

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**Avaliação econômica do uso de fentanil e sufentanil para analgesia  
pós-operatória em cirurgias oncológicas entre adultos no Sistema  
Único de Saúde**

**Rafael Freitas dos Santos**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientadora:

Profa. Dra. Flávia Mori Sarti

São Paulo

2014

## SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas .....	1
Lista de Figuras e Tabelas .....	2
RESUMO.....	3
1. INTRODUÇÃO .....	4
2. OBJETIVO.....	8
3. MATERIAIS E MÉTODOS .....	9
3.1. Estratégias de pesquisa .....	9
3.2. Critérios de inclusão .....	11
3.3. Critérios de exclusão .....	12
3.4. Coleta e análise dos dados .....	12
3.5. Avaliação econômica .....	12
3.6. Análise de sensibilidade .....	13
4. RESULTADOS.....	15
4.1. Revisão da literatura .....	15
4.2. Avaliação econômica .....	24
4.3. Análise de sensibilidade .....	27
5. DISCUSSÃO .....	30
6. CONCLUSÕES .....	34
7. BIBLIOGRAFIA.....	35
8. AGRADECIMENTOS .....	38

### Lista de Abreviaturas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
VAS	<i>Visual Analogic Scale</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
ICER	Razão Incremental de Custo-Efetividade ( <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
EA	Evento Adverso
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
PMVG	Preço Máximo De Venda Ao Governo

### Lista de Figuras e Tabelas

Figura 1. Representação da molécula de fentanil.....	4
Figura 2. Representação da molécula de sufentanil.....	5
Tabela 1. Pergunta estruturada para condução da busca em literatura científica..	10
Tabela 2. Estratégia de busca nas bases de dados. ....	11
Tabela 3. Resumo das exclusões feitas na pesquisa bibliográfica. ....	15
Figura 3. Porcentagem de artigos excluídos segundo motivo de exclusão (n=212). .....	16
Tabela 4. Artigos selecionados para revisão de literatura. ....	17
Tabela 5. Artigos com texto completo analisados e excluídos da revisão.....	19
Tabela 6. Resumo dos principais aspectos dos estudos incluídos na análise.....	20
Figura 4: Árvore de decisão gerada a partir dos dados elencados.....	25
Tabela 7. Premissas utilizadas na avaliação econômica.....	25
Tabela 8. Análise de microcusteio para tratamento de náusea e vômito de nível moderado a grave.....	27
Figura 5: Resultados da análise de sensibilidade univariada representados em um diagrama de tornado. ....	28
Tabela 9. Intervalo de variação dos parâmetros e ICER resultante.....	29
Figura 6. Plano de custo-efetividade. ....	31

## RESUMO

SANTOS, RF. **Avaliação econômica do uso de fentanil e sufentanil para analgesia pós-operatória em cirurgias oncológicas entre adultos no Sistema Único de Saúde**. 33p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Palavras-chave: avaliação econômica, Sistema Único de Saúde, analgesia pós-operatória.

**INTRODUÇÃO:** O gerenciamento da dor pós-operatória é um fator crucial para diminuir a morbidade e aumentar a qualidade de vida dos pacientes. Embora a morfina seja um dos opioides mais estudados e comumente utilizados, há evidências de que o sufentanil e o fentanil apresentam maiores vantagens no uso como anestésico, tendo em vista que apresentam efetividade na manutenção da anestesia e controle da dor pós-operatória. O estudo em economia da saúde é necessário para estabelecimento de técnicas mais custo-efetivas, de forma a beneficiar maior número de pacientes a partir do mesmo montante de recursos. **OBJETIVO:** O presente trabalho tem como objetivo realizar uma avaliação econômica do uso de fentanil e sufentanil para analgesia pós-operatória em cirurgias oncológicas. A avaliação foi feita na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), a fim de colaborar no processo de discussão das políticas públicas de saúde e promover incremento na qualidade da alocação dos recursos públicos destinados à saúde. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada uma análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS com dados secundários obtidos por meio de revisão de literatura. Foi desenvolvida uma árvore de decisão com horizonte temporal de 48h e ciclos de 24h que considerou a ocorrência ou não de náuseas e vômitos de moderado a grave. Uma análise de sensibilidade univariada foi feita para verificar a robustez do modelo. **RESULTADOS:** O uso de sufentanil (custo = R\$76,56 / desfecho = 1,6 pontos no VAS) é dominante em relação ao uso de fentanil (custo = R\$79,65 / desfecho = 2,6 pontos no VAS). O modelo mostrou-se robusto à maioria dos parâmetros na análise de sensibilidade. **CONCLUSÃO:** A busca na literatura revelou escassez de estudos de comparação direta entre fentanil e sufentanil para analgesia pós-operatória. Há necessidade de estudos observacionais em amostra da população brasileira para validação das premissas adotadas e melhoria da robustez do modelo de avaliação econômica comparativa dos dois analgésicos.

## 1. INTRODUÇÃO

O gerenciamento da dor pós-operatória é um fator crucial para diminuir a morbidade e aumentar a qualidade de vida dos pacientes<sup>1</sup>. Analgésicos opioides são amplamente utilizados para esse fim, tanto como terapia única, quanto associados a outros medicamentos para aumento da ação analgésica<sup>2</sup>.

Nos anos 1950, a morfina era o narcótico mais utilizado para analgesia, porém, devido aos efeitos adversos que apresentava, foram feitas várias pesquisas sobre opioides com maior potência. Acreditava-se que maior potência e maior especificidade do analgésico resultariam em melhor segurança do medicamento<sup>3</sup>.

Estruturalmente, os narcóticos são moléculas complexas, que normalmente existem como dois estereoisômeros, sendo que apenas um dos isômeros apresenta ação analgésica devido à estrutura do receptor opióide. Adicionalmente, a lipossolubilidade da molécula é outro fator importante, pois deve atravessar a barreira hematoencefálica. Como anéis aromáticos aumentam a lipossolubilidade, grupos fenil foram adicionados aos narcóticos existentes para avaliação do efeito. A continuidade das pesquisas para otimizar a configuração molecular dos opioides resultou no fentanil (Figura 1)<sup>3</sup>.

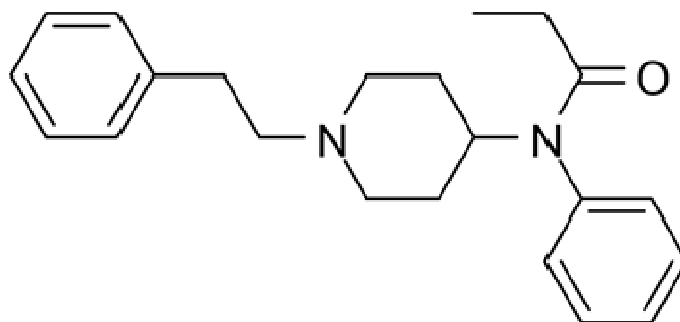


Figura 1. Representação da molécula de fentanil.

