectoração, e/ou história de exposição aos fatores de risco associados à doença. Os testes de função pulmonar, como a espirometria, são a base da avaliação diagnóstica dos pacientes com suspeita de DPOC e são usados também para a determinação da gravidade da obstrução ao fluxo de ar e para a avaliação da progressão da doença⁴.

Os principais testes de função pulmonar utilizados são o volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) e a capacidade vital forçada (CVF). Na espirometria, a presença de uma razão VEF1/CVF menor que 70%, pós uso de broncodilatador, confirma a presença de obstrução do fluxo de ar persistente e, portanto, de DPOC^{3, 4}.

A iniciativa GOLD classifica a gravidade da limitação do fluxo de ar na DPOC através de pontos de corte específicos de valores de espirometria. A espirometria deve ser realizada após a administração de uma dose adequada de broncodilatador de curta ação inalatório com a finalidade de reduzir a variabilidade³. (Quadro 1)

Quadro 1- Classificação da gravidade da limitação do fluxo de ar na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (baseado em VEF1 pós-broncodilatador):

Em pacientes com VEF1/CVF < 0,7		
Estádio 1	Leve	VEF1 ≥ 80% do previsto
Estádio 2	Moderada	50% ≤ VEF1 < 80% do previsto
Estádio 3	Grave	30% ≤ VEF1 < 50% do previsto
Estádio 4	Muito grave	VEF1 < 30% do previsto
VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo CVF: capacidade vital forçada		

Fonte: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD / GOLD 2011

2.3 Abordagem terapêutica da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A DPOC é incurável e os objetivos dos tratamentos disponíveis atualmente são reduzir os sintomas, o risco de progressão e a mortalidade relacionada à doença⁴².

As mudanças no estilo de vida, como cessação do tabagismo, não inalação de irritantes químicos ou fumaças tóxicas e prevenção de infecções, podem ajudar a prevenir o aparecimento da doença ou melhorar a função respiratória. O tabagismo é a principal causa da doença, portanto, entre fumantes, parar de fumar é a medida mais importante, independente do

nível de gravidade da doença, pois pode prevenir danos pulmonares maiores. Essa medida apresenta grande capacidade de influenciar a história natural da DPOC, pois reduz a taxa de declínio do VEF1 com consequentes benefícios na melhora dos sintomas e da sobrevivência^{3, 43, 44}. O uso de equipamentos adequados de proteção, como máscaras faciais, nos locais de trabalho podem ser potencialmente efetivos para evitar a inalação de partículas tóxicas ou irritantes químicos. A prevenção de infecções respiratórias que podem desencadear exacerbações da DPOC, através de vacinação, por exemplo, podem reduzir o risco de piora no quadro da doença⁶.

A terapia farmacológica apropriada pode reduzir os sintomas, a gravidade e a frequência dos episódios de exacerbação e melhorar o estado de saúde e a tolerância ao exercício⁴³. Outras medidas incluem orientações ao paciente, apoio psicossocial, suporte nutricional, reabilitação pulmonar, oxigenoterapia e ventilação não invasiva²⁶.

Dentre os tratamentos farmacológicos da DPOC moderada a grave, as principais classes de medicamentos inalatórios utilizadas estão apresentadas no Quadro 2. Os agentes inalatórios são preferíveis em relação aos orais, pois provocam menos eventos adversos sistêmicos⁴³. Geralmente a deterioração da função pulmonar na DPOC estável requer a introdução progressiva de outros tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. Como essas classes de medicamentos possuem mecanismos de ação diferentes é possível que sejam utilizadas em associação. A escolha entre elas depende de sua disponibilidade, custo e resposta do paciente⁴².

Quadro 2 - Medicamentos inalatórios utilizados no tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Classe de medicamentos inalatórios		Exemplos
Broncodilatadores β 2-agonistas	de curta ação	Fenoterol, salbutamol, terbutalina
	de longa ação	Formoterol e salmeterol
Broncodilatadores anticolinérgicos	de curta ação	Brometo de ipratrópio
	de longa ação	Brometo de tiotrópio
Corticosteróides inalatório		Budesonida, fluticasona, beclometasona
β 2-agonista + anticolinérgico de curta ação		Fenoterol / ipratrópio, salbutamol / ipratrópio
β 2-agonista de longa ação + corticosteroide inalatório		Formoterol / budesonida, salmeterol / fluticasona

Fonte: Consenso da SBPT (2004)²⁴, Gaebel K (2010)⁴² e Protocolo de atendimento a pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) no Estado do Ceará (2010)²⁶

Os broncodilatadores são a principal medida para o controle dos sintomas da DPOC e podem ser prescritos de forma regular ou somente quando necessário para prevenir ou reduzir os sintomas. Os β -agonistas agem diretamente no músculo liso bronquial causando broncodilatação, enquanto que os anticolinérgicos agem inibindo o tônus brônquico em repouso e a produção de muco pelas glândulas submucosas^{42, 43}. Os efeitos broncodilatadores dos β -agonistas de curta ação duram de 4 a 6 horas, enquanto que os de longa ação duram mais de 12 horas, sendo esses últimos mais convenientes e mais efetivos na manutenção do alívio dos sintomas³.

As metilxantinas orais, como a teofilina, representam outra classe de broncodilatadores, além dos β 2-agonistas e anticolinérgicos inalatórios, mas seu uso rotineiro não é recomendado devido ao seu desfavorável perfil de risco/benefício. Essas três classes incluem agentes de curta e de longa ação⁴⁵.

Os anticolinérgicos de curta ação, como o brometo de ipratrópio, bloqueiam os receptores muscarínicos M2 e M3 e seus efeitos broncodilatadores duram até 8 horas³. No Brasil, o ipratrópio é indicado como broncodilatador no tratamento de manutenção do broncoespasmo associado à DPOC, incluindo bronquite crônica, enfisema e asma⁴⁶.

O brometo de tiotrópio é um anticolinérgico de longa ação que apresenta afinidade similar pelos subtipos de receptores muscarínicos M1 a M5. Quando administrado por inalação, é seletivo para o brônquio, levando à broncodilatação. Seu efeito broncodilatador dura mais de 24 horas^{3, 31}.

O brometo de tiotrópio está disponível na Europa desde 2002 e foi aprovado nos Estados Unidos em 2004⁴⁷. No Brasil, o produto está registrado, desde 2002, na forma farmacêutica solução para inalação por via oral e na concentração de 2,5 mcg por dose; a apresentação com registro vigente no momento é acompanhada do inalador Respimat®. Os registros das apresentações que possuem a forma farmacêutica cápsula contendo pó para inalação por via oral, na concentração 18 mcg, encontram-se inativos. É indicado para o tratamento de manutenção de pacientes com DPOC, incluindo bronquite crônica e enfisema, da dispneia associada, para a melhora do comprometimento da qualidade de vida e para a redução das exacerbações da DPOC. A posologia diária recomendada é a inalação de duas doses uma vez ao dia, sempre no mesmo horário do dia^{31, 48}.

A diretriz de prática clínica baseada em evidências da iniciativa GOLD recomenda os seguintes tratamentos farmacológicos para o tratamento da DPOC estável, estratificando os pacientes em grupos, de acordo com a avaliação dos sintomas e risco de exacerbação³. (Quadro 3)

Quadro 3 - Recomendações da diretriz GOLD sobre os tratamentos farmacológicos da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Grupo A: Pacientes com poucos sintomas e baixo risco de exacerbações	Não há evidências específicas de efetividade de tratamentos farmacológicos para pacientes classificados como GOLD estágio 1 (VEF1 $\geq$ 80% do previsto). Entretanto, para todos os pacientes desse grupo, um broncodilatador de curta ação é recomendado como primeira opção. A segunda opção é uma combinação de broncodilatadores de curta ação ou a introdução de um broncodilatador de longa ação.
Grupo B: Pacientes com sintomas significativos, mas com baixo risco de exacerbações	Broncodilatadores de longa ação são preferíveis em relação aos de curta ação e são, portanto, recomendados. Não há evidência para recomendação de uma classe de broncodilatador em preferência à outra para tratamento inicial e, portanto, a escolha deve ser feita com base na percepção de melhora pelo paciente. Para pacientes com dispneia grave, a segunda opção é uma combinação de broncodilatadores de longa ação. Escolhas alternativas incluem broncodilatadores de curta ação e teofilina; esse último pode ser usado caso os broncodilatadores inaláveis não estejam disponíveis ou não sejam financiáveis.
Grupo C: Pacientes com poucos sintomas e com alto risco de exacerbações	A primeira escolha é uma combinação fixa de corticosteroides inaláveis com um β -agonista de longa ação, ou um anticolinérgico de longa ação. Como segunda opção, é recomendada uma combinação de broncodilatadores de longa ação ou uma combinação de corticosteroide inalável com anticolinérgico de longa ação. Escolhas alternativas incluem broncodilatadores de curta ação e teofilina, caso os broncodilatadores de longa ação inaláveis não estejam disponíveis ou não sejam financiáveis. Um inibidor de fosfodiesterase-4 pode ser considerado, caso o paciente tenha bronquite crônica.
Grupo D: Pacientes com vários sintomas e alto risco de exacerbações	O racional para o tratamento de primeira escolha é o mesmo do grupo C. Como segunda opção, uma combinação das três classes de medicamentos (corticosteroides, β -agonistas de longa ação e anticolinérgicos de longa ação, todos inaláveis) é recomendada. Também é possível adicionar um inibidor de fosfodiesterase-4 na primeira escolha, caso o paciente tenha bronquite crônica. Escolhas alternativas incluem broncodilatadores de curta ação e teofilina ou carbocisteína, caso os broncodilatadores de longa ação inaláveis não estejam disponíveis ou não sejam financiáveis.
VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo	

Fonte: GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD.: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: 80 p. 2011.

A diretriz da agência do Reino Unido *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) segue as mesmas recomendações do GOLD⁴³. As recomendações da SBPT também são feitas de acordo com o estadiamento da DPOC feito pela diretriz GOLD²⁴. (Quadro 4)

Quadro 4 - Recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) sobre tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Estádio da DPOC	Recomendações
Estádio 1	β 2-agonista de curta duração e/ou ipratrópio, quando necessário
Estádio 2	Reabilitação pulmonar Sintomas eventuais: β 2- agonista de curta duração e/ou ipratrópio, quando necessário Sintomas persistentes: β 2-agonista de longa duração e/ou tiotrópio
Estádio 3	Reabilitação Pulmonar β 2-agonista de longa duração e tiotrópio Acrescentar xantina de longa duração, se persistirem sintomas Corticóide inalatório se exacerbações frequentes (> 2 exacerbações ao ano)
Estádio 4	Reabilitação Pulmonar β 2-agonista de longa duração e tiotrópio Acrescentar xantina de longa duração, se persistirem sintomas Corticoide inalatório se exacerbações frequentes (> 2 exacerbações ao ano) Oxigenoterapia Estudar indicações cirúrgicas para o tratamento do enfisema (cirurgia redutora de volume pulmonar, bulectomia ou transplante pulmonar).

Fonte: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 30, n. Supl 5, p. S1-S42, 2004.

As diretrizes das Secretarias de Estado de Saúde (SES) do Distrito Federal²⁷ e do Ceará²⁶ seguem as diretrizes da SBPT, incluindo o tiotrópio na DPOC moderada com sintomas persistentes, grave e muito grave. As diretrizes das SES de São Paulo, Espírito Santo e Minas Gerais incluem o tiotrópio somente nos estádios grave e muito grave da DPOC^{20, 25, 28}.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento da DPOC, do MS ainda não foi publicado, mas de acordo com a Consulta Pública nº 4, de 16 de maio de 2012, os tratamentos disponibilizados são os corticosteroides beclometasona, budesonida, prednisona, prednisolona e hidrocortisona; os β 2-agonistas de curta ação fenoterol e salbutamol; os β 2-agonistas de longa ação formoterol e salmeterol; e o anticolinérgico de curta ação ipratrópio. Esses medicamentos já são disponibilizados pelo SUS para tratamento da asma⁴⁹. (Quadro 5)

Quadro 5 - Tratamento medicamentoso conforme diferentes níveis de gravidade da DPOC no paciente clinicamente estável – Consulta Pública nº 4 (16/05/2012)

ESTÁDIO	TRATAMENTO – MEDICAMENTOS
Estádio I Leve	Sintomas eventuais: β 2-agonista de curta ação conforme necessidade (alívio e antes de exercício).
Estádio II Moderada	Alívio: β 2-agonista de curta ação ou anticolinérgico de curta ação em uso se necessário. Uso regular: β 2-agonista de curta ação ou ipratrópio fixo cada 4-6 h. Se não houver melhora, associar β 2-agonista de curta ação e ipratrópio em esquema fixo a cada 4-6 h. Sintomas persistentes com broncodilatadores de curta ação em uso associado, em doses plenas diárias: substituir por β 2LA (formoterol ou salmeterol) 1-2 vezes/dia, mantendo ou não o ipratrópio.
Estádio III Grave	Brometo de ipratrópio em uso regular (cada 4-6 h) mais β 2LA (formoterol ou salmeterol) 2x/dia. Associar corticoide inalatório (se 2 ou mais exacerbações moderadas a graves ao ano*); suspender se não for observada melhora sintomática após 3-6 meses**; considerar suspensão na ocorrência de pneumonia. Oxigenoterapia conforme avaliação.
Estádio IV Muito grave	Todos os relacionados no estágio III; Considerar corticoterapia oral na menor dose possível capaz de obter melhora sintomática. Oxigenoterapia contínua.

* Que exijam tratamento com antibiótico e corticosteroide.

** A melhora clínica deve ser aferida objetivamente, incluindo redução de dispneia avaliada pela escala MRC, melhora da tolerância ao exercício, função pulmonar, ocorrência e gravidade de exacerbações.

Fonte: Ministério da Saúde. Consulta Pública nº 4, de 16 de maio de 2012. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

3- EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA EFICÁCIA DO BROMETO DE TIOTRÓPIO NA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Para serem incorporadas em um sistema de saúde, as novas tecnologias devem se mostrar eficazes e seguras para o tratamento dos pacientes. Caso o sistema de saúde já possua tecnologias para o tratamento de uma doença, em termos de eficiência o ideal é que sejam incorporados novos tratamentos somente se eles trouxerem algum benefício em relação aos já incorporados, seja em relação à eficácia, à segurança, à redução dos custos, ao conforto para o paciente ou ao aumento de sua qualidade de vida. Se a nova tecnologia é mais eficaz e/ou segura e mais barata, ou é menos eficaz ou igualmente eficaz e mais cara do que a sua alternativa já utilizada no sistema de saúde, a nova tecnologia deveria ser incorporada, no primeiro caso, e não, no segundo. Caso a nova tecnologia apresente maior eficácia e/ou segurança do que sua alternativa, mas também apresente custo mais elevado, o ideal seria que fosse realizado um

estudo de avaliação econômica comparando as duas tecnologias, de forma a avaliar se o maior custo da primeira, em relação à segunda, seria compensado pelo seu benefício adicional.

Com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do brometo de tiotrópio no tratamento da DPOC e verificar se esse medicamento traz algum benefício em relação aos tratamentos já disponíveis no SUS foi realizada uma revisão da literatura científica. Ainda que o objeto deste trabalho tenha sido a realização de uma revisão sistemática de avaliações econômicas relativas ao uso do brometo de tiotrópio na abordagem da DPOC, foram seguidas as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde⁵⁰, para apresentar as evidências clínicas acerca da eficácia e segurança da tecnologia em questão. As bases de dados e os descritores utilizados, os critérios de inclusão e exclusão e o número de estudos selecionados em cada base encontram-se no Anexo I.

Ao todo, foram selecionadas 16 referências, sendo 15 RS e uma ATS da agência belga *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*³⁴, sobre o uso do brometo de tiotrópio em pacientes com DPOC moderada a grave. Os resultados desses estudos serão apresentados a seguir, agrupados pelos desfechos considerados nos mesmos. Os dados extraídos das revisões sistemáticas com metanálise encontram-se em anexo (Anexo II).

a) Mortalidade por todas as causas

As metanálises de Barr *et al.* (2006)⁵¹, Rodrigo *et al.* (2007 e 2009)^{47, 52}, Kliber *et al.* (2010)⁵³, Karner *et al.* (2011a)⁵⁴ e Baker *et al.* (2009)⁵⁵ e a ATS da agência belga KCE³⁴ avaliaram os efeitos do brometo de tiotrópio no desfecho mortalidade por todas as causas.

O tiotrópio não apresentou diferenças estatisticamente significativas neste desfecho em relação ao placebo^{34, 47, 52, 51, 53}, ipratrópio^{34, 51} ou salmeterol^{34, 51, 52}. Entretanto, a mortalidade foi significativamente menor com salmeterol/fluticasona do que com tiotrópio em três estudos^{34, 52, 53}.

Na metanálise com combinação de evidência direta e indireta (*Mixed Treatment Comparison* – MTC) realizada por Baker *et al.* (2009)⁵⁵, o tiotrópio aumentou a mortalidade em relação à terapia combinada de β 2LA e CI.

Em uma metanálise de cinco ECR, realizada por Singh *et al.* (2011), foi observado um aumento no risco de mortalidade geral associado ao uso de tiotrópio via inalador misto Respimat® (n=90/3.686) comparado ao placebo (n=47/2.836), no tratamento da DPOC por

período superior a 30 dias. O estudo sugeriu um aumento de mortalidade possivelmente dose-dependente. O autor dessa revisão cita limitações da metanálise como as diferenças existentes entre os estudos, em suas populações, doses de tiotrópio usadas e duração do seguimento; a imprecisão das estimativas devido à baixa taxa de eventos observada; a falta de dados suficientes nos estudos para verificar as causas específicas das mortes; e a falta de acesso aos dados individuais de cada um dos pacientes⁵⁶.

Quando associado à terapia combinada de corticosteroide e β 2-agonistas (3 ECR), o tiotrópio não apresentou diferenças estatisticamente significativas na mortalidade, em relação à monoterapia com tiotrópio⁵⁴.

A metanálise de Kliber *et al.* (2010)⁵³ mostrou que, em relação ao placebo, os β 2-agonistas (formoterol, salmeterol) não aumentaram a mortalidade e que a associação de corticosteroides inaláveis com β 2-agonistas (formoterol/budesonida e salmeterol/fluticasona) reduziu a mortalidade total.

b) Mortalidade relacionada a eventos respiratórios

Metanálise de Salpeter *et al.* (2006)⁵⁷ demonstrou que, em relação ao placebo, os anticolinérgicos (4 ECR tiotrópio e 1 ECR ipratrópio) não apresentaram diferenças na ocorrência de mortes respiratórias (causada por evento no trato respiratório inferior, como exacerbação de DPOC, pneumonia ou parada respiratória), enquanto que os β 2-agonistas aumentaram as mortes respiratórias (3 ECR salmeterol e 1 ECR formoterol). Quando comparados entre si, os β 2-agonistas não apresentaram diferenças em relação aos anticolinérgicos.

c) Redução dos episódios de exacerbação da DPOC

Sin *et al.* (2003)⁵⁸, Barr *et al.* (2005 e 2006)^{51, 59}, Rodrigo *et al.* (2007)⁴⁷, Van den Bruel *et al.* (2010)⁶⁰, Yohannes *et al.* (2011)⁶¹ e a ATS da agência KCE³⁴ mostraram que o tiotrópio foi superior ao placebo^{34, 47, 51, 58-61} e ao ipratrópio^{34, 58-61} na redução dos episódios de exacerbação de DPOC, mas não apresentou diferenças em relação ao salmeterol^{34, 47, 51, 58, 61}, formoterol^{47, 58} e à associação salmeterol/fluticasona^{34, 62}.

Na metanálise de Van den Bruel *et al.* (2010)⁶⁰, o tiotrópio reduziu a frequência de episódios de exacerbação de forma estatisticamente significativa em relação salmeterol, embora o estudo original não tenha demonstrado significância estatística nessa diferença. A

metanálise sugere ausência da inclusão de estudos com resultados menos favoráveis. Na MTC de Baker *et al.* (2009)⁵⁵, o tiotrópio reduziu a chance de uma exacerbação em 15% quando comparado aos β 2LA e em 19% quando comparado aos CI.

No estudo de Wu *et al.* (2009)⁶³, realizado em pacientes chineses, o tiotrópio foi superior ao placebo, mas não ao ipratrópio.

No estudo de Wang *et al.* (2011)⁶⁴, as reduções dos episódios de exacerbação de DPOC não foram estatisticamente diferentes entre a associação de formoterol com tiotrópio e a monoterapia com tiotrópio.

No estudo de Sin *et al.* (2003)⁵⁸, os β 2-agonistas de longa ação também foram superiores ao placebo.

d) Hospitalizações relacionadas às exacerbações da DPOC

Nas metanálises de Barr *et al.* (2005 e 2006)^{51, 59}, Salpeter *et al.* (2006)⁵⁷, Rodrigo *et al.* (2007)⁴⁷, Van den Bruel *et al.* (2010)⁶⁰, Yohannes *et al.* (2011)⁶¹ e na ATS da agência KCE³⁴, o tiotrópio foi superior ao placebo na redução das hospitalizações relacionadas às exacerbações da DPOC.

Nos estudos Barr *et al.* (2005)⁵⁹, Van den Bruel *et al.* (2010)⁶⁰ e Yohannes *et al.* (2011)⁶¹, o tiotrópio foi superior ao ipratrópio, mas nos estudos Barr *et al.* (2006)⁵¹ e KCE³⁴ não houve diferenças significativas.

O tiotrópio não apresentou diferenças estatisticamente significativas em relação ao salmeterol nos estudos Barr *et al.* (2006)⁵¹, Yohannes *et al.* (2011)⁶¹ e na ATS da KCE³⁴, nem em relação à associação salmeterol/fluticasona^{34, 57}. No estudo de Salpeter *et al.* (2006)⁵⁷, os β 2-agonistas aumentaram as hospitalizações quando comparados aos anticolinérgicos, mas não foram diferentes do placebo.

No estudo de Karner *et al.* (2011a)⁵⁴, não houve diferenças estatisticamente significativas entre a monoterapia com tiotrópio e a associação de tiotrópio com terapia combinada de corticosteroide e β 2-agonistas (3 ECR).

e) Melhora na qualidade de vida relacionada à saúde

Barr *et al.* (2005)⁵⁹, Yohannes *et al.* (2011)⁶¹ e a ATS da KCE³⁴ mostraram que, em relação ao placebo e ao ipratrópio, o tiotrópio foi superior na melhora da qualidade de vida, mas não foi diferente do salmeterol^{34, 59, 61}, nem da associação salmeterol/fluticasona³⁴.

O estudo de Karner *et al.* (2011a)⁵⁴ mostrou que a associação do tiotrópio à terapia combinada de corticosteroide e β 2-agonistas (3 ECR) obteve melhoras estatisticamente, mas não clinicamente significativas na qualidade de vida, em relação ao tiotrópio associado ao placebo.

f) Melhora nos sintomas da dispneia

As metanálises de Barr *et al.* (2005)⁵⁹ e Yohannes *et al.* (2011)⁶¹ e a ATS da KCE³⁴ mostraram que, em relação ao placebo^{34, 59, 61, 65} e ao ipratrópio^{34, 59, 61}, o tiotrópio melhorou os sintomas de dispneia, mas não foi diferente do salmeterol^{34, 59, 61, 65} e da associação salmeterol/fluticasona³⁴.

A adição de tiotrópio a outras terapias (salmeterol, formoterol, salmeterol/fluticasona ou budesonida/formoterol) foi significativamente superior à monoterapia com tiotrópio na proporção de pacientes com uma mudança clinicamente significativa nos sintomas da dispneia^{64, 65}

g) Melhora na função pulmonar, demonstrada por aumentos em VEF1 e CVF

Os estudos de Rodrigo *et al.* (2007)⁴⁷ e Barr *et al.* (2005)⁵⁹ mostraram que, comparado ao ipratrópio e ao placebo, o tiotrópio melhorou de forma estatisticamente significativa a função pulmonar, demonstrada pelo aumento médio do VEF1 e da CVF, em relação aos valores medidos antes do tratamento. Na metanálise de Wu *et al.* (2009)⁶³, em pacientes chineses, o tiotrópio foi significativamente superior ao placebo e ao ipratrópio na melhora em VEF1. Na metanálise de Barr *et al.* (2005)⁵⁹, os aumentos em VEF1 e CVF também foram maiores com tiotrópio do que com salmeterol.

Wang *et al.* (2011)⁶⁴ mostraram que a associação de formoterol com tiotrópio foi significativamente superior à monoterapia com tiotrópio na média da melhora em VEF1 e em CVF.

Estudo de Karner *et al.* (2011a)⁵⁴ mostrou que a associação do tiotrópio à terapia combinada de corticosteroide e β 2-agonistas (3 ECR) obteve melhoras estatisticamente, mas não clinicamente significativas na função pulmonar (VEF1), em relação ao tiotrópio.

h) Relato de eventos adversos com o tiotrópio

De acordo com os estudos de Barr *et al.* (2006)⁵¹, Yohannes *et al.* (2011)⁶¹ e Rodrigo *et al.* (2007)⁴⁷, o tiotrópio provocou aumento da incidência de boca seca, em relação ao placebo, ipratrópio e salmeterol.

No estudo de Barr *et al.* (2006)⁵¹, o tiotrópio aumentou a incidência de infecções do trato urinário em relação ao placebo e ipratrópio. Não houve diferenças estatisticamente significativas na incidência de arritmias e fibrilação atrial, em relação ao placebo, mas ao se excluir um ensaio que provocava heterogeneidade entre os estudos, a frequência de arritmia foi significativamente maior com tiotrópio do que com placebo.

No estudo de Wu *et al.* (2009)⁶³, em pacientes chineses, não houve diferenças no perfil de eventos adversos com o tiotrópio em relação ao placebo e ao ipratrópio. O evento adverso mais comum com o tiotrópio foi boca seca. Outros eventos incluíram retenção urinária, dor de garganta, infecção do trato respiratório superior, cefaleia e resultados anormais de testes laboratoriais. O único evento adverso grave ocorreu em um paciente e provocou sua saída do estudo foram palpitações e taquicardia.

No estudo de Yohannes *et al.* (2011)⁶¹, o tiotrópio apresentou um risco menor de eventos adversos graves do que o salmeterol (1 estudo).

No estudo de Wang *et al.* (2011)⁶⁴, não houve diferenças estatisticamente significativas nos eventos adversos entre a associação de formoterol com tiotrópio em relação à monoterapia com tiotrópio. Os eventos adversos mais frequentes relatados foram exacerbações de DPOC, nasofaringite, tosse, cefaleia, boca seca e diarreia.

A metanálise de Karner *et al.* (2011a)⁵⁴ mostrou que não houve diferenças estatisticamente significativas entre a monoterapia com tiotrópio e a associação de tiotrópio com terapia combinada de corticosteroide e β 2-agonistas (3 ECR).

i) Eventos cardiovasculares

Singh *et al.* (2008)⁶⁶ mostraram que os anticolinérgicos inalatórios aumentaram significativamente o risco de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC), em relação aos controles. Em análise de sensibilidade, restrita aos cinco estudos com maior tempo de seguimento (> 6 meses), esse aumento do risco permaneceu, mesmo quando os medicamentos tiotrópio e ipratrópio foram avaliados separadamente. Em relação aos componentes individuais, os anticolinérgicos aumentaram significativamente os riscos de IAM e de morte cardiovascular, mas não de AVC, nem de morte por todas as causas.

Na metanálise de Rodrigo *et al.* (2009)⁵², o tiotrópio não aumentou o risco de eventos cardiovasculares importantes (risco de morte cardiovascular, IAM não fatal e AVC não fatal), quando comparado aos controles, exceto quando comparado à salmeterol/fluticasona. Comparando seu estudo ao de Singh *et al.* (2008)⁶⁶, Rodrigo *et al.* (2009)⁵² alegaram que, em sua revisão, além de ser considerado somente o tiotrópio, foram incluídos 9 ECR novos do tiotrópio, não considerados na metanálise realizada por aqueles autores.

4- AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE E SUAS CONTRIBUIÇÕES PARA A TOMADA DE DECISÕES NO SISTEMA DE SAÚDE

Desde a década de cinquenta, especialmente nos países desenvolvidos, os gastos com saúde vêm crescendo devido a diversos fatores, como: a transição demográfica e epidemiológica da população; a universalização da cobertura dos serviços de saúde, tanto pela inclusão de novos segmentos da sociedade anteriormente excluídos, quanto pela oferta de serviços mais complexos e diversificados; o surgimento de novas tecnologias na área da saúde, o que encareceu os serviços de saúde tanto pelos custos dessas tecnologias, quanto pela pressão pela incorporação e necessidade de adaptar e/ou estabelecer uma estrutura e organização do sistema de saúde para a adoção destas; e os fatores socioeconômicos e culturais que vêm tornando a demanda por serviços em saúde progressivamente inelástica⁶⁷. Além disso, nos países em desenvolvimento, como o Brasil, o processo de transição demográfica e epidemiológica, provocado pelo envelhecimento da população conseqüente ao aumento da expectativa de vida e à redução das taxas de fecundidade, não se completou e as doenças infecciosas e parasitárias

persistiram simultaneamente ao surgimento das doenças crônico-degenerativas e de causas externas⁶⁸.

Apesar de não ser o único fator responsável pela elevação nos gastos em saúde, a incorporação de tecnologias nesta área tem sido identificada como um fator importante de pressão orçamentária. Na maioria dos setores econômicos, as novas tecnologias que surgem substituem as antigas e obsoletas. Na área da saúde, frequentemente, os novos procedimentos e tratamentos não substituem os antigos e são cumulativos⁶⁹.

Em algumas situações, a incorporação de determinadas tecnologias pelos serviços de saúde é feita de forma acrítica, sem propostas viáveis de implementação e pouco adaptáveis às condições existentes seja no sistema de saúde, seja em uma cidade, estado ou país. Além disso, as inovações nem sempre são avaliadas adequadamente e são incorporadas antes de terem sua eficácia, efetividade e segurança comprovadas, e seu custo avaliado, o que pode gerar demandas induzidas pela mídia, falta de benefícios para a saúde da população e ineficiência no uso dos recursos financeiros no sistema de saúde^{69, 70}. Portanto, o papel do Estado na regulamentação da oferta de serviços de saúde é fundamental⁷¹.

As revisões de eficácia baseadas em evidências, em alguns casos não apresentam informações suficientes que permitam identificar entre as tecnologias efetivas, quais geram o maior benefício em saúde ou financeiro por quantidade de recurso utilizado⁷². Uma forma de considerar os aspectos econômicos juntamente com os de efetividade é a realização de estudos de avaliação econômica para apoiar a tomada de decisão e que objetivam identificar, medir, valorar e comparar os custos e as consequências de intervenções alternativas, e envolvem a revisão da evidência disponível (eficácia e/ou efetividade) e o uso de um modelo de decisão em que as probabilidades de eventos ocorrerem ao longo do processo de assistência e seus custos são incluídos^{69, 73, 74}.

Os resultados em saúde, ou consequências, em uma avaliação econômica são medidos através de mudanças no estado de saúde dos indivíduos no que se refere à mortalidade e à morbidade. Entretanto, a forma como as tecnologias afetam a vida de pacientes, em suas dimensões física, cognitiva e social, tem se tornado cada vez mais importante e, por isso, medidas de qualidade de vida relacionada à saúde têm sido utilizadas para medir os resultados em saúde. Esse tipo de medida permite incorporar as preferências dos pacientes por certos estados de saúde⁶⁹.

Um dos principais conceitos incorporados em estudos de avaliação econômica é o de custo de oportunidade. Considerando um cenário em que os recursos são escassos e finitos o processo de produção em saúde passa a ser um processo de escolha. Nesse sentido, os recursos utilizados em uma intervenção não estarão mais disponíveis para serem usados em outra alternativa⁷⁵. Os custos de oportunidade são os recursos monetários não ganhos decorrentes da perda de oportunidade de investir em outras intervenções que resultariam em resultados mais benéficos para a sociedade⁷⁶.

De acordo com Drummond (2005)⁷⁴, uma análise econômica incorpora custos e consequências de uma intervenção e lida com escolhas entre diferentes opções de uso de recursos. As avaliações econômicas podem ser completas ou parciais. Uma avaliação econômica completa permite avaliar decisões específicas e considera tanto os dados de efetividade quanto os de custo de duas ou mais intervenções que estão sendo comparadas entre si. Uma avaliação econômica parcial não realiza comparações e simplesmente descreve uma única intervenção através de considerações sobre custos ou consequências, portanto não avalia a eficiência. Para avaliar a eficiência de uma intervenção, são necessárias avaliações econômicas completas (Quadro 6)⁷⁴.

Quadro 6 - Diferenciando características de avaliações em saúde

		São ambos os custos e as consequências avaliados?	
		Não	Sim
Há comparação de 2 ou mais alternativas?	Não	Examina somente consequências	Examina somente custos
		1A Avaliação parcial 1B Descrição de desfecho	2 Avaliação Parcial Descrição de custo-desfecho
	Sim	3A Avaliação parcial 3B Avaliação de eficácia ou efetividade	4 Avaliação econômica completa Análise de custo-efetividade Análise de custo-utilidade Análise de custo-benefício

Obs.: Tradução livre

Fonte: Drummond MF, et al.⁷⁴

De acordo com Drummond (2005)⁷⁴, há três tipos principais de estudos de avaliações econômicas completas: custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício.

Nas análises de custo-efetividade, os custos são relacionados a um único e comum efeito que pode diferir em magnitude entre diferentes alternativas. Os efeitos ou consequências são medidos em unidades naturais de efetividade (ex.: morte evitada, anos de vida ganhos) e os custos são medidos em unidades monetárias⁶⁹. Os resultados desse tipo de análise podem ser apresentados em termos de custo por unidade de efeito ou em termos de efeito por unidade de custo. A análise de custo-efetividade é de grande utilidade em situações onde um tomador de decisão, com um orçamento definido, considera um número limitado de alternativas em uma determinada área e possui o papel de escolher quais alternativas geram maiores benefícios em termos de custos e efetividade para a sociedade⁷⁴.

Nas análises de custo-utilidade, as utilidades são empregadas como medida de valor dos efeitos de uma intervenção e se referem às preferências dos indivíduos ou da sociedade por um conjunto particular de desfechos em saúde (por exemplo, por um dado estado de saúde). Esse tipo de análise permite que a qualidade de vida relacionada à saúde seja ajustada a um dado conjunto de desfechos de tratamentos. Os resultados de uma análise de custo-utilidade são usualmente expressos em uma métrica que fornece o custo por ano de vida saudável ou custo por ano de vida ajustados por qualidade ganho ao se escolher uma intervenção em detrimento de outra. Os custos são medidos em unidades monetárias^{69, 73, 74}.

Na análise de custo-benefício, tanto os custos quanto as consequências são medidos em unidades monetárias. Os resultados de tais análises podem ser apresentados tanto na forma de uma razão de custo-benefício ou como uma simples soma (possivelmente negativa) representando o benefício líquido (redução de custos) de uma intervenção em relação a outra. As consequências são convertidas em unidades monetárias através de estimativas realizadas pelo analista ou através de entrevistas com os indivíduos sobre quanto eles estão dispostos a pagar para obter os benefícios em saúde em questão (*willingness-to-pay*)^{69, 73, 74}.

Quando duas ou mais alternativas possuem o mesmo efeito, na mesma magnitude, uma análise de custo-minimização pode ser realizada. Entretanto, de acordo com Drummond (2005)⁷⁴ não é apropriado considerar esse tipo de análise como uma forma de avaliação econômica completa.

As avaliações econômicas são realizadas em condições de variabilidade e incerteza sobre os parâmetros utilizados em suas estimativas como, por exemplo, os pressupostos metodológicos e a extrapolação de resultados para outros cenários. O método mais comum para lidar com essas incertezas e avaliar o impacto da variabilidade dos dados e da incerteza nos resultados finais da avaliação são as análises de sensibilidade^{74, 77}. De acordo com Drummond (2005)⁷⁴, uma análise de sensibilidade realizada em um estudo de avaliação econômica deve identificar e justificar os principais parâmetros que podem causar incerteza; identificar qual o intervalo de variação plausível utilizado sobre o valor do parâmetro e informar a sua fonte, como por exemplo, revisão da literatura, consulta a especialistas ou intervalo de confiança em torno da média (para dados estocásticos); e especificar e justificar a forma de análise de sensibilidade utilizada⁷⁴.

As análises de sensibilidade podem ser: univariada; multivariada; análise de cenário (vários cenários são construídos, representando um subconjunto de análises multivariadas potenciais); análise de *threshold* (um valor crítico de um parâmetro é identificado e o avaliador analisa combinações de estimativas desse parâmetro para observar quais excedem aquele valor crítico); e análise de sensibilidade probabilística (distribuições de probabilidade são aplicadas a intervalos específicos dos parâmetros considerados chave e são realizadas amostragens randômicas dessas distribuições para gerar uma distribuição empírica da razão de custo-efetividade)⁷⁴.

Um modelo é considerado robusto em relação aos seus resultados quando a alteração de diversos de seus parâmetros não impacta de maneira significativa nos resultados da análise. Um modelo é considerado sensível quando a alteração de valores de um ou mais de seus parâmetros modifica os resultados da análise⁷⁷.

De acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde, “Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde”, de 2009⁷⁷, um estudo de avaliação econômica deve apresentar: uma questão de estudo bem definida; a descrição da população-alvo para a qual a tecnologia avaliada se destina; o delineamento do estudo, especificando se ele está baseado em dados primários ou em modelagem; o tipo de análise utilizada e sua justificativa; a descrição das tecnologias a serem comparadas; a perspectiva do estudo; o horizonte temporal utilizado e sua justificativa; a caracterização e mensuração dos resultados; a quantificação e o custeio dos recursos utilizados; a justificativa da escolha do

modelo utilizado, se for o caso; a especificação da taxa de desconto utilizada, quando o universo da análise for superior a um ano; os resultados, com especificação da razão de custo-efetividade incremental; a análise de sensibilidade, com identificação dos parâmetros de incerteza e da faixa plausível de variação desses parâmetros e com apresentação dos diferentes resultados decorrentes da variação dos parâmetros; a generalização dos resultados; as limitações do estudo; as conclusões e recomendações do estudo; e os conflitos de interesse dos autores e as fontes de financiamento.