Fonte: PubChem Compound

O fentanil apresenta potência até trezentas vezes superior à morfina, além de possuir uma faixa terapêutica maior. Comparado à morfina, o fentanil possui um perfil de segurança maior<sup>3</sup>.

A posterior adição de um grupo ester deu origem ao carfentanil, que foi aprimorado subsequentemente até a obtenção do sufentanil (Figura 2). O sufentanil é um opioide sintético com potência até dez vezes superior ao fentanil, com faixa terapêutica ainda mais ampla em relação à morfina.

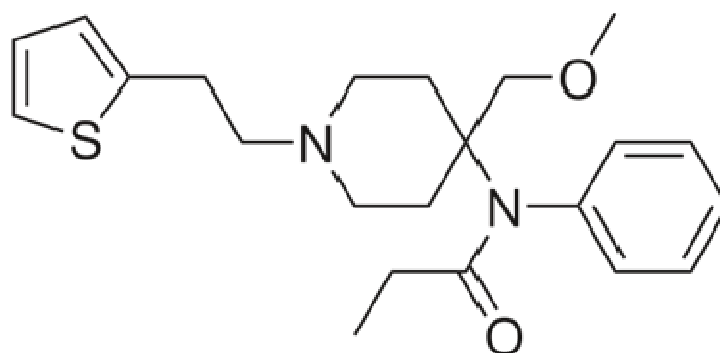


Figura 2. Representação da molécula de sufentanil.

Fonte: PubChem Compound

O grau de lipossolubilidade do sufentanil é mais de 1.100 vezes superior ao da morfina. Um conceito importante na busca por melhores opioides era baseado em maior especificidade para receptor opioide, incluindo maior lipossolubilidade, que resultaria em maior potência. Os dados sugerem que ganhos em potência do sufentanil foi atingido com ganhos em segurança, sem aumento da toxicidade<sup>3</sup>.

Atualmente, embora a morfina seja um dos opioides mais estudados e comumente utilizados, há evidências de que o sufentanil e o fentanil apresentam maiores vantagens no uso como anestésico, tendo em vista que apresentam efetividade na manutenção da anestesia e controle da dor pós operatória, assim como devido às suas características de opioides lipossolúveis, que resultam em redução dos efeitos colaterais em comparação à morfina<sup>4</sup>.

Como qualquer setor de atividade econômica, o campo da saúde apresenta recursos limitados para emprego em finalidades múltiplas. O ambiente atual de gerenciamento em saúde é significativamente sensível aos custos das ações empreendidas, sendo assim, o estudo em economia da saúde é necessário para estabelecimento de técnicas mais custo-efetivas, de forma a beneficiar maior número de pacientes a partir do mesmo montante de recursos<sup>5</sup>.

Resultados de um estudo retrospectivo com 350 pacientes que foram submetidos a cirurgias importantes em diversas áreas do corpo estimou que 20% dos gastos com gerenciamento de dor pós operatória são dedicados aos medicamentos utilizados<sup>6</sup>.

Os gastos dos sistemas de saúde de diversos países com cirurgias oncológicas têm aumentado ao longo das últimas décadas, tanto devido ao desenvolvimento de novas técnicas terapêuticas, quanto em decorrência do aumento da prevalência de câncer em diferentes populações devido ao envelhecimento populacional. Nos Estados Unidos da América, um estudo transversal que analisou dados de cuidados hospitalares em uma amostra de 123.662 casos demonstrou que o gasto médio com cirurgias de grande porte entre pacientes com cânceres de cabeça e pescoço foi de 14.653 dólares entre 2001 e 2008<sup>7</sup>, valor equivalente a aproximadamente 34.757 reais.

A partir de dados do Sistema Único de Saúde, estimou-se que, no ano de 2002, cerca de 23.700 pacientes diagnosticados com câncer no estado de São Paulo deveriam ser submetidos a cirurgia no ano, representando significativo impacto orçamentário no sistema de saúde público<sup>8</sup>.

As avaliações econômicas em saúde, que incluem estudos de custos e impactos orçamentários associados a desfechos de ações em saúde, representam um instrumento de análise de decisão baseado em um conjunto de métodos utilizados na avaliação de tecnologias em saúde. É uma ferramenta utilizada pelas agências e órgãos governamentais responsáveis pela avaliação e decisão de incorporação de inovações tecnológicas em saúde em vários países. As avaliações econômicas têm sido frequentemente empregadas na pesquisa em saúde, tendo em vista a significativa elevação dos gastos em saúde nas últimas



décadas, a necessidade de decisão sobre alocação dos recursos e a consequente demanda da indústria farmacêutica em demonstrar benefícios de novas tecnologias desenvolvidas para uso no setor privado e no setor público em um sistema de saúde<sup>9</sup>.

As avaliações de tecnologias em saúde são processos de decisão multicritérios, que não devem ser limitadas aos estudos farmacoeconômicos. Entretanto, devido à utilização de modelos que incluem vários aspectos clínicos e econômicos relevantes para uma decisão, são fontes de informação úteis no processo de tomada de decisão relativa à incorporação e gestão de tecnologias em saúde. Tais análises contribuem à seleção das melhores tecnologias pelos menores custos, além de fornecer elementos ao aprimoramento das políticas de saúde, aumentando a qualidade do cuidado ao paciente<sup>9</sup>.

## **2. OBJETIVO**

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma avaliação econômica do uso de fentanil e sufentanil para analgesia pós-operatória em cirurgias oncológicas. A avaliação foi feita na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), a fim de colaborar no processo de discussão das políticas públicas de saúde e promover incremento na qualidade da alocação dos recursos públicos destinados à saúde.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada pesquisa de literatura nas bases de dados Pubmed e LILACS para avaliar dados clínicos disponíveis na literatura científica quanto à eficácia e à segurança dos opioides sufentanil e fentanil no uso em fase pós operatória relativa ao tratamento de câncer. O levantamento bibliográfico foi baseado em uma pergunta estruturada, que definiu a população de interesse, a intervenção, o comparador e o desfecho a serem avaliados, conforme diretrizes metodológicas da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)<sup>9</sup>.

A partir dos dados de eficácia elencados na literatura acadêmica, elaborou-se um modelo de análise econômica que incluiu custos diretos cobertos pelo SUS, de forma a prover informações para construção de um estudo comparativo de custos e eficácia associados a cada estratégia de tratamento no sistema de saúde público.