Além disso, as mesmas diretrizes recomendam que sempre que possível sejam utilizados dados de efetividade e não de eficácia, caso somente dados de eficácia estejam disponíveis, eles devem ser convertidos em dados de efetividade e, de preferência, as evidências devem ser obtidas através de revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e efetividade das tecnologias avaliadas, os desfechos considerados na avaliação das intervenções devem ser finalísticos, sempre que possível, os custos correntes e futuros das intervenções, dentro do horizonte temporal escolhido, devem ser incluídos na análise⁷⁷.

5- REVISÃO SISTEMÁTICA DE AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE

As avaliações econômicas estão sendo cada vez mais usadas na tomada de decisão sobre o reembolso ou financiamento de tecnologias em saúde. Entretanto, revisões de estudos de avaliações econômicas demonstraram que esses estudos apresentam diversas falhas metodológicas, gerando preocupações quanto à confiabilidade de seus resultados e, consequentemente, com a tomada de decisão baseada nos mesmos. Uma revisão das avaliações econômicas submetidas à agência australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) mostrou que 67% dessas avaliações apresentavam falhas metodológicas significativas, principalmente relacionadas à incerteza nas estimativas de eficácia clínica comparativa e aos dados utilizados na construção dos modelos econômicos. Dentre o total dessas falhas, 64% foram consideradas evitáveis^{78, 79}.

Os resultados das avaliações econômicas podem variar amplamente, dependendo da fonte utilizada para obtenção de dados a serem incluídos nos modelos de decisão, principalmente no que se refere aos quatro parâmetros-chave: magnitude do efeito clínico, riscos

basais, custos e uso de recursos e utilidades. As fontes dos dados de magnitude do efeito clínico das intervenções que estão sendo comparadas podem ser o mais crucial dos parâmetros em uma análise econômica. As análises que se baseiam em um único estudo apresentam maior potencial de viés do que as que se baseiam em metanálises. Como os riscos basais de uma doença, os custos e uso de recursos e as utilidades ou preferências variam de acordo com a população e região, é preferível que esses dados sejam coletados da área geográfica na qual a avaliação econômica será utilizada. A adoção de padrões para avaliar a qualidade dos dados a serem utilizados, com base em uma abordagem baseada em evidências, pode reduzir o nível de ceticismo gerado pela facilidade de se obter os resultados desejados dependendo da fonte de dados empregada⁸⁰.

Embora qualquer problema metodológico possa, em princípio, comprometer os resultados de uma avaliação econômica, algumas falhas possuem maior relevância do que outras⁷⁸. A falta de padronização no desenho e na avaliação dos estudos de avaliação econômica é preocupante, visto que alterações nestes parâmetros produzem resultados substancialmente diferentes. As revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica podem esclarecer os problemas de comparabilidade entre esses estudos⁷².

Com a finalidade de padronizar os instrumentos para traduzir de forma sistemática os dados econômicos em informações econômicas comparáveis, diretrizes para a realização de revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica já estão disponíveis. Nos EUA, a *Task Force on Community Preventive Services*, em colaboração com vários parceiros públicos e privados sob a supervisão do *US Department of Health and Human Services*, desenvolveu uma diretriz com métodos e instrumentos para a realização de revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica, com o objetivo de reduzir os vieses e falhas na extração e ajuste dos resultados, tornando-os comparáveis entre as intervenções⁷³.

De acordo com o *Cochrane Handbook*⁸¹, uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica pode ser útil para mostrar o que se sabe sobre os aspectos econômicos de uma intervenção em diferentes cenários, facilitar a compreensão dos principais *trade-offs* econômicos entre tecnologias alternativas, apresentar dados clínicos e econômicos em um formato capaz de facilitar seu uso em uma análise econômica subsequente, disponibilizar evidências sobre o uso incremental de recursos e custos associados com uma intervenção em

relação a um comparador relevante, assim como pode ajudar a esclarecer sobre a necessidade futura de realização de pesquisa sobre efetividade e custo-efetividade.

A principal crítica para a elaboração de revisões sistemáticas de avaliações econômicas está relacionada à generalização dos resultados, ou seja, a aplicação dos dados de efetividade e custo dos estudos realizados em contextos diferentes daquele onde a tecnologia está sendo avaliada⁷³. Há várias razões para não se transferir os dados de uma avaliação econômica entre diferentes locais e contextos. Dentre essas razões estão: variação nos métodos usados nas avaliações, devido à falta de padronização ou de adequação a padrões estabelecidos; diferenças nos custos associados à intervenção, tanto relacionados às diferenças regionais, quanto temporais; diferenças nos contextos de uso da intervenção (pode implicar em diferença no uso de recursos ou em diferença de efetividade); diferenças no contexto da decisão (explícito ou implícito na perspectiva adotada no estudo), pois o contexto determinará a limitação de recursos; o comparador a ser utilizado e quais recursos utilizados terão ou não custo de oportunidade; e generalização limitada dos resultados das avaliações econômicas que se baseiam em dados de eficácia ao invés de efetividade⁸².

Além disso, dada a diversidade dos elementos considerados em cada avaliação econômica, como as diferenças nas perspectivas utilizadas, nos sistemas de saúde (que usam diferentes sistemas de financiamento) e nos horizontes temporais, é difícil alcançar um resultado padronizado desses estudos⁷³.

Logo, as inconsistências nos métodos empregados nas revisões de avaliações econômicas podem gerar resultados conflitantes entre elas e, conseqüentemente, ceticismo em relação à validade dos resultados de tais estudos⁷².

Jefferson *et al.* (2002)⁸³ analisaram as revisões sistemáticas de avaliações econômicas publicadas na área da saúde, entre os anos de 1990 e 2001, com o objetivo de avaliar a qualidade dos métodos utilizados nas revisões e a qualidade das próprias avaliações econômicas. De forma geral, as revisões sistemáticas apresentaram qualidade razoável. As deficiências encontradas estavam principalmente relacionadas à busca e à reprodutibilidade dos estudos, dificultada pela falta de padronização dos instrumentos de avaliação da qualidade usados nas revisões. Além disso, falhas metodológicas importantes foram identificadas, como a falta de clareza na descrição dos métodos, falta de explicação e justificativa da perspectiva de

tomada de decisão escolhida, e baixa qualidade das estimativas de efetividade das intervenções avaliadas.

Apesar de a discussão sobre a sua utilidade, revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica têm se tornado uma etapa chave em vários processos formais de avaliação de tecnologias e desenvolvimento de políticas baseadas em evidência. Além disso, agências de ATS ou de avaliação de políticas em saúde de alguns países têm solicitado esse tipo de estudo no seu processo de avaliação de tecnologias (NICE do Reino Unido, PBAC da Austrália, CADTH do Canadá, *US Preventive Services Task Force* – US PSTF dos Estados Unidos)⁸².

Três principais razões têm sido apresentadas para realizar revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica^{73, 82}:

- i) Justificar a necessidade de desenvolvimento de um novo modelo de decisão de avaliação econômica e coletar informações sobre os modelos já existentes. Caso a pergunta de pesquisa já não tenha sido respondida por outro estudo idêntico ou similar, há justificativa para o desenvolvimento de um novo modelo. Os modelos de decisão publicados em estudos prévios podem fornecer informações úteis para o desenvolvimento do novo modelo, como: apontar os principais *trade-offs*, eventos clínicos e mudanças nos estados de saúde de uma determinada doença; informar as potenciais vantagens e desvantagens de diferentes modelos; informar sobre dados importantes, como de efetividade ou de utilização de recursos, que podem ser aproveitados na construção do novo modelo (caso eles tenham sido informados adequadamente e de forma desagregada).
- ii) Identificar a avaliação econômica mais relevante sobre uma determinada questão. Em situações em que não há recursos suficientes para construção de um novo modelo de avaliação econômica, pode ser útil identificar o estudo mais relevante e com a melhor qualidade (maior validade interna e externa), sobre a questão avaliada, e transferir ou adaptar seus resultados ao novo problema.
- iii) Identificar os principais *trade-offs* econômicos implícitos na escolha de uma determinada intervenção ou área de saúde: esse tipo de revisão tem o

objetivo de buscar explicações ou relações causais entre os dados considerados nos estudos de avaliação econômica e os seus resultados.

6- OBJETIVOS

6.1 Objetivo geral

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura de estudos de avaliação econômica completa que tenham incluído o brometo de tiotrópio no manejo da DPOC.

6.2 Objetivos específicos

- a. Levantar junto à literatura as avaliações econômicas completas relacionadas ao uso do brometo de tiotrópio na abordagem da DPOC na população com doença moderada a grave.
- b. Sintetizar os estudos de avaliação econômica completa sobre o uso do brometo de tiotrópio em pacientes com doença moderada a grave.
- c. Identificar e avaliar parâmetros, pressupostos e desfechos selecionados e aplicados aos modelos de decisão analítica utilizados nos estudos de avaliação econômica.
- d. Avaliar como os métodos empregados nos estudos de avaliação econômica associados à utilização do brometo de tiotrópio no tratamento da DPOC podem influenciar os resultados desses estudos.

7- METODOLOGIA

7.1 Desenho do estudo

Foi realizada uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica completa que avaliaram a utilização do brometo de tiotrópio para o tratamento da DPOC em pacientes com doença moderada a grave.

Para a realização dessa revisão sistemática utilizou-se a seguinte pergunta: De acordo com as avaliações econômicas completas publicadas até o momento, o brometo de

tiotrópio é mais custo-efetivo do que seus comparadores, utilizados nas rotinas do sistema de saúde, no tratamento de adultos com DPOC moderada a grave, em relação aos desfechos de episódios de exacerbação, hospitalização, qualidade de vida, anos de vida ganhos, anos de vida ajustados por qualidade (QALY), melhora da função pulmonar e mortalidade?

7.2 Estratégia de busca e seleção dos artigos

Foi realizada uma busca de estudos de avaliação econômica completa, que mensuraram custos e consequências da utilização do brometo de tiotrópio nas seguintes bases de dados: *National Health System Economic Evaluation Database* (NHS EED) do *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *Medline* (via OVID e via Pubmed), EMBASE, *The Cochrane Library*, *CEA Registry*, *Econlit* (via OVID), *Scopus*, *Web of Science* e *Scielo*. Limites de data não foram aplicados na estratégia de busca. A busca foi realizada em junho de 2012. Só foram selecionados estudos nos idiomas inglês, espanhol e português.

Os estudos foram selecionados de forma independente por dois revisores. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou, caso não houvesse consenso, por decisão de um terceiro revisor. Após leitura dos estudos, outras bibliografias foram incluídas.

Os critérios para inclusão dos estudos foram os seguintes:

População: adultos com diagnóstico de DPOC moderada a grave.

Intervenção: brometo de tiotrópio (em monoterapia ou associação com outros medicamentos).

Comparador(es): qualquer comparador disponível nas rotinas do sistema de saúde.

Desfechos: episódios de exacerbação, hospitalização, qualidade de vida, melhora da função pulmonar, anos de vida ganhos, anos de vida ajustados por qualidade (QALY), mortalidade.

Tipo de estudos: Avaliações econômicas completas (custo-efetividade, custo-benefício e custo-utilidade).

Não foram selecionados estudos farmacoeconômicos de avaliação de desfechos e custos, avaliações econômicas incompletas, resumos de congresso, estudos sobre outras tecnologias ou doenças, revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica e estudos nos quais não foi possível avaliar o brometo de tiotrópio em relação a um comparador.

7.3 Extração dos dados

A extração dos dados dos estudos selecionados foi realizada de forma independente por dois revisores e, no caso de discordâncias, estas foram resolvidas por um terceiro revisor.

Um formulário de extração de dados foi elaborado (Anexo III) e foi utilizado para esse objetivo. O formulário foi dividido em seis seções, de acordo com os tipos de informações disponibilizadas pelos estudos:

- Seção A- Informações gerais sobre os estudos selecionados;
- Seção B – Informações sobre o desenho do estudo, a população incluída e os comparadores utilizados;
- Seção C – Informações sobre os detalhes do modelo econômico, horizonte temporal e pressupostos utilizados e sobre as análises de sensibilidade realizadas;
- Seção D – Informações sobre os custos, com especificação dos tipos de custos considerados, perspectiva utilizada no estudo, ano em que os custos foram considerados, unidades monetárias e taxas de desconto utilizadas;
- Seção E – Fontes dos dados utilizados no estudo: epidemiológicos, de características da intervenção, de efetividade, de custos e de utilidade;
- Seção F – Desfechos avaliados nos estudos e suas medidas e detalhes da análise de sensibilidade.

Este formulário foi previamente testado, pelos dois revisores, em três artigos selecionados, a fim de se verificar os ajustes necessários antes de sua aplicação no restante dos estudos.

Após a extração, os dados foram agrupados em tabelas de forma a permitir a especificação de itens como: tipo de modelo, características da população, medidas de efetividade, custos, perspectiva da análise, horizonte temporal, tipo de análise de sensibilidade e sua influência nos desfechos. Este agrupamento foi realizado para facilitar a análise comparativa dos estudos, favorecendo a identificação da variabilidade entre os mesmos.

7.4 Avaliação da qualidade dos estudos de avaliação econômica

Foi aplicado o *checklist* de avaliação de qualidade proposto pelo *British Medical Journal*⁸⁴ (BMJ) (Anexo IV) que permite avaliar os itens de uma avaliação econômica. O objetivo inicial deste *checklist* foi o de fornecer diretrizes para a avaliação de artigos submetidos para o BMJ, facilitando o entendimento de especialistas e leigos. Este *checklist* é dividido em três blocos de questões: i) desenho do estudo; ii) coleta de dados; e iii) análise e interpretação dos resultados. A aplicação desse instrumento de qualidade neste trabalho foi realizada de maneira independente entre os dois revisores e as discrepâncias foram resolvidas por consenso e, na falta de consenso, um terceiro revisor foi consultado.

O *checklist* estabelece quatro graus de classificação de seus itens: “Sim”, “Não”, “Não está claro” e “Não se aplica”. Ao final da classificação, foi estabelecido um valor em termos relativos de cada um desses graus para cada estudo. O objetivo foi verificar os percentuais de “Sim”, “Não”, “Não está claro” e “Não se aplica” de cada pesquisa.

7.5 Análise e interpretação dos dados

O perfil dos estudos e suas características foram apresentados em tabelas, de maneira a permitir a comparação dos parâmetros e pressupostos selecionados, bem como os itens de custos. Para esta comparação, os estudos foram agrupados conforme os desfechos e os comparadores utilizados. Foram observados os parâmetros e pressupostos que influenciaram mais fortemente os resultados. No caso dos custos, foram identificados os insumos utilizados e os valores monetários associados a eles para o tratamento da doença e dos eventos adversos relacionados. Neste caso, os valores foram inflacionados para 2011 e convertidos em dólar norte-americano, no caso dos estudos que não os apresentaram nessa moeda, de forma a permitir uma melhor comparabilidade dos resultados.

8- CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Não foram realizadas pesquisas em seres humanos, nem utilizados dados confidenciais, institucionais ou pessoais. Toda a pesquisa foi baseada em dados de estudos publicados em bases de dados eletrônicas. Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Nacional de Saúde Pública ENSP/FIOCRUZ. Como resposta à submissão, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) declarou: "As pesquisas envolvendo apenas dados de domínio público que não identifiquem os participantes da pesquisa, ou apenas revisão bibliográfica, sem envolvimento de seres humanos, não necessitam aprovação por parte do Sistema CEP-CONEP".

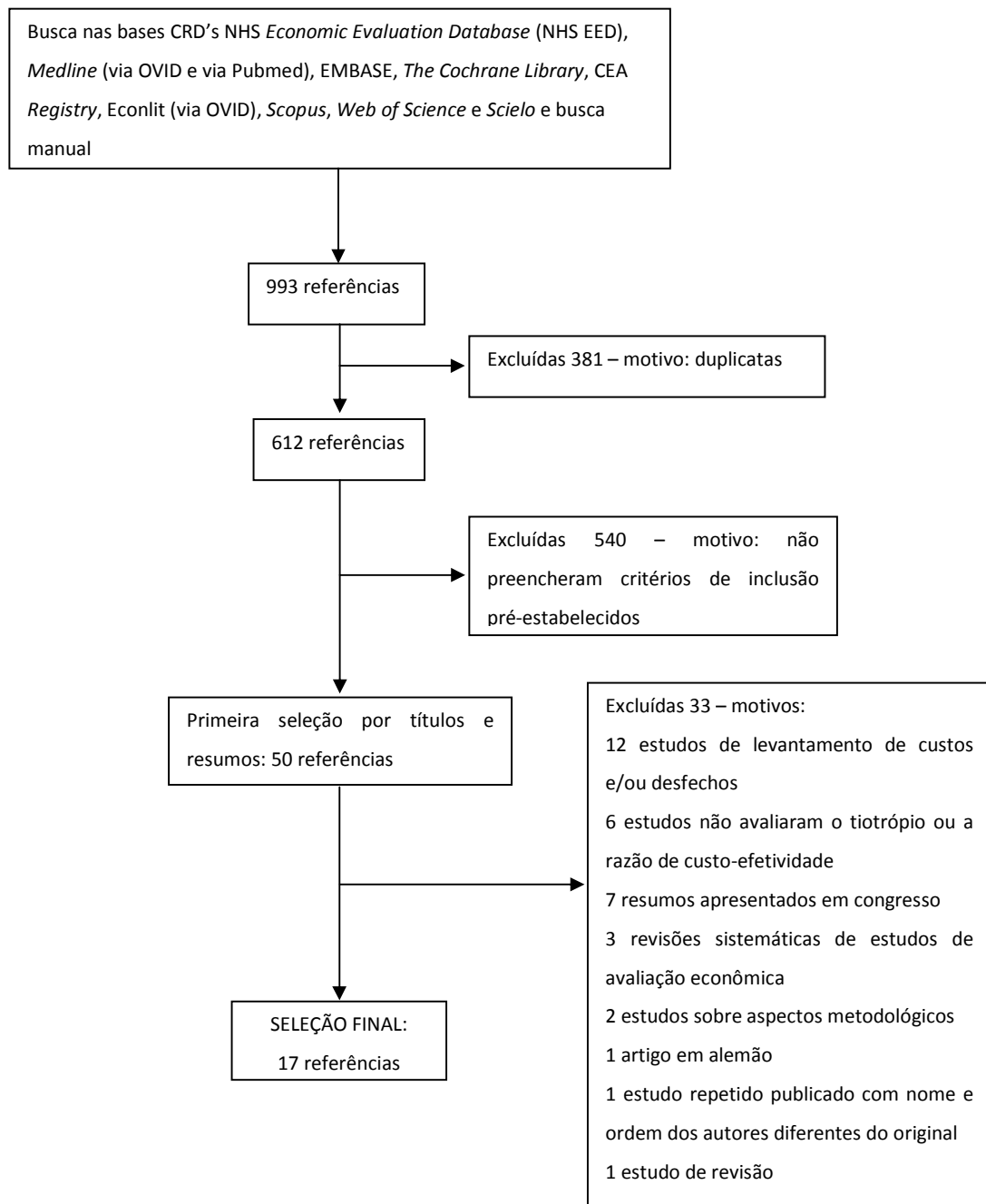
9- RESULTADOS

Em revisão sistemática de estudos de avaliação econômica sobre o uso do tiotrópio na DPOC, em junho de 2012, nas bases de dados *Centre for Reviews and Dissemination's NHS Economic Evaluation Database* (NHS EED), *Medline* (via OVID e via Pubmed), *EMBASE*, *The Cochrane Library*, *CEA Registry*, *Econlit* (via OVID), *Scopus*, *Web of Science* e *Scielo*, foram encontradas 986 referências. Em busca manual por referências, foram encontradas mais sete que preencheram os critérios de inclusão, totalizando 993 referências. Após a remoção de duplicatas, permaneceram 612 referências. Destas, inicialmente, pelos títulos e resumos, foram selecionadas 50. Após análise dos textos na íntegra, foram selecionadas 17, de acordo com os critérios de inclusão previamente estabelecidos (Figura 1).

As estratégias de busca e os motivos da exclusão dos estudos selecionados na primeira seleção encontram-se em anexo (Anexos V e VI, respectivamente).

Dezessete estudos de avaliação econômica completa (custo-efetividade e custo-utilidade), publicados entre os anos de 2004 e 2012, foram selecionados. Suas principais características estão apresentadas no Quadro 7 e descritas a seguir.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos da revisão sistemática



Quadro 7 - Características dos estudos de avaliação econômica selecionados

Estudo	Autores	Análise	População	“Caso base”	Estratégias de comparação	Modelo	Software utilizado	Horizonte temporal	Perspectiva do estudo	Ano em que os custos foram considerados	Unidade monetária utilizada	Financiamento
1	Oostenbrink et al. (2004) ⁸⁹ (Holanda)	CU	Idade média: 64-65 anos; DPOC estável moderada a grave; Duração da doença aprox. 11 anos; VEF1 ≤ 65% do normal previsto e VEF1 ≤ 70% da CVF; com história de fumo de pelo menos 10 maços-ano; Fumantes atuais ou ex-fumantes > 40 anos.	Tiotrópio	ipratrópio	Não usou modelo	—	1 ano	Sociedade	2001	euro	Boehringer Ingelheim
2	Ramos et al. (2004) ⁹⁷ (Espanha)	CE	DPOC estável; VEF1 < 65% e VEF1/CVF < 70%; Fumante atual ou ex-fumante de mais de 10 maços/ano	Tiotrópio	ipratrópio	Não usou modelo	—	1 ano	Sistema Nacional de Saúde	2004	euro	Não declarado
3	Sanz Martínez et al. (2004) ⁹⁸ (Espanha)	CE e CU	Idade > 40 anos; DPOC moderada a grave; fumantes de 10 ou mais maços por ano	Tiotrópio	1) ipratrópio - 1º modelo; 2) Salmeterol - 2º modelo	Árvore de decisão	Não informado	1 ano	Provedor de serviços sanitários	2004	euro	Não declarado
4	García Ruiz et al. (2005) ⁹⁹ (Espanha)	CE	Não informado	Tiotrópio	1) ipratrópio; 2) salmeterol	Não usou modelo	—	1 ano (ipratrópio) e 6 meses (salmeterol)	Sistema Nacional de Saúde	2002	euro	Não declarado
5	Oostenbrink et al. (2005) ⁹⁰ (Holanda)	CE	DPOC moderada a grave, relativamente estável; VEF1 ≤ 65% do normal previsto e VEF1 ≤ 70% da CVF; com história de fumo de pelo menos 10 maços-ano	Tiotrópio	1) salmeterol; 2) ipratrópio	Markov	Não informado	1 ano	Cuidador de saúde - Holanda e Canadá	2001	euro	Boehringer Ingelheim
6	Maniadakis et al. (2006) ⁸⁸ (Grécia)	CE	DPOC moderada a grave	Tiotrópio	salmeterol	Markov	Não informado—Modelo construído com base no estudo anterior de Oostenbrink et al. (2005)(90)	1 ano	Sistema Nacional de Saúde	2005	euro	Boehringer Ingelheim

7	Idrovo-Velandia et al. (2007) ⁹² (México)	CE	Idade > 40 anos; história de fumo de 10 ou mais cigarros por dia	Tiotrópio	ipratrópio	Markov	TreeAge Pro 2005	1 ano	Instituição prestadora de serviço de saúde	2005	Pesos mexicanos (mxp)	Boehringer Ingelheim
8	Oba et al. (2007) ¹⁰⁰ (EUA?)	CE	Idade média de 66 anos; VEF1= 42 a 44% do previsto; Duração média doença de 10 anos	Tiotrópio	1) placebo; 2) salmeterol; 3) ipratrópio	Não usou modelo	—	Não informado	Terceiro pagador	2005	dólar americano	Não declarado
9	Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵ (Holanda)	CE	Estável moderada a grave com VEF1 < 65% do valor normal previsto e VEF1 ≤ 70% da CVF	Tiotrópio	1) salmeterol; 2) ipratrópio	Markov	Não informado - Modelo construído com base no estudo anterior de Oostenbrink et al. (2005)(90)	5 anos	Serviço Nacional de Saúde e sociedade	2005	euro	Boehringer Ingelheim e Pfizer
10	Onukwugha et al. (2008) ⁸⁷ (EUA)	CE	Idade média 69 anos; DPOC leve (8%), moderada (41%), grave (40%) e muito grave (11%); média VEF1 = 51,26% do previsto; aprox. 40% fumantes atuais	Tiotrópio	ipratrópio	Não usou modelo	—	1 ano	Sistema de Saúde do Veterans Affairs	Não fica claro	dólar americano	PhRMA Foundation
11	Brosa et al. (2010) ⁹⁶ (Espanha)	CE	Idade média: 62 anos	1) tiotrópio 2) tiotrópio + tratamento padrão	1) ipratrópio; 2) tratamento padrão	Árvore de decisão	Não informado	13 anos	Sistema Nacional de Saúde	2008	euro	Não declarado
12	Gani et al. (2010) ⁹³ (Reino Unido)	CU	DPOC moderada estável (VEF1 ≤ 65% do previsto e razão VEF1/CVF ≤ 0,7)	Tiotrópio	1) salmeterol; 2) ipratrópio	Markov	Não informado - Modelo utilizado por Oostenbrink et al. (2005)(90) adaptado para o Reino Unido	1 ano	Sistema Nacional de Saúde	2009	Libra	Boehringer Ingelheim e Pfizer
13	Naik et al. (2010) ⁸⁶ (EUA)	CE	Idade média de 65 anos; DPOC moderada; média de duração da doença de 9,5 anos; histórico de tabagismo de pelo menos 50 maços por ano	Tiotrópio	1) salmeterol; 2) nenhum tratamento	Markov	TreeAge Pro 2005	1 ano	Terceiro pagador	2006	dólar americano	Os autores declararam não ter conflito de interesse
14	Neyt et al. (2010) ⁸⁵ (Bélgica)	CU	Idade média de 68 anos	Tiotrópio + tratamento padrão	tratamento padrão	Árvore de decisão	Não informado	1 ano	Sistema de Saúde	2003-2006	euro	Os autores declararam não ter conflito de interesse, nem patrocínio externo

15	Price et al. (2011) ⁹⁵ (Reino Unido)	CU	Idade média 64 anos; DPOC moderada a grave; duração média da doença: 6,8 anos	indacaterol 150 mcg (caso base) e 300 mcg	1) tiotropio; 2) salmeterol	Markov	Microsoft Excel 2003	3 anos	Sistema de Saúde alemão	2010	euro	Novartis
16	Hertel et al. (2012) ⁹⁴ (Reino Unido)	CE	Idade média de 64 anos; DPOC grave e muito grave (VEF1= 40% do previsto)	1) Tiotropio 2) Tiotropio + B2LA 3) Tiotropio + B2LA/CI 4) Tiotropio + roflumilaste 5) Tiotropio + B2LA + roflumilaste 6) Tiotropio+ B2LA/CI + roflumilaste	1) B2LA 2) B2LA/CI 3) Roflumilaste + B2LA; 4) Roflumilaste + B2LA/CI	Markov	TreeAge Pro Suite 2009 – baseado no modelo de DPOC publicado de Katchie RW, 2011	30 anos	Sistema Nacional de Saúde	Não fica claro	Libra	Merck Sharp & Dohme
17	Zaniolo et al. (2012) ⁹¹ (Itália)	CE e CU	Idade média de 70 anos; DPOC nos estádios GOLD II, III e IV; VEF1 pós-broncodilatador de 46,6% do valor previsto; 18,5% fumantes atuais	Tiotropio + tratamento de rotina	Tratamento de rotina	Markov	TreeAge Pro 2009 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA)	Por toda a vida	Sistema Nacional de Saúde	Não informado	euro	Boehringer Ingelheim
CE: custo-efetividade; CU: custo-utilidade; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF: capacidade vital forçada; VA: Veterans Affairs; ECR: ensaio clínico randomizado												

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

a. Tipo de análise

Em 10 estudos foram realizadas análises de custo-efetividade, em quatro de custo-utilidade e em três estudos foram realizadas análises de custo-efetividade e de custo-utilidade, conforme descrito pelos autores dos estudos. Alguns autores declararam ter feito análise de custo-efetividade, mas na apresentação dos resultados, apresentaram razões de custo-utilidade. Em nenhum estudo foi realizada análise de custo-benefício.

b. País de correspondência dos autores

Os países de correspondência dos autores dos estudos selecionados foram: Bélgica (um estudo⁸⁵), Espanha (4^{87, 89, 100, 101}), Estados Unidos (3^{86, 87, 100}), Grécia (1⁸⁸), Holanda (3^{45, 89, 90}), Itália (1⁹¹), México (1⁹²), Reino Unido (3^{93, 94, 95}).

c. Intervenções e comparadores

Em 15 estudos, o brometo de tiotrópio, em monoterapia ou como terapia adicional, foi avaliado como caso-base. No estudo de Price *et al.* (2011)⁹⁵, o indacaterol foi o caso-base e o tiotrópio foi seu comparador. No estudo de Hertel *et al.* (2012)⁹⁴, foram comparados vários tratamentos para DPOC, em termos de efetividade e custo, mas o autor não deixa claro qual é o caso-base de seu estudo (no Quadro 7 deste trabalho, todos os tratamentos com tiotrópio foram colocados na coluna “Caso base”). Hertel *et al.* (2012)⁹⁴ analisaram os desfechos em dois grupos de pacientes, tolerantes e intolerantes aos corticosteroides inalatórios. Embora o objetivo de seu estudo tenha sido avaliar os desfechos de saúde e de custo de várias alternativas para tratamento da DPOC, o autor só realizou análise de custo-efetividade incremental para os tratamentos com roflumilaste.

De forma geral, as estratégias utilizadas como comparação para o tiotrópio foram principalmente salmeterol e ipratrópio. Alguns estudos também utilizaram placebo ou nenhum tratamento. Em três estudos, Brosa *et al.* (2009)⁹⁶, Neyt *et al.* (2010)⁸⁵ e Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹, o tiotrópio foi avaliado como tratamento adicional à terapia padrão ou ao tratamento de rotina. No estudo de Hertel *et al.* (2012)⁹⁴, vários tratamentos, em associação ou não, foram avaliados e como os desfechos de efetividade e custo foram mostrados separadamente para cada tratamento, foi possível realizar algumas comparações com o tiotrópio.

No estudo de custo-efetividade de Brosa *et al.* (2010)⁹⁶, além da comparação de tiotrópio com ipratrópio, foi realizada comparação de tiotrópio associado à terapia padrão versus terapia padrão. Nesse estudo não ficou clara qual a terapia padrão considerada. Os autores relataram apenas a terapia padrão utilizada por um ensaio clínico, que foi o utilizado para retirar os dados de eficácia: broncodilatadores de curta duração quando necessário, corticosteroides inalatórios, prednisona, teofilina e broncodilatadores de longa ação.

No estudo de Neyt *et al.* (2010)⁸⁵, que comparou o tiotrópio associado com tratamento padrão versus tratamento padrão, o autor menciona somente o salmeterol como um dos medicamentos usados no tratamento padrão, mas não fica claro quais outros tratamentos foram considerados.

Em Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹, o tratamento de rotina considerado foram beta-agonistas inalatórios de curta e longa ação, corticosteroides inalatórios e orais, xantinas e outros medicamentos (expectorantes, bloqueadores de receptores de leucotrienos, terapia com oxigênio, etc.).

d. População

As características dos pacientes não foram apresentadas em todos os estudos. Em relação à gravidade da doença, a maioria dos estudos incluiu pacientes com doença moderada a grave. Nos estudos de Brosa *et al.* (2010)⁹⁶, García Ruiz *et al.* (2005)⁹⁹, Idrovo-Velandia *et al.* (2007)⁹² e Neyt *et al.* (2010)⁸⁵, a gravidade da doença dos pacientes considerados não está clara. Hertel *et al.* (2012)⁹⁴ consideraram os pacientes incluídos no modelo com DPOC grave e muito grave; Oba *et al.* (2007)¹⁰⁰ incluíram pacientes graves (de acordo com o estágio GOLD, baseado no referido VEF1 do estudo); e Onukwugha *et al.* (2008)⁸⁷ incluíram pacientes com DPOC leve, moderada, grave e muito grave, mas em sua maioria os pacientes tinham doença moderada a grave. De acordo com o VEF1 médio informado no estudo Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹, a maioria dos pacientes tinham DPOC grave, embora o autor tenha considerado pacientes nos estágios GOLD II, III e IV.

e. Perspectivas

Em relação às perspectivas utilizadas nas análises, duas avaliações econômicas utilizaram a perspectiva da sociedade e nove utilizaram a perspectiva do Sistema Nacional de

Saúde dos países onde foram realizadas (uma das avaliações realizou a análise sob ambas as perspectivas). Oito estudos utilizaram a perspectiva do terceiro pagador, incluindo os prestadores de serviços de saúde e sanitários e a de sistemas de saúde.

f. Modelos econômicos e horizontes temporais

Nove estudos fizeram modelagem de Markov e três usaram árvore de decisão. Um autor realizou uma avaliação econômica simultaneamente a dois ensaios clínicos randomizados (análise “piggyback”)⁸⁹. Quatro avaliações econômicas foram realizadas a partir de dados de eficácia de ECR e dados de custos provenientes de bases de dados e/ou literatura publicada e não usaram modelos econômicos. O estudo de Onukwugha *et al.* (2008)⁸⁷ baseou seus dados de eficácia e custos em ECR, em dados do departamento do *Veterans Affairs* e em registros médicos eletrônicos para comparar a utilização de recursos de saúde de uma amostra populacional real de pacientes recebendo ipratrópio com uma população hipotética (modelagem) de pacientes recebendo tiotrópio.

Em relação ao horizonte temporal dos estudos, a maioria utilizou o período de 1 ano, não aplicando taxas de desconto aos desfechos de eficácia e custos. Dos 9 estudos que fizeram modelagem de Markov, 5 usaram horizontes temporais de 1 ano, um de 3 anos, um de 5 anos, um de 30 anos e um por toda a vida. Dos 3 estudos que usaram árvore de decisão, 2 usaram horizontes temporais de 1 ano e um de 13 anos. Os horizontes temporais dos estudos Hertel *et al.* (2012)⁹⁴, de 30 anos, e de Brosa *et al.* (2010)⁹⁶, de 13 anos, foram considerados, nos respectivos estudos, as expectativas de vida dos pacientes com DPOC. Na análise de Brosa *et al.* (2010)⁹⁶, foi utilizada a expectativa de vida média retirada de um estudo espanhol publicado em 1999¹⁰¹. No estudo Hertel *et al.* (2012)⁹⁴, o autor não explica o porquê de 30 anos ser considerado a expectativa de vida dos pacientes. O estudo de Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹ usou o horizonte temporal por toda a vida, que corresponde à expectativa de vida do paciente com DPOC, mas esse horizonte não foi especificado em número de anos. As expectativas de vida usadas nos estudos Hertel *et al.* (2012)⁹⁴ e Brosa *et al.* (2010)⁹⁶ foram bem diferentes, provavelmente devido às diferentes fontes de dados da literatura utilizadas. Nos estudos que não usaram modelo, o horizonte temporal considerado foi o mesmo dos ECR de onde os dados de eficácia foram retirados. No estudo García Ruiz *et al.* (2005)⁹⁹, as durações dos ECR foram de 1 ano para a comparação do tiotrópio com ipratrópio e de 6 meses para a comparação com salmeterol. Nos

estudos de Oostenbrink *et al.* (2004)⁸⁹, Ramos *et al.* (2004)⁹⁷ e Onukwugha *et al.* (2008)⁸⁷, a duração dos ECR foi de 1 ano. Oba *et al.* (2007)¹⁰⁰ não informaram a duração dos ECR a partir dos quais os autores realizaram uma metanálise.

Price *et al.* (2011)⁹⁵ utilizaram 3 anos como horizonte temporal de seu estudo por considerar este o período de tempo necessário para capturar os custos e benefícios das tecnologias avaliadas e, ao mesmo tempo, limitar a extensão da extrapolação dos resultados. Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵ utilizaram o horizonte temporal de 5 anos para atender às exigências da maioria das autoridades de reembolso europeias que dão preferência a horizontes temporais que refletem o seu processo orçamentário.

O estudo de Gani *et al.* (2010)⁹³, que usou horizonte temporal de 1 ano, extrapolou os resultados do ensaio clínico do salmeterol, com duração de 6 meses, para 1 ano.

As durações dos ciclos nos modelos econômicos variaram de 1 mês a 1 ano. Oostenbrink *et al.* (2005)⁹⁰ consideraram a duração do primeiro ciclo de 8 dias, para modelar a melhora na função pulmonar que é observada em todos os grupos de tratamento logo nos primeiros dias do ensaio clínico. Os ciclos subsequentes foram considerados com duração de 1 mês e esse período foi escolhido para incorporar os efeitos de uma exacerbação em termos de recursos utilizados e qualidade de vida e para minimizar o risco de ser considerada mais de uma exacerbação dentro do mesmo ciclo.

Os estudos com horizontes de tempo maior que 1 ano consideraram o desfecho mortalidade em seus modelos.

g. Tipos de softwares utilizados nos modelos

Em relação aos estudos que utilizaram modelos, somente os que utilizaram Markov descreveram o tipo de software usado. As avaliações econômicas que fizeram árvore de decisão não descreveram.

Os estudos Gani *et al.* (2010)⁹³, Maniadakis *et al.* (2006)⁸⁸ e Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵ construíram seu modelo com base no de Oostenbrink *et al.* (2005)⁹⁰, que avaliou a custo-efetividade do tiotrópio, salmeterol e ipratrópio, no período de 1 ano. Nenhum desses estudos, incluindo o de Oostenbrink *et al.* (2005)⁹⁰, informaram o tipo de software utilizado. As avaliações de Hertel *et al.* (2012)⁹⁴, Idrovo-Velandia *et al.* (2007)⁹², Naik *et al.* (2010)⁸⁶ e Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹ usaram o programa TreeAge e Price *et al.* (2011)⁹⁵, o programa Microsoft

Excel® (Microsoft, Redmond, Washington). Hertel *et al.* (2012)⁹⁴ utilizaram o modelo publicado por Kotchie *et al.* (2011)¹⁰².

h. Conflitos de interesse

Em relação aos conflitos de interesse, conforme as publicações das avaliações econômicas, em quatro estudos os autores não declararam se houve algum tipo de conflito e em dois estudos declararam não ter conflito de interesse. Dos 11 estudos restantes, em que os autores declararam ter conflitos de interesse, sete foram financiados pela Boehringer Ingelheim, três foram financiados por outras indústrias farmacêuticas (incluindo o estudo de Price *et al.* (2011)⁹⁵, que avaliou o indacaterol e foi patrocinado pela Novartis) e, em um estudo⁹⁶, a fonte de financiamento não foi apresentada, mas os autores declararam ter conflitos de interesse com empresas farmacêuticas.

i. Desfechos de eficácia/efetividade

Em relação aos desfechos de eficácia ou efetividade considerados nos estudos, estes estão apresentados no Quadro 8.

A maioria dos estudos relatou o uso de desfechos de eficácia relacionados aos episódios de exacerbação e somente 7 estudos declararam ter considerado as hospitalizações como desfecho de eficácia. Cinco estudos consideraram o desfecho mortalidade, que foram os estudos com horizonte temporal superior a 1 ano, e 3 estudos consideraram os eventos adversos.

Nove estudos^{42, 88, 91, 92, 96-99} definiram um episódio de exacerbação como um “complexo de sintomas respiratórios (de início novo ou piora em mais de um sintoma, como tosse, escarro, dispneia ou respiração ofegante) durando mais de 3 dias”; uma exacerbação grave foi definida como “incapacidade de trabalhar ou realizar as atividades usuais”; e uma exacerbação não grave foi definida como “consciência de um sinal ou sintoma facilmente tolerável” ou “desconforto suficiente para causar interferência nas atividades usuais”. Um estudo⁹⁵ definiu a gravidade da exacerbação de acordo com o uso de recursos: exacerbação grave necessitando de hospitalização e não grave necessitando de mudança de tratamento e/ou contato com um provedor de saúde.

Quadro 8 - Desfechos de eficácia/efetividade analisados nas avaliações econômicas selecionadas

Estudo	Exacerbação	Exacerbações graves	Exacerbações não graves	Meses livres de exacerbação	Exacerbação evitada	Hospitalização (relacionada às exacerbações)	Mortalidade	QALY	Anos de vida ganhos	Aumento ≥ 4 pontos na escala SGRQ	Aumento em VEF1	Eventos adversos	Outros
1 ⁸⁹	X	—	—	—	—	—	—	—	—	X	X	X	X
2 ⁹⁷	X	—	—	—	—	X	—	—	—	X	X	—	X
3 ⁹⁸	X	—	—	—	—	X	—	—	—	X	—	X	X
4 ⁹⁹	—	—	—	—	—	—	—	—	—	X	X	—	X
5 ⁹⁰	X	X	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	X
6 ⁸⁸	X	X	X	X	—	—	—	X	—	—	—	—	X
7 ⁹²	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8 ¹⁰⁰	—	—	—	—	—	—	—	X	—	—	—	—	—
9 ⁴⁵	X	—	—	X	—	—	X	X	X	—	—	—	—
10 ⁸⁷	—	—	—	—	—	X	—	—	—	—	—	—	X
11 ⁹⁶	X	—	—	—	—	X	X	—	X	—	—	—	—
12 ⁹³	X	X	X	—	—	X	—	X	—	—	—	—	—
13 ⁸⁶	—	—	—	—	X	X	—	—	—	—	—	—	—
14 ⁸⁵	X	—	—	—	—	X	—	X	—	—	—	—	—
15 ⁹⁵	—	X	X	—	—	—	X	X	X	—	—	—	—
16 ⁹⁴	X	—	—	—	—	—	X	X	X	—	—	—	—
17 ⁹¹	—	—	—	—	X	—	X	X	X	—	—	X	—

SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; QALY: anos de vida ajustados por qualidade; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

Cinco estudos avaliaram o desfecho “anos de vida ganhos”, que foram os estudos com horizonte temporal superior a 1 ano e que avaliaram a mortalidade em seus modelos. Doze estudos avaliaram desfechos de utilidade, utilizando as medidas de QALY ou a escala específica de avaliação de qualidade de vida na DPOC *Saint George’s Respiratory Questionnaires* (SGRQ).

j. Pressupostos

Em relação aos pressupostos usados nos modelos de avaliação econômica, sete dos doze estudos que usaram modelo mencionaram esses dados. Nenhum estudo apresentou pressupostos de prevalência inicial da doença.

Oostenbrink *et al.* (2005)⁹⁰ assumiram que os pacientes poderiam apresentar apenas um episódio de exacerbação por ciclo de 1 mês do modelo.

Maniadakis *et al.* (2006)⁸⁸ assumiram, a partir dos ECR do tiotrópio, que no início da simulação do modelo, 20% dos pacientes tinham DPOC moderada, 50% grave e 30% muito grave. Esses autores também consideraram que os valores de utilidade foram reduzidos em 15% para um episódio de exacerbação não grave e em 50% para um de exacerbação grave.

Naik *et al.* (2010)⁸⁶ assumiram as seguintes taxas de adesão aos tratamentos: 90% para o tiotrópio, 75% para salmeterol e 50% para os medicamentos inalatórios no grupo nenhum tratamento.

Neyt *et al.* (2010)⁸⁵ aplicaram um RR médio de 4 (mínimo de 3,33 e máximo de 4,67) a uma redução na qualidade de vida para uma hospitalização relacionada à exacerbação e assumiram uma redução de 15% na qualidade de vida para o mês posterior a um episódio de exacerbação moderada.

Price *et al.* (2011)⁹⁵ consideraram que todas as mortes ocorridas no estudo foram relacionadas à DPOC.

Hertel *et al.* (2012)⁹⁴ assumiram que todas as mortes relacionadas à DPOC ocorreram durante a internação hospitalar e dentro do mesmo ciclo que a exacerbação.

Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵ consideraram o valor de 0,025 como a taxa anual de mortalidade por todas as causas em pacientes com DPOC grave, 0,248 como o RR de mortalidade na DPOC moderada (em relação à grave) e 3,754 como o RR de mortalidade na DPOC muito grave (em relação à grave). Nesse estudo, devido ao fato dos ensaios clínicos não

forneçerem dados de probabilidades de transição entre os estados da doença e de probabilidade de apresentar exacerbações após o primeiro ano, o modelo de 5 anos foi utilizado para correr 3 cenários com diferentes pressupostos nas probabilidades de transição e exacerbação para os anos 2 a 5 (os cenários foram iguais no primeiro ano):

1) Caso-base: considerou-se o declínio em VEF1, após o primeiro ano, de 52ml/ano (média anual de mudança entre fumantes e ex-fumantes) em todos os grupos de tratamento, enquanto as probabilidades de exacerbação permaneceram iguais às do primeiro ano;

2) Segundo cenário: probabilidades de transição e de exacerbação do primeiro ano foram mantidas constantes durante os anos 2 a 5;

3) Terceiro cenário: risco de progressão da doença e de exacerbação não diferiram entre os grupos de tratamento após o primeiro ano (probabilidades de exacerbação consideradas todas iguais a do ipratrópio); o declínio da função pulmonar foi o mesmo usado no base-case.

k. Parâmetros

Em relação aos parâmetros utilizados nos modelos de avaliação econômica, 10 dos 12 estudos que usaram modelos mostraram alguns parâmetros. Em geral, os parâmetros apresentados foram relacionados às exacerbações, mortalidade, hospitalização e qualidade de vida.

Quadro 9 - Parâmetros utilizados nos estudos que usaram modelo de avaliação econômica

ESTUDO	EXACERBAÇÃO	MORTALIDADE, HOSPITALIZAÇÃO E QUALIDADE DE VIDA
Sanz Martínez et al. (2004) ⁹⁸	Porcentagem de exacerbação com tiotrópio versus ipratrópio: 35% versus 46% Porcentagem de exacerbação com tiotrópio versus salmeterol: 32% versus 35%	Internação devido à exacerbação: Tiotrópio versus ipratrópio: 20,9% vs 25,4% / Duração (dias): 14,2% vs 13,3% Tiotrópio versus salmeterol: 9,4% vs 14,3% / Duração (dias): 9,8% vs 6,7% Qualidade de vida (% pacientes com melhora $\geq$ 4 unid. SGRQ): Tiotrópio versus ipratrópio: 52% vs 35% Tiotrópio versus salmeterol: 48% vs 43%
Oostenbrink et al. (2005) ⁹⁰	Probabilidade mensal de exacerbação na DPOC moderada, grave e muito grave, respectivamente: Tiotrópio: 0,051; 0,075; 0,096 Salmeterol: 0,057; 0,089; 0,104 Ipratrópio: 0,080; 0,097; 0,102 Probabilidade mensal de exacerbação grave na DPOC moderada, grave e muito grave, respectivamente: Tiotrópio: 0,097; 0,136; 0,192 Salmeterol: 0,030; 0,138; 0,207 Ipratrópio: 0,267; 0,188; 0,186	—
Idrovo-Velandia et al. (2007) ⁹²	Redução da exacerbação com tiotrópio x ipratrópio: 65% x 54%	—

Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	Probabilidade de exacerbação moderada, grave e muito grave, respectivamente: Tiotrópio: 0,051; 0,075; 0,096 Salmeterol: 0,057; 0,089; 0,104 Ipratrópio: 0,080; 0,097; 0,102	—
Brosa et al. (2010) ⁹⁶	Tiotrópio + TP (base, mín e máx): 25,5% (24,2% - 26,9%)/ paciente TP: 34,3% (32,6% - 36,0%)/ paciente Tiotrópio: 35,1% (30,2% - 40,1%)/ paciente Ipratrópio: 45,8% (38,5% - 53,1%)/ paciente	Mortalidade anual dos pacientes internados devido às exacerbações da DPOC: 36,5% (total); leve a moderada: 22,5%; e grave: 42,4% Mortalidade intra-hospitalar dos pacientes internados devido às exacerbações da DPOC: 7,9% (total); leve a moderada: 4,6%; e grave: 11,0% Hospitalizações: Tiotrópio + TP (base, mín e máx): 16,1% (13,9% - 18,4%) TP: 19,1% (16,7% - 21,5%) Tiotrópio: 7,3% (4,6% - 10,0%) Ipratrópio: 11,7% (7,0% - 16,4%)
Naik et al. (2010) ⁹⁶	Probabilidade de exacerbação com tiotrópio, salmeterol e nenhum tratamento, respectivamente: 0,2424; 0,35; 0,2897 Probabilidade exacerbação grave com tiotrópio, salmeterol e nenhum tratamento, respectivamente: 0,285; 0,15215; 0,145	Probabilidade de hospitalização: Tiotrópio: 0,0274 (0,0247-0,03) Salmeterol: 0,05 (0,049-0,051) Nenhum tto: 0,04795 (0,0459-0,05)
Neyt et al. (2010) ⁹⁵	SEM TRATAMENTO - Exacerbação: Média de 0,8 (IC 95%: 0,775-0,926) exacerbação por paciente/ano Risco de exacerbação com Tiotrópio + TP versus TP: RR = 0,86 (IC 95% 0,81-0,91)	SEM TRATAMENTO - Hospitalização relacionada à exacerbação: 0,141 (IC 95%: 0,137-0,144) Risco de hospitalização relacionada à exacerbação com Tiotrópio + TP versus TP: RR = 0,94 (IC 95% 0,82-1,07)
Price et al. (2011) ⁹⁵	SEM TRATAMENTO - Taxa de 0,60 a 0,74 exacerbação por paciente/ano.	Perda de utilidade com exacerbação não grave: -0,01 Perda de utilidade com exacerbação grave: -0,08
Hertel et al. (2012) ⁹⁴	SEM TRATAMENTO - Taxa de exacerbação para doença grave: 2,4 por paciente/ano Taxa de exacerbação com o uso de tiotrópio + B2LA/CI: 2,0 por paciente por ano nos estados grave de DPOC. Risco de exacerbação com o uso de tiotrópio versus tiotrópio + B2LA/CI: RRR = 1,41 (IC 95% 1,28-1,57) Risco de exacerbação com o uso de B2LA/CI versus tiotrópio + B2LA/CI: RRR = 1,35 (1,23-1,49) Risco de exacerbação com o uso de B2LA/CI + roflumilaste versus tiotrópio + B2LA/CI: RRR = 1,13 (0,97-1,33)	Mortalidade de 7,7%, relacionadas a exacerbações de DPOC tratadas no hospital
Zaniolo et al. (2012) ⁹¹	SEM TRATAMENTO - Taxa média (DP) de exacerbação de acordo com estágio GOLD: II: 0,8; III: 1,1; IV: 1,0 Risco de exacerbação com tiotrópio versus TP: RR (média - DP) = 0,86 (0,03)	RR de mortalidade por todas as causas (versus população geral) sem tratamento: VEF1-PB ≥ 80% previsto: 1,0 para mulheres e homens VEF1-PB entre 60 e 79% do previsto = 1,6 para mulheres e 1,3 para homens; VEF1-PB entre 40 e 59% do previsto = 2,5 para mulheres e 1,5 para homens; VEF1-PB < 40% do previsto = 5,0 e 2,7 Mortalidade por todas as causas (média - DP) do tiotrópio + TP vs TP: RR = 0,910 (0,055) Escore inicial total de SGRQ - Média (DP) de acordo com estágio GOLD: II: 38 (20); III: 50 (16); IV: 62 (17) Infarto do miocárdio (média - DP) - RR da população com DPOC versus população geral: Idade < 64 anos: 2,430 (0,281) > 65 anos: 1,730 (0,107) Insuficiência cardíaca congestiva (média - DP) - RR da população com DPOC versus população geral: Idade < 64 anos: 7,890 (1,372) > 65 anos: 3,240 (0,194) RR tiotrópio versus tratamento de rotina para: Insuficiência cardíaca congestiva / 100 pacientes -ano: RR = 0,604 Infarto do miocárdio / 100 pacientes -ano: RR = 0,719 Mortalidade em 10 anos: 0,935

SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; TP: terapia padrão; RRR = redução do risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; β2LA: β2-agonista de longa ação; CI: corticosteroide inalatório; RR: risco relativo; DP: desvio padrão

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

Em relação às exacerbações, os estudos mostraram diferentes parâmetros. Para os estudos que apresentaram as porcentagens de exacerbação, Sanz Martínez *et al.* (2004)⁹⁸, Idrovo-Velandia *et al.* (2007)⁹² e Brosa *et al.* (2010)⁹⁶ usaram valores similares para tiotrópio e ipratrópio. Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵ usou exatamente as mesmas probabilidades de exacerbação usadas por Oostenbrink *et al.* (2005)⁹⁰: de 0,051 a 0,096 para tiotrópio, 0,057 a 0,104 para salmeterol e de 0,080 a 0,102 para ipratrópio. No estudo de Naik *et al.* (2010)⁸⁶, as probabilidades de exacerbação utilizadas foram bem maiores do que nos estudos de Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵ e Oostenbrink *et al.* (2005)⁹⁰: de 0,2424 a 0,285 para tiotrópio e de 0,15 a 0,35 para salmeterol. Nos estudos que compararam o tiotrópio associado a terapia padrão com a terapia padrão isolada, Neyt *et al.* (2010)⁸⁵ e Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹ usaram o mesmo valor de RR entre os tratamentos (RR = 0,86) e Brosa *et al.* (2010)⁹⁶ usaram porcentagens de exacerbação para cada tratamento, com um RR um pouco menor que os outros dois estudos (RR = 0,74). Hertel *et al.* (2012)⁹⁴ consideraram uma taxa de exacerbação por paciente – ano igual a 2, nos estados graves de DPOC, com o uso de tiotrópio associado a B2LA/CI, e calcularam o risco de exacerbação para todos os outros tratamentos considerados em relação a esse tratamento. Somente os estudos de Neyt *et al.* (2010)⁸⁵, Price *et al.* (2011)⁹⁵, Hertel *et al.* (2012)⁹⁴ e Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹ mostraram as taxas de exacerbação sem tratamento que foram de 0,8/paciente-ano, 0,60 a 0,74/paciente-ano, 2,4/paciente-ano para doença grave e média de 0,8 a 1,1, respectivamente. A taxa considerada no estudo Hertel *et al.* (2012)⁹⁴ foi superior a dos outros estudos, provavelmente pelo fato dos autores terem considerado somente doença grave e muito grave.

Em relação às hospitalizações relacionadas às exacerbações, os estudos Sanz Martínez *et al.* (2004)⁹⁸, Brosa *et al.* (2010)⁹⁶, Naik *et al.* (2010)⁸⁶ e Neyt *et al.* (2010)⁸⁵ mostraram esses valores. As probabilidades consideradas no estudo de Sanz Martínez *et al.* (2004)⁹⁸ foram bem superiores às consideradas nos estudos Brosa *et al.* (2010)⁹⁶ e Naik *et al.* (2010)⁸⁶, para as comparações do tiotrópio com ipratrópio e com salmeterol, respectivamente. Para a comparação do tiotrópio adicionado à terapia padrão versus terapia padrão isolada, Brosa *et al.* (2010)⁹⁶ e Neyt *et al.* (2010)⁸⁵ usaram probabilidades de exacerbação próximas, sendo que o RR usado por Neyt *et al.* (2010)⁸⁵ foi um pouco maior do que o calculado para Brosa *et al.* (2010)⁹⁶. Somente o estudo de Neyt *et al.* (2010)⁸⁵ mostrou a probabilidade de hospitalização sem tratamento.

Em relação à mortalidade relacionada às exacerbações de DPOC, os estudos de Brosa *et al.* (2010)⁹⁶ e Hertel *et al.* (2012)⁹⁴ consideraram valores similares de mortalidade intra-hospitalar, de 7,9% e 7,7%, respectivamente. O estudo Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹ mostrou os RR de mortalidade por todas as causas em pacientes com redução da capacidade respiratória, em relação à população geral, e variaram de 1,0 a 5,0.

Os estudos de Sanz Martínez *et al.* (2004)⁹⁸ e Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹ mostraram escores de qualidade de vida, o primeiro para os tratamentos avaliados e o segundo para os pacientes sem tratamento que entraram no modelo. O estudo de Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹ ainda mostrou os valores de RR dos eventos adversos considerados no modelo, de infarto do miocárdio e de insuficiência cardíaca congestiva.

Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵ e Price *et al.* (2011)⁹⁵ apresentaram a distribuição dos pacientes, conforme a gravidade da DPOC, no momento da entrada no modelo. No estudo de Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵, 55,2%, 34,9% e 9,9% dos pacientes tinham doença moderada, grave e muito grave, respectivamente. No estudo de Price *et al.* (2011)⁹⁵, 1,4%, 36,7%, 50,2% e 11,7% tinham doença leve, moderada, grave e muito grave, respectivamente, para a comparação do indacaterol versus tiotrópio. Maniadakis *et al.* (2006)⁸⁸ assumiram, em seus pressupostos, as porcentagens de 20%, 50% e 30% de pacientes com doença moderada, grave e muito grave, respectivamente, sendo que suas porcentagens de pacientes muito graves foram bem superiores a dos outros estudos.

1. Fonte dos dados de eficácia/efetividade

A maioria dos estudos avaliados baseou seus desfechos de eficácia ou efetividade em ECRs. Treze estudos avaliaram desfechos de qualidade de vida. As fontes dos dados de eficácia/efetividade e de utilidade usados pelos autores nas avaliações econômicas estão apresentadas no quadro abaixo, assim como as medidas de utilidade utilizadas. (Quadro 10)

Quadro 10 - Fontes dos dados de eficácia/efetividade e de utilidade e medidas de utilidade dos estudos de avaliações econômicas

Estudo	Fonte de Dados de Eficácia/ Efetividade	Fonte de Dados de Utilidade	Medida de utilidade utilizada
1 ⁸⁹	ECR Vincken et al. 2002 ¹⁰³	Vincken et al. 2002 ¹⁰³	Aumento ≥ 4 pontos na escala SGRQ
2 ⁹⁷	ECR: Casaburi et al. 2002 ¹⁰⁴ e van Noord et al. 2000 ¹⁰⁵	ECR: Casaburi et al. 2002 ¹⁰⁴ e van Noord et al. 2000 ¹⁰⁵	Aumento ≥ 4 pontos na escala SGRQ
3 ⁹⁸	ECR: Vicken et al. 2002 ¹⁰³ ; Brusasco et al. 2003 ¹⁰⁶	ECR: Vicken et al. 2002 ¹⁰³ ; Brusasco et al. 2003 ¹⁰⁶	Aumento ≥ 4 pontos na escala SGRQ
4 ⁹⁹	Metanálise de Panning CA et al. 2003 ¹⁰⁷ ECR: Casaburi et al. 2000 ¹⁰⁸ , Casaburi et al. 2002 ¹⁰⁴ , van Noord et al. 2000 ¹⁰⁵ , Vincken et al. 2002 ¹⁰³ , Donohue et al. 2002 ¹⁰⁹ , Brusasco et al. 2003 ¹⁰⁶	SGRQ dos mesmos estudos de eficácia	Aumento ≥ 4 pontos na escala SGRQ
5 ⁹⁰	ECR: Vicken et al. 2002 ¹⁰³ ; Brusasco et al. 2003 ¹⁰⁶ ; Casaburi et al. 2002 ¹⁰⁴	EQ-5D: Estudo observacional (Borg et al. 2007 ¹¹⁰)	Escores EQ-5D - Média (DP) DPOC moderada: 0,755 (0,031) DPOC grave: 0,748 (0,06) DPOC muito grave: 0,549 (0,104)
6 ⁸⁸	Baseado no modelo de Oostenbrink et al. 2005 ⁹⁰ , que usou os ECR de Brusasco et al. 2003 ¹⁰⁶ ; Vicken et al. 2002 ¹⁰³ ; Casaburi et al. 2002 ¹⁰⁴	Estudo observacional em pacientes com DPOC: não fala qual	Escores EQ-5D - Média (DP): DPOC moderada: 0,76 (0,03) DPOC grave: 0,75 (0,06) DPOC muito grave: 0,55 (0,10)
7 ⁹²	ECR Vincken et al. 2002 ¹⁰³	—	—
8 ¹⁰⁰	ECR: Casaburi et al. 2002 ¹⁰⁴ , Brusasco et al. 2003 ¹⁰⁶ , Niewoeher et al. 2005 ¹¹¹ , Dusser et al. 2006 ¹¹² , Chapman et al. 2002 ¹¹³ , Brusasco et al. 2003 ¹⁰⁶ , Jones & Bosh et al. 1997 ¹¹⁴ e Stockley et al. 2006 ¹¹⁵ , van Noord et al. 2000 ¹⁰⁵	SGRQ foi estimado de uma pooled analysis (não traz referência) e foi convertido em EuroQol-5D baseado no estudo de Stahl et al. 2005 ¹¹⁶	Escores EQ-5D: converteu medidas de SGRQ em EQ-5D
9 ⁴⁵	ECR: Vicken et al. 2002 ¹⁰³ ; Brusasco et al. 2003 ¹⁰⁶ ; Casaburi et al. 2002 ¹⁰⁴	Escores de EQ-5D: UPLIFT trial (Decramer 2004 ¹¹⁷)	Escores EQ-5D - média (DP): DPOC moderada: 0,809 (0,008) DPOC grave: 0,762 (0,009) DPOC muito grave: 0,655 (0,024)
10 ⁸⁷	ECR Niewoeher et al. 2005 ¹¹¹ e registros eletrônicos de pacientes	—	—
11 ⁹⁶	Metanálises de Barr et al. 2006 ⁵¹ e Rodrigo et al. 2007 ⁴⁷	—	—
12 ⁹³	ECR: Vicken et al. 2002 ¹⁰³ ; Brusasco et al. 2003 ¹⁰⁶ ; Casaburi et al. 2002 ¹⁰⁴	Estudo de Rutten-van et al. 2006 ¹¹⁸ sobre questionário EQ-5D em DPOC	Escores EQ-5D - Estimada por gravidade da doença: DPOC leve: 0,787 (IC 95%=0,771-0,802) DPOC moderada: 0,750 (IC 95%=0,731-0,768) DPOC grave: 0,647 (IC 95%=0,598-0,695)
13 ⁸⁶	ECR: Casaburi et al. 2002 ¹⁰⁴ ; Vincken et al. 2002 ¹⁰³ ; Donohue et al. 2002 ¹⁰⁹ ; Rennard et al. 2001 ¹¹⁹	—	—
14 ⁸⁵	ECR Tashkin et al. 2008 (UPLIFT) ¹⁰	EQ-5D obtidos do estudo O'Reilly et al. 2007 ¹²⁰	Escores EQ-5D QALY ganho por Hospitalização relacionada à exacerbação evitada: Geral: 0,013 (IC 95%: 0,004-0,019) Na admissão hospitalar: -0,077 (-0,58 a 0,79) Na alta hospitalar: 0,58 (-0,16 a 0,98) Duração da internação (dias): 14,18 (14,02-14,34) QALY ganho por exacerbação evitada: 0,003 (0,001-0,005)
15 ⁹⁵	ECR: INLIGHT-2 ¹²¹ e INHANCE ¹²²	Não fica claro quais estudos foram utilizados. Dá a entender que utilizou os resultados de EQ-5D baseados nos ensaios de fase III	Escores EQ-5D - Valores de utilidade obtidos nos ensaios clínicos (IC 95%): DPOC leve: 0,82 (0,8-0,84) DPOC moderada: 0,80 (0,79-0,81) DPOC grave: 0,77 (0,77-0,78) DPOC muito grave: 0,74 (0,74-0,76)
16 ⁹⁴	Mixed treatment comparison (MTC) de Mills et al. 2011 ¹²³	Dados EQ-5D obtidos da análise agrupada de Calverley et al. 2009 ⁽¹²⁴⁾	Escores EQ-5D – valores de utilidade associados com: DPOC grave: 0,751 DPOC muito grave: 0,675 Reduções de utilidade devido à exacerbação

			tratada na comunidade: -0,01; e tratada no hospital: -0,042
17 ⁹¹	ECR Tashkin et al. 2008 (UPLIFT) ¹⁰	Variação em SGRQ: UPLIFT Escores SGRQ do UPLIFT convertidos em utilidades de acordo com a equação de Stahl et al. 2005 ⁽¹¹⁶⁾	Escala SGRQ Redução inicial no escore com o tiotrópio: 2,7 (0,31)
EQ-5D: escore de avaliação da qualidade de vida relacionada à doença; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire; QALY: anos de vida ajustados por qualidade; DP: desvio padrão			

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

Vários estudos basearam seus dados de eficácia nos ECR de Vicken *et al.* (2002)¹⁰³, Brusasco *et al.* (2003)¹⁰⁶ e Casaburi *et al.* (2002)¹⁰⁴. O estudo Brusasco *et al.* (2003)¹⁰⁶ teve 6 meses de duração, foi realizado na América do Norte, Europa, Austrália e África do Sul e comparou tiotrópio com salmeterol. Casaburi *et al.* (2002)¹⁰⁴ teve 1 ano de duração, foi realizado nos Estados Unidos e comparou tiotrópio com placebo.

Oostenbrink *et al.* (2004)⁸⁹ realizaram uma análise de custo-efetividade simultaneamente ao estudo de Vicken *et al.* (2002)¹⁰³, que é a publicação de 2 ECR duplo-cego de desenho idêntico, com 1 ano de duração, comparando tiotrópio com ipratrópio, realizados na Bélgica e Holanda e coordenados pela Boehringer Ingelheim.

No estudo Onukwugha *et al.* (2008)⁸⁷, foram utilizados registros eletrônicos de pacientes do *Veterans Affairs* (VA) para comparar a utilização de recursos de saúde de uma amostra populacional real de pacientes recebendo ipratrópio com uma população hipotética (modelagem) de pacientes recebendo tiotrópio.

Price *et al.* (2011)⁹⁵ compararam o indacaterol (caso base considerado) com o tiotrópio e basearam seus dados de eficácia em 2 ECR de longo prazo com indacaterol: INLIGHT-2¹²¹ (indacaterol 150 mcg x salmeterol), duplo cego, e INHANCE¹²² (indacaterol 150 mcg x indacaterol 300 mcg x tiotropio), cuja comparação com tiotrópio foi aberta.

Vários estudos usaram a medida EQ-5D para a avaliação da qualidade de vida relacionada à doença. Essa medida genérica foi desenvolvida pelo Grupo EuroQol, rede internacional de pesquisadores de sete centros na Finlândia, Holanda, Noruega, Suécia e Reino Unido, criada em 1987, que atualmente conta com pesquisadores de vários países do mundo. O EQ-5D gera um perfil descritivo e um índice de valor de qualidade de vida, que pode ser usado em avaliações clínicas e econômicas em saúde e em pesquisas de saúde populacional. Essa medida é recomendada pelo *Washington Panel on Cost Effectiveness in Health and Medicine* para ser usada em análises de custo-efetividade¹²⁵.

O questionário específico *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) foi desenvolvido na Universidade St. George de Londres, para medir o comprometimento na saúde em pacientes com asma e DPOC, sendo validado para ambas as doenças. Uma melhora de quatro unidades no escore total do questionário é considerada a mínima diferença clinicamente significativa¹²⁶.

Os valores de utilidade apresentados pelos estudos variaram de 0,787 (IC 95% 0,771-0,802) a 0,82 (IC 95% 0,8-0,84) para DPOC leve; 0,75 (IC 95% 0,731-0,768) a 0,809 (DP 0,008) para DPOC moderada; 0,647 (IC 95% 0,598-0,695) a 0,77 (IC 95% 0,77-0,78) para DPOC grave; e de 0,549 (DP 0,104) a 0,74 (IC 95% 0,74-0,76) para DPOC muito grave. Por esses valores, percebe-se que entre os estudos, os intervalos de valores de utilidade considerados se cruzam entre os subgrupos de gravidade da DPOC.

A seguir serão apresentados os resultados de eficácia/efetividade, de custo e de custo-efetividade incremental.

9.1 Resultados de eficácia/efetividade das avaliações econômicas

Os principais desfechos de eficácia apresentados nos estudos de avaliação econômica avaliados foram episódios totais de exacerbações, anos de vida ganhos e anos de vida ajustados por qualidade. Os quadros abaixo foram elaborados de acordo com os desfechos avaliados nos estudos.

Para as avaliações que apresentaram o desfecho “episódios totais de exacerbação”, dois estudos usaram o modelo de árvore de decisão com horizontes temporais de 1 ano¹⁰¹ e 13 anos⁹⁶; um estudo⁸⁹ fez uma análise de custos simultaneamente ao desenvolvimento de 2 ECR (análise “piggyback”) com duração de um ano; e a maioria dos estudos usou modelos de Markov com horizontes variando de 1 ano até a duração da expectativa de vida dos pacientes. (Quadro 11)

Nas comparações do tiotrópio com salmeterol e com ipratrópio, em todos os estudos, o tiotrópio reduziu os episódios totais de exacerbação dos pacientes, em relação ao salmeterol e ao ipratrópio, independentemente do uso de modelo ou do tipo de modelo utilizado ou do horizonte temporal considerado. (Quadro 11)

Nos estudos que avaliaram o tiotrópio como terapia adicional à terapia padrão ou a outros tratamentos, na comparação do tiotrópio com nenhum tratamento, e na comparação do tiotrópio com roflumilaste ou β 2LA, o tiotrópio também foi mais eficaz em reduzir os episódios de exacerbação total. (Quadro 11)

Quadro 11 - Episódios totais de exacerbação

ESTUDO	DESEFECHO	MODELO/ HORIZONTE TEMPORAL	ESTRATÉGIAS	ESTRATÉGIA 1	ESTRATÉGIA 2	DIFERENÇA (1 – 2)
Sanz Martínez et al. (2004) ⁹⁸	Proporção de pacientes sem exacerbação	Árvore de decisão/ 1 ano	1: tiotrópio 2: salmeterol	0,68	0,65	0,03
Maniadakis et al. (2006) ⁸⁸	Exacerbação total em 1 ano - média (UI 95%)	Markov / 1 ano	1: tiotrópio 2: salmeterol	0,85 (0,80-0,91)	1,02 (0,84-1,21)	-0,17 (-0,37 a 0,02)
Naik et al. (2010) ⁸⁶	Exacerbação evitada por paciente/ano (mínimo e máximo)	Markov / 1 ano	1: tiotrópio 2: salmeterol	1,129 (0,33975;2,30325)	1,052 (0,28313;2,13338)	0,077
Oostenbrink et al. (2005) ⁹⁰	Número médio de exacerbações (UI 95%)	Markov / 1 ano	1: tiotrópio 2: salmeterol	0,85 (0,80;0,91)	1,02 (0,84;1,22)	-0,17 (-0,02;0,37)
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	Número médio (DP) de exacerbações em 5 anos	Markov / 5 anos	1: tiotrópio 2: salmeterol	3,50 (0,14)	4,16 (0,40)	-0,66
Hertel et al. (2012) ⁹⁴ - CI tolerantes	Número de exacerbações por paciente em 30 anos	Markov / 30 anos	1: tiotrópio 2: salmeterol	23,16	23,48	-0,32
Hertel et al. (2012) ⁹⁴ - CI intolerantes	Número de exacerbações por paciente em 30 anos	Markov / 30 anos	1: tiotrópio 2: salmeterol	26,37	26,67	-0,3
Sanz Martínez et al. (2004) ⁹⁸	Proporção de pacientes sem exacerbação	Árvore de decisão/ 1 ano	1: tiotrópio 2: ipratrópio	0,65	0,54	0,11
Brosa et al. (2010) ⁹⁶	Número de exacerbações/ paciente	Árvore de decisão/ 13 anos	1: tiotrópio 2: ipratrópio	0,351	0,458	-0,107
Oostenbrink et al. (2004) ⁸⁹	Número médio de exacerbações por paciente (EPM)	Não usou modelo / 1 ano	1: tiotrópio 2: ipratrópio	0,74 (0,08)	1,01 (0,10)	-0,27 (IC 95% 0,02-0,52)
	% pacientes com pelo menos 1 exacerbação (EPM)		1: tiotrópio 2: ipratrópio	39,9% (2,9)	53,5% (3,9)	-13,6% (IC 95% 4,1%-23,1%)
Idrovo-Velandia et al. (2007) ⁹²	Porcentagem de redução dos episódios de exacerbação	Markov / 1 ano	1: tiotrópio 2: ipratrópio	65%	54%	11%
Oostenbrink et al. (2005) ⁹⁰	Número médio de exacerbações (UI 95%)	Markov / 1 ano	1: tiotrópio 2: ipratrópio	0,85 (0,80;0,91)	1,14 (0,92;1,40)	-0,29
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	Número médio (DP) de exacerbações em 5 anos	Markov / 5 anos	1: tiotrópio 2: ipratrópio	3,50 (0,14)	4,71 (0,54)	-1,21
Brosa et al. (2010) ⁹⁶	Número de exacerbações por 100 pacientes	Árvore de decisão/ 13 anos	1: Tiotrópio + TP 2: Terapia padrão	25,5	34,3	-8,7
Naik et al. (2010) ⁸⁶	Exacerbação evitada por paciente/ano (mínimo e máximo)	Markov / 1 ano	1: Tiotrópio versus 2: Nenhum tratamento	1,129 (0,33975; 2,30325)	0,694 (0,18875; 1,85025)	0,435

Zaniolo et al. (2012) ⁹¹	Número médio (IC 95%) de exacerbações por paciente durante toda a vida	Markov / por toda a vida	1: Tiotrópio + TP 2: Terapia padrão	9,33 (0,15 a 26,66)	10,12 (0,14 a 29,94)	-0,79 (-7,16 a 8,06)
Hertel et al. (2012) ⁹⁴	Número de exacerbações por paciente num horizonte temporal de 30 anos- CI tolerantes	Markov / 30 anos	1: Tiotrópio + β2LA versus 2: Roflumilaste + β2LA	22,89	23,11	-0,22
			1: Tiotrópio + β2LA/CI versus 2: β2LA/CI	22,58	23,07	-0,49
			1: Tiotrópio + β2LA/CI versus 2: Roflumilaste + β2LA/CI	22,58	22,76	-0,18
			1: Tiotropio + β2LA/CI + roflumilaste versus 2: β2LA/CI + roflumilaste	22,35	22,76	-0,41
			1: Tiotropio + roflumilaste 2: β2LA + roflumilaste	22,84	23,11	-0,27
Hertel et al. (2012) ⁹⁴	Número de exacerbações por paciente num horizonte temporal de 30 anos- CI intolerantes	Markov / 30 anos	1: Tiotrópio + β2LA versus 2: Roflumilaste + β2LA	26,11	26,32	-0,21
			1: Tiotropio + β2LA + roflumilaste versus 2: β2LA + roflumilaste	25,85	26,32	-0,47
			1: Tiotropio + roflumilaste versus 2: β2LA + roflumilaste	26,06	26,32	-0,26
EPM: erro padrão da média; UI 95%: 95% uncertainty interval; DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; TP: terapia padrão; β2LA: beta-2-agonista de longa ação; CI: corticosteroide inalatório						

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

Em relação ao desfecho “anos de vida ganhos”, um estudo fez modelo de árvore de decisão, com horizonte temporal de 13 anos, e os outros estudos realizaram modelagem de Markov, com horizontes de 3 e 5 anos e por toda a vida. O tiotrópio em monoterapia apresentou maior ganho em anos de vida, em relação ao salmeterol e ao ipratrópio, mas quando comparado ao indacaterol, sua eficácia foi menor. Como terapia adicional ou em comparação com roflumilaste e β2LA associados aos mesmos tratamentos do tiotrópio, o tiotrópio apresentou maior eficácia. O total de anos de vida ganhos foram mais ou menos similares entre os estudos, de acordo com seus horizontes temporais. Nos modelos que consideraram o horizonte temporal igual à expectativa de vida dos pacientes (13, 30 anos e por toda a vida), os ganhos variaram de 7,79 a 8,10 de anos de vida com tiotrópio comparado com salmeterol, e de 8,04 a 8,66 anos de

vida ganhos com tiotrópio adicionado a terapia padrão. No estudo de Hertel *et al.* (2012)⁹⁴, os ganhos foram menores nos pacientes intolerantes aos CI do que nos tolerantes. No estudo de Price *et al.* (2011)⁹⁵, os valores de anos de vida ganhos com tiotrópio foram mais baixos que nos outros estudos, mas o horizonte considerado também foi inferior. (Quadro 12)