Por fim, foi realizada uma análise de sensibilidade univariada para testar a robustez do modelo e verificar as premissas que poderiam influenciar de maneira significativa o resultado inicialmente obtido.

#### 3.1. Estratégias de pesquisa

A fim de localizar dados clínicos relevantes para construção de um modelo de avaliação econômica, foi realizada uma busca na literatura científica utilizando-se a técnica PICO para identificação das melhores evidências científicas para comparação econômica dos medicamentos em questão.

PICO representa um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e “*Outcome*” (desfecho), que constituem os quatro elementos fundamentais na medicina baseada em evidência para busca de informações relevantes dentro de um determinado contexto de saúde.

A estruturação adequada da pergunta de pesquisa possibilita a definição das informações necessárias ao modelo, maximiza a recuperação de dados, delimita o escopo da pesquisa e evita a realização de buscas desnecessárias<sup>10</sup>.

A seguinte pergunta foi estabelecida para atender os objetivos do presente estudo:

- O uso de sufentanil para analgesia pós operatória em pacientes adultos que foram submetidos a cirurgias oncológicas é eficaz e seguro em comparação ao uso de fentanil no mesmo cenário clínico?

A estruturação da pergunta a partir dos princípios da técnica PICO resultou na seguinte busca (Tabela 1).

Tabela 1. Pergunta estruturada para condução da busca em literatura científica.

<b>População</b>	Pacientes adultos submetidos a cirurgias oncológicas
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Sufentanil
<b>Comparação</b>	Fentanil
<b>Desfechos</b>	Eficácia da analgesia pós operatória (Medida pela escala análogica de dor, VAS) Segurança (Incidência de eventos adversos)

Foi conduzida uma busca bibliográfica nas bases de dados Pubmed/MEDLINE e LILACS (via BVS) com base na pergunta previamente descrita e estruturada para seleção de estudos que tivessem avaliado a eficácia e a segurança de sufentanil e fentanil no uso em analgesia pós operatória.

A estratégia de busca na base de dados Pubmed utilizou os termos “oncologic surgery”, “oncologic surgeries”, “cancer surgery”, “cancer surgeries” “neoplasm surgery”, “neoplasma surgeries”, “sufentanil”, “fentanil” e “analgesy” em três buscas distintas. A busca na base de dados LILACS, via BVS, baseou-se no uso dos termos “câncer”, “oncológica”, “fentanil” e “sufentanil” combinados em quatro buscas distintas (Tabela 2).

Tabela 2. Estratégia de busca nas bases de dados.

Base de Dados	Termo da Busca
Pubmed	(((((("oncologic surgery") OR "oncologic surgeries") OR "cancer surgeries") OR "cancer surgery") OR "neoplasm* surgery") OR "neoplasm* surgeries")) AND sufentanil) AND analgesia
Pubmed	(((((("oncologic surgery") OR "oncologic surgeries") OR "cancer surgeries") OR "cancer surgery") OR "neoplasm* surgery") OR "neoplasm* surgeries")) AND sufentanil
Pubmed	(((((("oncologic surgery") OR "oncologic surgeries") OR "cancer surgeries") OR "cancer surgery") OR "neoplasm* surgery") OR "neoplasm* surgeries")) AND fentanyl)) AND analgesia
LILACS	sufentanil [Palavras] and cancer [Palavras]
LILACS	sufentanil [Palavras] and oncologica [Palavras]
LILACS	fentanil [Palavras] and oncologica [Palavras]
LILACS	fentanil [Palavras] and cancer [Palavras]

Os resumos dos estudos localizados como resultados das buscas foram avaliados. A partir da seleção dos estudos considerados relevantes ou potencialmente relevantes pela leitura dos resumos, buscou-se obter o texto completo dos estudos que pareciam satisfazer os critérios de inclusão e exclusão estipulados.

Os textos completos dos artigos disponíveis foram analisados. Estudos potencialmente relevantes que não atenderam os critérios de inclusão e exclusão ou não abordaram o tema determinado para essa análise foram excluídos.

### 3.2. Critérios de inclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão para identificação dos artigos relevantes ao objetivo da análise:

- Estudos realizados em adultos;
- Texto completo do artigo disponível;
- Avaliação do desfecho de dor pós-operatória por VAS;

- Utilização de sufentanil ou fentanil como terapia principal ou parte da terapia principal para analgesia pós-operatória.

### 3.3. Critérios de exclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão para seleção dos artigos que continham dados pertinentes ao objetivo da análise:

- Estudos pré-clínicos em animais;
- Relato de caso ou série de casos;
- Estudos com vias de administração de fentanil ou sufentanil alternativas (nasal / transdérmica).

### 3.4. Coleta e análise dos dados

Os dados de eficácia e segurança de sufentanil e fentanil no tratamento da dor pós-operatória foram extraídos individualmente de cada estudo incluído na análise. As informações de utilização de recursos também foram capturadas nos artigos analisados, caso tivessem disponíveis.

Adicionalmente, foram coletadas as principais características de cada estudo para avaliação dos métodos de pesquisa, que podem influenciar nos desfechos dos estudos, considerando que diferentes métodos introduzem vieses distintos aos resultados da pesquisa.

Os dados extraídos dos artigos foram resumidamente apresentados nos resultados presente trabalho e analisados para determinação do modelo de avaliação econômica.

### 3.5. Avaliação econômica

A avaliação econômica foi realizada com um horizonte temporal de 48 horas após cirurgia e tempo de ciclo de 24 horas para refletir a prática de mensuração da intensidade da dor da maioria dos estudos<sup>11,13</sup>. Foi construída uma árvore de decisão, considerando a ocorrência ou ausência de náuseas e vômitos de

moderados a graves, principais eventos adversos observados nos estudos selecionados<sup>11,13,19</sup>.

Os dados de eficácia e incidência de efeitos adversos foram retirados da comparação direta entre fentanil e sufentanil de Lin *et al.* 2006<sup>13</sup>. Foi utilizada a média entre apresentações disponíveis da medicação no preço máximo de venda ao governo (PMVG) com taxa de 18% de Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação (ICMS) para estimativa do custo.

Foi realizado um estudo de microcusteio para definição dos custos associados aos eventos adversos, tendo em vista que não foram identificados na literatura estudos dos custos de tratamento de náuseas e vômitos de nível moderado a grave no Brasil.

A avaliação econômica foi conduzida na perspectiva do SUS, sendo assim, somente custos médicos diretos foram considerados. Custos com cirurgia, período pré operatório, sala cirúrgica e outros procedimentos pós operatórios foram considerados iguais e independentes da medicação utilizada para analgesia, assim não foram considerados no modelo.