Quadro 12 - Anos de vida ganhos

ESTUDO	MODELO/ HORIZONTE TEMPORAL	ESTRATÉGIA	ESTRATÉGIA 1	ESTRATÉGIA 2	DIFERENÇA
Brosa et al. (2010) ⁹⁶	Árvore de decisão/ 13 anos	1: tiotrópio 2: ipratrópio	8,571	8,313	0,258
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	Markov / 5 anos - Média (DP)	1: tiotrópio 2: ipratrópio	4,19 (0,10)	4,13 (0,26)	0,06
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	Markov / 5 anos - Média (DP)	1: tiotrópio 2: salmeterol	4,19 (0,10)	4,12 (0,19)	0,07
Hertel et al. (2012) ⁹⁴	Markov / 30 anos- CI tolerantes	1: tiotrópio 2: salmeterol	8,10	8,06	0,04
Hertel et al. (2012) ⁹⁴	Markov / 30 anos- CI intolerantes	1: tiotrópio 2: salmeterol	7,79	7,75	0,04
Price et al. (2011) ⁹⁵	Markov / 3 anos	1: Tiotrópio 2: Indacaterol 150 mcg	2,70	2,71	-0,01
		1: Tiotrópio + β2LA 2: Roflumilaste + β2LA	8,14	8,11	0,03
		1: Tiotrópio + β2LA /CI 2: β2LA /CI	8,18	8,11	0,07
		1: Tiotrópio + β2LA /CI 2: Roflumilaste + β2LA /CI	8,18	8,16	0,02
		1: Tiotropio + β2LA /CI + roflumilaste 2: β2LA /CI + roflumilaste	8,21	8,16	0,05
		1: Tiotropio + roflumilaste 2: β2LA + roflumilaste	8,14	8,11	0,03
Hertel et al. (2012) ⁹⁴	Markov / 30 anos- CI tolerantes	1: Tiotropio + roflumilaste 2: β2LA + roflumilaste	8,14	8,11	0,03
		1: Tiotrópio + β2LA 2: Roflumilaste + β2LA	7,82	7,79	0,03
		1: Tiotropio + β2LA + roflumilaste 2: β2LA + roflumilaste	7,86	7,79	0,07
		1: Tiotropio + roflumilaste 2: β2LA + roflumilaste	7,83	7,79	0,04
Brosa et al. (2010) ⁹⁶	Árvore de decisão/ 13 anos	1: Tiotrópio + TP 2: Terapia padrão	8,658	8,544	0,11
Zaniolo et al. (2012) ⁹¹	Markov / por toda a vida - Média (IC 95%)/paciente	1: Tiotrópio + TP 2: Terapia padrão	8,04 (0,50 a 18,09)	7,54 (0,50 a 17,69)	0,50 (-1,63 a 6,27)
DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; TP: terapia padrão; β2LA: beta-2-agonista de longa ação; CI: corticosteroide inalatório					

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

Nos estudos que avaliaram o desfecho “anos de vida ajustados por qualidade (QALY)”, a maioria usou modelo de Markov com horizontes temporais de 1, 3 e 5 anos e por toda a vida; um estudo não usou modelo e não especificou o horizonte temporal e outro usou árvore de decisão com horizonte de um ano. Quando comparado ao salmeterol e ao ipratrópio, o tiotrópio apresentou maiores ganhos em QALY. (Quadro 13)

No estudo de Oba *et al.* (2007)¹⁰⁰, foram realizadas três comparações: tiotrópio versus placebo, salmeterol versus placebo e tiotrópio versus ipratrópio; para as duas primeiras comparações, o desfecho QALY foi apresentado como ganhos em relação ao placebo e para a terceira comparação foi apresentado o QALY de tiotrópio versus ipratrópio, com ganhos maiores para o tiotrópio versus placebo do que salmeterol versus placebo e para tiotrópio do que ipratrópio. O limite superior do intervalo de confiança apresentado para a diferença entre tiotrópio e ipratrópio parece estar errado, pois é menor do que sua estimativa pontual. Esse estudo não realizou comparação entre tiotrópio e salmeterol. (Quadro 13)

Quando comparado ao indacaterol, a eficácia do tiotrópio foi menor. Como terapia adicional ou em comparação com roflumilaste e β 2LA associados aos mesmos tratamentos do tiotrópio, o tiotrópio apresentou maior eficácia. Os ganhos em QALY foram similares, de acordo com o horizonte temporal considerado. Nos estudos que usaram horizonte de um ano, os QALY ganhos com tiotrópio em comparação ao salmeterol variaram de 0,70 a 0,74; nos estudos com horizonte de 3 e 5 anos, os ganhos com tiotrópio variaram de 2,12 (comparado com indacaterol) a 3,15 QALY (comparado com salmeterol ou ipratrópio), respectivamente; nos estudos que consideraram horizontes superiores a 13 anos ou por toda a vida, os QALY ganhos com tiotrópio variaram de 4,34 (quando adicionado a terapia padrão) até 5,51 (quando adicionado a terapia com β 2LA/CI associado a roflumilaste, em pacientes tolerantes a CI). No estudo de Neyt *et al.* (2010)⁸⁵, o ganho em QALY apresentado com tiotrópio associado à terapia padrão em relação à terapia padrão isolada (0,00048) foi muito menor que o valor encontrado no estudo de Zaniolo *et al.* (2012) (0,42)⁹¹, o que gera surpresa visto que os dados de eficácia de ambos os estudos foram retirados exatamente do mesmo ensaio clínico, Tashkin *et al.* (2008) (UPLIFT)¹⁰. Entretanto, para a conversão dos dados de eficácia em medidas de utilidade, Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹ utilizaram dados de EQ-5D obtidos do estudo O'Reilly *et al.* (2007)¹²⁰ e Neyt *et al.* (2010)⁸⁵ usaram a equação de Stahl *et al.* (2005)¹¹⁶. O

estudo de Neyt et al. (2010)⁸⁵ usou árvore de decisão num horizonte temporal de 1 ano e o de Zaniolo et al. (2012)⁹¹ usou modelo de Markov num horizonte por toda a vida. (Quadro 13)

Quadro 13 - Anos de vida ajustados por qualidade (QALY)

ESTUDO	MODELO/ HORIZONTE TEMPORAL	ESTRATÉGIA	ESTRATÉGIA 1	ESTRATÉGIA 2	DIFERENÇA
Hertel et al. (2012) ⁹⁴	Markov / 30 anos- CI tolerantes	1: tiotrópio 2: salmeterol	5,42	5,39	0,03
Hertel et al. (2012) ⁹⁴	Markov / 30 anos- CI intolerantes	1: tiotrópio 2: salmeterol	5,17	5,13	0,04
Gani et al. (2010) ⁹³	Markov / 1 ano	1: tiotrópio 2: salmeterol	0,744	0,730	0,014
Maniadakis et al. (2006) ⁸⁸	Markov / 1 ano	1: tiotrópio 2: salmeterol	0,70 (0,63 - 0,77)	0,68 (0,60-0,75)	0,02 (-0,08 a 0,13)
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	Markov / 5 anos - Média (DP) em 5 anos	1: tiotrópio 2: salmeterol	3,15 (0,08)	3,02 (0,15)	0,13
Oba et al. (2007) ¹⁰⁰	Não usa modelo e não especifica horizonte - QALY incremental em relação ao placebo	1: tiotrópio x placebo 2: salmeterol x placebo	0,032 (IC 95%: 0,050-0,014)	0,026 (IC 95% 0,040-0,012)	
Gani et al. (2010) ⁹³	Markov / 1 ano	1: tiotrópio 2: ipratrópio	0,744	0,723	0,021
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	Markov / 5 anos - Média (DP) em 5 anos	1: tiotrópio 2: ipratrópio	3,15 (0,08)	3,00 (0,20)	0,15
Oba et al. (2007) ¹⁰⁰	Não usa modelo e não especifica horizonte - QALY incremental	1: tiotrópio 2: ipratrópio			0,036 (IC 95% 0,006 a 0,012)
Price et al. (2011) ⁹⁵	Markov / 3 anos	1: Tiotrópio 2: Indacaterol 150 mcg	2,12	2,13	-0,008
Hertel et al. (2012) ⁹⁴	Markov / 30 anos- CI tolerantes	1: Tiotrópio + β2LA 2: Roflumilaste + β2LA	5,45	5,43	0,02
		1: Tiotrópio + β2LA /CI 2: β2LA /CI	5,48	5,43	0,05
		1: Tiotrópio + β2LA /CI 2: Roflumilaste + β2LA /CI	5,48	5,46	0,02
		1: Tiotropio + β2LA/CI + roflumilaste 2: β2LA/CI + roflumilaste	5,51	5,46	0,05
		1: Tiotropio + roflumilaste 2: β2LA + roflumilaste	5,46	5,43	0,03
Hertel et al. (2012) ⁹⁴	Markov / 30 anos- CI intolerantes	1: Tiotrópio + β2LA 2: Roflumilaste + β2LA	5,19	5,17	0,02
		1: Tiotropio + β2LA + roflumilaste 2: β2LA + roflumilaste	5,22	5,17	0,05
		1: Tiotropio + roflumilaste 2: β2LA + roflumilaste	5,20	5,17	0,03
Zaniolo et al. (2012) ⁹¹	Markov / por toda a vida - Média (IC 95%)/paciente	1: Tiotrópio + TP 2: Terapia padrão	4,34 (0,23 a 12,29)	3,92 (0,20 a 11,68)	0,42 (-0,25 a 3,05)
Neyt et al. (2010) ⁸⁵	Árvore de decisão/ 1 ano - QALY médio ganho com tiotrópio + TP x TP	1: Tiotrópio + TP 2: Terapia padrão			0,00048 (IC 95% 0,00009 - 0,00092)

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; TP: terapia padrão; β2LA: beta-2-agonista de longa ação; CI: corticosteroide inalatório

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

Em relação a todos os desfechos avaliados nos estudos, o tiotrópio apresentou maior eficácia do que as alternativas, exceto na comparação com indacaterol. O estudo Price *et al.* (2011)⁹⁵, que avaliou o indacaterol como caso base e o comparou com o tiotrópio, utilizou dados de eficácia de um ECR do indacaterol.

9.2 Custo das avaliações econômicas

Os resultados de custo foram apresentados nos estudos em diferentes moedas (euro, libra, peso mexicano e dólar) e em diferentes anos (Quadro 7). Para padronizar os custos e permitir comparações entre eles, os valores de cada moeda foram inflacionados para o ano de 2011 e, em seguida, convertidos para dólar.

Para ajuste do euro, foram usadas as taxas de inflação mensal dos Índices Harmonizados de Preços ao Consumidor (*Harmonized Indices of Consumer Prices* – HICPs) do Eurostat¹²⁷ (União Europeia).

Para ajuste da libra, do peso mexicano e do dólar para o ano de 2011, foram utilizadas as calculadoras de inflação disponíveis nos sítios do Banco da Inglaterra¹²⁸, do Banco do México¹²⁹ e do Ministério do Trabalho dos Estados Unidos (*Bureau of Labor Statistics*)¹³⁰, respectivamente.

As taxas de conversão das moedas para dólar, no ano de 2011, foram obtidas no sítio do Fundo Monetário Internacional – FMI¹³¹, através da média das taxas diárias do mês de maio de 2011.

No estudo de Hertel *et al.* (2012)⁹⁴, o ano em que os custos foram considerados não fica claro, o único dado que se tem de ano é das fontes de onde os custos foram retirados: custo dos medicamentos (2011); custos de manutenção (2009/2010); exacerbação tratada na comunidade (2010). No momento da atualização da moeda para o ano de 2011, os custos apresentados no estudo foram considerados como sendo do ano de 2010.

No cálculo dos custos totais de cada intervenção, os custos incluídos em todos os estudos foram dos medicamentos objetos de avaliação e das hospitalizações. Outros tipos de custos incluídos na maioria dos estudos foram os custos de exacerbações tratadas em atenção primária, visitas à emergência, consultas médicas, internações em UTI, medidas de suporte (como as terapias com oxigênio e para parar de fumar, vacinação contra influenza, etc.), exames

ou testes diagnósticos e tratamento de manutenção, que incluiu os outros medicamentos usados no tratamento do paciente, diferentes dos avaliados nos estudos. Poucos estudos incluíram os custos de outros profissionais de saúde, além dos médicos, cujos custos já estão incluídos nas “consultas médicas”, e o custo do transporte do paciente. (Quadro 14)

A maioria dos estudos considerou os custos para o Sistema de Saúde. Oostenbrink *et al.* (2004)⁸⁹ avaliaram a perspectiva da sociedade e declararam que todos os custos dentro do sistema de saúde foram considerados, independentemente de eles terem sido pagos pelo governo, planos de saúde ou pacientes, entretanto não especifica esses custos. Neyt *et al.* (2010)⁸⁵ incluíram os custos pagos pelo plano de saúde padrão e as contribuições do paciente (co-pagamento). Somente o estudo de Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵ considerou os custos associados à perda de produtividade: para o sistema de saúde espanhol foram considerados os custos de ausência do trabalho a partir do 16º dia de licença em diante; na perspectiva da sociedade, foram considerados todos os custos de perda de produtividade associados aos dias de ausência ao trabalho pago. Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵, na avaliação sob a perspectiva da sociedade, também incluíram os custos de co-pagamento dos medicamentos pelos pacientes. Nenhum estudo incluiu os custos associados à morte do paciente.

Em nenhum dos estudos a taxa de inflação para o cálculo dos custos foi especificada. Alguns estudos somente mencionam a fonte para ajuste dos custos, de acordo com o ano em que estes foram considerados. Idrovo-Velandia *et al.* (2007)⁹² utilizaram a inflação publicada pelo Banco do México, Oba *et al.* (2007)¹⁰⁰ realizaram o ajuste de acordo com a calculadora de inflação do *Consumer Price* disponibilizada pelo *US Department of Labor*, Oostenbrink *et al.* (2004)⁸⁹ utilizaram o *Harmonised Consumer Price Index* e Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵, o *Spanish General Consumer Price Index*. Naik *et al.* (2010)⁸⁶ explicaram que, como custos antigos ou futuros não foram incluídos na análise, não houve necessidade de inflacionar.

Quadro 14 - Tipos de custos incluídos no cálculo dos custos totais em cada estudo de avaliação econômica

Estudos	Medicamentos avaliados	Hospitalização	Atenção primária	Consultas médicas	Visitas à emergência	Internação em UTI	Medidas de suporte**	Tto de manutenção	Profissionais de saúde	Exames ou testes diagnósticos	Transporte	Outros
1 ⁸⁹	X	X	—	X	X	X	X	X	X	X	X	—
2 ⁹⁷	X	X	X	X	X	X	—	X	—	—	X	—
3 ⁹⁸	X	X	X	X	X	—	—	X	—	X	—	—
4 ⁹⁹	X	X	—	—	X	X	X	X	—	X	—	—
5 ⁹⁰	X	X	—	X	—	X	X	X	—	X	—	X
6 ⁸⁸	X	X	—	X	X	—	X	X	—	X	—	X
7 ⁹²	X	X	—	X	—	X	X	—	—	—	—	—
8 ¹⁰⁰	X	X	X	X	—	—	—	X	—	—	—	—
9 ⁴⁵	X	X	—	—	—	X	X	—	X	X	—	X
10 ⁸⁷	X	X	—	—	X	—	—	—	—	—	—	—
11 ⁹⁶	X	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	X
12 ⁹³	X	X	X	—	—	—	—	X	—	—	—	—
13 ⁸⁶	X	X	—	X	—	—	—	—	—	X	—	—
14 ⁸⁵	X	X	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15 ⁹⁵	X	X	—	X	X	—	X	X	X	X	X	—
16 ⁹⁴	X	X	X	X	—	—	X	—	—	X	—	—
17 ⁹¹	X	X	—	X	—	—	X	—	—	X	—	—

**Terapia com oxigênio, terapia para parar de fumar, vacinação influenza, etc.

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

Em relação aos eventos adversos, somente os estudos Oostenbrink *et al.* (2004)⁸⁹, Sanz Martínez *et al.* (2004)⁹⁸ e Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹ incluíram os custos associados a eles (Quadro 15). Oostenbrink *et al.* (2004)⁸⁹ declararam que, na análise do caso-base, o uso de recursos relacionados a eventos respiratórios foram incluídos e que foram classificados como: 1) queixas relacionadas a DPOC ou às vias aéreas inferiores; 2) queixas relacionadas às vias aéreas superiores; 3) eventos adversos relacionados aos medicamentos estudados. Entretanto não especificam quais eventos adversos foram considerados, nem suas probabilidades ou custos. Sanz Martínez *et al.* (2004)⁹⁸ incluíram os custos associados ao evento adverso “boca seca” e Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹ incluíram os custos associados ao infarto do miocárdio e à insuficiência cardíaca congestiva. (Quadro 15)

Quadro 15 - Eventos adversos incluídos nos estudos de avaliação econômica

Estudo	Tipo de evento:	Custo do evento:	Probabilidade do evento:
Oostenbrink et al. (2004) ⁸⁹	Eventos respiratórios ou relacionados aos medicamentos estudados	Não informado	Não informado
Sanz Martínez et al. (2004) ⁹⁸	Boca seca	Não informado	0,121 x 0,061 (tio x ipra) e 0,082 x 0,017 (tio x salm)
Zaniolo et al. (2012) ⁹¹	Infarto do miocárdio e Insuficiência cardíaca congestiva	4187,41 euros e 3091,51 euros por evento, respectivamente	RR de infarto do miocárdio da população com DPOC versus população geral - média (DP): Idade < 64 anos: 2,430 (0,281) Idade > 65 anos: 1,730 (0,107) RR de insuficiência cardíaca congestiva da população com DPOC versus população geral - média (DP): Idade < 64 anos: 7,890 (1,372) Idade > 65 anos: 3,240 (0,194)

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

As avaliações econômicas com horizontes temporais superiores a 1 ano, utilizaram taxas de desconto para os custos e medidas de efetividade. (Quadro 16)

Quadro 16 - Taxas de desconto utilizadas nos estudos de avaliação econômica com horizonte temporal superior a 1 ano

Estudos	Horizonte temporal	Taxa de desconto utilizada
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	5 anos	6%
Brosa et al. (2010) ⁹⁶	13 anos	3%
Price et al. (2011) ⁹⁵	3 anos	3%
Hertel et al. (2012) ⁹⁴	30 anos	3,5%
Zaniolo et al. (2012) ⁹¹	Por toda a vida	3,5%

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

Brosa *et al.* (2010)⁹⁶ e Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹ não justificaram a taxa de desconto utilizada em seus estudos. Hertel *et al.* (2012)⁹⁴ utilizaram as taxas especificadas em diretriz de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) do NICE, Price *et al.* (2011)⁹⁵ seguiram as recomendações da Alemanha para realização de ATS e Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵ utilizaram a taxa proposta em diretriz espanhola.

A maioria dos estudos, exceto García Ruiz *et al.* (2005)⁹⁹ e Onukwugha *et al.* (2008)⁽⁸⁷⁾, apresentaram os valores totais de custo obtidos no horizonte temporal avaliado. O Quadro 17 mostra os custos totais em dólares de 2011 obtidos em cada estudo, de acordo com o desfecho avaliado.

Nos estudos que usaram o modelo de árvore de decisão, os custos totais do tratamento com tiotrópio foram maiores que com o salmeterol, independente do horizonte temporal de 1 ou 13 anos. Nos estudos que usaram modelo de Markov, num horizonte temporal de 1 ano, os custos totais do tratamento com tiotrópio foram menores do que os com salmeterol, quando a perspectiva adotada foi do Sistema Nacional de Saúde; na perspectiva do terceiro pagador, os custos com tiotrópio foram maiores do que com o salmeterol, exceto no estudo de Oostenbrink *et al.* (2005)⁹⁰ quando considerados os custos da Holanda. Nos estudos que utilizaram modelo de Markov, num horizonte temporal de 5 e 30 anos, os custos totais obtidos com tiotrópio foram maiores do que com salmeterol, na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde. No estudo Oba *et al.* (2007)¹⁰⁰, no qual não foi utilizado modelo, nem especificado o horizonte temporal, os custos com tiotrópio foram menores que com salmeterol, na perspectiva terceiro pagador. (Quadro 17)

Nos estudos realizados sob perspectiva do Sistema Nacional de Saúde espanhol (Brosa *et al.* (2010)⁽⁹⁶⁾ e Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵), os custos foram bem próximos, independente do modelo utilizado. Já nos estudos que utilizaram a perspectiva do Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido, com modelo de Markov, o tiotrópio gerou economia, quando utilizado horizonte temporal de 1 ano (Gani *et al.* (2010)⁹³) e gerou custos um pouco mais altos que o salmeterol quando utilizado o horizonte por toda a vida (Hertel *et al.* (2012)⁹⁴). Portanto, percebe-se que o custo do tiotrópio em relação ao salmeterol é, em geral, dependente do horizonte temporal utilizado, nos estudos com modelo de Markov: horizontes temporais de 1 ano geram economia com tiotrópio, exceto por 1 estudo na perspectiva do terceiro pagador, e

horizontes temporais superiores a 1 ano geram custos maiores para tiotrópio do que para salmeterol. (Quadro 17)

Comparando-se os custos totais obtidos com tiotrópio versus ipratrópio, nos estudos que usaram Modelo de Markov, num horizonte temporal de 1 ano, o tiotrópio obteve menores custos que o ipratrópio, independente da perspectiva usada, exceto para o estudo de Oostenbrink *et al.* (2005)⁹⁰, quando utilizados os custos do Canadá. No estudo Oba *et al.* (2007)¹⁰⁰, no qual não foi utilizado modelo, nem especificado o horizonte temporal, os custos com tiotrópio também foram menores que com ipratrópio, na perspectiva terceiro pagador. Nos estudos que fizeram modelo de árvore de decisão e análise simultânea a ECR (horizonte de 1 ano) e modelo de Markov num horizonte de 5 anos, o tiotrópio gerou maiores custos que o ipratrópio. (Quadro 17)

O tiotrópio adicionado a outras terapias gerou maiores custos totais. Na comparação de tiotrópio adicionado à terapia padrão versus terapia padrão isolada, nos estudos que usaram árvore de decisão, independente do horizonte temporal e da perspectiva utilizada, os custos adicionais do tiotrópio em relação à terapia padrão foram bem próximos. Já no estudo que fez modelo de Markov, num horizonte por toda a vida, os custos adicionais com o tiotrópio foram muito superiores aos dos estudos que fizeram árvore de decisão. (Quadro 17)

No estudo de Price *et al.* (2011)⁹⁵, quando comparado ao indacaterol 150 mcg, os custos do tiotrópio foram maiores. No estudo de Hertel *et al.* (2012)⁹⁴, os custos do tiotrópio foram maiores do que do β 2LA, ambos associados a roflumilaste, mas foram menores do que o do roflumilaste, ambos associados a β 2LA, nos pacientes tolerantes e intolerantes aos corticosteróides inalatórios. (Quadro 17)

De forma geral, o tiotrópio quando comparado ao salmeterol ou ao ipratrópio gerou maiores custos nos estudos que fizeram modelagem de Markov por período superior a 1 ano e gerou economia, em relação a esses medicamentos, nos modelos de Markov com horizonte temporal igual a 1 ano.

Quadro 17 - Custos totais em dólares (ajustados em US\$ 2011)

ESTUDO	MODELO / HORIZONTE TEMPORAL	ESTRATÉGIA	ESTRATÉGIA 1	ESTRATÉGIA 2	DIFERENÇA
Brosa et al. (2010) ⁹⁶	Árvore de decisão/ 13 anos	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 30.878,59	\$ 29.574,27	\$ 1.304,32
Sanz Martínez et al. (2004) ⁹⁸	Árvore de decisão/ 1 ano	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 2.192,29	\$ 1.835,57	\$ 356,72
Gani et al. (2010) ⁹³	Markov / 1 ano - Inglaterra	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 2.584,73	\$ 2.811,04	\$ - 226,31
Gani et al. (2010) ⁹³	Markov / 1 ano - E/PG/IN	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 2.344,04	\$ 2.521,86	\$ - 177,83
Maniadakis et al. (2006) ⁸⁸	Markov / 1 ano - Média (UI 95%)	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 4.107,21 (3.480,63 - 4.863,37)	\$ 4.354,89 (3.462,59 - 5.452,23)	\$ -247,68 (- 1.518,88 a 951,35)
Naik et al. (2010) ⁸⁶	Markov / 1 ano - Média (mín; máx)	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 1.571,66 (776,90; 2.313,50)	\$ 1.415,53 (719,46; 2.141,18)	\$ 156,13
Oostenbrink et al. (2005) ⁹⁰	Markov / 1 ano - Holanda (UI 95%)	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 3.137,32 (2.786,15; 3.584,74)	\$ 3.212,19 (2.700,59; 3.912,73)	\$ -74,87
Oostenbrink et al. (2005) ⁹⁰	Markov / 1 ano - Canadá (UI 95%)	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 2.333,38 (2.178,30; 2.509,85)	\$ 2.328,03 (2.035,69; 2.702,37)	\$ 5,35
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	Markov / 5 anos (DP)	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 10.537,04 (500,28)	\$ 9.626,69 (828,33)	\$ 910,35
Hertel et al. (2012) ⁹⁴	Markov / 30 anos - CI tolerantes	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 38.408,65	\$ 38.360,57	\$ 48,08
Hertel et al. (2012) ⁹⁴	Markov / 30 anos - CI intolerantes	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 36.914,89	\$ 36.875,39	\$ 39,50
Oba et al. (2007) ¹⁰⁰	Não usou modelo/ não especifica horizonte - Custos adicionais em relação ao placebo	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 961,72	\$ 1.227,78	\$ -265,76
Sanz Martínez et al. (2004) ⁹⁸	Árvore de decisão/ 1 ano	1: tiotrópio 2: ipratrópio	\$ 3.237,59	\$ 2.588,32	\$ 649,27
Gani et al. (2010) ⁹³	Markov / 1 ano - Inglaterra	1: tiotrópio 2: ipratrópio	\$ 2.584,73	\$ 2.929,59	\$ - 344,86
Gani et al. (2010) ⁹³	Markov / 1 ano - E/PG/IN	1: tiotrópio 2: ipratrópio	\$ 2.344,04	\$ 2.563,17	\$ - 219,13
Idrovo-Velandia et al. (2007) ⁹²	Markov / 1 ano - (IC 95%)	1: tiotrópio 2: ipratrópio	\$ 2.612,76 (2.164,61; 3.060,92)	\$ 2.703,17 (2.248,42; 3.157,92)	\$ -90,41
Oostenbrink et al. (2005) ⁹⁰	Markov / 1 ano - Holanda (UI 95%)	1: tiotrópio 2: ipratrópio	\$ 3.137,32 (2.786,15; 3.584,74)	\$ 3.440,35 (2.679,12; 4.500,98)	\$ -303,03
Oostenbrink et al. (2005) ⁹⁰	Markov / 1 ano - Canadá (UI 95%)	1: tiotrópio 2: ipratrópio	\$ 2.333,38 (2.178,30; 2.509,85)	\$ 2.329,81 (1.871,69; 2.918,06)	\$ 3,57
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	Markov / 5 anos (DP)	1: tiotrópio 2: ipratrópio	\$ 10.537,04 (500,28)	\$ 8.498,19 (1118,66)	\$ 2.038,85
Oostenbrink et al. (2004) ⁸⁹	Análise "piggybacked" a ECR / 1 ano - Média (EPM)	1: tiotrópio 2: ipratrópio	\$ 3.067,80 (285,21)	\$ 2.746,94 (290,56)	\$ 320,86
Oba et al. (2007) ¹⁰⁰	Não usou modelo e não especifica horizonte - Custo do tiotrópio em relação ao ipratrópio	1: tiotrópio 2: ipratrópio			\$ - 450,34

Brosa et al. (2010) ⁹⁶	Árvore de decisão/ 13 anos	1: Tiotrópio + TP 2: Terapia padrão	30.621,08	30.119,77	\$ 501,31
Neyt et al. (2010) ⁸⁵	Árvore de decisão/ 1 ano - Custo por paciente (IC 95%) tiotrópio + TP x TP	1: Tiotrópio + TP 2: Terapia padrão			\$ 599,23 (448,22-763,09)
Zaniolo et al. (2012) ⁹¹	Markov / por toda a vida - (IC 95%)	1: Tiotrópio + TP 2: Terapia padrão	\$ 48.057,19 (2.256,18; 117.100,3)	\$ 43.239,13 (1.845,7; 111.122,57)	\$ 4.818,06 (- 15.312,45; 42.798,51)
Naik et al. (2010) ⁸⁶	Markov/ 1 ano - Média (mín; máx)	1: Tiotrópio 2: Nenhum tratamento	\$ 1.571,66 (776,90; 2.313,50)	\$ 437,49 (339,65; 1.085,64)	\$ 1.134,17
Price et al. (2011) ⁹⁵	Markov / 3 anos	1: Tiotrópio 2: Indacaterol 150mcg	\$ 3.530,98	\$ 3.022,17	\$ 508,81
Hertel et al. (2012) ⁹⁴	Markov / 30 anos - CI tolerantes	1: β 2LA + roflumilaste 2: Tiotropio + roflumilaste 3: β 2LA + Tiotropio 4: Tiotropio + β 2LA + roflumilaste 5: β 2LA/CI 6: β 2LA/CI + roflumilaste 7: Tiotropio + β 2LA/CI 8: Tiotropio + β 2LA/CI + roflumilaste	1: \$ 39.059,39 2: \$ 39.110,90 3: \$ 38.952,93 4: \$ 39.662,03 5: \$ 38.576,91 6: \$ 39.280,87 7: \$ 39.174,42 8: \$ 39.885,25		2 - 1) \$ 51,51 3 - 1) \$ -106,46 4 - 1) \$ 602,64 7 - 5) \$ 597,51 8 - 6) \$ 604,38
Hertel et al. (2012) ⁹⁴	Markov / 30 anos - CI intolerantes	1: β 2LA + roflumilaste 2: Tiotropio + roflumilaste 3: β 2LA + Tiotropio 4: Tiotropio + β 2LA + roflumilaste	1: \$ 37.565,63 2: \$ 37.610,26 3: \$ 37.454,01 4: \$ 38.154,54		2 - 1) \$ 44,63 3 - 1) \$ -111,62 4 - 3) \$ 700,53

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

Alguns estudos apresentaram os custos por tipo de desfecho avaliado.

Nos estudos que apresentaram os custos por exacerbação evitada, o tiotrópio em monoterapia apresentou menores custos do que o salmeterol e o ipratrópio. Da mesma forma, apresentou menores custos quando adicionado à terapia padrão, em relação à terapia padrão isolada. O único estudo que apresentou resultados diferentes foi o estudo de Naik *et al.* (2010)⁸⁶, cujos custos por exacerbação foram maiores com tiotrópio do que com salmeterol ou nenhum tratamento. Como observado anteriormente os parâmetros de probabilidade de exacerbação usados pelo estudo de Naik *et al.* (2010)⁸⁶ foram maiores do que os outros estudos que consideraram essas probabilidades para a comparação tiotrópio versus salmeterol. Todos os estudos que apresentaram esse desfecho fizeram modelagem de Markov, em diferentes perspectivas, e em diferentes países. (Quadro 18)

Quadro 18 - Custos em dólares por exacerbações evitadas (ajustados em US\$ 2011)

ESTUDO	MODELO / HORIZONTE TEMPORAL	ESTRATÉGIA	ESTRATÉGIA 1	ESTRATÉGIA 2	DIFERENÇA
Oostenbrink et al. (2005) ⁹⁰	Markov / 1 ano - Holanda – média / cuidador de saúde	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 1.194,32	\$ 1.447,44	\$ -253,12
	Markov / 1 ano - Canadá – média / cuidador de saúde	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 689,85	\$ 830,68	\$ -140,83
Oostenbrink et al. (2005) ⁹⁰	Markov / 1 ano - Holanda – média / cuidador de saúde	1: tiotrópio 2: ipratrópio	\$ 1.194,32	\$ 2.016,08	\$ -821,76
	Markov / 1 ano - Canadá – média / cuidador de saúde	1: tiotrópio 2: ipratrópio	\$ 689,85	\$ 1.269,19	\$ -579,34
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	Markov / 5 anos - Média (DP) – SNS espanhol	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 2.099,53 (378,90)	\$ 2.555,53 (613,46)	\$ -456
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	Markov / 5 anos - Média (DP) – SNS espanhol	1: tiotrópio 2: ipratrópio	\$ 2.099,53 (378,90)	\$ 3.830,01 (957,91)	\$ -1730,48
Idrovo-Velandia et al. (2007) ⁹²	Markov/ 1 ano / prestador serviço saúde México	1: tiotrópio 2: ipratrópio	\$ 4.019,61	\$ 5.005,83	\$ -986,22
Naik et al. (2010) ⁸⁶	Markov/ 1 ano - Média (mín; máx) / terceiro pagador (EUA)	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 1.571,66 (776,90; 2.313,50)	\$ 1.415,53 (719,46; 2.141,18)	\$ 156,13
Zaniolo et al. (2012) ⁹¹	Markov/ Por toda a vida - Média (IC 95%) / SNS Itália	1: Tiotrópio + TP 2: Terapia padrão	\$ 20.315,66 (354,50; 58.491,30)	\$ 22.823 (312,88 - 66.852,95)	\$ -2.507,34
Naik et al. (2010) ⁸⁶	Markov/ 1 ano - Média (mín; máx) / terceiro pagador (EUA)	1: Tiotrópio 2: Nenhum tratamento	\$ 1.571,66 (776,90; 2.313,50)	\$ 437,49 (339,65; 1.085,64)	\$ 1.134,17

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; TP: terapia padrão

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

O estudo de Brosa *et al.* (2010)⁹⁶ apresentou os custos por anos de vida ganhos do tiotrópio versus ipratrópio e do tiotrópio associado à terapia padrão versus terapia padrão isolada. Nesse estudo, os custos com tiotrópio foram superiores aos de seus comparadores (Quadro 19).

Quadro 19 - Custo em dólares por anos de vida ganhos (ajustados em US\$ 2011)

ESTUDO	MODELO / HORIZONTE TEMPORAL	ESTRATÉGIAS	CUSTO/AV	DIFERENÇA TIOTRÓPIO VS IPRATRÓPIO	DIFERENÇA TIOTRÓPIO + TP VS TERAPIA PADRÃO
Brosa et al. (2010) ⁹⁶	Árvore de decisão/ 13 anos	1: Tiotrópio 2: Ipratrópio 3: Tiotrópio + TP 4: Terapia padrão	1: 30.878,59 2: 29.574,27 3: 30.621,08 4: 30.119,77	\$ 1.304,32	\$ 501,31

TP: terapia padrão; AV: anos de vida

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

Nos estudos que apresentaram os custos por anos de vida ajustados por qualidade, o tiotrópio gerou economia em relação ao salmeterol e ao ipratrópio, mas quando adicionado à terapia padrão ou comparado ao indacaterol 150 mcg, apresentou maiores custos. Todos esses estudos, exceto o de Price *et al.* (2011)⁹⁵, que comparou o tiotrópio com indacaterol, foram realizados em horizontes temporais de 1 ano. (Quadro 20)

Quadro 20 - Custos em dólares por anos de vida ajustados por qualidade – QALY (ajustados em US\$ 2011)

ESTUDO	MODELO / HORIZONTE TEMPORAL	ESTRATÉGIA	ESTRATÉGIA 1	ESTRATÉGIA 2	DIFERENÇA
Gani et al. (2010) ⁹³	Markov/ 1 ano (Inglaterra)	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 2.584,73	\$ 2.811,04	\$ - 226,31
Gani et al. (2010) ⁹³	Markov/ 1 ano (Inglaterra)	1: tiotrópio 2: ipratrópio	\$ 2.584,73	\$ 2.929,59	\$ - 344,86
Gani et al. (2010) ⁹³	Markov/ 1 ano (E/PG/IN)	1: tiotrópio 2: salmeterol	\$ 2.344,04	\$ 2.521,86	\$ - 177,83
Gani et al. (2010) ⁹³	Markov/ 1 ano (E/PG/IN)	1: tiotrópio 2: ipratrópio	\$ 2.344,04	\$ 2.563,17	\$ - 219,13
Oba et al. (2007) ¹⁰⁰	Não usou modelo/ não especifica horizonte	1: tiotrópio 2: ipratrópio			\$ - 450,34
Neyt et al. (2010) ⁸⁵	Árvore de decisão/ 1 ano - QALY ganho tiotrópio + TP x TP (IC 95%)	1: Tiotrópio + TP 2: Terapia padrão			\$ 599,23 (448,22-763,09)
Price et al. (2011) ³⁵	Markov/ 3 anos	1: Tiotrópio 2: Indacaterol	\$ 3.530,98	\$ 3.022,17	\$ 508,81

QALY: anos de vida ajustados por qualidade; E/PG/IN:Escócia/ País de Gales/ Irlanda do Norte; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; TP: terapia padrão

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

9.3 Razões de custo-efetividade ou custo-utilidade incrementais das avaliações econômicas

Os estudos de Gani *et al.* (2010)⁹³, Maniadakis *et al.* (2006)⁸⁸ e Oostenbrink *et al.* (2005)⁹⁰ não apresentaram desfechos de razões de custo-efetividade (RCEI) ou custo-utilidade (RCUI) incrementais.

O estudo de Gani *et al.* (2010)⁹³, realizado na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido, horizonte temporal de 1 ano e modelo de Markov, concluiu que o tiotrópio foi dominante quanto comparado com salmeterol e ipratrópio (maior QALY e menor custo).