Em seguida, obteve-se o custo esperado a partir da soma do custo do tratamento aos custos dos eventos adversos, sendo extraídos da literatura desfechos esperados para cada braço da árvore de decisão.

Utilizando-se as probabilidades de ocorrência de cada estado de saúde, foram estimados os custos e os desfechos esperados para cada estratégia de tratamento (sufentanil e fentanil) no programa TreeAge Pro 2014. Em cada nó, há multiplicação das probabilidades de ocorrência de cada situação pelos respectivos custos e desfechos esperados, em seguida, o programa apresenta a soma dos resultados de cada caminho, indicando custos e desfechos esperados ao final do tratamento em avaliação (sufentanil e fentanil).

### **3.6. Análise de sensibilidade**

Uma análise de sensibilidade univariada foi conduzida para avaliar a robustez do modelo econômico construído. Utilizou-se o programa TreeAge Pro

2014 para estimar variações em cada um dos parâmetros do modelo e verificar as alterações causadas na Razão Incremental de Custo-Efetividade (ICER).

A pontuação de intensidade de dor pelo uso de sufentanil ou fentanil, assim como doses totais de cada medicamento, foram variadas de acordo com desvios padrão reportados no estudo de Lin *et al.*<sup>13</sup>. No caso dos demais parâmetros, foi estipulada uma variação de  $\pm 20\%$  em relação ao valor inicial, conforme aplicável.

Os resultados obtidos foram plotados em um diagrama de tornado, sendo incluído na primeira posição o parâmetro que resultou em maior alteração na ICER e, em seguida, os demais parâmetros em ordem decrescente de impacto na ICER, finalizando o diagrama com o parâmetro que causou menor alteração na ICER.



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Revisão da literatura

Utilizando-se a estratégia de busca baseada na pergunta estruturada foram localizados 212 estudos nas bases de dados Pubmed e LILACS (via BVS). Na fase de seleção, os resumos dos estudos foram lidos e avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade.

Foram selecionados 13 artigos que atendiam aos objetivos da análise, selecionadas a partir dos critérios de inclusão e exclusão. Os motivos de exclusão das demais citações são apresentados na Tabela 3, segundo base de dados.

Tabela 3. Resumo das exclusões na pesquisa bibliográfica.

Base de dados	Nº de artigos localizados	Motivo para exclusão						Nº de artigos selecionados
		1	2	3	4	5	6	
Pubmed	194	50	20	37	3	3	68	13
LILACS	18	3	1	6	0	2	6	0
<b>Total</b>	<b>212</b>	<b>53</b>	<b>21</b>	<b>43</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>74</b>	<b>13</b>

1. Avaliação dos desfechos não se enquadra

2. Duplicados

3. Relato de caso ou série de casos

4. Estudos pré clínicos em animais

5. Estudos com vias de administração de fentanil ou sufentanil alternativas (nasal / transdérmica)

6. Sufentanil ou fentanil não utilizado como terapia principal

Diversos artigos analisavam somente efeitos fisiológicos dos dois opioides, como decréscimo níveis de prolactina e pressão arterial. Sendo desfechos secundários com baixa evidência de associação direta à analgesia pós operatória, os artigos foram excluídos.

Adicionalmente, muitos artigos localizados apresentavam uso de fentanil ou sufentanil como medicação de fundo, combinados com outros medicamentos. Tais artigos apresentavam como enfoque principal análise da eficácia e segurança dos medicamentos principais na terapia adotada, sendo assim, foram excluídos da

revisão bibliográfica do presente trabalho. A Figura 3 representa um gráfico com percentual de artigos excluídos, segundo motivo da exclusão.

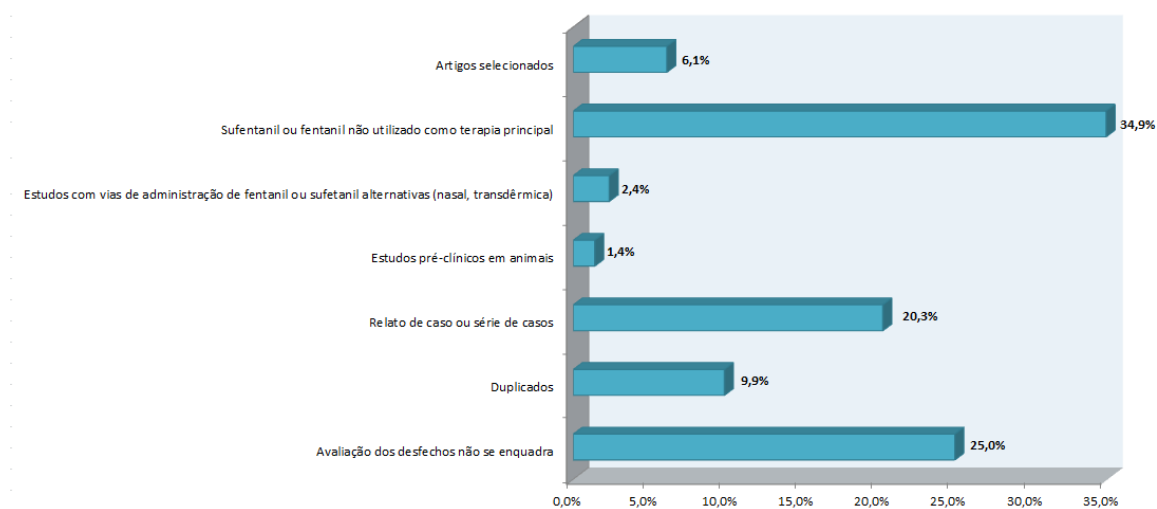


Figura 3. Porcentagem de artigos excluídos, segundo motivo de exclusão (n=212).

Após seleção dos 13 artigos relacionados ao tema do estudo a partir da leitura dos resumos, foi feita tentativa de obtenção do texto completo para análise. Cinco artigos não estavam disponíveis, sendo excluídos da revisão. A Tabela 4 apresenta os artigos selecionados, ressaltando a disponibilidade dos mesmos.

Tabela 4. Artigos selecionados para revisão de literatura.

<b>Título do Artigo</b>	<b>Autores</b>	<b>Disponibilidade</b>
Epidural ropivacaine and sufentanil and the perioperative stress response after a radical retropubic prostatectomy. <sup>11</sup>	Hong JY, Yang SC, Yi J, Kil HK.	Texto completo disponível
Transrectal-HIFU as primary minimally-invasive option for localized prostate cancer. Is spinal anaesthesia cost-effective? A single centre experience in over 100 patients. <sup>12</sup>	Grosso P, D'Urso L, Collura D, Citro R, Grassano MT, Macchiarulo R, Rivalta L, Valz C, Muto G, Guglielmotti E.	Texto completo indisponível
Patient-controlled intravenous analgesia with sufentanil and fentanyl after thoracotomy: a comparative study. <sup>13</sup>	Lin CS, Lu G, Ruan LY, Gu MN.	Texto completo disponível
Recovery after remifentanil and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. <sup>14</sup>	Soltész S, Biedler A, Silomon M, Schöpflin I, Molter GP.	Texto completo disponível
Anesthesia for craniotomy: a double-blind comparison of alfentanil, fentanyl, and sufentanil. <sup>15</sup>	From RP, Warner DS, Todd MM, Sokoll MD.	Texto completo disponível
The ON-Q pain management system in elective gynecology oncologic surgery: Management of postoperative surgical site pain compared to intravenous patient-controlled analgesia. <sup>16</sup>	Chung D, Lee YJ, Jo MH, Park HJ, Lim GW, Cho H, Nam EJ, Kim SW, Kim JH, Kim YT, Kim S.	Texto completo disponível
Epidural vs. intravenous fentanyl during colorectal surgery using a double-blind, double-dummy design. <sup>17</sup>	Sadurní M, Beltrán de Heredia S, Dürsteler C, Pérez-Ramos A, Langohr K, Escolano F, Puig MM.	Texto completo indisponível
A comparative study among three techniques of general anesthesia for ultrasound-guided transrectal prostate biopsy. <sup>18</sup>	Barbosa RA, da Silva CD, Torniziello MY, Cerri LM, Carmona MJ, Malbouisson LM.	Texto completo disponível
Pain levels within 24 hours after UFE: a comparison of morphine and fentanyl patient-controlled analgesia. <sup>19</sup>	Kim HS, Czuczman GJ, Nicholson WK, Pham LD, Richman JM.	Texto completo disponível
Patient satisfaction with awake craniotomy for tumor surgery: a comparison of remifentanil and fentanyl in conjunction with propofol. <sup>20</sup>	Manninen PH, Balki M, Lukitto K, Bernstein M.	Texto completo disponível

(continua)

(continuação)

<b>Título do Artigo</b>	<b>Autores</b>	<b>Disponibilidade</b>
Postoperative epidural fentanyl administration in patients for hysterectomy with para-aortic lymph node resection. <sup>21</sup>	Sugimoto M, Miyazaki M, Takemoto K, Ohsumi H, Tamura H, Takeda K.	Texto completo indisponível
Comparison between fentanyl and a fentanyl-bupivacaine combination using epidural PCA for postoperative analgesia after thoracotomy. <sup>22</sup>	Aguilar JL, Montes A, Samper D, Roca G, Preciado MJ.	Texto completo indisponível
Postoperative epidural fentanyl infusion--is the addition of 0.1% bupivacaine of benefit? <sup>23</sup>	Paech MJ, Westmore MD.	Texto completo indisponível

Os textos completos de oito artigos foram examinados, de forma a verificar a elegibilidade para inserção na análise para avaliação econômica. Quatro artigos foram excluídos após análise do texto completo (Tabela 5).

Tabela 5. Artigos com texto completo analisados e excluídos da revisão.

Artigo	Motivo da exclusão
<p>Autores (ano): <i>Soltész S et al. (2001)</i></p> <p>Recovery after remifentanil and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery.<sup>14</sup></p> <p>País: <i>Alemanha</i></p>	<p>Desfecho de intensidade da dor mensurado com sistema simplificado de pontuação (sem adoção de VAS).</p>
<p>Autores (ano): <i>From RP et al. (1990)</i></p> <p>Anesthesia for craniotomy: a double-blind comparison of alfentanil, fentanyl, and sufentanil.<sup>15</sup></p> <p>País: <i>EUA</i></p>	<p>Desfecho de intensidade da dor não mensurado no período pós-operatório</p>
<p>Autores (ano): <i>Barbosa RA et al. (2010)</i></p> <p>A comparative study among three techniques of general anesthesia for ultrasound-guided transrectal prostate biopsy.<sup>18</sup></p> <p>País: <i>Brasil</i></p>	<p>Intensidade da dor mensurada no período pós-operatório, mas apenas medicação de resgate utilizada para alívio da dor (sem analgesia contínua).</p>
<p>Autores (ano): <i>Manninen PH et al. (2006)</i></p> <p>Patient satisfaction with awake craniotomy for tumor surgery: a comparison of remifentanil and fentanyl in conjunction with propofol.<sup>20</sup></p> <p>País: <i>Canadá</i></p>	<p>Desfecho referente à intensidade da dor analisado somente nos períodos de cirurgia e recuperação da anestesia.</p>

Os quatro artigos restantes foram analisados a partir do enfoque no desenho do estudo, desfechos apresentados e resultados associados a cada desfecho (Tabela 6).

Tabela 6. Resumo dos principais aspectos dos estudos incluídos na análise.

Estudo	Desenho	Desfechos de interesse	Resultados
<p>Autores (ano): <i>Hong JY et al. (2011)</i></p> <p>Epidural ropivacaine and sufentanil and the perioperative stress response after a radical retropubic prostatectomy.<sup>11</sup></p> <p>País: <i>Coreia</i></p>	<p>Tipo: randomizado / duplo cego</p> <p>Pacientes: 60 pacientes idade &gt; 65 anos</p> <p>Intervenção: Três braços (1:1:1) com anestesia geral 5ml/h associada a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solução salina (grupo C),</li> <li>• Solução de ropivocaina 0,3% (grupo R)</li> <li>• Solução de ropivocaina 0,3% combinado com sufentanil 1µg/ml (grupo RS)</li> </ul> <p>Analgesia nos três grupos: epidural controlada pelo paciente 2ml/h de solução de ropivacaina 0,15% combinado com sufentanil 1µg/ml e um bolus de 2ml em caso de analgesia inadequada com bloqueio de 15 min.</p>	<p>Intensidade da dor medida com VAS em 1, 3, 6, 12, 24, 36 e 48h após a cirurgia, medidos por um anestesista independente e cego aos grupos de tratamento.</p> <p>Dose total das drogas usadas na analgesia pós operatória.</p> <p>Eventos adversos registrados após a cirurgia.</p>	<p>Menor intensidade de dor em 3, 6 e 12h nos grupos R e RS comparados com grupo C.</p> <p>Sem diferença significativa na intensidade de dor entre os grupos R e RS durante período do estudo.</p> <p>Dose total das drogas usadas na analgesia significativamente menor nos grupos R e RS comparados ao grupo C (sem diferença significativa entre grupos R e RS).</p> <p>Sem diferença significativa no número de eventos adversos reportados entre grupos.</p>