Maniadakis *et al.* (2006)⁸⁸, com horizonte temporal de 1 ano e modelo de Markov, fizeram uma curva de aceitabilidade, onde a probabilidade do tiotrópio ser custo-efetivo, em relação ao salmeterol, para os meses de vida ajustados para qualidade, foi praticamente independente do threshold (valor limite).

O estudo de Oostenbrink *et al.* (2005)⁹⁰, com horizonte temporal de 1 ano e modelo de Markov, foi realizado com custos de dois países diferentes e avaliaram tiotrópio, salmeterol e ipratrópio. Os autores só fizeram as comparações tiotrópio versus salmeterol e salmeterol versus ipratrópio, e não compararam tiotrópio com ipratrópio. Na Holanda, o tiotrópio

apresentou maiores benefício e menores custos do que o salmeterol, e no Canadá, os custos com tiotrópio foram um pouco maiores do que o salmeterol (na curva de aceitabilidade, o tiotrópio foi dominante nos valores acima de 10 euros).

No estudo de Hertel *et al.* (2012)⁹⁴, as razões de custo-efetividade incremental só foram calculadas para a terapia adicional com roflumilaste, nas comparações tiotrópio associado a β 2LA/CI versus tiotrópio associado a β 2LA/CI e a roflumilaste, em pacientes tolerantes aos CI, e tiotrópio associado a β 2LA versus tiotrópio associado a β 2LA e a roflumilaste, em pacientes intolerantes aos CI.

O estudo de Price *et al.* (2011)⁹⁵, realizado na perspectiva do Sistema de Saúde alemão, com modelo de Markov e horizonte temporal de 3 anos, não apresentou a razão de custo-efetividade incremental para a comparação indacaterol 150 mcg com tiotrópio, por concluir que o indacaterol 150 mcg foi dominante (maior eficácia e menor custo). Apresentou somente a comparação indacaterol 300 mcg versus tiotrópio.

Sanz Martinez *et al.* (2004)⁹⁸ fizeram dois modelos de árvores de decisão, um comparando tiotrópio com salmeterol e outro comparando tiotrópio com ipratrópio, pois consideraram que os efeitos do tiotrópio eram diferentes dependendo da tecnologia usada para comparação.

A apresentação dos resultados de custo-efetividade incremental no estudo Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵ foram baseadas na hierarquia dos desfechos, ou seja, cada alternativa de tratamento foi comparada com a tecnologia seguinte mais efetiva. Portanto, as razões incrementais só foram apresentadas para as comparações tiotrópio versus salmeterol e salmeterol versus ipratrópio. Nesta dissertação só foi considerada a comparação tiotrópio versus salmeterol.

Em todos os estudos que apresentaram o desfecho de RCUI por melhora na escala *Saint George's Respiratory Questionnaires* (SGRQ), o tiotrópio apresentou maiores custos para um ganho de 4 pontos na escala (mínima diferença considerada clinicamente significativa) do que salmeterol e ipratrópio. As razões de custo-utilidade apresentadas no estudo García Ruiz *et al.* (2005)⁹⁹ foram bem menores do que as dos outros estudos; nesse estudo não ficou claro, na tabela que apresentou os desfechos de custo-efetividade incremental, qual foi o aumento considerado na pontuação de SGRQ para cálculo desse desfecho; numa tabela do estudo, que mostrou a custo-efetividade de cada terapia separadamente, foi considerado o SGRQ ≥ 4 pontos, por isso acredita-se que este também tenha sido o valor utilizado na análise incremental. Na

comparação de tiotrópio com ipratrópio, em dois estudos (Ramos *et al.* (2004)⁹⁷ e Sanz Martínez *et al.* (2004)⁹⁸), os custos incrementais obtidos na Espanha foram similares, embora as perspectivas usadas tenham sido diferentes e um estudo tenha usado árvore de decisão e outro não tenha usado modelo. Entretanto, os custos obtidos no estudo de García Ruiz *et al.* (2005)⁹⁹, também na Espanha, foram mais de 10 vezes menores. (Quadro 21)

Desconsiderado o estudo de García Ruiz *et al.* (2005)⁹⁹, na comparação do tiotrópio com salmeterol, a RCUI foi de \$ 6.258,33 por melhora maior ou igual a 4 pontos em SGRQ, e para a comparação com ipratrópio variou de \$ 1.932,30 a \$ 3.965,81. (Quadro 21)

Na comparação do tiotrópio com salmeterol, as RCUI por QALY ganho variaram de \$ 5.713,03 (perspectiva da sociedade) até \$ 6.754,60 (na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde espanhol). No estudo de Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵, na perspectiva da sociedade os custos foram menores do que na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde. Nesse estudo os custos associados à perda de produtividade foram considerados nas duas perspectivas. (Quadro 21)

No estudo de Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵, as RCUI, considerando os cenários 2 e 3 foram, respectivamente de \$ 3.672,54/ QALY ganho e \$ 10.573,12/ QALY ganho, respectivamente, comparando o tiotrópio com o salmeterol na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde espanhol. (Quadro 21)

A RCUI por QALY ganho com o indacaterol 300 mcg, em relação ao tiotrópio, foi de \$ 41.379,05, enquanto que na comparação do indacaterol 150 mcg x tiotrópio, o indacaterol apresentou menores custos e maiores benefícios (RCUI não mostrada no estudo). (Quadro 21)

No estudo Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹, a RCUI do tiotrópio associado à terapia padrão versus terapia padrão foi de \$ 11.361,27 por QALY ganho. Entretanto, no estudo Neyt *et al.* (2010)⁸⁵, essa mesma razão foi de \$ 1.998.536,63. Isso provavelmente ocorreu pela medida de eficácia utilizada no último estudo. No estudo Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹, a diferença entre os tratamentos foi de 0,42 QALY, enquanto que no estudo Neyt *et al.* (2010)⁸⁵, foi de 0,00048; apesar dos dados de eficácia desses dois estudos terem sido retirados do mesmo ensaio clínico, as medidas utilizadas para a conversão em dados de utilidade foram diferentes. Nesses dois estudos também foram usadas diferentes perspectivas, modelos e horizontes temporais. (Quadro 21)

No estudo Oba *et al.* (2007)¹⁰⁰, a RCUI entre tiotrópio e placebo foi de \$ 30.054,06/QALY ganho. (Quadro 21)

Quadro 21 - Razões incrementais de custo-utilidade

ESTUDO	PERSPECTIVA	MODELO / HORIZONTE TEMPORAL	DESFECHO	COMPARAÇÃO	RCUI
Sanz Martínez et al. (2004) ⁹⁸	Provedor de serviços sanitários - Espanha	Árvore de decisão/ 1 ano	Melhora $\geq$ 4 pontos em SGRQ	Tiotrópio x salmeterol	\$ 6.258,33
García Ruiz et al. (2005) ⁹⁹	Sistema Nacional de Saúde espanhol	Não usou modelo/ 6 meses	SGRQ	Tiotrópio x salmeterol	\$ 131,66
García Ruiz et al. (2005) ⁹⁹	Sistema Nacional de Saúde espanhol	Não usou modelo/ 1 ano	SGRQ	Tiotrópio x ipratrópio	\$ 318,64
Ramos et al. (2004) ⁹⁷	Sistema Nacional de Saúde espanhol	Não usou modelo/ 1 ano	Melhora $\geq$ 4 pontos em SGRQ	Tiotrópio x ipratrópio	\$ 3.965,81
Sanz Martínez et al. (2004) ⁹⁸	Provedor de serviços sanitários - Espanha	Árvore de decisão/ 1 ano	Melhora $\geq$ 4 pontos em SGRQ	Tiotrópio x ipratrópio	\$ 3.819,26
Oostenbrink et al. (2004) ⁸⁹	Sociedade - Holanda	Análise "piggybacked" a ECR/ 1 ano	Melhora $\geq$ 4 pontos em SGRQ	Tiotrópio x ipratrópio	\$ 1.932,30
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	Sistema Nacional de Saúde espanhol	Markov/ 5 anos	QALY	Tiotrópio x salmeterol	\$ 6.754,60
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	Sociedade - Espanha	Markov/ 5 anos	QALY	Tiotrópio x salmeterol	\$ 5.713,03
Price et al. (2011) ⁹⁵	Sistema de Saúde alemão - seguro de saúde estatutário	Markov/ 3 anos	QALY	Indacaterol 300mcg X tiotrópio	\$ 41.379,05
Zaniolo et al. (2012) ⁹¹	Sistema Nacional de Saúde Italiano	Markov/ por toda vida	QALY	Tiotrópio + TP x terapia padrão	\$ 11.361,27
Neyt et al. (2010) ⁸⁵	Pagador de saúde - Bélgica	Árvore de decisão/ 1 ano	QALY (IC 95%)	Tiotrópio + TP x terapia padrão	\$ 1.998.536,63 (527.852,92; 7.571.010,78)
Oba et al. (2007) ¹⁰⁰	Terceiro pagador (EUA)	Não usou modelo/ não específica horizonte	QALY	Tiotrópio x placebo	\$ 30.054,06

RCUI: razão de custo-utilidade incremental; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; QALY: anos de vida ajustados por qualidade; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; TP: terapia padrão

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

Na comparação do tiotrópio com salmeterol, as razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) variaram de \$ 505,20 (perspectiva da sociedade, modelo de Markov e horizonte temporal de 5 anos), por mês livre de exacerbação, até \$ 11.890,82 (perspectiva do provedor de serviços sanitários, árvore de decisão e horizonte temporal de 1 ano) por exacerbação evitada. Considerando que os estudos que fizeram essa comparação foram realizados na Espanha e em pacientes com DPOC moderada a grave, e que os estudos usaram praticamente as mesmas fontes para os dados de eficácia, a provável explicação para as diferenças em RCEI estão no tipo de modelo, perspectiva e horizonte temporal utilizados. (Quadro 22)

Na comparação do tiotrópio com ipratrópio, no estudo de Idrovo-Velandia *et al.* (2007)⁹², o tiotrópio gerou uma economia de \$ 821,85 por exacerbação evitada em relação ao ipratrópio. Nos outros dois estudos que avaliaram esses medicamentos, o tiotrópio gerou uma RCEI variando de \$ 1.188,97 a \$ 5.902,49. Os três estudos que avaliaram esse desfecho para o tiotrópio versus ipratrópio usaram diferentes perspectivas, diferentes modelos e foram realizados em diferentes países. Todos usaram horizonte temporal de 1 ano e seus dados de eficácia se basearam no mesmo ECR. Em relação às características dos pacientes nesses estudos, exceto pelo estudo de Idrovo-Velandia *et al.* (2007)⁹², que não deixa clara a gravidade da doença, os pacientes tinham DPOC moderada a grave. (Quadro 22)

No estudo de Naik *et al.* (2010)⁸⁶, perspectiva do terceiro pagador (EUA), modelo de Markov e horizonte temporal de 1 ano, as comparações realizadas foram tiotrópio versus nenhum tratamento e salmeterol versus nenhum tratamento. As RCEI foram de \$ 2027,76/ exacerbação evitada e \$ 2738,63/ exacerbação evitada, respectivamente. (Quadro 22)

No estudo de Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹, a adição de tiotrópio à terapia padrão gerou um custo adicional de \$ 6.085,37 por exacerbação evitada, em relação à terapia padrão isolada. (Quadro 22)

No estudo de Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵, as RCEI, considerando os cenários 2 e 3 foram, respectivamente, de \$ 355,94/ mês livre de exacerbação e \$ 1274,48/ mês livre de exacerbação, respectivamente, comparando o tiotrópio com o salmeterol na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde espanhol.

As RCEI do tiotrópio foram de \$ 6.411,90 por ano de vida ganho, em relação ao ipratrópio, e de \$ 4.377,70 a \$ 9.613,16 por ano de vida ganho quando adicionado à terapia padrão. Os estudos que avaliaram o tiotrópio adicionado à terapia padrão, para esse desfecho, foram realizados na mesma perspectiva e com horizontes temporais iguais às expectativas de vida dos pacientes; o que difere entre eles é o modelo utilizado e o país onde foram realizados. Além disso, os dados de eficácia do estudo Brosa *et al.* (2010)⁹⁶ se basearam em metanálises, enquanto que do estudo Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹, se basearam em um estudo somente¹⁰. (Quadro 22)

Em relação aos outros desfechos para os quais alguns estudos calcularam as RCEI, o tiotrópio apresentou maiores custos por desfecho, em todos os casos. (Quadro 22)

O estudo de Garcia Ruiz *et al.* (2005)⁹⁹ não deixou claro qual o valor de alteração no índice de dispnéia transicional (*Transitional Dyspnoea Index* – TDI), no cálculo da RCEI; provavelmente é de 1 ponto, visto que essa alteração já é considerada clinicamente significativa. O mesmo estudo também não deixou claro o significado do desfecho VEF1, mL, no cálculo da RCEI, se é de custo por mL de VEF1 ou aumento de 12% em VEF1, conforme outras tabelas do estudo (no rodapé da tabela diz que "trough FEV1" é o volume expiratório forçado em 1 segundo medido antes da administração do medicamento).

O estudo de Garcia Ruiz *et al.* (2005)⁹⁹ é bem confuso em relação aos estudos e desfechos considerados em cada análise. Na tabela do estudo que mostra a custo-efetividade de cada medicamento, as referências são os estudos de Vincken *et al.* (2002)¹⁰³ (ipratrópio versus tiotrópio) e Donohue *et al.* (2002)¹⁰⁹ (salmeterol versus tiotrópio). Na tabela que mostra as RCEI do tiotrópio, a referência para a comparação com ipratrópio é o mesmo estudo de Vincken *et al.* (2002)¹⁰³ (1 ano), mas para a comparação com salmeterol, são os estudos Donohue *et al.* (2002)¹⁰⁹ e Brusasco *et al.* (2003)¹⁰⁶.

Quadro 22 - Razões incrementais de custo-efetividade

ESTUDO	PERSPECTIVA	MODELO / HORIZONTE TEMPORAL	DESFECHO	COMPARAÇÃO	RCEI
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	Sistema Nacional de Saúde espanhol	Markov/ 5 anos	Mês livre de exacerbação	Tiotrópio x salmeterol	\$ 590,49
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	Sociedade - Espanha	Markov/ 5 anos	Mês livre de exacerbação	Tiotrópio x salmeterol	\$ 505,20
Sanz Martínez et al. (2004) ⁹⁸	Provedor de serviços sanitários - Espanha	Árvore de decisão/ 1 ano	Exacerbação evitada	Tiotrópio x salmeterol	\$ 11.890,82
Idrovo-Velandia et al. (2007) ⁹²	Instituição prestadora de serviço de saúde - México	Markov/ 1 ano	Exacerbação evitada	Tiotrópio x ipratrópio	\$ -821,85
Oostenbrink et al. (2004) ⁸⁹	Sociedade - Holanda	Análise "piggyback" a ECR/ 1 ano	Exacerbação evitada	Tiotrópio x ipratrópio	\$ 1.188,97
Sanz Martínez et al. (2004) ⁹⁸	Provedor de serviços sanitários - Espanha	Árvore de decisão/ 1 ano	Exacerbação evitada	Tiotrópio x ipratrópio	\$ 5.902,49
Naik et al. (2010) ⁸⁶	Terceiro pagador (EUA)	Markov/ 1 ano	Exacerbação evitada	Tiotrópio x nenhum tratamento	\$ 2.027,76
Naik et al. (2010) ⁸⁶	Terceiro pagador (EUA)	Markov/ 1 ano	Exacerbação evitada	Salmeterol x nenhum tratamento	\$ 2.738,63
Zaniolo et al. (2012) ⁹¹	Sistema Nacional de Saúde Italiano	Markov/ por toda vida	Exacerbação evitada	Tiotrópio + TP x terapia padrão	\$ 6.085,37
Brosa et al. (2010) ⁹⁶	Sistema Nacional de Saúde espanhol	Árvore de decisão/ 13 anos	Anos de vida ganhos	Tiotrópio x ipratrópio	\$ 6.411,90
Brosa et al. (2010) ⁹⁶	Sistema Nacional de Saúde espanhol	Árvore de decisão/ 13 anos	Anos de vida ganhos	Tiotrópio + TP x terapia padrão	\$ 4.377,70
Zaniolo et al. (2012) ⁹¹	Sistema Nacional de Saúde Italiano	Markov/ por toda vida	Anos de vida ganhos	Tiotrópio + TP x terapia padrão	\$ 9.613,16
García Ruiz et al. (2005) ⁹⁹	Sistema Nacional de Saúde espanhol	Não usou modelo/ 6 meses	TDI	Tiotrópio x salmeterol	\$ 334,74

García Ruiz et al. (2005) ⁹⁹	Sistema Nacional de Saúde espanhol	Não usou modelo/ 1 ano	TDI	Tiotrópio x ipratrópio	\$ 1.072,77
Ramos et al. (2004) ⁹⁷	Sistema Nacional de Saúde espanhol	Não usou modelo/ 1 ano	Melhora na dispnéia $\geq$ 1 ponto em TDI	Tiotrópio x ipratrópio	\$ 4.604,16
García Ruiz et al. (2005) ⁹⁹	Sistema Nacional de Saúde espanhol	Não usou modelo/ 6 meses	VEF1, ml	Tiotrópio x salmeterol	\$ 4.604,16
García Ruiz et al. (2005) ⁹⁹	Sistema Nacional de Saúde espanhol	Não usou modelo/ 1 ano	VEF1, ml	Tiotrópio x ipratrópio	\$ 6,44
Ramos et al. (2004) ⁹⁷	Sistema Nacional de Saúde espanhol	Não usou modelo/ 1 ano	Melhora em VEF1 > 12%	Tiotrópio x ipratrópio	\$ 2.913,62
Ramos et al. (2004) ⁹⁷	Sistema Nacional de Saúde espanhol	Não usou modelo/ 1 ano	Paciente cujos sintomas se controlaram com êxito	Tiotrópio x ipratrópio	\$ 3.034,26
Onukwugha et al. (2008) ⁹⁷	Sistema de Saúde do Veterans Affairs	Não usou modelo/ 1 ano	ICERHospER	Tiotrópio x ipratrópio	\$ 2.810,25
RCEI: razão de custo-efetividade incremental; ECR: ensaio clínico randomizado; TP: terapia padrão; TDI: transitional dyspnoea index; VEF1: volume expiratório forçado em 1 segundo; ICERHospER: soma das hospitalizações e visitas a emergência totais, devidas a exacerbações, evitadas					

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

9.4 Análise de sensibilidade

Em relação à análise de sensibilidade, somente o estudo de García Ruiz *et al.* (2005)⁹⁹ não fez essa análise. Esse autor apenas apresentou várias tabelas de desfechos e custos, com base em dados de prevalência e de dias de internação e faz uma análise de sensibilidade desses dados, mudando os dados de prevalência por dados de admissão hospitalar devido às exacerbações, mas nenhum dos resultados é apresentado como custo-efetividade.

No estudo de Hertel *et al.* (2012)⁹⁴, foram realizadas análises de sensibilidade (cenário) somente para os regimes que adicionaram roflumilaste versus os mesmos sem o roflumilaste. Por isso, essas análises não serão apresentadas.

Os tipos de análise de sensibilidade realizadas nos outros 15 estudos estão especificados no quadro abaixo. (Quadro 23)

Quadro 23 - Tipos de análises de sensibilidade realizadas nos estudos

Estudos	Tipo de análise de sensibilidade realizada			
	Univariada (variação de parâmetros específicos)	Bivariada	Análise de cenário (melhor caso x pior caso)	Análise probabilística/Simulação de Monte Carlo
Oostenbrink et al. (2004) ⁸⁹	X			
Ramos et al. (2004) ⁹⁷	X			
Sanz Martínez et al. (2004) ⁹⁸	X	X		
Oostenbrink et al. (2005) ⁹⁰	X			X
Maniadakis et al. (2006) ⁸⁸	X			X
Idrovo-Velandia et al. (2007) ⁹²	X	X		
Oba et al. (2007) ¹⁰⁰	X		X	
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵				X
Onukwugha et al. (2008) ⁸⁷	X			X
Brosa et al. (2010) ⁹⁶	X			X
Gani et al. (2010) ⁹³	X			X
Naik et al. (2010) ⁸⁶	X			
Neyt et al. (2010) ⁸⁵			X	X
Price et al. (2011) ⁹⁵	X			X
Zaniolo et al. (2012) ⁹¹			X	X

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

Em relação aos tipos de análises de sensibilidade realizadas, nenhum estudo fez análise multivariada ou de *threshold*, quatro estudos realizaram análises de cenário, 10 fizeram análises probabilísticas ou simulações de Monte Carlo e 13, análises univariadas. Na maioria das avaliações econômicas, foi realizado mais de um tipo de análise de sensibilidade, exceto para os estudos de Naik *et al.* (2010)⁸⁶, Oostenbrink *et al.* (2004)⁸⁹ e Ramos *et al.* (2004)⁹⁷, que só fizeram análise univariada, e Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵ que realizou somente análise probabilística.

A forma como os parâmetros foram identificados e como os valores utilizados foram obtidos estão especificadas no quadro abaixo. (Quadro 24)

Quadro 24 - Identificação dos parâmetros e obtenção dos valores usados nos estudos que fizeram análise de sensibilidade

Autores	Como os parâmetros foram identificados?			Como os valores foram obtidos?				
	Nenhuma explicação foi dada	Todos os parâmetros variaram	Justificativa apresentada	Nenhuma explicação foi dada	Revisão da literatura	Opinião de especialista	Foram usados os intervalos de confiança (dados estocásticos)	Outra Justificativa
Oostenbrink et al. (2004) ⁸⁹	X							X
Ramos et al. (2004) ⁹⁷	X							X
Sanz Martínez et al. (2004) ⁹⁸			X		X			
Oostenbrink et al. (2005) ⁹⁰	X						X	
Maniadakis et al. (2006) ⁸⁸	X						X	
Idrovo-Velandia et al. (2007) ⁹²	X							X
Oba et al. (2007) ¹⁰⁰	X						X	
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	X						X	
Onukwugha et al. (2008) ⁸⁷			X		X		X	X
Brosa et al. (2010) ⁹⁶	X	X			X		X	
Gani et al. (2010) ⁹³		X					X	
Naik et al. (2010) ⁸⁶			X		X			X
Neyt et al. (2010) ⁸⁵		X					X	
Price et al. (2011) ⁹⁵			X				X	
Zaniolo et al. (2012) ⁹¹	X						X	

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

Na maioria dos estudos, nenhuma explicação foi dada para a identificação dos parâmetros. Em três estudos, todos os parâmetros foram considerados variáveis e quatro estudos apresentaram justificativa para a variação dos parâmetros. No estudo de Brosa *et al.* (2010)⁹⁶, nenhuma explicação foi dada em relação à identificação dos parâmetros utilizados na análise de sensibilidade univariada, mas na análise de Monte Carlo, todos os parâmetros foram objeto de variação de forma simultânea.

Em relação à obtenção dos valores dos parâmetros, todos os estudos deram alguma explicação. A maioria dos estudos utilizou intervalos de confiança ou outros dados estocásticos para variar os parâmetros. Alguns estudos usaram mais de um método para a obtenção dos valores, dependendo do tipo de parâmetro. Brosa *et al.* (2010)⁹⁶ utilizaram revisão da literatura para o horizonte temporal e dados estocásticos para os outros. No estudo de Naik *et al.* (2010)⁸⁶, os valores de variação das estimativas do caso-base para a análise de sensibilidade foram obtidos por revisão da literatura e, para os casos em que não foram encontrados, foi utilizada uma variação de $\pm 20\%$ sobre esses valores. Nenhum estudo usou opinião de especialista para esse fim.

No estudo de Oostenbrink *et al.* (2004)⁸⁹, foram realizadas várias análises de sensibilidade univariadas. O parâmetro que mais reduziu as RCEI foi basear o preço do ipratrópio no preço médio do inalador de dose calibrada (Respimat[®]) e do inalador de pó seco (Handihaler[®]), ponderado pelo uso desses dispositivos na Holanda. Outros parâmetros que reduziram as RCEI foram a inclusão de todos os recursos utilizados no cálculo, e não só os respiratórios, e o cálculo dos custos e desfechos em saúde no subgrupo de pacientes tratados num país em particular. Os parâmetros que aumentaram as RCEI foram a multiplicação dos recursos utilizados por pacientes belgas por unidade de custo belga e os utilizados por pacientes holandeses, por unidade holandesa, a consideração da unidade de custo do país específico para cálculo dos custos e desfechos em saúde e o estabelecimento de valores de threshold em 6 e 8 unidades para uma relevante melhora em SGRQ.

Ramos *et al.* (2004)⁹⁷ realizaram análises de sensibilidade univariada para as quais utilizaram as variações de $\pm 10\%$ no custo diário da hospitalização, $\pm 20\%$ na porcentagem de pacientes tratados efetivamente e $\pm 10\%$ no custo de cada visita a emergência. Não foi explicado de onde essas variações foram retiradas. A modificação desses parâmetros não alterou os resultados.

No estudo de Sanz Martinez *et al.* (2004)⁹⁸, as modificações nos seguintes parâmetros tornaram o tiotrópio mais custo-efetivo: no modelo 1 (tiotrópio versus ipratrópio), a redução do custo anual do tiotrópio abaixo de €626, o aumento do custo anual do ipratrópio acima de €171,18 e o aumento no custo da internação hospitalar acima de €443,21. No modelo 2 (tiotrópio versus salmeterol), a redução do custo anual do tiotrópio abaixo de €563,52 e o aumento do custo anual do salmeterol acima €624,42. O custo da internação hospitalar, no

modelo 2, não influenciou na robustez dos resultados. Na análise de sensibilidade bivariada, considerando-se 100% de adesão para os tratamentos com tiotrópio e ipratrópio e salmeterol ou adesão mínima de 35% com tiotrópio, 33% com ipratrópio e 38% com salmeterol, o ipratrópio foi mais custo-efetivo, no modelo 1, e o salmeterol, no modelo 2; considerando-se adesão média de 79% tiotrópio, 51% ipratrópio e 69% salmeterol, o tiotrópio foi mais custo-efetivo.

No estudo de Oostenbrink *et al.* (2005)⁹⁰, foram realizadas 10 análises de sensibilidade univariadas: 1) baseando-se as probabilidades de transição e exacerbações do tiotrópio nos ensaios de ipratrópio, o tiotrópio foi custo-efetivo em limiares maiores; 2) baseando-se as probabilidades de transição e exacerbações do tiotrópio nos ensaios do salmeterol, o tiotrópio obteve o máximo benefício líquido para todos os limiares de valor; 3) baseando-se as probabilidades de transição e exacerbações do tiotrópio nos ensaios com placebo, o tiotrópio foi custo-efetivo em limiares maiores; 4) mantendo-se as probabilidades de transição iguais entre os grupos, houve maior impacto na qualidade de vida e, na Holanda, o salmeterol foi associado com maiores benefícios para valores abaixo de 1.080 euros e, no Canadá, abaixo de 1.180 euros; 5) mantendo-se as probabilidades de exacerbação iguais entre os grupos, o ipratrópio foi associado com máximo benefício líquido para todos valores abaixo de 8.500 euros, na Holanda, e 11.000 euros no Canadá; 6) considerando-se 100% dos pacientes com doença moderada, o salmeterol obteve o máximo benefício para valores abaixo de 440 euros, na Holanda; 7) considerando-se 100% dos pacientes com doença grave, o tiotrópio foi custo-efetivo em limiares ≥ 0 euros; 8) considerando-se 100% dos pacientes com doença muito grave, o ipratrópio teve o máximo benefício para valores menores, para ambos os desfechos de exacerbações e qualidade de vida; 9) usando-se valores de utilidade alternativos para os diferentes estádios da doença, não houve mudanças na fronteira de custo-efetividade, quando comparado ao caso base; 10) adicionando-se o custo da oxigenoterapia aos custos do tratamento de manutenção, o tiotrópio foi favorecido nos dois desfechos.

No estudo de Maniadakis *et al.* (2006)⁸⁸, foram realizadas análises de sensibilidade univariada, para os parâmetros considerados mais importantes, e probabilística para os parâmetros de transição entre os estados, probabilidades de exacerbação e recursos utilizados, mas não foram mostrados como esses parâmetros foram identificados. As análises de sensibilidade foram realizadas nos seguintes cenários: 1) variação das probabilidades de transição e de exacerbação; 2) todos os pacientes com doença moderada; 3) todos os pacientes

com doença grave; 4) todos os pacientes com doença muito grave; 5) probabilidades de transição iguais para os 2 grupos. Para os cenários 1 e 5, as mudanças não foram significativas em relação ao caso base. Para os cenários 2 a 4, os resultados não foram muito diferentes do caso base, entretanto, houve uma importante mudança no custo incremental total, considerando todos os pacientes com doença moderada, onde os custos das duas intervenções se tornaram praticamente os mesmos. Para o número de exacerbações evitadas, em 63,92% das simulações, o tiotrópio foi dominante; em 31,94% dos casos, o tiotrópio ficou no quadrante de maior efetividade e maiores custos. Portanto, em 95% dos casos, o tiotrópio ficou do lado direito do gráfico (reduziu mais exacerbações) e a probabilidade do tiotrópio ser custo-efetivo foi de 65% em um limiar de 0 euro; atingiu 77% em um limiar de 1.000 euros; 93% num limiar de 10.000 euros; e 95% num limiar de 20.000 euros. Praticamente, houve neutralidade (sem diferenças) entre as duas alternativas nos meses ajustados por qualidade de vida.

Idrovo-Velandia *et al.* (2007)⁹² realizaram análise univariada, com variação da efetividade em intervalos de 5% para tiotrópio (análise 1) e agregou-se à essa análise uma redução de 10% no preço do tiotrópio (análise 2 – bivariada). As variáveis escolhidas foram aquelas que tiveram maior impacto nos resultados, mas os autores não mostraram como elas foram identificadas. Reduzindo-se a efetividade (65-55%), a probabilidade do tiotrópio ser uma estratégia dominante diminuiu, já que o custo esperado se incrementou rapidamente. Ao contrário, se a efetividade fosse maior (65-75%), o custo esperado seria reduzido consideravelmente. A análise múltipla mostrou que no caso do preço do tiotrópio ser menor, seus resultados seriam ainda mais favoráveis, uma vez que mesmo com a eficácia original (65%), a disparidade entre o custo esperado de ambas as terapias seria ainda maior.

Oba *et al.* (2007)¹⁰⁰ realizaram análises de sensibilidade univariada para parâmetros específicos e de cenário para os custos de QALY incrementais, considerando o "melhor-cenário" (menores custos e maiores ganhos incrementais de QALY) e o "pior cenário" (maiores custos e menores ganhos). Nas análises de sensibilidade, considerando o "melhor-cenário" e o "pior cenário", os resultados foram apresentados somente para tiotrópio versus ipratrópio: no "melhor cenário", a economia gerada com tiotrópio, em relação ao ipratrópio foi um pouco menor, e no "pior cenário", o tiotrópio gerou \$ 23.333 (dólar 2005) por QALY ganho com tiotrópio. Para as comparações tiotrópio versus placebo e salmeterol versus placebo, ao se usar os custos dos broncodilatores obtidos no *Federal Supply Schedule* (usado pelos Veteranos

de Guerra - *Department of Veterans Affairs*), as RCEI caíram para quase a metade do valor do caso base.

No estudo de Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵, na análise de sensibilidade probabilística, foram considerados, separadamente, 100% dos pacientes em cada grau de gravidade da doença: moderado, grave e muito grave. O limiar de valor acima do qual o tiotrópio teve o maior benefício líquido esperado, aumentou de acordo com a gravidade da doença. Os custos por QALY, a partir dos quais o tiotrópio foi a melhor opção foram: €7.600 para DPOC moderada, €8.800 para grave e €12.500 para muito grave. E para meses livres de exacerbação: €560 para moderada, €700 para grave e €1.200 para muito grave. Abaixo desses valores, o ipratrópio teve o maior benefício líquido. As variações nas taxas de desconto foram muito pequenas, visto que tanto os custos como os benefícios foram descontados. Com descontos menores nos efeitos do que nos custos, as taxas de custo-efetividade ficaram um pouco mais favoráveis ao tiotrópio. Nas curvas de aceitabilidade e de fronteira de custos, o tiotrópio foi a opção preferida nos seguintes valores: no caso base, para qualquer valor teto acima de €639 por mês livre de exacerbação e acima de €8.157 por QALY ganho; no cenário 2, para valores acima de €551 e €6.226, respectivamente; e no cenário 3, para valores acima de €1.918 e €15.635 euros, respectivamente. Abaixo de todos esses valores, o ipratrópio foi a opção preferida.

Onukwugha *et al.* (2008)⁸⁷ realizaram análises de sensibilidade univariadas e usaram diagrama de tornado para identificação dos parâmetros de maior influência nos resultados. A análise probabilística foi realizada para determinar a incerteza em relação ao efeito do tiotropio nas hospitalizações. Para os valores dos parâmetros, foi utilizada uma variação de 20% nos custos unitários e de 0 a 0,8 na taxa de adesão ao tiotrópio (não foi explicado de onde essas variações foram obtidas). O efeito do tiotrópio nas hospitalizações, ou admissões em emergências, relacionadas às exacerbações variaram de 0,2 a 0,5 (0,1 a 0,4), para incluir a faixa de variação encontrada na literatura. Para os outros parâmetros considerados, foram usados os intervalos de confiança de 95%. A análise *bootstrapped* mostrou que o tiotrópio não foi custo-efetivo para a população em geral, mas foi para o subgrupo hospitalizado. Dois parâmetros exerceram maior influência no RCEI da soma das hospitalizações e visitas a emergência totais, devidas a exacerbações, evitadas: a efetividade do tiotrópio versus ipratrópio relativa às hospitalizações; e o custo do tiotrópio.

A análise de sensibilidade de Brosa *et al.* (2010)⁹⁶ mostrou que os resultados do modelo foram sensíveis à gravidade da DPOC e aos custos futuros dos pacientes sobreviventes. O custo por anos de vida ganhos e o custo por morte evitada foram superiores ao considerar somente os pacientes com DPOC leve a moderada em comparação com os pacientes graves, para as duas comparações, com ipratrópio e com terapia padrão. Por outro lado, o custo por exacerbação evitada e o custo por internação hospitalar evitada foram inferiores ao se considerar somente os pacientes com DPOC leve e moderada em comparação com DPOC grave, para as duas comparações. Quando não considerados os custos futuros para os pacientes sobreviventes, as RCEI se reduziram consideravelmente. As variações sobre o horizonte temporal (entre 10 e 16 anos) não modificaram os resultados. A análise de sensibilidade probabilística mostrou que a maior parte dos 1.000 casos simulados apresentou razões de custo por anos de vida ganhos abaixo do limiar de custo-efetividade comumente utilizado na Espanha (30.000 euros por QALY).

No estudo de Gani *et al.* (2010)⁹³ foi realizada análise de sensibilidade univariada entre as coortes com DPOC leve, média e moderada e análise probabilística para os outros parâmetros, considerando que todos variaram. Foram utilizados dados estocásticos para obtenção dos valores, sendo que para os custos foi utilizado um desvio padrão de 10% sobre a média, baseado no pressuposto de que os custos tendem a variar em torno da média de forma aproximadamente igual ao desvio padrão. Na análise de sensibilidade probabilística, em diferentes "willingness-to-pay", houve uma alta probabilidade do tiotrópio ser custo-efetivo num limiar de 0 libra/QALY (dominante) e uma probabilidade muito alta ($\geq 97\%$) nos limiares usados pelo NICE de 20.000 a 30.000 libras/QALY. O tiotrópio foi dominante quando comparado com salmeterol e ipratrópio, na Inglaterra e nos países Escócia, País de Gales e Irlanda do Norte, em todos os grupos de gravidade da doença, exceto quando comparado ao ipratrópio em pacientes graves, onde a RCEI foi de 1.600 libras/QALY na Inglaterra e de 3.450 libras/QALY em Escócia, País de Gales e Irlanda do Norte.

No estudo de Naik *et al.* (2010)⁸⁶, os resultados foram sensíveis às mudanças nas taxas de adesão aos tratamentos. Em vários casos, o tiotrópio foi dominado pelo salmeterol. Com 100% de adesão a cada estratégia de tratamento, a RCEI do tiotrópio aumentou. Os valores de adesão foram variados ($\pm 20\%$) para os diferentes grupos. Com adesões de 75% para tiotrópio, 75% para salmeterol e 50% para nenhum tratamento e de 90% ao tiotrópio, 50% ao salmeterol e

50% a nenhum tratamento, as RCEI do tiotrópio e do salmeterol aumentaram em relação ao caso base, mas a do tiotrópio ficou bem superior à do salmeterol. Com adesão de 90% ao tiotrópio, 100% ao salmeterol e 50% a nenhum tratamento, o tiotrópio foi dominado. Com adesões de 90% ao tiotrópio, 75% ao salmeterol e 25% a nenhum tratamento e de 90% ao tiotrópio, 75% ao salmeterol e 75% a nenhum tratamento, a RCEI do tiotrópio se manteve praticamente igual ao caso base e ficou menor que a do salmeterol.

No estudo de Neyt *et al.* (2010)⁸⁵, foram realizadas análises de cenário, considerando diferentes taxas de adesão ao tiotrópio, e univariada. Os valores foram obtidos através de dados estocásticos. No cenário com 100% de adesão ao tiotrópio em usuários que pararam de tomar salmeterol, a RCEI do tiotrópio foi reduzida de € 1.244.023 para € 1.142.478 por QALY ganho. O número de hospitalizações, em particular, determinou a custo-efetividade do tiotrópio.

No estudo de Price *et al.* (2011)⁹⁵ foram realizadas análises de sensibilidade univariada e um diagrama de tornado foi feito para identificar os parâmetros de maior influência no modelo. Para obtenção dos valores, foram usados dados estocásticos e para os parâmetros para os quais esses dados não estavam disponíveis, foi utilizada uma variação em proporção fixa. Em ambas as análises, os resultados foram dominantes para indacaterol. Os resultados indicaram que, em adição aos parâmetros do modelo, as taxas de mortalidade associadas com DPOC muito grave e o benefício assumido do incacaterol em termos de redução de exacerbação foram significativamente determinantes dos resultados. Os preços dos medicamentos também foram determinantes dos resultados.

No estudo de Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹, na análise de sensibilidade probabilística, o tiotrópio apresentou custos e efetividades médios sempre maiores do que a terapia padrão. Na análise de cenário, eliminando do modelo os efeitos diretos do tiotrópio sobre a mortalidade e utilizando os valores de VEF1 para determinar as diferenças na mortalidade entre os tratamentos, os ganhos em anos de vida e anos de vida ajustados por qualidade se tornaram menores, assim como os custos ao longo da vida, portanto as estimativas de custo-efetividade incremental permaneceram praticamente iguais. No caso base, foi considerado um risco relativo de 0,888 para a mortalidade em 4 anos do tiotrópio versus tratamento de rotina e no cenário, considerando somente os efeitos indiretos do tiotrópio sobre a mortalidade, o RR considerado foi de 0,967. Em

análise de subgrupo realizada no mesmo estudo (dados não mostrados), as RCUI permaneceram relativamente homogêneas, exceto para o estágio GOLD IV, onde a RCEI aumentou.

9.5 Conclusões das avaliações econômicas pelos seus autores

Nas avaliações econômicas de Oostenbrink *et al.* (2004)⁸⁹, Ramos *et al.* (2004)⁹⁷, García Ruiz *et al.* (2005)⁹⁹, Oostenbrink *et al.* (2005)⁹⁰, Maniatakis *et al.* (2006)⁸⁸, Idrovo-Velandia *et al.* (2007)⁹², Oba *et al.* (2007)¹⁰⁰, Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵, Onukwugha *et al.* (2008)⁸⁷, Brosa *et al.* (2010)⁹⁶, Gani *et al.* (2010)⁹³, Naik *et al.* (2010)⁸⁶, Hertel *et al.* (2012)⁹⁴ e Zaniolo *et al.* (2012)⁹¹, o tiotrópio foi considerado uma opção custo-efetiva para o tratamento da DPOC, sendo que nos estudos Oostenbrink *et al.* (2005)⁹⁰, quando considerados os custos da Holanda, Maniatakis *et al.* (2006)⁸⁸ e Gani *et al.* (2010)⁹³, o tiotrópio foi uma alternativa dominante em relação aos seus comparadores.

Nos estudos Neyt *et al.* (2010)⁸⁵ e Sanz Martínez *et al.* (2004)⁹⁸, o tiotrópio não foi considerado uma opção custo-efetiva em relação ao salmeterol e ao ipratrópio ou quando adicionado à terapia padrão.

Price *et al.* (2011)⁹⁵ avaliaram o indacaterol e o consideraram uma opção custo-efetiva em relação ao tiotrópio.

Quadro 25 - Conclusões dos resumos dos estudos de avaliação econômica

Estudos	Conclusão dos estudos
1 ⁸⁹	A substituição do ipratrópio por tiotrópio na DPOC melhora os desfechos em saúde e é associada com aumento de custos de 180 euros por paciente por ano.
2 ⁹⁷	Tiotrópio é uma opção terapêutica mais efetiva e eficiente que ipratrópio para o tratamento de pacientes com DPOC, já que atinge melhores resultados clínicos com custos moderados e razoáveis. Por esse motivo, o tiotrópio deveria ser considerado como opção de escolha nos pacientes com DPOC que necessitem de tratamento com anticolinérgicos.
3 ⁹⁸	O brometo de tiotrópio é menos custo-efetivo do que os fármacos de eleição atualmente disponíveis para tratamento de DPOC. Suas vantagens em termos de função pulmonar e qualidade de vida não justificam os custos associados, ao menos que se reduza seu custo de aquisição, ou se demonstre uma maior adesão terapêutica nos estudos de que avaliam esse dado.
4 ⁹⁹	Em todos os casos, o tiotrópio foi mais custo-efetivo do que as alternativas, portanto seu uso pode causar economia de recursos nos hospitais.
5 ⁹⁰	Meses de vida ajustados por qualidade não diferiram substancialmente entre os tratamentos. Em termos de exacerbação, o tiotrópio foi associado com os máximos valores esperados de benefício líquido para os tetos de valores plausíveis.
6 ⁸⁸	Tiotrópio representa um tratamento custo-efetivo na perspectiva do SNS grego.
7 ⁹²	O tratamento com tiotrópio é uma alternativa custo-efetiva, em uma ampla margem, graças ao seu diferencial de efetividade, quando comparado ao ipratrópio.

8 ¹⁰⁰	Tiotrópio parece ser mais custo-efetivo que os tratamentos alternativos e pode ser um agente preferido para terapia de manutenção em pacientes com DPOC moderada a grave. Comparado com ipratrópio, tiotrópio pode ser poupador de gastos. Devido aos amplos intervalos de variação de taxas de custo-efetividade entre tiotrópio e salmeterol e uma significativa sobreposição entre eles, um grande estudo prospectivo head-to-head entre os medicamentos ajudaria a verificar as incertezas e confirmar os achados desta análise.
9 ⁴⁵	Na Espanha, o tiotrópio demonstrou o maior benefício líquido esperado para as taxas de disposição de pagar (willingness to pay) por QALY, dentro dos limites aceitos.
10 ⁸⁷	Os resultados suportam a prática existente do Veterans Affairs de oferecer tiotrópio aos pacientes com hospitalizações relacionadas à DPOC.
11 ⁹⁶	O tratamento com tiotrópio de pacientes com DPOC é uma alternativa eficiente em relação ao brometo de ipratrópio ou terapia padrão para o SNS espanhol.
12 ⁹³	Em todos os casos, o tiotrópio foi dominante sobre ipratrópio e salmeterol, pois apresentou maior eficácia (utilidade) e menor custo.
13 ⁸⁶	Em pacientes com DPOC moderada, o tiotrópio é mais custo-efetivo do que o salmeterol e nenhum tratamento.
14 ⁸⁵	A principal causa da taxa de custo-efetividade desfavorável do tiotrópio é uma combinação de seu alto preço relativo, um baixo número de hospitalizações sem o tiotrópio e um efeito não significativo do tratamento em evitar as hospitalizações relacionadas às exacerbações. De um ponto de vista econômico, uma revisão das modalidades de reembolso (ex.: com um menor preço), seria justificável e proporcionaria uso de recursos mais eficiente.
15 ⁹⁵	Indacaterol é custo-efetivo quando comparado ao tiotrópio e salmeterol.
16 ⁹⁴	O algoritmo de tratamento recomendado no Reino Unido representa uma abordagem custo-efetiva para o tratamento da DPOC. A adição de roflumilaste aos tratamentos padrões é um opção clínica e custo-efetiva para pacientes com DPOC grave, que continuam a exacerbar apesar da terapia com broncodilatadores.
17 ⁹¹	A inclusão do tiotrópio no tratamento de rotina de pacientes com DPOC moderada a grave representa um bom valor para o dinheiro ("good value for money") na Itália.

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

9.6 Avaliação da Qualidade das Avaliações Econômicas

A qualidade dos estudos de avaliação econômica foi avaliada de acordo com o *checklist* de avaliação de qualidade proposto pelo *British Medical Journal*⁽⁸⁴⁾ (Anexo IV) que permite avaliar os itens de uma avaliação econômica. Este *checklist* é composto por 35 questões, divididas em três blocos: i) desenho do estudo; ii) coleta de dados; e iii) análise e interpretação dos resultados. O *checklist* estabelece quatro graus de classificação de seus itens: “Sim”, “Não”, “Não está claro” e “Não se aplica”. É somente aceitável a avaliação “Não se aplica” para os itens 9, 10, 12 a 15, 20, 21, 23 a 29 e 31.

Após avaliação de cada estudo, o número de questões respondidas de acordo com os quatro graus de classificação das 35 questões foram somadas. Os resultados estão apresentados no quadro abaixo, por estudo (Quadro 26). Os estudos foram organizados do maior para o menor grau de classificação dos itens em que foram respondidos “Sim”.

Quadro 26 - Resultados das avaliações da qualidade dos estudos de avaliação econômica de acordo com o checklist British Medical Journal

ESTUDOS	Grade			
	S	N	NC	NA
Rutten-van Molken et al. (2007) ⁴⁵	77,1%	5,7%	8,6%	8,6%
Price et al. (2011) ⁹⁷	74%	3%	9%	14%
Naik et al. (2010) ⁹¹	65,7%	5,7%	5,7%	22,9%
Sanz Martínez et al. (2004) ⁹⁹	63%	6%	11%	20%
Hertel et al. (2012) ⁸⁸	63%	9%	14%	14%
Oostenbrink et al. (2005) ⁹⁶	60%	11%	9%	20%
Zaniolo et al. (2012) ¹⁰⁰	60%	14,3%	11,4%	14,3%
Onukwugha et al. (2008) ⁹⁴	57%	9%	3%	31%
Brosa et al. (2010) ⁸⁵	57%	9%	14%	20%
Gani et al. (2010) ⁸⁶	57%	9%	14%	20%
Idrovo-Velandia et al. (2007) ⁸⁹	57%	11%	6%	26%
Oostenbrink et al. (2004) ⁹⁵	54%	9%	11%	26%
Ramos et al. (2004) ⁹⁸	51%	14%	9%	26%
Maniadakis et al. (2006) ⁹⁰	51%	20%	9%	20%
Neyt et al. (2010) ⁸⁵	49%	11%	20%	20%
Oba et al. (2007) ⁹³	40%	14%	20%	26%
García Ruiz et al. (2005) ⁸⁷	37,1%	11,4%	14,3%	37,1%
S: sim; N: não; NC: Não está claro; NA: Não se aplica				

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos selecionados na revisão sistemática

As questões avaliadas nesse *checklist* se referem a pontos que devem constar na publicação dos estudos de avaliação econômica, de forma a esclarecer o leitor e permitir que ele avalie os resultados desses estudos. Portanto, de acordo com esse *checklist*, quanto maior o número de “Sim” às questões, maior a qualidade do estudo.

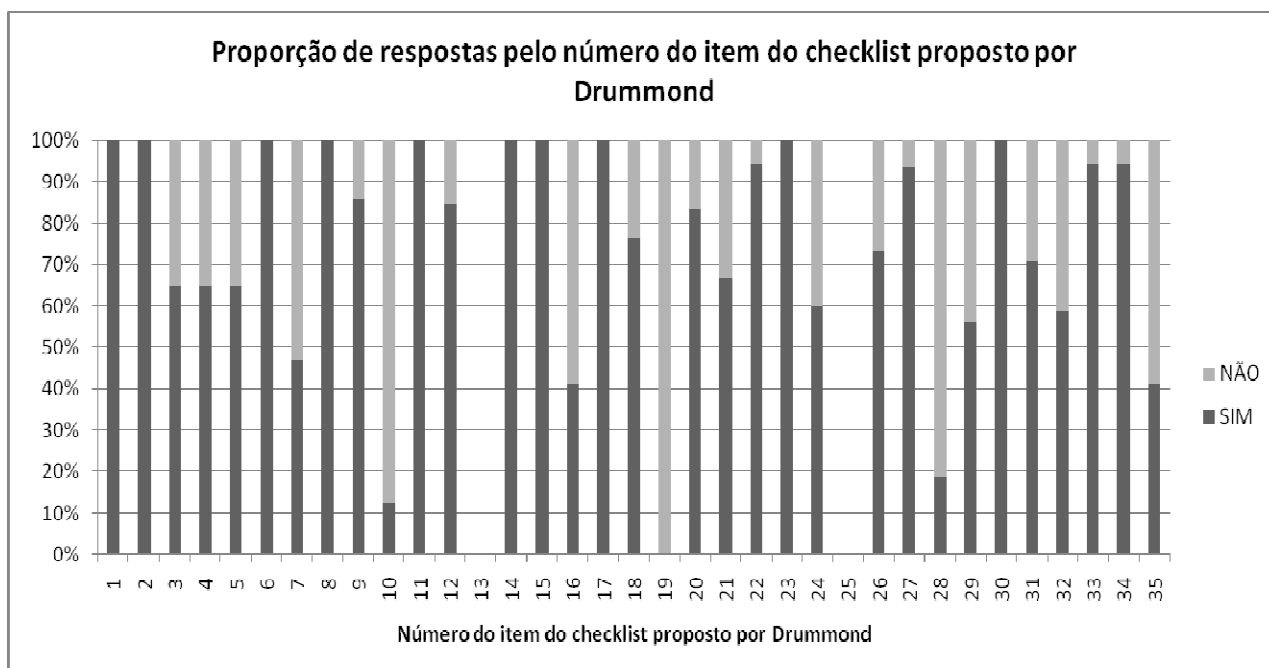
De forma geral, os números de graus de classificação “Sim”, respondidos nos 35 itens dos 17 estudos de avaliação econômica avaliados, variaram de 37% a 77%. O estudo de Rutten-van Molken *et al.* (2007)⁴⁵ foi o que apresentou maior percentual de “Sim” respondido e, portanto, a maior qualidade, segundo o *checklist*. Por outro lado, o estudo que apresentou o menor somatório de “Sim” foi o de García Ruiz *et al.* (2005)⁹⁹.

Os itens dos estudos que não apresentaram as informações pedidas no *checklist* (número de graus de classificação “Não”) ou que não as deixaram claras (número de graus de classificação “Não está claro”) variaram de 3% a 20%.

O gráfico abaixo foi feito de acordo com o número de respostas, dos 17 estudos, para cada um dos 35 itens do *checklist*. As respostas “Não” e “Não está claro” foram somadas, sendo representada pela legenda “NÃO”. As respostas “Não se aplica” foram excluídas do

gráfico e nos casos em que isso ocorreu, a proporção de respostas “Sim”, “Não” e “Não está claro” foram ajustadas. O *checklist* completo com a descrição de cada item se encontra no Anexo IV.

Figura 2: Gráfico de barras dos resultados da avaliação da qualidade metodológica por cada item do checklist proposto por Drummond



* As respostas "Sim" e "Não" foram ajustadas pelo número de respostas que foram "Não se aplica"

** A categoria "NÃO" do gráfico inclui ambas as respostas "Não" e "Não está claro" para os itens

Os itens 1 (A questão de pesquisa foi apresentada), 2 (A importância econômica da questão de pesquisa foi apresentada), 6 (A forma da avaliação econômica usada foi apresentada), 8 (As fontes de estimativas de efetividade foram apresentadas), 11 (O desfecho primário da avaliação econômica foi apresentado claramente), 14 (Mudanças na produtividade – se incluídas, foram apresentadas separadamente), 15 (A relevância das mudanças na produtividade para a questão de pesquisa foi discutida), 17 (Métodos para estimar as quantidades e custos unitários foram descritos), 23 (A taxa de desconto foi apresentada) e 30 (Alternativas relevantes foram comparadas) foram respondidos como “Sim” pelos 17 estudos. Na verdade, os itens 14 e 15 foram apresentados somente por um estudo, que foi o único que incluiu os dados

relacionados à produtividade. A questão 23 foi respondida por todos os estudos com horizontes temporais superiores a 1 ano, para os estudos com horizontes de 1 ano, ela foi considerada como “Não se aplica”.

Os itens 13 e 25 (“Detalhes dos sujeitos dos quais a valoração das medidas de utilidade foram obtidas foram apresentados” e “Uma explicação foi dada caso os custos e os benefícios não fossem descontados”, respectivamente) foram respondidos por 100% dos estudos como “Não se aplica”.

Os principais itens não apresentados em mais de 5 estudos foram os seguintes: item 19 – detalhes sobre o ajuste dos preços para a inflação ou conversão das moedas foram apresentados (12 estudos); item 16 – as quantidades de recursos usados foram apresentadas separadamente dos seus custos unitários (9); item 10 – detalhes dos métodos de síntese ou metanálise das estimativas foram apresentados (se baseados numa síntese de um número de estudos de efetividade) (7); item 32 – os desfechos principais foram apresentados de forma agregada e desagregada (6); item 7 – a escolha da forma de avaliação econômica foi justificada em relação à questão proposta no estudo (6); item 28 – a escolha das variáveis das análises de sensibilidade foram justificadas (5).

Os principais itens não deixados claros em mais de 5 estudos foram os seguintes: item 29 – a escolha das variáveis das análises de sensibilidade foram justificadas (8 estudos); item 35 – as conclusões foram acompanhadas das limitações apropriadas (8); item 3 – a perspectiva da análise foi claramente especificada e justificada (6); item 19 – detalhes sobre o ajuste dos preços para a inflação ou conversão das moedas foram apresentados (5); item 4 – o racional para a escolha de intervenções ou programas alternativos para comparação foram apresentados (5); item 5 – as alternativas utilizadas como comparadores foram claramente descritas (5).

Os números de itens “Não se aplica” variaram de 9% a 37%.

10- DISCUSSÃO

Os estudos de avaliação econômica podem gerar informações que permitam identificar entre as tecnologias avaliadas, quais geram o maior benefício em saúde por quantidade de recurso utilizado, o que pode auxiliar a tomada de decisão sobre a incorporação ou exclusão de tecnologias nos sistemas de saúde.

Entretanto, dependendo do tipo de metodologia utilizada nas avaliações econômicas, seus resultados podem variar substancialmente entre si, não contribuindo para o propósito de auxiliar os gestores em sua tomada de decisão, e, ao contrário, gerando mais dúvidas. Portanto, a padronização dos métodos utilizados nesses estudos e a publicação dos mesmos de forma clara, de forma a possibilitar ao leitor retirar as suas próprias conclusões, pode aumentar a qualidade dos estudos, reduzir a variabilidade entre eles e produzir resultados mais confiáveis.

As revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica são ferramentas muito úteis para mostrar o que se sabe sobre os aspectos econômicos de uma intervenção em diferentes contextos, indicar quais parâmetros da intervenção influenciam mais nos resultados de custo-efetividade, buscar relações causais entre os dados considerados nos estudos de avaliação econômica e os seus resultados, identificar as potenciais vantagens e desvantagens de diferentes modelos, identificar a avaliação econômica mais relevante sobre uma determinada questão e permitir a comparação entre os estudos. Elas visam avaliar mais os métodos do que os resultados dos estudos.

Os estudos de avaliação econômica avaliados no presente trabalho mostraram, em geral, que o brometo de tiotrópio foi custo-efetivo em relação às suas alternativas terapêuticas usadas como comparadores no tratamento de pacientes com DPOC moderada a grave. Entretanto, esses estudos apresentam metodologias distintas e alguns resultados discrepantes entre si, dificultando a sua comparação.

As revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, avaliando a eficácia do tiotrópio no tratamento da DPOC, até o momento, mostraram que essa tecnologia não apresenta diferenças na mortalidade por todas as causas e por eventos respiratórios em relação ao placebo, ipratrópio e salmeterol. Na redução dos episódios de exacerbação e das hospitalizações relacionadas e na melhora da qualidade de vida relacionada à saúde e dos sintomas da dispneia, o

tiotrópio apresentou maior eficácia do que o placebo e o ipratrópio (em alguns estudos não houve diferenças significativas entre tiotrópio e ipratrópio nas hospitalizações), mas não apresentou diferenças em relação ao salmeterol e à associação salmeterol/fluticasona. Em uma metanálise, Barr *et al.* (2005)⁵⁹, o tiotrópio foi superior ao salmeterol na melhora da função pulmonar demonstrada pelos parâmetros VEF1 e CVF.

Em relação aos eventos adversos, nas revisões sistemáticas de eficácia avaliadas, o tiotrópio provocou aumento da incidência de boca seca, em relação ao placebo, ipratrópio e salmeterol. Em relação aos eventos cardiovasculares, uma metanálise (Singh *et al.* (2008)⁶⁶) mostrou aumento do risco de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) com os anticolinérgicos, em relação aos controles, mas em outra metanálise (Rodrigo *et al.* (2009)⁵²), esse risco só foi aumentado quando comparado à salmeterol/fluticasona. Em um estudo publicado em 2013, a mortalidade cardiovascular com tiotrópio via inalador Respimat® foi maior do que com placebo, tiotrópio via inalador Handihaler®, β 2LA e β 2LA+CI, quando utilizada metanálise com modelo de efeitos fixos¹³⁵.

No estudo de Baker *et al.* (2009)⁵⁵ o tiotrópio aumentou mortalidade quando comparado à associação β 2LA+CI e no estudo de Singh *et al.* (2011)⁵⁶, o tiotrópio administrado via inalador Respimat® aumentou a mortalidade quando comparado ao placebo. Novos estudos, publicados após a data da busca pela evidência de eficácia e segurança, mostraram aumento na mortalidade total com o tiotrópio via inalador Respimat® quando comparado ao placebo, ao tiotrópio via inalador Handihaler®, aos β 2LA e à associação de β 2LA+CI^{135, 136}.

Os estudos de avaliação econômica do tiotrópio, selecionados nesta revisão sistemática da literatura, da mesma forma que os estudos de eficácia deste medicamento, compararam o tiotrópio, principalmente, com ipratrópio e salmeterol, ou avaliaram o tiotrópio como tratamento adicional à terapia padrão.

De acordo com as diretrizes clínicas avaliadas neste trabalho (GOLD, NICE e SBPT), os broncodilatadores de curta ação são mais utilizados nas crises da DPOC, quando necessário, mas no tratamento de sintomas persistentes, os broncodilatadores de longa ação são o tratamento de preferência. Essas diretrizes, ainda, não fazem distinção na escolha entre os β 2-agonistas e os anticolinérgicos. Portanto, questiona-se se o ipratrópio, um broncodilatador de curta ação, seria uma comparação adequada para o tiotrópio. Embora os dois medicamentos pertençam à mesma classe terapêutica, as diretrizes clínicas utilizam esses medicamentos em

diferentes fases da doença. Entretanto, na bula do ipratrópio, o medicamento é indicado para tratamento de manutenção do broncoespasmo associado à DPOC.

Vários autores das avaliações econômicas selecionadas identificaram seus estudos como custo-efetividade, mas na apresentação dos resultados avaliaram desfechos de qualidade de vida. Geralmente, os economistas em saúde norte-americanos não costumam fazer distinção entre os termos custo-utilidade e custo-efetividade, considerando ambas as avaliações como custo-efetividade. A linha de pensamento europeia, principalmente espanhola e inglesa, já faz essa distinção^{74, 77}.

A maioria dos estudos considerou pacientes com DPOC moderada a grave. Alguns não deixaram claro qual a população considerada na análise. As perspectivas utilizadas foram, principalmente, do Sistema Nacional de Saúde do país em que foi realizado, e do terceiro pagador. Somente duas avaliações consideraram a perspectiva da sociedade.

O uso de modelos de Markov é recomendado na avaliação de doenças crônicas, no longo prazo. Nas avaliações econômicas selecionadas, somente nove estudos utilizaram esse modelo. Três estudos usaram árvore de decisão, um realizou uma análise “piggyback” ao desenvolvimento de ensaio clínico e quatro compararam dados de eficácia obtidos de estudos disponíveis na literatura com os dados de custo do país onde foram realizadas.

As avaliações econômicas analisadas, em sua maioria, usaram horizontes temporais de 1 ano, dois estudos usaram o horizonte de 3 e 5 anos e três estudos usaram o horizonte igual à expectativa de vida dos pacientes. Dos 9 estudos que usaram modelo de Markov, 5 usaram horizontes temporais de um ano. Sendo a DPOC uma doença crônica, o ideal seria o uso de horizontes temporais que durassem por toda a vida do paciente. O horizonte temporal de uma avaliação econômica deve ser escolhido em função do curso natural da condição de saúde para a qual a tecnologia avaliada se aplica, portanto para doenças crônicas, as avaliações econômicas devem considerar a expectativa de vida dos pacientes como horizonte temporal prioritário^{74, 77}.

O estudo de Price *et al.* (2011)⁹⁵ considerou que o uso de um horizonte de tempo menor, como o utilizado em seu estudo, de três anos, limitaria a extensão da extrapolação, reduzindo o risco de vieses. Algumas avaliações utilizaram horizontes iguais à duração dos estudos de eficácia.

O curto tempo de duração dos estudos se inicia nos ensaios clínicos que em geral possuem a duração de um ano. Em um ano poderiam ser observadas mudanças nas taxas de exacerbações.

Somente três estudos apresentaram a taxa anual de episódios de exacerbação de um paciente com DPOC sem tratamento e essa taxa variou de 0,60 a 1,1 exacerbações por paciente/ano, e um estudo que incluiu em seu modelo pacientes graves considerou uma taxa de 2,4 exacerbações por paciente/ano. Levando em conta esses valores, percebe-se que mesmo para um episódio de exacerbação, o período de 1 ano não é suficiente para avaliar esse desfecho, a não ser que os pacientes considerados estejam em estádios muito graves da doença. Somente um estudo mostrou as probabilidades de hospitalização relacionadas à exacerbação em pacientes sem tratamento e essa foi de 0,14. Portanto, se nem para as exacerbações o período de 1 ano é suficiente para avaliá-las, muito menos seria para os outros desfechos como hospitalizações, qualidade de vida e mortalidade.

Em relação aos desfechos de eficácia das avaliações econômicas, os autores não deixam claro todos que foram considerados em seus estudos. Para as hospitalizações, por exemplo, sete estudos declararam que avaliaram esse desfecho como eficácia, mas quando mostram os custos considerados, todos os estudos incluíram os custos associados às hospitalizações.

Em relação aos dados de eficácia, poucos estudos avaliados mostraram os pressupostos relacionados às condições pré-intervenção e pós-intervenção. Da mesma forma, nem todos mostraram os parâmetros de eficácia utilizados em seus modelos. Dez dos 12 estudos que usaram modelos mostram dados de eficácia relacionados às exacerbações das terapias avaliadas, somente 4 mostram dados de hospitalizações. Além do fato de que os estudos apresentaram diferentes parâmetros de eficácia, as medidas apresentadas pelos estudos para os mesmos parâmetros foram muito distintas entre si, o que dificultou a sua comparação, além de impossibilitar a retirada de qualquer conclusão sobre a influência dessas medidas nos resultados dos estudos.

A maioria das avaliações econômicas encontradas não incluiu o estado “morte” em seu modelo, provavelmente por usarem o horizonte temporal de 1 ano. Algumas justificaram que os estudos que avaliaram a eficácia ou efetividade do tiotrópio na DPOC, até o momento,

mostraram que não há impacto na mortalidade com o uso do medicamento. As 5 avaliações com horizontes temporais superiores a 1 ano avaliaram a mortalidade.

As fontes dos dados de eficácia foram, em sua maioria, ensaios clínicos randomizados e, em geral, foram usados um ou poucos ensaios clínicos. Os estudos que utilizaram mais de um ensaio clínico também não deixaram claro como os dados destes foram agrupados. Apesar do grande número de metanálises publicadas, conforme observado na análise da eficácia do tiotrópio feita nesta dissertação, poucos estudos as utilizaram, dando preferência ao uso de ensaios clínicos.

A consequência da falta de padronização dos estudos, como o uso de fontes de dados diferentes entre eles, é visível nos dados de eficácia e utilidades considerados nos estudos que mostraram esses valores. As probabilidades de exacerbação do estudo de Naik et al. (2010)⁸⁶ foram bem superiores às consideradas nos estudos de Rutten-van Molken et al. (2007)⁴⁵ e Oostenbrink et al. (2005)⁹⁰. As probabilidades de hospitalização consideradas por Sanz Martínez et al. (2004)⁹⁸ foram maiores que as consideradas por Brosa et al. (2010)⁹⁶ e Naik et al. (2010)⁸⁶. Os intervalos dos valores de utilidade usados nos estudos se cruzaram entre os estádios de gravidade da doença.

No caso dos estudos de Neyt et al. (2010)⁸⁵ e Zaniolo et al. (2012)⁹¹, os autores utilizaram o mesmo ECR como fonte dos dados de eficácia, mas usaram diferentes fontes pra transformar esses dados em utilidade. Como resultado, o ganho em QALY apresentado com tiotrópio associado à terapia padrão em relação à terapia padrão isolada no estudo Neyt et al. (2010)⁸⁵ foi 1.000 vezes menor do que o obtido no estudo de Zaniolo et al. (2012)⁹¹.

Em relação aos custos utilizados nos estudos, somente três estudos incluíram os custos associados aos eventos adversos. Os custos indiretos foram considerados somente em um estudo, tanto na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde, quanto na perspectiva da sociedade.

Os resultados de eficácia foram bem similares entre os estudos e, em sua maioria, mostraram ganhos superiores com o tiotrópio do que com os comparadores, incluindo o salmeterol. Esse é outro fato que causa surpresa, visto que nas metanálises de eficácia avaliadas anteriormente, o tiotrópio obteve eficácia similar ao salmeterol. Poucas avaliações econômicas mostraram a significância estatística da diferença de eficácia entre o tiotrópio e seus comparadores e, nestas, o tiotrópio não apresentou melhora estatisticamente significativa. Nas análises de sensibilidade, a eficácia do tiotrópio foi um dos parâmetros que alterou os resultados

das avaliações econômicas. Somente na avaliação econômica que analisou o indacaterol, utilizando o tiotrópio como comparador, o tiotrópio obteve menor eficácia.

Em geral, os custos totais obtidos foram bem diferentes entre os estudos. De forma geral, os estudos que utilizaram modelo de Markov num horizonte temporal de tempo superior a um ano ou árvore de decisão apresentaram custos totais maiores com o tiotrópio do que com salmeterol e ipratrópio e com o tiotrópio associado à terapia padrão do que a terapia padrão isolada.

Os custos totais do tiotrópio comparado ao salmeterol foram superiores nos estudos que usaram modelo de árvore de decisão e foram realizados na Espanha e nos estudos que usaram modelo de Markov num horizonte de 5 e 30 anos, realizados na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde (espanhol e inglês). Os custos com tiotrópio foram menores que com salmeterol nos estudos que usaram modelo de Markov com horizonte de 1 ano, na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde (inglês e grego) e na perspectiva do terceiro pagador americano e canadense, mas não holandês.

Em relação ao ipratrópio, em geral, o tiotrópio apresentou menores custos nos estudos que usaram Modelo de Markov, num horizonte temporal de 1 ano. Nos estudos que fizeram árvore de decisão e análise simultânea a ECR (horizonte de 1 ano) e modelo de Markov num horizonte de 5 anos, o tiotrópio gerou maiores custos que o ipratrópio.

Quando adicionado a outros tratamentos, o tiotrópio gerou maiores custos. Comparado ao indacaterol, o tiotrópio obteve maiores custos totais e quando comparado ao roflumilaste obteve menores custos.

Quando os custos foram separados por desfecho, o tiotrópio gerou economia em relação ao salmeterol, ipratrópio e terapia padrão (quando adicionado a esta) nos custos por exacerbação evitada, exceto no estudo de Naik et al. (2010)⁸⁶, cujos custos por exacerbação foram maiores com tiotrópio do que com salmeterol ou nenhum tratamento. Nos custos por anos de vida ajustados por qualidade, o tiotrópio gerou economia em relação ao salmeterol e ao ipratrópio, mas quando adicionado à terapia padrão ou comparado ao indacaterol 150 mcg, apresentou maiores custos.

Três avaliações econômicas não apresentaram razão de custo-efetividade ou custo-utilidade incremental e uma só apresentou essa razão para as terapias que utilizaram roflumilaste.

Em três estudos, o tiotrópio foi considerado uma alternativa dominante, em termos de custo-efetividade, em relação aos seus comparadores, e as razões de custo-efetividade não foram apresentadas. Esses estudos fizeram modelo de Markov e utilizaram horizonte temporal de 1 ano.

Em 11 estudos, o tiotrópio foi considerado custo-efetivo, dentro dos limiares de disposição a pagar dos países em que foi avaliado. No estudo de Idrovo-Velandia et al. (2007)⁹², o tiotrópio gerou economia em relação ao ipratrópio, ao contrário dos estudos de Oostenbrink et al. (2004)⁸⁹ e Sanz Martinez *et al.* (2004)⁹⁸, que usaram as mesmas fontes de dados de eficácia. Somente dois estudos, um realizado na Espanha e outro na Bélgica, não consideraram o tiotrópio custo-efetivo; um desses estudos apresentou uma razão de custo-efetividade muito alta para o tiotrópio, totalmente discrepante dos valores obtidos nos outros estudos. O estudo que avaliou o indacaterol, o considerou uma opção custo-efetiva em relação ao tiotrópio.

Desconsiderando-se dois estudos que apresentaram valores muito discrepantes de custo-efetividade (García Ruiz et al. (2005)⁹⁹ e Neyt et al. (2010)⁸⁵) e considerando-se as razões por melhora em desfechos de exacerbação, anos de vida ganhos, na escala SGRQ e anos de vida ajustados por qualidade, as razões de custo-efetividade do tiotrópio em relação ao salmeterol variaram de \$ 505,20 para meses livres de exacerbação, na perspectiva da sociedade, até \$ 6.754,60 por QALY, na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde, ambos na Espanha. Em relação ao ipratrópio, a custo-efetividade do tiotrópio variou de \$ 1.188,97, por exacerbação evitada na perspectiva do terceiro pagador (Holanda), até \$ 6.411,90 por anos de vida ganhos, na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde (Espanha). Como terapia adicional à terapia padrão, a razão de custo-efetividade do tiotrópio variou de \$ 4.377,70 por anos de vida ganhos, na Espanha, até \$ 11.361,27 por QALY, na Itália, ambos na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde.

Exceto por um estudo⁹⁹, todos fizeram análise de sensibilidade. Um estudo só fez essa análise para a adição de roflumilaste a outros tratamentos.

A maioria dos estudos não deixou claro como os parâmetros utilizados para a análise de sensibilidade foram identificados. Alguns estudos realizaram somente análise univariada, que não seria a melhor opção, visto que vários fatores podem influenciar os resultados simultaneamente. Os parâmetros que mais influenciaram os resultados dos estudos

foram a gravidade da DPOC, a efetividade do tiotrópio, o preço do tiotrópio e as taxas de adesão aos tratamentos.

A avaliação da qualidade das avaliações econômicas mostrou que as publicações ainda deixam muitas dúvidas em relação às metodologias utilizadas nas análises. Essas limitações nem sempre são discutidas ou justificadas pelos autores nos estudos, talvez pela limitação do número de palavras imposta no momento da publicação. Isso indica a necessidade de se padronizar a metodologia de publicação desse tipo de estudo.

O estudo que apresentou a maior qualidade, de acordo com o *checklist* de avaliação de qualidade proposto pelo *British Medical Journal*⁸⁴ foi o Rutten-van Molken et al. (2007)⁴⁵, que apresentou 77% dos requisitos solicitados no *checklist*. Por outro lado, o estudo que apresentou menor qualidade foi o de García Ruiz et al. (2005)⁹⁹, que obteve 37% de itens com respostas adequadas às questões solicitadas. O estudo de García Ruiz et al. (2005)⁹⁹ apresentou diversas limitações. Foi o único estudo que não realizou análise de sensibilidade, não apresentou as características da população incluída em sua análise, não usou modelo, seus resultados de razão de custo-efetividade incremental não estão claros e não declarou se seus autores apresentaram conflitos de interesse. O estudo de Neyt et al. (2010)⁸⁵, que apresentou valores discrepantes de resultados em relação aos outros estudos, obteve 49% de itens apresentados de forma adequada.

Neyt et al. (2009)³⁴, Mauskopf et al. (2010)¹³² e Rutten-Van Molken et al. (2012)¹³³ fizeram revisões sistemáticas de estudos farmacoeconômicos de tecnologias usadas no tratamento da DPOC. A revisão de Neyt et al. (2009)³⁴ incluiu 8 avaliações econômicas do tiotrópio, a de Mauskopf et al. (2010)¹³² incluiu 17 estudos e a de Rutten-Van Molken et al. (2012)¹³³, 14. As avaliações econômicas completas consideradas pelos três autores foram incluídas nesta revisão, exceto a de Schramm et al. (2005)¹³⁴ que foi publicada na língua alemã. Nenhuma dessas revisões sistemáticas menciona se a seleção dos artigos e a extração dos dados foram realizadas por mais de um revisor e nenhuma delas avaliou a qualidade dos estudos incluídos.

De acordo com essas revisões sistemáticas, o estudo de Schramm et al. (2005)¹³⁴ usou Modelo de Markov, horizonte temporal de 1 ano, foi patrocinado pela Boehringer Ingelheim e em seus resultados de custo-efetividade incremental o tiotrópio foi dominante em relação ao salmeterol, ao ipratrópio e à terapia padrão.

De acordo com Neyt *et al.* (2009)³⁴, em geral as avaliações econômicas utilizaram desfechos substitutos como meses livres de exacerbação e exacerbações evitadas, que são difíceis de interpretar pelos tomadores de decisão, por não serem comparáveis aos resultados de estudos em outras indicações. A maioria das avaliações utilizou horizontes temporais de um ano e assumiram que o tiotrópio não influencia na mortalidade. Para o autor, o tiotrópio deve ser incluído no tratamento da DPOC. A evidência clínica demonstra superioridade do tiotrópio em relação ao placebo e ipratrópio, mas não em relação ao salmeterol e a diretriz GOLD considera que o tratamento regular com broncodilatadores de longa ação é mais efetivo e conveniente do que com broncodilatadores de curta ação, mas ainda não há evidências de superioridade de um broncodilatador de longa ação sobre outro. Além disso, o autor recomenda uma negociação do preço do tiotrópio, de forma a reduzir seu impacto orçamentário.

Na revisão sistemática de Rutten-Van Molken *et al.* (2012)¹³³, que avaliou a custo-efetividade das tecnologias usadas no tratamento de manutenção da DPOC, a autora relata que as avaliações econômicas atualmente se focam muito na extrapolação dos resultados de um ou poucos ensaios clínicos e que os modelos futuros deveriam considerar a inclusão de uma maior variedade de evidências, incluindo dados de ensaios clínicos e dados da vida real, com métodos formais de metanálise. Na avaliação do tiotrópio, a autora conclui que vários, mas não todos os estudos, apontam em direção a uma redução nos custos totais relacionados à DPOC com o tiotrópio, em comparação ao placebo, salmeterol e ipratrópio.