(continua)

(continuação)

Estudo	Desenho	Desfechos de interesse	Resultados
<p>Autores (ano): <i>Lin CS et al. (2006)</i></p> <p>Patient-controlled intravenous analgesia with sufentanil and fentanyl after thoracotomy: a comparative study.<sup>13</sup></p> <p>País: <i>China</i></p>	<p>Tipo: randomizado / aberto.</p> <p>Pacientes: 60 pacientes de 20 a 60 anos sujeitos a operações radicais para câncer de pulmão e esôfago</p> <p>Intervenção: Dois grupos (1:1) com analgesia intravenosa controlada pelo paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sufentanil 1 µg/ml (grupo S)</li> <li>• Fentanil 10 µg/ml (grupo F)</li> </ul> <p>2,5 ml/h de infusão com bolus de 2,5 ml e bloqueio de 15 min.</p>	<p>Intensidade da dor medido pelo VAS.</p> <p>Consumo cumulativo de analgésico.</p> <p>Efeitos adversos.</p> <p>Desfechos mensurados 24h e 48h depois da administração da analgesia.</p>	<p>Intensidade de dor significativamente menor no grupo S do que no grupo F em 24h (3,2±1,8 vs 2,3±1,5) e 48h (2,6±1,5 vs 1,6±0,9).</p> <p>Ambos grupos com intensidade de dor média abaixo de 4 (dor fraca).</p> <p>Sem diferença significativa no consumo cumulativo entre grupos.</p> <p>Incidência de náusea e vômitos (moderado a grave) em 48h significativamente menor no grupo S (2 pacientes vs 6 do grupo F).</p>

(continua)

(continuação)

Estudo	Desenho	Desfechos de interesse	Resultados
<p>Autores (ano): <i>Chung D et al. (2013)</i></p> <p>The ON-Q pain management system in elective gynecology oncologic surgery: Management of postoperative surgical site pain compared to intravenous patient-controlled analgesia.<sup>16</sup></p> <p>País: <i>Coreia</i></p>	<p>Tipo: randomizado / aberto</p> <p>Pacientes: 20 pacientes com câncer ginecológico sujeitos a laparotomia</p> <p>Intervenção: Dois braços (1:1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfusão contínua de ropivacaina 0,5% através de bomba ON-Q</li> <li>• Analgesia intravenosa controlada pelo paciente, com 20 mg/ml/kg de citrato de fentanil combinado com cloridrato de ondansetrona 16mg/8ml em solução salina 0,9%</li> </ul> <p>Infusão de 2ml/h com bolus de 0,5ml e bloqueio de 15 min.</p>	<p>Intensidade da dor medido pelo VAS imediatamente após a cirurgia e em 6, 24, 48, 72 e 96h após a cirurgia.</p>	<p>Intensidade da dor estatisticamente menor no grupo da bomba ON-Q em 24 e 48h após a cirurgia.</p> <p>Valores de VAS no grupo com analgesia controlada pelo paciente foram:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pós cirurgia = 6,5±2,2</li> <li>• 6h = 3,5±1,8</li> <li>• 24h = 3,9±1,4</li> <li>• 48h = 4,7±1,6</li> <li>• 72h = 3,1±1,2</li> <li>• 96h = 2,1±3,3</li> </ul>

(continua)



(continuação)

Estudo	Desenho	Desfechos de interesse	Resultados
<p>Autores (ano): <i>Kim HS et al. (2008)</i></p> <p>Pain levels within 24 hours after UFE: a comparison of morphine and fentanyl patient-controlled analgesia.<sup>19</sup></p> <p>País: <i>EUA</i></p>	<p>Tipo: prospectivo / aberto / não randomizado</p> <p>Pacientes: 200 mulheres com embolização fibroide uterina entre 25 e 59 anos, sendo 198 com analgesia pós operatória</p> <p>Intervenção: Dois braços</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 72 mulheres receberam morfina (1mg)</li> <li>• 128 receberam fentanil (25 µg)</li> </ul> <p>Ambos grupos com analgesia intravenosa controlada pelo paciente conforme demanda, com um bloqueio de 10 min.</p> <p>Pacientes receberam 30 mg de quetorolac IV a cada 6h por 24h e 12,5 mg de mesilato de dolasetron a cada 8h. Pacientes com alívio inadequado da dor receberam uma dose extra do opioide a cada 15 min., até que dor melhorasse.</p>	<p>Intensidade da dor medida pelo VAS e níveis de náusea coletados a cada visita da enfermeira ou, pelo menos, a cada 4h durante as primeiras 24h após a cirurgia.</p>	<p>Pacientes no braço da morfina com menor intensidade de dor a partir de 2,5h após a cirurgia até 24h.</p> <p>Pacientes no braço da morfina com maior incidência de náusea e vômito.</p> <p>42% dos pacientes tiveram náusea severa com vômito.</p>

Dos estudos incluídos na revisão da literatura, três apresentaram uso de analgesia intravenosa controlada pelo paciente<sup>13,16,19</sup> e o quarto apresentou uso de analgesia epidural<sup>11</sup>. Somente um estudo apresentou uso de analgesia conforme demanda, com bloqueio de 10 minutos<sup>19</sup>, os demais apresentavam infusão continuada com bolus quando necessário e bloqueio de 15 minutos<sup>11,13,16</sup>.

Dois estudos analisaram intensidade da dor durante 48h após a cirurgia<sup>11,13</sup>, um estudo analisou somente durante 24h após a cirurgia<sup>19</sup> e um estudo analisou intensidade da dor durante 96h após a cirurgia<sup>16</sup>. Os comparadores adotados nos estudos foram diferentes entre si, bem como combinações diferentes para analgesia. Somente um estudo realizou comparação direta de fentanil com sufentanil, além de não utilizar outra medicação para analgesia<sup>13</sup>.

Dadas as possibilidades de variação no procedimento de analgesia pós operatória, a partir de diferentes vias, tempos de infusão e tempos de bloqueio, bem como diferentes combinações de medicamentos utilizados na prática clínica e nos estudos identificados na literatura, torna-se inviável comparação indireta.

Os resultados da revisão de literatura demonstram estudos com diferentes desenhos, vias de administração, amostras populacionais e combinações de drogas para analgesia (Tabela 6).