Mauskopf *et al.* (2010)¹³² declara que os resultados das avaliações econômicas incluídas em sua análise mostraram desfechos de eficácia superiores para o tiotrópio e que suas razões de custo-efetividade incremental geralmente estão abaixo do limiar aceito nos países onde foram realizadas. Um dos problemas encontrados pela autora em comparar os resultados dos diferentes estudos foi a variedade de desfechos de saúde e a variedade de formas em que eles são apresentados nas publicações.

Em relação aos conflitos de interesse, conforme as publicações das avaliações econômicas, em quatro estudos os autores não declararam se apresentaram algum tipo de conflito e em dois estudos declararam não ter conflito de interesse. Dos 11 estudos restantes, em que os autores declararam ter conflitos de interesse, seis foram financiados pela Boehringer Ingelheim, três foram financiados por outras indústrias farmacêuticas (incluindo o estudo de Price, que avaliou o indacaterol e foi patrocinado pela Novartis) e em dois estudos, alguns autores eram

empregados ou receberam honorários da Boehringer Ingelheim. No estudo de Mauskopf *et al.* (2010)¹³², a autora entrou em contato com a Boehringer Ingelheim para saber da fonte de financiamento dos estudos que não informavam esse aspecto e, em sua revisão, apresentou os estudos de Ramos *et al.* (2004)⁹⁷ e García Ruiz *et al.* (2005)⁹⁹ como patrocinados por essa empresa.

11- CONCLUSÃO

A revisão sistemática realizada nesta dissertação incluiu 17 estudos completos de avaliação econômica que avaliaram o brometo de tiotrópio no tratamento de pacientes com DPOC moderada a grave. Devido à limitação relacionada ao idioma de publicação dos estudos, esta revisão só incluiu estudos publicados em espanhol, português e inglês e, por isso, uma avaliação econômica publicada em alemão não foi incluída.

As avaliações econômicas em geral compararam o tiotrópio ao salmeterol, ipratrópio ou à terapia padrão.

A maioria dos estudos selecionados usou horizontes temporais de 1 ano, tempo que não é suficiente para a avaliação dos desfechos relacionados à DPOC. Nove estudos usaram modelo de Markov, três fizeram árvore de decisão, um coletou os dados de custos simultaneamente aos de eficácia em um ensaio clínico randomizado e o restante comparou os dados de eficácia de ensaios clínicos publicados com os dados de custos de seus respectivos países. Sendo a DPOC uma doença crônica, o ideal seria que os estudos usassem modelo de Markov e considerassem um horizonte de tempo suficiente para avaliar os desfechos relacionados à doença.

Poucos estudos que usaram modelos apresentaram os parâmetros e pressupostos utilizados. Além disso, esses parâmetros foram apresentados de formas diferentes, com o uso de medidas distintas, o que impossibilitou a comparação entre eles e não permitiu que fosse estabelecida uma relação causal desses parâmetros e pressupostos com os resultados obtidos.

Em relação aos dados de eficácia usados nas avaliações econômicas, poucos estudos utilizaram dados provenientes de metanálises. A maioria considerou dados de um ou poucos ECR e quando usaram mais de um ECR não deixaram claro se e como agruparam esses dados. Os dados de eficácia apresentados mostraram superioridade do tiotrópio em relação ao

salmeterol, ipratrópio e outras terapias, exceto para um único estudo que comparou o indacaterol com o tiotrópio. Sabe-se que as análises que se baseiam em um único estudo apresentam maior potencial de vieses do que as que se baseiam em metanálises.

Os estudos, de forma geral, não apresentaram os intervalos de confiança dos resultados de eficácia obtidos e quando apresentaram, estes mostraram não haver significância estatística entre o tiotrópio e seus comparadores. A eficácia dos medicamentos foi um dos parâmetros que mais influenciou os resultados dos estudos nas análises de sensibilidade.

As avaliações econômicas selecionadas avaliaram o brometo de tiotrópio em diferentes contextos. Para facilitar a comparação entre os seus resultados, ainda que as estruturas de financiamento e organização dos sistemas de saúde sejam diferenciadas entre os países, todos os custos apresentados nos estudos foram convertidos para dólar americano e inflacionados para o ano de 2011.

Em geral, os estudos que usaram modelo de Markov com horizonte temporal superior a um ano ou árvore de decisão apresentaram custos de tratamento maiores para o tiotrópio, em relação aos comparadores utilizados. Ao contrário, os custos obtidos com modelos de Markov e horizontes temporais de 1 ano foram menores com tiotrópio.

A maioria dos estudos selecionados foi financiada pela Boehringer Ingelheim, fabricante do tiotrópio, e concluiu que o brometo de tiotrópio é custo-efetivo em relação aos comparadores utilizados, dentro do limiar de disposição a pagar dos países onde foram realizados.

Esta revisão sistemática de estudos de avaliação econômica sobre o uso do brometo de tiotrópio na DPOC avança em relação às publicadas até o momento, por incluir somente avaliações econômicas completas, incluir estudos publicados após a data da busca das outras revisões e por avaliar a qualidade metodológica dos estudos. A análise dos estudos, de acordo com o *checklist* de avaliação de qualidade proposto pelo *British Medical Journal*⁸⁴, mostrou que a maioria deles apresenta várias limitações metodológicas. Nenhum estudo apresentou 100% de qualidade de acordo com esse *checklist*.

As revisões sistemáticas de avaliações econômicas têm como objetivo a discussão dos métodos utilizados nos estudos e como estes influenciam em seus resultados. São ferramentas que visam mais avaliar os métodos do que os resultados dos estudos.

Algumas avaliações econômicas apresentaram resultados muito discrepantes entre si e, devido à falta de padronização da metodologia dos estudos em geral e à ausência ou falta de clareza na descrição dos parâmetros utilizados, não foi possível definir o motivo dessas diferenças. As diferenças entre os estudos geram dúvidas e podem dificultar a tomada de decisão dos gestores pela incorporação do brometo de tiotrópio nos sistemas de saúde onde ele está sendo avaliado. Os estudos que apresentaram maior qualidade e usaram modelos de Markov por um período superior a 1 ano mostraram que o tiotrópio é uma tecnologia custo-efetiva em relação aos comparadores utilizados. Os modelos utilizados nesses estudos podem ser aproveitados para a construção de um modelo de avaliação econômica no contexto brasileiro, desde que as falhas observadas e comentadas acima sejam corrigidas. É essencial que haja padronização na metodologia dos estudos de avaliação econômica, de forma que as publicações apresentem qualidade adequada e clareza na apresentação de seus resultados, facilitando a compreensão do leitor e a tomada de decisão pelo gestor de saúde.

12- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach.: World Health Organization; 2007. Available from: http://www.who.int/gard/publications/GARD_Manual/en/index.html.
2. Strong K, Mathers C, Leeder S, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: how many lives can we save? *The Lancet*. 2005;366(9496):1578 - 82.
3. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD.: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2011.
4. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging. [Internet]. 2012 UpToDate, Inc. Version 19.3. 2011. Available from: www.uptodate.com.
5. World Health Organization. Chronic Respiratory Diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Causes of COPD.: World Health Organization; 2012 [22 de fevereiro de 2012]. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/causes/en/index.html>.
6. Donner CF, Virchow JC, Lusuadi M. Pharmacoeconomics in COPD and inappropriateness of diagnostics, management and treatment. *Respiratory Medicine*. 2011;105(6):828-37.
7. US Department of Health and Human Services. Morbidity & Mortality: 2009 Chart Book on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute.; 2009. Available from: http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/2009_ChartBook.pdf.
8. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128–38.
9. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde On-line. BRASIL2012.
10. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(15):1543-54.
11. Ministério Público Federal (Brasil). Ação Civil Pública nº 2009.70.01.001743-9. Londrina: Ministério Público Federal / Procuradoria Geral da República no Estado do Paraná / Procuradoria Geral da República no Município de Londrina; 2009 [cited 2012 08/04/2012]. Available from: <http://www.prpr.mpf.gov.br/acps/londrina%20-%20dpoc%20-%20inicial.pdf>.
12. Ministério Público Federal (Brasil). Ação Civil Pública Nº 2009.70.01.001743-9/PR. Portal da Justiça Federal da 4ª Região. Londrina: Ministério Público Federal do Estado do Paraná; 2011 [cited 2012 06/04/2012]. Available from: <http://www.prpr.mpf.gov.br/acps/londrina%20-%20dpoc%20-%20sentenca%20spiriva.pdf>.
13. Ministério Público Federal (Brasil). MPF/SC: Medicamento será incluído em protocolo para tratamento de doença pulmonar. Ministério Público Federal / Procuradoria Geral da República em Santa Catarina; 2011 [cited 2012 08/04/2012]. Available from: http://noticias.pgr.mpf.gov.br/noticias/noticias-do-site/copy_of_direitos-do-cidadao/justica-de-sc-determina-inclusao-de-medicamento-em-protocolo-para-tratamento-de-doenca-pulmonar.
14. Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais (Brasil). Agravo de Instrumento Nº 1.0707.09.180664-6/001. Data da publicação:16/09/2009. Belo Horizonte: Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais; 2009 [cited 2012 08/04/2012]. Available from: <http://www.tjmg.jus.br/jurisprudencia/pesquisaNumeroCNJEspelhoAcordao.do>.

15. Tribunal de Justiça do Estado do Rio Grande do Sul (Brasil). Agravo de Instrumento N° 70042391326. Diário da Justiça do dia 22/06/2011. Tribunal de Justiça do Estado do Rio Grande do Sul; 2011 [cited 2012 06/04/2012]. Available from: <http://www.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/19873855/agravo-agv-70042391326-rs-tjrs>.
16. Tribunal de Justiça do Estado do Rio Grande do Sul (Brasil). Agravo de Instrumento N° 70044710515. Vigésima Segunda Câmara Cível. 31/08/2011. Porto Alegre: Tribunal de Justiça do Rio Grande do Sul; 2011 [cited 2012 06/04/2012]. Available from: <http://www.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/20482755/agravo-de-instrumento-ai-70044710515-rs-tjrs>.
17. Figueiredo T. Análise dos medicamentos fornecidos por mandado judicial na Comarca do Rio de Janeiro: A aplicação de evidências científicas no processo de tomada de decisão. Rio de Janeiro: Biblioteca de Saúde Pública / Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica; 2010. Available from: <http://bvssp.icict.fiocruz.br/pdf/25584.pdf>.
18. Defensoria Pública do Estado do Mato Grosso (Brasil). Ação de Obrigação de Fazer. 13 de junho de 2012. Cáceres: Defensoria Pública do Estado do Mato Grosso; 2012 [cited 2012 06/04/2012]. Available from: <http://amdep.wordpress.com/>.
19. Chieffi A, Barata R. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. Cad Saúde Pública. 2009;25(8):1839-49.
20. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo (Brasil). Resolução SS nº 278, de 26 de julho de 2007, (2007).
21. Brasil. Lei n. 12.401, de 28 de abril de 2011. Presidência da República. Casa Civil. Diário Oficial de União 29 Abri 2011, P.1.
22. Brasil. Decreto n. 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Presidência da República. Casa Civil. Diário Oficial de União 22 Dez 2011, P.3.
23. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria n. 2009, GM, de 13 de setembro de 2012. Aprova o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC).
24. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2004;30(Supl 5):S1-S42.
25. Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (Brasil). Portaria 053-R, de 12 de maio de 2009. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tratamento da DPOC. Diário Oficial de 13/05/2009.
26. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (Brasil). Protocolo de atendimento a pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) no Estado do Ceará. Coordenadoria de Políticas de Atenção à Saúde/ Núcleo de Atenção Primária;Secretaria da Saúde do Estado do Ceará - Fortaleza: Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, 2010. 36p.
27. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. In: SES-DF, editor. Brasília: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal; 2012.
28. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (Brasil). Resolução N° 3203 de 03 de abril de 2012. Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC Estável e dá outras providências.
29. Formare [Bula]. Local de fabricação: Libbs Farmacêutica. [21 de março de 2012]. Available from: <http://www.libbs.com.br/Arquivos/Produto/FORMARE.pdf>

30. MICROMEDEX 2.0. Salmeterol Xinafoate [Internet]. COPYRIGHT © 1974-2012 Thomson Reuters. 2012. Available from: www.periodicos.capes.gov.br.
31. Spiriva Respimat (brometo de tiotrópio) [Bula]. Local de fabricação: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.; 2009 [21 de março de 2012]. Available from: http://www.boehringer.com.br/arquivos/spiriva_respimat.pdf.
32. ANVISA. Lista de Preços de Medicamentos (atualizada em 14/03/2012): Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2012 [cited 2012 08/04/2012]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Regulacao+de+Marcado>.
33. Campos HS, Lemos ACM. A asma e a DPOC na visão do pneumologista. J Bras Pneumol. 2009;35(4):301-9.
34. Neyt M, Van den Bruel A, Gailly J, Thiry N, Devriese S. Tiotropium in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Health Technology Assessment. Health Technology Assessment (HTA). KCE reports 108C.D/2009/10.273/20. ed. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2009.
35. World Health Organization. Chronic Respiratory Diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Burden of COPD.: World Health Organization; 2012 [22 de fevereiro de 2012]. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>.
36. World Health Organization. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. World Health Statistics 2008.: World Health Organization; 2008 [21 de fevereiro de 2012]. Available from: http://www.who.int/gard/news_events/World_Health_Statistics_2008/en/.
37. Menezes A, Jardim J, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. Cad Saúde Pública. 2005;21(5):1565-73.
38. Menezes A, Perez-Padilla R, Hallal P, Jardim J, Muiño A, Lopez M, et al. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2008;12(7):709-12.
39. Mathers C, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. PLoS Medicine. 2006;3(11, e442):2011-30.
40. Projeto Carga de Doença no Brasil. Relatório Final do Projeto Estimativa da Carga de Doença do Brasil - 1998: ENSP/FIOCRUZ/FENSPTEC; 2002.
41. Menezes A, Victora C, Perez-Padilla R. The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. BMC Med Res Methodol. 2004;4:15.
42. *Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [Internet]. [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2010. Available from: <http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/1690>.
43. National Clinical Guideline Centre. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre.2010. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>.
44. Nascimento O, Camelier A, Rosa F, Menezes A, Pérez-Padilla R, Jardim J. Chronic obstructive pulmonary disease is underdiagnosed and undertreated in São Paulo (Brazil). Results of the PLATINO Study. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2007;40(7):887-95.

45. Rutten-van Molken M, Oostenbrink J, Miravittles M, Monz B. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *European Journal of Health Economics*. 2007;8(2):123-35. Epub 2007 Mar 17.
46. Atrovent®N (brometo de ipratrópio) [Bula]. Local de fabricação: Boehringer Ingelheim.; 2009 [cited 2012 25 de dezembro]. Available from: <http://www.boehringer.com.br/arquivos/atroventae.pdf>.
47. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Tiotropium for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20(5):495-502.
48. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos. Medicamentos. [cited 2012 2 de março]. Available from: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp.
49. Ministério da Saúde (Brasil). Consulta Pública nº 4, de 16 de maio de 2012. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica., (2012). [8 de janeiro 2013]Available from: http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/COM_DPOC/IRTB2012_doc03.pdf
50. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. In: Secretaria de Ciência TeIEddCeT, editor. 3ª edição revisada e atualizada. ed. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2011. p. 80p.
51. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax*. 2006;61(10):854-62.
52. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza Moral V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med*. 2009;103(10):1421-9.
53. Kliber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2010;11:56.
54. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(3):CD008532.
55. Baker WL, Baker EL, Coleman CI. Pharmacologic treatments for chronic obstructive pulmonary disease: a mixed-treatment comparison meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2009;29(8):891-905.
56. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;342:d3215.
57. Salpeter SR, Buckley NS. Systematic review of clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: beta-agonist use compared with anticholinergics and inhaled corticosteroids. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;31(2-3):219-30.
58. Sin DD, McAlister FA, Man SFP, Anthonisen NR. Contemporary Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Scientific Review. *Journal of the American Medical Association*. 2003;290(17):2301-12.
59. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD002876.
60. Van den Bruel A, Gailly J, Neyt M. Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2010;10:50.
61. Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J. Tiotropium for treatment of stable COPD: A meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respiratory Care*. 2011;56(4):477-87.

62. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(5):CD007891.
63. Wu Q, Li G, Lei WI, Zhou X. The efficacy and safety of tiotropium in Chinese patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology*. 2009;14(5):666-74.
64. Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology*. 2011;16(2):350-8.
65. Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: A systematic review. *Primary Care Respiratory Journal*. 2010;19(4):315-25.
66. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(12):1439-50.
67. Medici A. Aspectos Teóricos e Conceituais do Financiamento das Políticas de Saúde. Brasília: IPEA; 2002.
68. Medronho R. Epidemiologia. In: edição, editor. São Paulo: Editora Atheneu; 2009. p. 31-82.
69. Vianna C, Caetano R. Avaliações Econômicas como um instrumento no processo de incorporação tecnológica em saúde. *Cadernos de Saúde Coletiva*. 2005;13(3):746-66.
70. Ministério da Saúde. Política nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde. 2. ed.– Brasília : Editora do Ministério da Saúde ed. Brasil: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 2008. 44 p.
71. Del Nero CR. O que é Economia da Saúde. In: IPEA, editor. In: PIOLA, Sergio F e VIANNA, Sólon M Economia da Saúde: Conceitos e contribuições para a Gestão de Saúde. Brasília 2002. p. 5-23.
72. Carande-Kulis V, Maciosek M, Briss P, Teutsch S, Zaza S, Truman B, et al. Methods for systematic reviews of economic evaluations for the Guide to Community Preventive Services. Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med*. 2000;18(1 Suppl):75-91.
73. Akers J, Aguiar-Ibáñez R, Sari A, Beynon S, Booth A, Burch J, et al. Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care.: Centre for Reviews and Dissemination; 2009. Available from: http://www.york.ac.uk/inst/crd/SysRev/!SSL!/WebHelp/SysRev3.htm#5_1_INTRODUCTION_TO_SYSTEMATIC_REVIEWS_OF_ECONOMIC_EVALUATIONS.htm.
74. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. Methods for economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
75. Iunes RF. A Concepção Econômica de Custos. In: Piola SF., Vianna SM (orgs). Economia da Saúde: Conceitos e Contribuições para a Gestão da Saúde. Brasília. 1995:227-48.
76. Garber AM, Weinstein MC, Torrance GW, Kamlet MS. Theoretical foundations of cost-effectiveness analysis. In: Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC, editors. Cost-effectiveness in health and medicine. 2ª Ed. New York: Oxford University Press. 1996:25-53.
77. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas. Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. 1 edição ed. Brasília - DF: O Ministério; 2009.
78. Drummond M, Sculpher M. Common methodological flaws in economic evaluations. *Medical Care*. 2005;43(suppl.7):II5-II13.
79. Hill S, Mitchell A, Henry D. Problems with the interpretation of pharmacoeconomic analysis: a review of submissions to the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *JAMA*. 2000;283:2116 –21.

80. Donaldson C, Mugford M, Vale L. Evidence-based Health Economics: from effectiveness to efficiency in systematic review.: BMJ Books, BMA House, Tavistock Square, London; 2002.
81. The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org.
82. Anderson R. Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility? *Health Econ.* 2010;19(3):350-64.
83. Jefferson T, Demicheli V, Vale L. Quality of systematic reviews of economic evaluations in health care. *JAMA.* 2002;287:2809-12.
84. Drummond M, Jefferson T. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *British Medical Journal.* 1996;313:275-83.
85. Neyt M, Devriese S, Thiry N, Van den Bruel A. Tiotropium's cost-effectiveness for the treatment of COPD: A cost-utility analysis under real-world conditions. *BMC Pulmonary Medicine.* 2010;10(47):1-11.
86. Naik S, Kamal KM, Keys PA, Mattei TJ. Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *ClinicoEconomics and Outcomes Research.* 2010;2(1):25-36.
87. Onukwugha E, Mullins CD, DeLisle S. Using cost-effectiveness analysis to sharpen formulary decision-making: The example of tiotropium at the veterans affairs health care system. *Value in Health.* 2008;11(5):980-8.
88. Maniadas N, Tzanakis N, Fragoulakis V, Hatzikou M, Siafakas N. Economic evaluation of tiotropium and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Greece. *Current Medical Research and Opinion.* 2006;22(8):1599-607.
89. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MPMH, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal.* 2004;23(2):241-9.
90. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Monz BU, FitzGerald JM. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. *Value Health.* 2005;8(1):32-46.
91. Zaniolo O, Iannazzo S, Pradelli L, Miravittles M. Pharmacoeconomic evaluation of tiotropium bromide in the long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy. *European Journal of Health Economics.* 2012;13(1):71-80.
92. Idrovo-Velandia A.J. V-HG, Rivas-Bocanegra R.E., León Zapata-Sánchez L. Costo-efectividad de bromuro de tiotropio en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Neumología y Cirugía de Tórax.* 2007;66(2):75-80.
93. Gani R, Griffin J, Kelly S, Molken MRV. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. *Primary Care Respiratory Journal.* 2010;19(1):68-74.
94. Hertel N, Kotchie RW, Samyshkin Y, Radford M, Humphreys S, Jameson K. Cost-effectiveness of available treatment options for patients suffering from severe COPD in the UK: A fully incremental analysis. *International Journal of COPD.* 2012;7:183-99.
95. Price D, Gray A, Gale R, Asukai Y, Mungapen L, Lloyd A, et al. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: A once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respiratory Medicine.* 2011;105(11):1635-47.

96. Brosa M, Diaz-Cerezo S, Miravittles M, Gonzalez-Rojas N, Nieves D. Analysis of the cost-effectiveness of tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles*. 2010;7(1):3-12.
97. Lucas RPD, M M, JM G-M, al. e. Cost-effectiveness analysis of the use of tiotropium compared with ipratropium in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2004;1:121-8.
98. Sanz-Martinez H, Perez-Maroto MT. Cost-efficacy analysis of tiotropium versus ipratropium and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Farmacia Aten Primaria*. 2004;2:72-82.
99. Garcia Ruiz AJ, Leiva Fernandez F, Martos Crespo F. Cost-effectiveness analysis of tiotropium compared to ipratropium and salmeterol. *Archivos de Bronconeumologia*. 2005;41(5):242-8.
100. Oba Y. Cost-effectiveness of long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007;82(5):575-82.
101. Figueras M, Brosa M, Gisbert R. El coste de la bronquitis crónica en España. Enfoque incidencia. *Revista Española de Farmacoeconomía*. 1999;2:33-43.
102. Kotchie RW, Samyshkin Y, Zammit D, Humphreys S, Jameson K. The cost-effectiveness of Roflumilast in the management of severe COPD in the UK setting. *International society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), 16th Annual International Meeting; Baltimore, MD, USA2011*.
103. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *European Respiratory Journal*. 2002;19(2):209-16.
104. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;19:217-24.
105. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax*. 2000;55(4):289-94.
106. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003;58(5):399-404.
107. Panning CA, DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy*. 2003;23(2):183-9.
108. Casaburi R, Briggs DDJ, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJJ. The spirometric efficacy of once daily dosing with tiotropium in stable COPD. *Chest*. 2000;118:1294-302.
109. Donohue JF, Van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek Jr TJ, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002;122(1):47-55.
110. Borg S, Ericsson A, Wedzicha JA, Gulsvik A, Lundbeck B, Donaldson GC, et al. A computer simulation model of the natural history and economic impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Value Health*. 2004;7:153-67.
111. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA, Korducki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 143. United States2005. p. 317-26.

112. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2006;27(3):547-55.
113. Chapman KR, Arvidsson P, Chuchalin AG, Dhillon DP, Faurschou P, Goldstein RS, et al. The addition of salmeterol 50 microg bid to anticholinergic treatment in patients with COPD: a randomized, placebo controlled trial. *Chronic obstructive pulmonary disease. Can Respir J*. 2002;9(3):178-85.
114. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol.. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(4):1283-9.
115. Stockley RA, Chopra N, Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax*. 61. England2006. p. 122-8.
116. Stahl E, Lindberg A, Jansson SA, Ronmark E, Svensson K, Andersson F, et al. Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health Qual Life Outcomes*. 3. England2005. p. 56.
117. Decramer M, Celli BR, Tashkin DP, Pauwels RA, Burkhart D, Cassino C, et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the Uplift trial. *J Chron ObstructPulm Dis*. 2004;1(2):303–12.
118. Rutten-van Molken M, Oostenbrink J, Tashkin D, Burkhart D, Monz B. Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? *Chest*. 2006;130(4):1117-28.
119. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M, et al. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1087-92.
120. O'Reilly JF, Williams AE, Rice L. Health status impairment and costs associated with COPD exacerbation managed in hospital. *Int J Clin Pract*. 61. England2007. p. 1112-20.
121. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J*. 37. Switzerland2011. p. 273-9.
122. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 182. United States2010. p. 155-62.
123. Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2011;3:107-29.
124. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, FJ. M. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonarydisease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685–94.
125. Rabin R, F de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
126. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*. 2005;2(1):75-9.
127. EUROSTAT. European Comission. Harmonized Indices of Consumer Prices (HICP) 2011. Available from: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/>.
128. Bank of England. Inflation Calculator. 2012. Available from: <http://www.bankofengland.co.uk/education/Pages/inflation/calculator/flash/default.aspx>.
129. Banco de México. Calculadora de inflación. Available from: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/indiceprecios/CalculadoraInflacion.aspx>.

130. United States Department of Labor. Bureau of Labor Statistics. CPI Inflation Calculator 2012. Available from: http://www.bls.gov/data/inflation_calculator.htm.
131. International Monetary Fund. Representative Exchange Rates for Selected Currencies for May 2011. 2012. Available from: http://www.imf.org/external/np/fin/data/rms_mth.aspx?SelectDate=2011-05-31&reportType=REP.
132. Mauskopf JA, Baker CL, Monz BU, Juniper MD. Cost effectiveness of tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of the evidence. *Journal of Medical Economics*. 2010;13(3):403-17.
133. Rutten-Van Molken M, Goossens L. Cost effectiveness of pharmacological maintenance treatment for chronic obstructive pulmonary disease: A review of the evidence and methodological issues. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(4):271-302.
134. Schramm W, Haake D, Brandt A. Economic value of tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Schweizerische Rundschau für Medizin - Praxis*. 2005;94(46):1803-10.
135. Dong YH, Lin H, Shau WY, Wu YC, Chang CH, Lai MS. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax*. 2013 Jan;68(1):48-56.
136. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: Reviews 2012; Issue 7.

13- ANEXOS

Anexo I – Metodologia da pesquisa por estudos de eficácia o uso do brometo de tiotrópio na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Foram realizadas pesquisas nas bases de dados *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *The Cochrane Library* e *Medline* (via *Pubmed*) e nas agências inglesa e canadense, respectivamente NICE e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), por revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos randomizados (ECR) e avaliações de tecnologias em saúde (ATS), consideradas as melhores evidências pra se avaliar a eficácia de um tratamento. A pesquisa foi realizada até fevereiro de 2012.

Foram selecionadas somente as RS, com metanálise de dois ou mais ECR, e as ATS que realizaram RS com metanálise de dois ou mais ECR, sobre o uso do brometo de tiotrópio em pacientes com DPOC moderada a grave. Foram selecionadas as referências publicadas em português, inglês ou espanhol.

Não foram selecionadas RS sem metanálise, revisões narrativas, resumos, estudos sobre monitoramento do horizonte tecnológico, avaliações econômicas, estudos repetidos, estudos sobre outras tecnologias ou sobre outras doenças, estudos cujo acesso ao texto completo não foi obtido, opiniões de especialistas e diretrizes clínicas.

As palavras-chave e o número de estudos encontrados e selecionados em cada base de dados se encontram no quadro abaixo.

Pesquisa por evidências de eficácia em bases de dados

Base de dados	Palavras-chave	Estudos encontrados	Estudos selecionados
CRD	(tiotropium) IN DARE, HTA	33	16
<i>The Cochrane Library</i>	"tiotropium" in Title, Abstract or Keywords	26 (revisões Cochrane, outras revisões e HTA)	0
<i>Medline</i> (via <i>Pubmed</i>)	"tiotropium"[Supplementary Concept] AND "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	38	0
NICE	tiotropium	1	0
CADTH	tiotropium	9	0

Elaboração própria a partir dos resultados obtidos e selecionados nas bases de dados pesquisadas

Na base CRD, foram selecionados 16 de 33 referências encontradas. Na base *The Cochrane Library*, 11 referências, dentre as 26 encontradas, eram as mesmas selecionadas na

base CRD. Na base *Medline* (via *Pubmed*), das 38 referências encontradas, 12 foram as mesmas selecionadas na base CRD. Nas agências NICE e CADTH, as referências encontradas não preencheram aos critérios de inclusão especificados previamente.

Anexo II – Resultados das Revisões Sistemáticas avaliando a eficácia e a segurança do Brometo de Tiotrópio

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Sin <i>et al.</i> 2003 ⁵⁸	Revisão Sistemática de 14 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC moderada a grave I: β 2LA (9 ECR; n = 4.198) ou tiotrópio (5 ECR; n = 3.574) C: placebo ou ipratrópio Duração: 12 a 52 semanas	Redução nas taxas de exacerbação de DPOC	β 2LA x placebo RR = 0,79 (0,69-0,90) Tiotrópio x placebo RR = 0,74 (0,62-0,89) Tiotrópio x ipratrópio RR = 0,78 (0,63-0,95) Tiotrópio x β 2LA RR = 0,93 (0,80-1,08)

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Barr <i>et al.</i> 2005 ⁵⁹ (Cochrane)	Revisão Sistemática de 9 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC estável (n = 6.584) I: brometo tiotrópio C: placebo (7 ECR); ipratrópio (1); placebo e salmeterol (1). Duração média: 1 a 12 meses	Exacerbações da DPOC Hospitalizações relacionadas às exacerbações Mortalidade por todas as causas Dispneia (TDI) Qualidade de vida relacionada à saúde (SGRQ)	Tiotrópio x placebo OR = 0,75 (0,66-0,85) Tiotrópio x ipratrópio OR = 0,64 (0,44-0,92) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,88 (0,65-1,17) Tiotrópio x placebo OR = 0,65 (0,50-0,85) Tiotrópio x ipratrópio OR = 0,59 (0,32-1,09) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,59 (0,29-1,23) Tiotrópio x controles OR = 0,73 (0,35-1,49) Tiotrópio x placebo OR = 1,96 (1,58-2,44) Tiotrópio x ipratrópio OR = 2,01 (1,26-3,20) Tiotrópio x salmeterol OR = 1,08 (0,80-1,46) Tiotrópio x placebo WMD = -3,3 (-4,6 a -0,8) Tiotrópio x ipratrópio WMD = -3,3 (-5,6 a -1,0)

		Alteração média em VEF1 em relação aos valores medidos no início do estudo Alteração média em CVF em relação aos valores medidos no início do estudo Boca seca	Tiotrópio x salmeterol WMD = -1,4 (-3,2 a 0,4) Tiotrópio x placebo WMD = 140 ml (118-162) Tiotrópio x ipratrópio WMD = 150 ml (106-193) Tiotrópio x salmeterol WMD = 40 ml (12-68) Tiotrópio x placebo WMD = 278 ml (208-348) Tiotrópio x ipratrópio WMD = 210 ml (112-308) Tiotrópio x salmeterol WMD = 90 ml (35-145) Tiotrópio x placebo OR = 5,4 (3,3-8,8) Tiotrópio x ipratrópio OR = 2,1 (1,05-4,2) Tiotrópio x salmeterol OR = 5,1 (2,2-12)
--	--	---	--

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Barr <i>et al.</i> 2006 ⁵¹	Revisão Sistemática de 9 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC moderada a grave (n = 8.002) I: brometo tiotrópio C: placebo (6 ECR); ipratrópio (1); salmeterol (1); placebo e salmeterol (1). Duração média: 7 meses (variando de 3 a 12 meses)	Episódios de exacerbação de DPOC Hospitalizações relacionadas às exacerbações Mortalidade por todas as causas Eventos adversos Boca seca (vs placebo, ipratrópio e salmeterol) Infecção trato urinário (vs placebo e ipratrópio)	Tiotrópio x Placebo OR = 0,74 (0,66-0,83) Tiotrópio x Ipratrópio OR = 0,64 (0,44-0,92) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,86 (0,67-1,11) Tiotrópio x Placebo OR = 0,69 (0,55-0,87) Tiotrópio x Ipratrópio OR = 0,59 (0,32-1,09) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,54 (0,29-1,01) Tiotrópio x Placebo OR = 0,91 (0,58-1,42) Tiotrópio x Ipratrópio OR = 1,52 (0,41-5,69) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,38 (0,09-1,66) OR = 3,9 (2,8-5,5)

		Arritmia (vs placebo, excluindo ensaio que provocava heterogeneidade)	OR = 1,6 (1,03-2,6)
			OR = 2,33 (1,11-4,88)

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Salpeter <i>et al.</i> 2006 ³⁷	Revisão Sistemática de 22 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC (n = 15.276) I: β 2-agonistas ou anticolinérgicos C: placebo ou β 2-agonistas ou anticolinérgicos Duração: 3 a 60 meses	Exacerbações graves provocando hospitalizações Mortes respiratórias	Tiotrópio x placebo RR = 0,67 (0,53-0,86) β 2-agonistas x placebo RR = 1,08 (0,61-1,95) β 2-agonistas x anticolinérgicos RR = 1,95 (1,06-3,59) Tiotrópio e Ipratrópio x placebo RR = 0,27 (0,09-0,81) β 2-agonistas x placebo RR = 2,47 (1,12-5,45) β 2-agonistas x anticolinérgicos RR = 6,91 (0,85-55,97)

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Rodrigo <i>et al.</i> 2007 ⁴⁷	Revisão Sistemática de 13 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC moderada a grave (n = 6.078) I: tiotrópio C: placebo (8 ECR); ipratrópio (2); salmeterol (1); formoterol e tiotrópio + formoterol (1); salmeterol ou placebo (1) Duração: 1 semana a 1 ano	Episódios de exacerbação de DPOC Taxa de admissão hospitalar Mortalidade por todas as causas Alteração média em relação aos níveis do início do estudo do VEF1 (em litros) Alteração média em relação aos níveis do início do estudo do CVF (em litros)	Tiotrópio x Placebo OR = 0,76 (0,66-0,87) NNT = 21 (13-50) Tiotrópio x Salmeterol e Formoterol OR = 0,80 (0,63-1,02) Tiotrópio x Placebo OR = 0,59 (0,47-0,73) NNT = 20 (14-34) Tiotrópio x Salmeterol OR = 0,67 (0,46-0,98) NNT = 33 (17-1007) Tiotrópio x Placebo OR = 0,92 (0,56-1,51) Tiotrópio x Placebo WMD = 0,12 (0,11-0,13) Tiotrópio x Ipratrópio WMD = 0,15 (0,11-0,18) Tiotrópio x Placebo WMD = 0,28 (0,25-0,31) Tiotrópio x Ipratrópio WMD = 0,22 (0,13-0,31)

		Eventos adversos Boca seca	Versus placebo OR = 4,56; IC 95%: 2,95-7,06 Versus salmeterol OR = 4,72; IC 95%: 2,43-9,16
--	--	-------------------------------	---

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Singh <i>et al.</i> 2008 ⁶⁶	Revisão sistemática de 17 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC (n = 14.783) I: Anticolinérgicos (ipratrópio e tiotrópio) C: Terapia controle (placebo, ou salmeterol, ou salmeterol + fluticasona, ou albuterol) Duração: 6 semanas a 5 anos	Risco cardiovascular (morte cardiovascular, IAM e AVC) IAM (n = 10.598) Morte cardiovascular (n = 12.376) AVC (n = 9.251) Morte por todas as causas (n = 14.783)	Anticolinérgicos x controles RR = 1,58 (1,21-2,06); I ² = 0% Anticolinérgicos x controles (5 ECR > 6 meses de duração) RR = 1,73 (1,27-2,36); I ² = 0% Tiotrópio x controles (5 ECR > 6 meses de duração) RR = 2,12 (1,22-6,37) Ipratrópio x controles (5 ECR > 6 meses de duração) RR = 1,57 (1,08-2,28) Anticolinérgicos x controle RR = 1,53 (1,05-2,23); I ² = 0% RR = 1,80 (1,17-2,77); I ² = 0% RR = 1,46 (0,81-2,62); I ² = 0% RR = 1,26 (0,99-1,61); I ² = 2%

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Baker <i>et al.</i> 2009 ³⁵	Metanálise de 43 ECR - através de método Bayesiano de combinação de evidência direta e indireta (Mixed Treatment Comparison - MTC) P: pacientes com DPOC moderada a grave (n = 31.020) I: β2LA (23 ECR), CI (13 ECR), tiotrópio (16 ECR) e β2LA+CI (11 ECR) Duração: 4 a 160 semanas	Exacerbações (39 ECR, n=28.232) Mortalidade (28 ECR, n=26.112)	Tiotrópio x β2LA OR = 0,82 (0,72-0,93) Tiotrópio x CI OR = 0,81 (0,69-0,94) Tiotrópio x β2LA+CI OR = 1,84 (1,07-3,17)

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Rodrigo <i>et al.</i> 2009 ⁷²	Revisão Sistemática de 19 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC (n = 18.111) I: tiotrópio C: placebo (15 ECR); associação fixa salmeterol/fluticasona (2); salmeterol e placebo (1); salmeterol (1)	Eventos cardiovasculares importantes (morte, IAM não fatal e AVC) Morte cardiovascular IAM não fatal AVC	Tiotrópio x controles RR = 0,96 (0,82-1,12); I ² = 6% Tiotrópio vs salmeterol/fluticasona RR = 1,941(1,06-3,55) Tiotrópio x controles RR = 0,93 (0,73-1,2); I ² = 1% RR = 0,84 (0,64-1,09); I ² = 0% RR = 1,04 (0,78-1,39); I ² = 0%

	Duração: 8 semanas a 48 meses	Morte por todas as causas	Tiotrópio vs controles RR = 0,97 (0,86-1,09); $I^2 = 20\%$ Tiotrópio vs salmeterol/fluticasona RR = 1,87 (1,07-3,28)
--	-------------------------------	---------------------------	---

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Wu <i>et al.</i> 2009 ⁶³	Revisão Sistemática de 11 ECR com metanálise P: pacientes chineses com DPOC estável (n = 1.006) I: tiotrópio C: placebo (5ECR) ou ipratrópio (6) Duração: 4 semanas a 6 meses	Aumento em VEF1 em relação aos valores do início do estudo Melhora nos sintomas Exacerbações Eventos adversos	Tiotrópio x placebo WMD = 229,54 (58,89-400,18) Tiotrópio x ipratrópio WMD = 306,90 (273,39-340,41) Tiotrópio x placebo RR = 2,27 (1,63-3,16) Tiotrópio x ipratrópio RR = 1,74 (1,31-2,30) Tiotrópio x placebo RR = 0,07 (0,01-0,54) Tiotrópio x ipratrópio RR = 0,70 (0,13-3,75) Tiotrópio x placebo RR = 2,68 (0,82-8,73) Tiotrópio x ipratrópio RR = 0,99 (0,63-1,57)

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Neyt <i>et al.</i> 2009 ³⁴	Revisão sistemática de 16 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC I: tiotrópio C: placebo, ipratrópio, salmeterol ou salmeterol + fluticasona	Proporção de pacientes com $\geq$ de uma exacerbação Proporção de pacientes com $\geq$ de uma hospitalização relacionada à DPOC Mortalidade	Tiotrópio x placebo OR = 0,77 (0,67-0,88) Tiotrópio x ipratrópio OR = 0,64 (0,44-0,92) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,86 (0,67-1,11) Tiotrópio x salmeterol + fluticasona OR = 0,88 (0,71-1,10) Tiotrópio x placebo OR = 0,88 (0,79-0,97) Tiotrópio x ipratrópio OR = 0,59 (0,32-1,09) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,54 (0,29-1,01) Tiotrópio x salmeterol + fluticasona OR = 0,78 (0,57-1,06) Tiotrópio x placebo OR = 0,89 (0,78-1,02) Tiotrópio x ipratrópio

		Qualidade de vida	OR = 1,52 (0,41-5,69) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,54 (0,03-8,80) Tiotrópio x salmeterol + fluticasona OR = 1,84 (1,07-3,17) Tiotrópio x placebo OR = 1,65 (1,40-1,94) Tiotrópio x ipratrópio OR = 1,99 (1,38-2,89) Tiotrópio x salmeterol OR = 1,26 (0,96-1,67) Tiotrópio x salmeterol + fluticasona OR = 0,79 (0,62-1,00)
		Dispneia	Tiotrópio x placebo OR = 1,76 (1,44-2,14) Tiotrópio x ipratrópio OR = 2,05 (1,32-3,20) Tiotrópio x salmeterol OR = 1,08 (0,81-1,42)

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Van den Bruel <i>et al.</i> 2010 ⁶⁰	Revisão Sistemática de 9 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC (n = 16.301) estável moderada a grave I: tiotrópio C: placebo (7 ECR); salmeterol ou placebo (1); ipratrópio (1). Duração: de 6 a 48 meses	Frequência de exacerbações (número de exacerbações por paciente por ano) Frequência de hospitalizações relacionadas à DPOC	Tiotrópio x placebo DM = -0,31 (-0,46 a -0,17); I ² = 92% Tiotrópio x ipratrópio DM = -0,23 (-0,31 a -0,15) Tiotrópio x salmeterol DM = -0,16 (-0,29 a -0,03) Tiotrópio x placebo DM = -0,04 (-0,08 a -0,01); I ² = 84% Tiotrópio x ipratrópio DM = -0,06 (-0,09 a -0,03)

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Kliber <i>et al.</i> 2010 ⁵³	Revisão Sistemática de 27 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC (n = 30.495) I e C: salmeterol/ fluticasona vs placebo (6ECR); formoterol/ budesonida vs placebo (4); salmeterol/ fluticasona vs salmeterol (6); salmeterol vs placebo (5); formoterol vs placebo (4); tiotrópio vs placebo	Mortalidade total	ICS + β2LA RR = 0,80 (0,69-0,94) Tiotrópio vs placebo, ipratrópio e salmeterol/ fluticasona RR = 1,08 (0,79-1,48) Tiotrópio vs placebo RR = 0,94; IC 95% 0,80-1,11 Tiotrópio vs ipratrópio

	(7); tiotrópio vs ipratrópio (1); salmeterol/ fluticasona vs tiotrópio (1) Duração: 24 semanas a 3 anos		RR = 1,51 (0,41-5,5) Tiotrópio vs salmeterol/ fluticasona RR = 1,79 (1,06-3,02) β2LA vs placebo RR = 0,90 (0,77-1,06)
--	--	--	---

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Yohannes <i>et al.</i> 2011 ⁶¹	Revisão Sistemática de 16 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC estável moderada a grave (n = 16.301) I: tiotrópio C: placebo (11 ECR); ipratrópio (2); salmeterol (1); formoterol e tiotrópio + formoterol (1); salmeterol ou placebo (1) Duração: média de 37 semanas (variando de 12 a 208 semanas)	Qualidade de vida relacionada à saúde (medida pelo SGRQ) Dispneia (medida pelo TDI) Exacerbações Hospitalizações relacionadas às exacerbações Eventos adversos Boca seca Evento adverso grave	Tiotrópio x placebo OR = 1,61 (1,38-1,88) Tiotrópio x ipratrópio OR = 2,03 (1,34-3,07) Tiotrópio x salmeterol OR = 1,26 (0,93-1,69) Tiotrópio x placebo OR = 1,96 (1,58-2,44) Tiotrópio x ipratrópio OR = 2,10 (1,28-3,44) Tiotrópio x salmeterol OR = 1,08 (0,80-1,45) Tiotrópio x placebo OR = 0,83 (0,72-0,94) Tiotrópio x ipratrópio OR = 0,64 (0,44-0,92) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,86 (0,67-1,11) Tiotrópio x placebo OR = 0,89 (0,80-0,98) Tiotrópio x ipratrópio OR = 0,59 (0,32-1,09) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,54 (0,29-1,00) Tiotrópio x formoterol OR = 4,98 (0,58-42,96) Tiotrópio x placebo OR = 3,19 (1,79-5,70) Tiotrópio x ipratrópio OR = 3,09 (1,68-5,66) Tiotrópio x salmeterol OR = 4,60 (2,37-8,93) Tiotrópio x placebo OR = 1,06 (0,97-1,17) Tiotrópio x salmeterol OR = 0,39 (0,16-0,95)

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Wang <i>et al.</i> 2011 ⁶⁴	Revisão Sistemática de 8 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC estável moderada a grave (n = 1.868) I: tiotrópio + formoterol C: tiotrópio em monoterapia Duração: 2 a 24 semanas	Alteração média em VEF1 (0-24 horas) Alteração média em CVF (0-24 horas) Alteração clinicamente significativa em TDI Exacerbações da DPOC Eventos adversos	Tiotrópio+formoterol x Tiotrópio WMD = 105,48 (90,28-142,12) WMD = 135 (95,80-174,20) OR = 2,34 (1,58-3,46) OR = 0,93 (0,45-1,93) OR = 0,88 (0,70-1,11)

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Karner <i>et al.</i> 2011 ⁵⁴	Revisão sistemática de 3 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC (n = 1.051) I: tiotrópio + B2LA/ICS (budesonida / formoterol ou fluticasona / salmeterol) C: tiotrópio Duração: 3 meses a 1 ano	Mortalidade por todas as causas (2 ECR; n = 1.021) Admissão hospitalar por todas as causas (2 ECR; n = 961) Admissão hospitalar devido às exacerbações (2 ECR; n = 961) Exacerbações (n = 961) Resultados dos 2 ECR não agrupados devido à alta heterogeneidade Qualidade de vida (SGRQ) Melhora em VEF1 Eventos adversos graves	Tiotrópio + B2LA/ICS x tiotrópio + placebo OR = 1,88 (0,57-6,23) OR = 0,84 (0,53-1,33) OR = 0,66 (0,39-1,13) OR = 0,36 (0,22-0,60) OR = 0,89 (0,56-1,41) DM = -2,49 (-4,04 a -0,94) DM = 0,06 L (0,04-0,08) OR= 0,60 (0,29-1,25)

Estudo (País)	Tipo de estudo/ População	Desfecho	Resultado (IC 95%)
Singh <i>et al.</i> 2011 ⁵⁶	Revisão sistemática de 5 ECR com metanálise P: pacientes com DPOC I: tiotrópio 5 e 10 µg/dia via inalador Respimat C: placebo Duração: 12 semanas a 1 ano	Mortalidade geral Risco de morte cardiovascular	Tiotrópio-Respimat x placebo RR = 1,52 (1,06 – 2,16); I ² = 0% RR = 2,05 (1,06 – 3,99); I ² = 0%

IC = intervalo de confiança; ECR = ensaio clínico randomizado; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; β2LA = β2-agonistas de longa ação; P = pacientes; I = intervenção; C = comparador; RR = risco relativo; TDI = Transitional Dyspnoea Index; SRGQ = St. George's Respiratory Questionnaire; VEF1 = volume expiratório forçado; CVF = capacidade vital forçada; OR = odds ratio (razão de chance); WMD = diferença média ponderada; NNT = número necessário para tratar; IAM = infarto agudo do miocárdio; AVC = acidente vascular cerebral; ICS = corticosteroides inaláveis; DM = diferença média; I² = teste de heterogeneidade

Anexo III – Formulário de extração dos dados dos estudos de avaliação econômica

Seção A- Informações Gerais

Título do artigo:

Número do estudo:

Autores:

Periódico :

Ano de publicação:

País de correspondência do autor:

Houve interesse de conflito comercial no tema do artigo? Sim Não

Declarado Não declarado

Dados extraídos por:

Data de conclusão:

Contato com o autor: Sim Não

Situação final:

Conclusão:

Seção B – Desenho do Estudo, População e Comparadores

Desenho do Estudo:

- Análise de Custo-Efetividade
- Análise de Custo-Utilidade
- Análise de Custo-Benefício

População do Estudo:

- Adultos – (n) e faixa etária: _____
- Estádio DPOC:
- Outro - Especifique: _____

Especifique a intervenção avaliada e as estratégias usadas como comparadores

Caso base:

Estratégia 1:

Estratégia 2:
 Estratégia 3:
 Estratégia 4:
 Estratégias adicionais: _____

Quais foram os desfechos avaliados?

- Exacerbação
 - Definição de exacerbação:
- Exacerbações graves
- Exacerbações não graves
- Meses livres de exacerbação
- Exacerbação evitada
- Hospitalização (relacionada às exacerbações)
- Mortalidade
- QALY
- Anos de vida ganhos
- Aumento ≥ 4 pontos na escala St. George Respiratory Questionnaire
- Aumento em VEF1
- Eventos adversos
- Outros

Seção C – Modelo / Dados Econômicos e Pressupostos

Detalhes do Modelo:

- Tipo de modelo: Markov Árvore de decisão
- Software utilizado:
- Horizonte temporal analítico:
- Duração do ciclo:

Incertezas:

- Foi realizada análise de sensibilidade? Sim Não
- Como os parâmetros foram identificados?
 - Nenhuma explicação foi dada
 - Todos os parâmetros variaram
 - Justificativa apresentada
- Como os valores foram obtidos?
 - Nenhuma explicação foi dada
 - Revisão da literatura
 - Opinião de especialista
 - Foram usados os intervalos de confiança (dados estocásticos)
 - Outra justificativa:
- Que tipo de análise de sensibilidade foi realizada?

- Não foi feita análise de sensibilidade - Univariada (variação de parâmetros específicos) - Bivariada - Multivariada - Análise de cenário (melhor caso x pior caso) - Análise de <i>Threshold</i> - Análise probabilística/Simulação de Monte Carlo É apropriada?
Pressupostos: 1) Condições pré intervenção: • Risco de exacerbação: _____ OU Não especificado • Risco de Mortalidade: _____ OU Não especificado • Prevalência inicial: _____ OU Não especificado • Outro – inserir outros que estejam relacionados com probabilidade de ocorrer. Evento: _____ Risco: _____ 2) Características da intervenção Risco de Exacerbação com uso de: Tiotropio _____ Comparador (tipo) _____ Risco de Hospitalização com uso de: Tiotropio _____ Comparador (tipo) _____ Risco de Mortalidade com uso de: Tiotropio _____ Comparador (tipo) _____ • Medida de utilidade:

Seção D – Custos

Detalhes Econômicos: • Perspectiva do estudo (se declarada): • Tipos de custos incluídos: - Governo - Sistema de Saúde - Custos para o paciente - Custos associados à perda de tempo do paciente (perda de produtividade) - Custos associados à morte do paciente • Ano em que os custos foram considerados: • Unidade monetária utilizada: • A taxa de inflação foi especificada? Sim Não Qual foi a taxa? _____
--

- **Desconto:**

Os custos foram descontados? Sim Não
 As medidas de efetividade foram descontadas? Sim Não
 Qual foi a taxa de desconto utilizada? _____

Custos totais:

- Custos do caso base
- Custos da estratégia 1
- Custos da estratégia 2
- Custos da estratégia 3

- **O que esses custos incluem:**

- Medicamentos (intervenção e comparadores)
- Hospitalização
- Tratamento da exacerbação em atenção primária
- Consultas médicas
- Visitas à emergência
- Internação em UTI
- Medidas de suporte (terapia com oxigênio, terapia para parar de fumar, vacinação influenza, etc)
- Tto de manutenção
- Profissionais de saúde
- Exames ou testes diagnósticos
- Transporte
- Outro(s)

- **Os custos associados aos eventos adversos foram incluídos? Sim Não**

- Tipo de evento: _____
- Custo do evento: _____
- Probabilidade do evento: _____

Seção E- Fontes de Dados

DADOS	Literatura publicada-revisão sistemática/metanálise	Literatura publicada-ECR	Literatura publicada-outros (incluem publicações da OMS)	Dados não publicados-dados primários obtidos pelos autores	Opinião de especialista	Pressuposto	Outro
Epidemiológicos							
Características da Intervenção							
Medidas de Efetividade							
Custos							
Utilidade							

Seção F- Desfechos

	Caso Base	Estratégia 1	Estratégia 2	Estratégia 3	Estratégia 4
Estratégia					
Exacerbação evitada					
Unidade de medida					
Custo por exacerbação evitada					
QALYs					
Custo/QALY					
Anos de Vida (AV)					
Custo/AV					
Outro evento					
Valor					
Custo do evento					
Outro evento					
Valor					
Custo do evento					
CUSTO TOTAL					
Razão incremental de					
Comparação					
Valor					

- Detalhes de análise de sensibilidade considerada pelos autores.

Anexo IV – Checklist de avaliação da qualidade dos estudos de avaliação econômica

Item	Yes	No	Not clear	Not appropriate
Study design				
1. The research question is stated.	☐	☐	☐	
2. The economic importance of the research question is stated.	☐	☐	☐	
3. The viewpoint(s) of the analysis are clearly stated and justified.	☐	☐	☐	
4. The rationale for choosing alternative programmes or interventions compared is stated.	☐	☐	☐	
5. The alternatives being compared are clearly described.	☐	☐	☐	
6. The form of economic evaluation used is stated.	☐	☐	☐	
7. The choice of form of economic evaluation is justified in relation to the questions addressed.	☐	☐	☐	
Data collection				
8. The source(s) of effectiveness estimates used are stated.	☐	☐	☐	
9. Details of the design and results of effectiveness study are given (if based on a single study).	☐	☐	☐	☐
10. Details of the methods of synthesis or meta-analysis of estimates are given (if based on a synthesis of a number of effectiveness studies).	☐	☐	☐	☐
11. The primary outcome measure(s) for the economic evaluation are clearly stated.	☐	☐	☐	
12. Methods to value benefits are stated.	☐	☐	☐	☐
13. Details of the subjects from whom valuations were obtained were given.	☐	☐	☐	☐
14. Productivity changes (if included) are reported separately.	☐	☐	☐	☐
15. The relevance of productivity changes to the study question is discussed.	☐	☐	☐	☐
16. Quantities of resource use are reported separately from their unit costs.	☐	☐	☐	
17. Methods for the estimation of quantities and unit costs are described.	☐	☐	☐	
18. Currency and price data are recorded.	☐	☐	☐	
19. Details of currency of price adjustments for inflation or currency conversion are given.	☐	☐	☐	
20. Details of any model used are given.	☐	☐	☐	☐
21. The choice of model used and the key parameters on which it is based are justified.	☐	☐	☐	☐
Analysis and interpretation of results				
22. Time horizon of costs and benefits is stated.	☐	☐	☐	☐
23. The discount rate(s) is stated.	☐	☐	☐	☐
24. The choice of discount rate(s) is justified.	☐	☐	☐	☐
25. An explanation is given if costs and benefits are not discounted.	☐	☐	☐	☐
26. Details of statistical tests and confidence intervals are given for stochastic data.	☐	☐	☐	☐
27. The approach to sensitivity analysis is given.	☐	☐	☐	☐
28. The choice of variables for sensitivity analysis is justified.	☐	☐	☐	☐
29. The ranges over which the variables are varied are justified.	☐	☐	☐	☐
30. Relevant alternatives are compared.	☐	☐	☐	☐
31. Incremental analysis is reported.	☐	☐	☐	☐
32. Major outcomes are presented in a disaggregated as well as aggregated form.	☐	☐	☐	
33. The answer to the study question is given.	☐	☐	☐	
34. Conclusions follow from the data reported.	☐	☐	☐	
35. Conclusions are accompanied by the appropriate caveats.	☐	☐	☐	

Anexo V – Estratégias de busca por estudos de avaliação econômica

Data da busca: 19/06/2012

Total de resultados obtidos em pesquisa nas bases de dados: 986

Estudos localizados em busca manual: 7

Total de resultados: 993

Após remoção de duplicatas: 612

BASE DE DADOS: NHS EED / CRD – 15 resultados

(tiotropium) OR (spiriva) IN NHSEED

BASE DE DADOS: Medline (via Pubmed) – 95 resultados
--

((("tiotropium"[Supplementary Concept]) AND "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh])) AND ((economics OR costs and cost analysis OR health care costs! OR economic value of life OR economics, medical OR economics, pharmaceutical OR models, economic! OR markov chains OR montecarlo method OR decision support techniques! OR uncertainty OR quality of life OR quality-adjusted life years OR economics, nursing OR economics, hospital) /de)

BASE DE DADOS: Medline (via Ovid MEDLINE 1946 toPresentwith Daily Update) – 183 resultados

(Pulmonary Disease, Chronic Obstructive and tiotropium and (((Economics or Costs) and Cost Analysis) or Health Care Costs or Economic Value of Life or Economics, Medical or Economics, Pharmaceutical or Models, Economic or Markov Chains or Monte Carlo Method or Decision Support Techniques or Uncertainty or Quality of Life or Quality-Adjusted Life Years or Economics, Nursing or Economics, Hospital)).af.(185) – limit 1 to humans: 183
--

BASE DE DADOS: EMBASE – 622 resultados

('health economics'/exp OR 'economic evaluation'/exp OR 'economic aspect'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'quality of life'/exp AND [embase]/lim) AND ('tiotropium bromide'/exp AND 'chronic obstructive lung disease'/exp AND [humans]/lim AND [embase]/lim)

BASE DE DADOS: The Cochrane Library – 11 resultados
--

"tiotropium in NHS Economic Evaluation Database"
--

BASE DE DADOS: CEA REGISTRY – 8 resultados

“tiotropium”

BASE DE DADOS: Econlit 1961 a Julho de 2012 (via OVID) – 4 resultados
tiotropium.mp. [mp=headingwords, abstract, title, country as subject] (advancedsearch)

BASE DE DADOS: Scopus – 27 resultados
(TITLE-ABS-KEY(tiotropium OR spiriva) AND TITLE-ABS-KEY(("chronic obstructive" AND "pulmonary disease") OR ("chronic obstructive pulmonary disease"))) AND TITLE-ABS-KEY(economic evaluation OR "economic Health evaluation" OR "health economics" OR "economic health"))

BASE DE DADOS: Web of Science – 10 resultados
Topic=((tiotropium OR spiriva)) AND Topic=((("chronic obstructive" AND "pulmonary disease" OR "chronic obstructive pulmonary disease"))) AND Topic=((economic evaluation OR "economic Health evaluation" OR "health economics" OR "economic health"))
Timespan=All Years. Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH. Lemmatization=On

BASE DE DADOS: Scielo – 11 resultados
“tiotropio”

Estudos encontrados em busca manual:

- D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA, Kavookjian J. An Appraisal of Pharmacoeconomic Evidence of Maintenance Therapy for COPD. *Chest*. 2006;129(6):1693-1708.
- García-Contreras F, Zuñiga G, Briones B. A cost-utility analysis on the use of indacaterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Mexico. *Value in Health*.2011;14(A233-A510).
- Miravittles M, Brosa M, Velasco M, Crespo C, Gobartt E, Diaz S, González-Rojas N. An economic analysis of pharmacological treatment of COPD in Spain. *Respiratory Medicine*. 2009;103:714-721.
- Nasciben V. Resource use and costs of exacerbation management of chronic obstructive pulmonary disease patients under the private healthcare system in Brazil: role of maintenance treatment in the exacerbation prevention in severe patients. *Value in Health*. 2011;14:A1-A214.
- Brosa M, Diaz-Cerezo S, Miravittles M, Gonzalez-Rojas N, Nieves D. Analysis of the cost-effectiveness of tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles*.2010;7(1):3-12.
- Idrovo-Velandia AJ, Vega-Hernandez G, Rivas-Bocanegra RE, Zapata-Sánchez L Costo-efectividad de bromuro de tiotropio en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Neumología y Cirugía de Tórax*.2007; 66(2):75-80.

- Sanz-Martinez H, Maroto P. Cost-efficacy analysis of tiotropium versus ipratropium and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Farmacia Aten Primaria*.2004;2:72-82.

Anexo VI – Estudos excluídos da Revisão Sistemática e motivos de sua exclusão

- Atsou K, Hejblum G, Chouaid C. Effectiveness and Cost-Utility Estimates of Tiotropium Treatment and Pulmonary Rehabilitation Programs in French Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Value in Health*. 2011. 14(7):A495-A496
Motivo: Resumo de congresso.
- Chatterjee A, Shah M, D'Souza AO, Bechtel B, Crater G, Dalal AA. Observational study on the impact of initiating tiotropium alone versus tiotropium with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy on outcomes and costs in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2012;17;13:15.
Motivo: Estudo de levantamento de desfechos e custos.
- Cao Z, Zou KH, Baker CL, Su J, Paulose-Ram R, Durden E, et al. Respiratory-related medical expenditure and inpatient utilisation among COPD patients receiving long-acting bronchodilator therapy. *J Med Econ*. 2011;14(2):147-58.
Motivo: Avaliação econômica incompleta, só apresenta custos.
- Cote CG, Celli BR. New treatment strategies for COPD. Pairing the new with the tried and true. *Postgrad Med*. 2005 Mar;117(3):27-34.
Motivo: Estudo de levantamento de desfechos e custos.
- Dalal AA, Petersen H, Simoni-Wastila L, Blanchette CM. Healthcare costs associated with initial maintenance therapy with fluticasone propionate 250 µg/salmeterol 50 µg combination versus anticholinergic bronchodilators in elderly US Medicare-eligible beneficiaries with COPD. *J Med Econ*. 2009;12(4):339-47.
Motivo: Avaliação econômica incompleta, só apresenta custos.
- Dalal AA, Shah M, Lunacsek O, Hanania NA. Clinical and economic burden of depression/anxiety in chronic obstructive pulmonary disease patients within a managed care population. *COPD*. 2011;8(4):293-9.
Motivo: Não avalia tiotrópio, só avalia diferença de custo e de internações entre pacientes com DPOC associada à depressão com pacientes com DPCO sem depressão.
- Dalal AA, Roberts MH, Petersen HV, Blanchette CM, Mapel DW. Comparative cost-effectiveness of a fluticasone propionate/salmeterol combination versus anticholinergics as initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:13–22.

Motivo: Levantamento de custos e desfechos.

- Dalal AA, Shah M, D'Souza AO, Mapel DW. COPD-related healthcare utilization and costs after discharge from a hospitalization or emergency department visit on a regimen of fluticasone propionate-salmeterol combination versus other maintenance therapies. *Am J Manag Care*. 2011;17(3):e55-65.

Motivo: Avaliação econômica incompleta. Não avalia o tiotrópio isoladamente, mas num grupo de terapias para tratamento de manutenção da DPOC.

- Dalal AA, Candrilli SD, Davis KL. Outcomes and costs associated with initial maintenance therapy with fluticasone propionate-salmeterol xinafoate 250 microg/50 microg combination versus tiotropium in commercially insured patients with COPD. *Manag Care*. 2011;20(8):46-50, 53-5.

Motivo: Estudo de levantamento de desfechos e custos.

- Dalal AA, Shah M, D'Souza AO, Chaudhari S, Crater G. Clinical and economic outcomes for patients initiating fluticasone propionate/salmeterol combination therapy (250/50 mcg) versus anticholinergics in a comorbid COPD/depression population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:11-9.

Motivo: Não avalia o tiotrópio isoladamente, mas num grupo de anticolinérgicos que inclui tiotrópio, ipratrópio e ipratrópio + albuterol.

- Donner CF, Virchow JC, Lusuardi M. Pharmacoeconomics in COPD and inappropriateness of diagnostics, management and treatment. *Respiratory Medicine*. 2011;105:828-837.

Motivo: Revisão sobre custos de tratamento de DPOC em alguns países.

- Dormuth CR, Morrow RL, Carney G. Trends in Health Care Utilization in British Columbia Following Public Coverage for Tiotropium. *Value In Health*. 2011;14:600-606

Motivo: Avaliação econômica incompleta. Compara os custos antes e após a política de inclusão do tiotrópio no tto de DPOC.

- Dormuth CR, Yamaguchi J, Wilmer B, Hosick D, Stürmer T, Carney G. Comparative Health-Care Cost Advantage of Ipratropium over Tiotropium in COPD Patients. *Value In Health*. 2012;15:269-276.

Motivo: Estudo de levantamento de desfechos e custos.

- Drescher G S, Carnathan BJ, Imus S, Colice GL. Incorporating Tiotropium Into a Respiratory Therapist-Directed Bronchodilator Protocol for Managing In-Patients With COPD Exacerbations Decreases Bronchodilator Costs. *Respiratory Care*. 2008;53(12):1678-1684.

Motivo: Avaliação econômica incompleta.

- D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA, Kavookjian J. An Appraisal of Pharmacoeconomic Evidence of Maintenance Therapy for COPD. *Chest*. 2006;129(6):1693-1708.
Motivo: Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica sobre tratamentos de manutenção da DPOC. O único estudo avaliado do tiotropio é o Oostenbrink 2004.
- Friedman M, Menjoge SS, Anton SF, Kesten S. Healthcare Costs with Tiotropium Plus Usual Care versus Usual Care Alone Following 1 Year of Treatment in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disorder (COPD). *Pharmacoeconomics* 2004; 22(11): 741-749.
Motivo: Estudo de levantamento de desfechos e custos.
- Fritscher L, Chapman KR. Seretide: a pharmacoeconomic analysis. *J Med Econ*. 2008;11(3):555-70.
Motivo: Não avalia o tiotropio.
- García-Contreras F, Zuñiga G, Briones B. A cost-utility analysis on the use of indacaterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Mexico. *Value in Health*.2011;14(A233-A510).
Motivo: Resumo de congresso.
- Geitona M, Hatzikou M, Bania E. Economic evaluation of indacaterol versus tiotropium or formoterol for patients with moderate to severe COPD in Greece. *Value in Health*.2011;14(A233-A510)
Motivo: Resumo de congresso.
- Kostikas K, Bouros D. "Show me the money": a fair criticism of economic studies on inhaled bronchodilators for COPD. *BMC Pulmonary Medicine*.2010;10:48
Motivo: Estudo que relata a importância das avaliações econômicas em DPOC.
- Kotchie R, Samyshkin Y, Hertel N, Radford M, Jameson K, Humphreys S. Fully incremental cost-effectiveness analysis of available treatment options in the management of severe COPD in the UK Setting. *Value in Health*.2011;14(A233-A510)
Motivo: Resumo de congresso.
- Kozma CM, Paris AL, Plauschinat CA, Slaton T, Mackowiak JI. Comparison of resource use by COPD patients on inhaled therapies with long-acting bronchodilators: A database study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2011;11.
Motivo: Avaliação econômica incompleta, só apresenta custos.
- Kulikov A, Komarov I. Budget impact analysis of tiotropium bromide versus ipratropium bromide on the top of standard therapy in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Russian federation. *Value in Health*.2012;A1-A256.
Motivo: Resumo de congresso sobre impacto orçamentário.

- Kang-Hoe Lee KH, Phua J, Lim TK. Evaluating the pharmacoeconomic effect of adding tiotropium bromide to the management of chronic obstructive pulmonary disease patients in Singapore. *Respiratory Medicine*. 2006;100:2190–2196.
Motivo: Avaliação econômica incompleta, só apresenta custos.
- Mauskopf JA, Baker CL, Monz BU, Juniper MD. Cost effectiveness of tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of the evidence. *Journal of Medical Economics*. 2010;13(3):403–417.
Motivo: Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica.
- Minkoff NB. Analysis of the current care model of the COPD patient: a health outcomes assessment and economic evaluation. *J Manag Care Pharm*. 2005;11(6 Suppl A):S3-7.
Motivo: Estudo de revisão.
- Miravittles M, Brosa M, Velasco M, Crespo C, Gobartt E, Diaz S, González-Rojas N. An economic analysis of pharmacological treatment of COPD in Spain. *Respiratory Medicine*. 2009;103:714-721.
Motivo: Estudo de comparação dos custos reais das terapias para DPOC com os custos ideais de acordo com o guidelines GOLD 2001.
- Mittmann N, Hernandez P, Mellstrom C, Brannman L, Welte T. Cost Effectiveness of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium Bromide versus Placebo Added to Tiotropium Bromide in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Australian, Canadian and Swedish Healthcare Perspectives. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(5): 403-414
Motivo: Avalia a custo-efetividade da adição de budesonida/formoterol ao tiotrópio versus tiotrópio + placebo. Portanto, não avalia a CE de tiotrópio visto que a tecnologia está presente nos 2 braços de comparação.
- Najafzadeh M, Marra CA, Sadatsafavi M, Aaron SD, Sullivan SD, Vandemheen KL, Jones PW, Fitzgerald JM. Cost effectiveness of therapy with combinations of long acting bronchodilators and inhaled steroids for treatment of COPD. *Thorax*. 2008;63:962–967.
Motivo: Avalia a custo-efetividade da adição de salmeterol ou fluticasona/salmeterol ao tiotrópio versus tiotrópio + placebo. Portanto, não avalia a CE de tiotrópio visto que a tecnologia está presente nos 3 braços de comparação.
- Nasciben V. Resource use and costs of exacerbation management of chronic obstructive pulmonary disease patients under the private healthcare system in Brazil: role of maintenance treatment in the exacerbation prevention in severe patients. *Value in Health*. 2011;14:A1-A214.
Motivo: Resumo de congresso.

- Oba Y. Cost-effectiveness of salmeterol, fluticasone, and combination therapy for COPD. *Am J Manag Care*. 2009 Apr;15(4):226-32.
Motivo: Não avalia tiotrópio, somente salmeterol, fluticasona e a associação desses dois medicamentos.
- Oostenbrink JB, Al MJ, Rutten-van Mölken MP. Methods to analyse cost data of patients who withdraw in a clinical trial setting. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(15):1103-12.
Motivo: Avalia como os métodos de lidar com a perda de pacientes influenciam os resultados.
- Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MP. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2004 Sep;98(9):883-91.
Motivo: Avaliação econômica incompleta, só apresenta custos.
- Oostenbrink JB, Al MJ, Oppe M, Rutten-van Mölken MP. Expected value of perfect information: an empirical example of reducing decision uncertainty by conducting additional research. *Value in Health*. 2008 Dec;11(7):1070-80.
Motivo: Calcula o "expected value of (partial) perfect information (EV(P)PI)" a partir dos estudos de Oostenbrink 2005 e Rutten-van Molken 2007.
- Ramsey SD, Sullivan SD. The burden of illness and economic evaluation for COPD. *Eur Respir J Suppl*. 2003 Jun;41:29s-35s.
Motivo: Aborda os aspectos metodológicos para conduzir estudos de boa qualidade de avaliação econômica em DPOC.
- Reyes-lopez A, Lemus-carmona EA, Orozco E. Cost-effectiveness of indacaterol on patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at the public mexican health care system. *Value in Health*. 2012(15):A1-1256.
Motivo: Resumo de congresso.
- Reynoso FN. Efecto de las combinaciones salbutamol-ipratropio y salbutamol-tiotropio inhalados y teofilina vía oral en pacientes con EPOC. Análisis de costo/efectividad. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2006;19(2):122-126.
Motivo: Avaliação econômica incompleta, análise de custos e desfechos.
- Melissa H Roberts MH, Dalal AA. Clinical and economic outcomes in an observational study of COPD maintenance therapies: multivariable regression versus propensity score matching. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012; 7: 221–233.
Motivo: Estudo de levantamento de desfechos e custos.
- Rosell A, Miravittles M. DAFNE multicenter study in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs of Today*. 2000;36(Supplement E): 13-19.
Motivo: Estudo de custo-efetividade sobre o uso de antibióticos na DPOC.

- Rutten-van Mölken MP, Oostenbrink JB, Tashkin DP, Burkhart D, Monz BU. Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? *Chest*. 2006 Oct;130(4):1117-28.
Motivo: Analisa modelos utilizados em estudos de avaliação econômica sobre DPOC.
- Rutten-van Mölken MP, Goossens LM. Cost effectiveness of pharmacological maintenance treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence and methodological issues. *Pharmacoeconomics*. 2012 ;30(4):271-302.
Motivo: Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica.
- Schramm W, Haake D, Brandt A. [Economic value of tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease].[Article in German]. *Praxis* (Bern 1994). 2005 Nov 16;94(46):1803-10.
Motivo: Artigo em alemão sobre a custo-efetividade do tiotrópio no sistema público de saúde da Suíça.
- Sicras-Mainar A, Velasco-Velasco S, Llopart-López JR, Navarro-Artieda R, de Haro-Martí L. [Calculation of morbidity, use of resources and costs of patients treated with tiotropium bromide for COPD in a Spanish population].[Article in Spanish]. *Aten Primaria*. 2007 Oct;39(10):547-55.
Motivo: estudo de levantamento de desfechos e custos.
- Simoni-Wastila L, Yang HW, Blanchette CM, Zhao L, Qian J, Dalal AA. Hospital and emergency department utilization associated with treatment for chronic obstructive pulmonary disease in a managed-care Medicare population. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2729-35.
Motivo: Avaliação econômica incompleta, só apresenta custos e o tiotrópio é avaliado dentro do grupo "anticolinérgicos".
- Simoni-Wastila L, Blanchette CM, Qian J, Yang HW, Zhao L, Zuckerman IH, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease in Medicare beneficiaries residing in long-term care facilities. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009 Oct;7(5):262-70.
Motivo: Impacto orçamentário.
- Spence MM, Hui R, Chan J. Cost reduction strategies used by elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease to cope with a generic-only pharmacy benefit. *J Manag Care Pharm*. 2006 Jun;12(5):377-82.
Motivo: Estudo sobre as estratégias usadas pelos idosos para reduzir seus custos com medicamentos para DPOC.
- Starkie HJ, Briggs AH, Chambers MG. Pharmacoeconomics in COPD: lessons for the future. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(1):71-88.

Motivo: Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica sobre tratamentos de manutenção da DPOC. O único estudo avaliado do tiotrópio é o Oostenbrink 2004.

- Sun SX, Marynchenko M, Banerjee R, Cheng D, Mocarski M, Yin D, et al. Cost-effectiveness analysis of roflumilast/tiotropium therapy versus tiotropium monotherapy for treating severe-to-very severe COPD. *J Med Econ*. 2011;14(6):805-15.

Motivo: Avalia o roflumilaste + tiotrópio versus monoterapia com tiotrópio. Portanto, não avalia a CE de tiotrópio visto que a tecnologia está presente nos 2 braços de comparação.

- Suzuki C, Silva NL. Economic evaluation of indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) from the public payer perspective in Brazil. *Value in Health*. 2011;14:A233-A510.

Motivo: Resumo de congresso.

- Tolubaiev V, Zaliska O. The cost analysis of bronchodilator prescriptions for treatment of stable COPD in Ukraine. *Value in Health*. 2010;13(7):A320.

Motivo: Resumo de congresso que avalia a quantidade de prescrições de cada medicamento pra DPOC e seus custos na Ucrânia.

- Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, Duh MS. Treatment of COPD: Relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respiratory Medicine*. 2011;105:435-441.

Motivo: Relaciona a adesão aos tratamentos de DPOC com a frequência de dose diária.

- Vergnenègre A, Chouaïd C. Aspects médico-économiques de la pneumologie. *Rev Mal Respir*. 2005;22:5S185-5S198.

Motivo: Aspectos econômicos das doenças respiratórias em geral.

- Yu AP, Sun SX, Marynchenko M, Banerjee R, Mocarski M, Yin D, Wu EQ. Cost-effectiveness analysis of roflumilast/tiotropium combination therapy versus tiotropium monotherapy in patients with severe to very severe COPD. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2011;17(7):556.

Motivo: Resumo de congresso do estudo Sun 2011.

- Zaniolo O, Iannazzo S, Carsi M. A cost-utility analysis for tiotropium bromide in the long term treatment of specific subgroups of Italian COPD patients. *Value in Health*. 2010;13(7):A323.

Motivo: Resumo de congresso.

- Zimovetz EA, Wilson K, Samuel M, Beard SM. A review of cost-effectiveness of varenicline and comparison of cost-effectiveness of treatments for major smoking-related morbidities. *J Eval Clin Pract*. 2011 Apr;17(2):288-97.

Motivo: Estudo de custo-efetividade da vareniclina. Compara seus resultados com os de outros estudos de custo-efetividade de terapias para doenças relacionadas ao tabagismo, incluindo os estudos do tiotrópio Oba 2007 e Rutten-van Molken 2007 (incluídos na análise).