Assim, a construção do modelo de avaliação econômica baseou-se em um único estudo que apresentou comparação direta entre fentanil e sufentanil em pacientes oncológicos. Dados de eficácia e segurança utilizados na avaliação econômica derivam, portanto, do estudo de Lin *et al.*<sup>13</sup>.

#### **4.2. Avaliação econômica**

A avaliação econômica incluiu dois estados de saúde, ocorrência ou ausência de náusea e vômitos de moderado a grave, conforme representado na árvore de decisão (Figura 4).

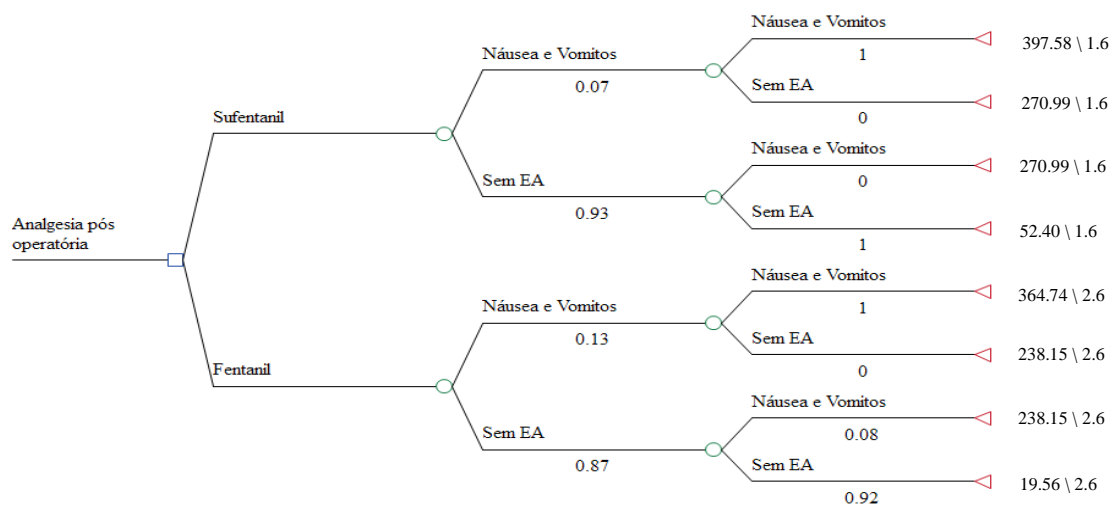


Figura 4: Árvore de decisão gerada a partir dos dados elencados.

Na árvore de decisão, os valores apresentados abaixo de cada caminho representam probabilidades de ocorrência do estado de saúde e, ao final de cada caminho, são apresentados os custos e desfechos esperados (custo \ desfecho), respectivamente. As premissas utilizadas na construção da árvore de decisão estão listadas na Tabela 7 com respectivas fontes.

Tabela 7. Premissas utilizadas na avaliação econômica.

Descrição	Valor	Fonte
Preço do sufentanil por $\mu\text{g}$	R\$ 0,331	PMGV 18% Lista CMED de 20 de agosto de 2014 <sup>24</sup>
Preço do fentanil por mg	R\$ 0,012	PMGV 18% Lista CMED de 20 de agosto de 2014 <sup>24</sup>
Custo de tratamento do 1º dia com náusea e vômito	R\$ 229,81	Análise de microcusteio
Custo de tratamento do 2º dia com náusea e vômito	R\$ 137,81	Análise de microcusteio
VAS após 48h com sufentanil	1,6	Lin CS <i>et al.</i> 2006 <sup>13</sup>
VAS após 48h com fentanil	2,6	Lin CS <i>et al.</i> 2006 <sup>13</sup>
Probabilidade de ocorrência de náusea e vômito com sufentanil em 24h	7%	Lin CS <i>et al.</i> 2006 <sup>13</sup>
Probabilidade de ocorrência de náusea e vômito com fentanil em 24h	13%	Lin CS <i>et al.</i> 2006 <sup>13</sup>
Probabilidade de ocorrência de náusea e vômito com fentanil em 48h	8%	Lin CS <i>et al.</i> 2006 <sup>13</sup>

No estudo de Lin *et al.*<sup>13</sup> foram identificados dois pacientes com náusea e vômitos no período de 24h e dois pacientes no período de 48h, no caso de uso de sufentanil. No caso de uso de fentanil, foram identificados quatro e seis pacientes nos períodos de 24 e 48h, respectivamente.

Como não é possível identificar pacientes do estudo, considerou-se que, em ambos os casos (uso de fentanil ou sufentanil), os mesmos pacientes que apresentaram efeitos adversos (náusea e vômito) no primeiro período (24h) permaneceram com efeitos adversos no segundo período analisado (48h); considerando-se que, no caso do uso de fentanil, outros dois pacientes adicionais também tiveram efeitos adversos no segundo período (48h). Ademais, o modelo incluiu uso de terapia resgate para náusea e vômito desde o primeiro dia, no entanto, não há detalhamento quanto a isso no estudo.

Na literatura, não foram encontradas informações quanto ao custo do tratamento resgate para náusea e vômito de moderado a grave no Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde. Assim, foi realizada estimativa de custos usando método de microcusteio, baseada no guia de orientação do Hospital Israelita Albert Einstein<sup>25</sup>, apoiada por consulta a especialistas.

Foram utilizadas informações de consumo cumulativo de analgésicos reportados no estudo de Lin CS *et al.*<sup>13</sup> para determinação do custo de aquisição do sufentanil e fentanil, utilizando-se preços de aquisição demonstrados na Tabela 7. Assim, o custo total de aquisição do sufentanil e fentanil para dois dias de tratamento foi R\$52,40 e R\$19,56, respectivamente. Considerou-se reaproveitamento dos frascos dos medicamentos, pois o custo de aquisição foi calculado a partir do preço por µg, em vez de preço por seringa.

Os procedimentos, respectivos custos e fontes de informação incluídos no modelo são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Análise de microcusteio para tratamento de náusea e vômito de nível moderado a grave.

<b>Procedimento</b>	<b>Custo</b>	<b>Fonte</b>
<b>1º dia de tratamento</b>		
Avaliação clínica diária enteral	R\$ 42,00	CBHPM 4a edição <sup>26</sup>
Colocação de sonda enteral	R\$ 42,00	CBHPM 4a edição <sup>26</sup>
Sonda de nutrição enteral	R\$ 50,00	Revista SIMPRO
Avaliação clínica diária parenteral	R\$ 69,00	CBHPM 4a edição <sup>26</sup>
Ondansetrona (8mg/4ml)	R\$ 8,78	CMED 20/08/2014, PMVG18% <sup>24</sup>
Omeprazol 40mg	R\$ 4,47	CMED 20/08/2014, PMVG18% <sup>24</sup>
Metoclopramida 10mg	R\$ 0,22	CMED 20/08/2014, PMVG18% <sup>24</sup>
Bromoprida 20mg	R\$ 2,12	CMED 20/08/2014, PMVG18% <sup>24</sup>
Total 1º dia	R\$ 218,59	
<b>2º dia de tratamento</b>		
Avaliação clínica diária enteral	R\$ 42,00	CBHPM 4a edição <sup>26</sup>
Avaliação clínica diária parenteral	R\$ 69,00	CBHPM 4a edição <sup>26</sup>
Ondansetrona (8mg/4ml)	R\$ 8,78	CMED 20/08/2014, PMVG18% <sup>24</sup>
Omeprazol 40mg	R\$ 4,47	CMED 20/08/2014, PMVG18% <sup>24</sup>
Metoclopramida 10mg	R\$ 0,22	CMED 20/08/2014, PMVG18% <sup>24</sup>
Bromoprida 20mg	R\$ 2,12	CMED 20/08/2014, PMVG18% <sup>24</sup>
Total 2º dia	R\$ 126,57	

Tendo como base o regime estabelecido e as premissas adotadas na avaliação econômica proposta, o uso de sufentanil é dominante em relação ao uso de fentanil, tendo em vista que o braço de tratamento do sufentanil apresenta estimativa de custo total de R\$76,56 com desfecho esperado de 1,6 pontos no VAS; enquanto o braço de tratamento do fentanil apresenta estimativa de custo total de R\$79,65 com desfecho esperado de 2,6 pontos no VAS. Assim, o tratamento com sufentanil é dominante por apresentar menor estimativa de custo total e melhor desfecho esperado do que o tratamento com fentanil.

#### 4.3. Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade univariada foi realizada para verificar a robustez do modelo econômico. A ICER foi calculada para variações em cada um

dos parâmetros isoladamente, de forma que todos parâmetros utilizados no modelo fossem analisados. Os resultados das variações foram representados por um diagrama de tornado (Figura 5).

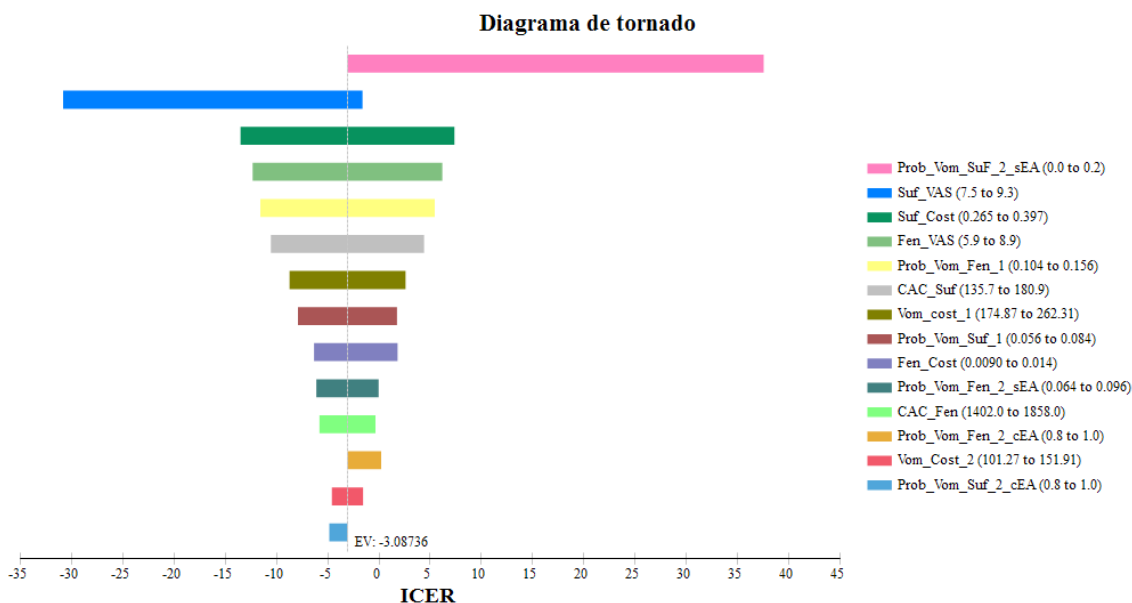


Figura 5: Resultados da análise de sensibilidade univariada representados em um diagrama de tornado.

Os parâmetros com maior influência na ICER resultante do modelo foram ocorrência de náuseas e vômitos de moderado a grave no segundo dia após cirurgia em pacientes com uso de sufentanil (sem ter apresentado efeitos adversos no primeiro dia), número de pontos de intensidade de dor evitados pelo sufentanil e custo de tratamento do sufentanil.

A variação do número de pontos de intensidade de dor evitados pelo sufentanil, segundo desvio padrão reportado no estudo de Lin *et al.*<sup>13</sup>, contribui em significativamente para reforçar a dominância do sufentanil sobre fentanil, como pode ser observado no diagrama de tornado (Figura 5), representado pela ICER negativo. Já variações dos outros dois parâmetros apresentaram ICER de até R\$37,57 por ponto de intensidade de dor evitado com utilização de sufentanil. A Tabela 9 apresenta intervalos de variação de cada parâmetro, assim como valores mínimos e máximos de ICER obtidos com alteração do respectivo parâmetro.

Tabela 9. Intervalo de variação dos parâmetros e ICER resultante.

<b>Código</b>	<b>Parâmetro</b>	<b>Variação</b>	<b>ICER mínima</b>	<b>ICER máxima</b>
Prob_Vom_SuF_2_sEA	Probabilidade de EA no dia 2 para pacientes sem EA no dia 1 utilizando sufentanil	0,0 a 0,2	- R\$3,09	R\$37,57
Suf_VAS	Pontos de intensidade de dor evitados com sufentanil	7,5 a 9,3	- R\$30,87	- R\$1,62
Vom_cost_1	Custo do 1 dia de tratamento do EA	174,87 a 262,31	- R\$8,75	R\$2,58
Suf_Cost	Custo do tratamento com sufentanil	0,265 a 0,397	- R\$13,54	R\$7,36
Fen_VAS	Pontos de intensidade de dor evitados com fentanil	5,9 a 8,9	- R\$12,35	R\$6,17
Prob_Vom_Fen_1	Probabilidade de EA no dia 1 com fentanil	0,104 a 0,156	- R\$11,61	R\$5,43
CAC_Suf	Dose total de Sufentanil	135,7 a 180,9	- R\$10,57	R\$4,39
Prob_Vom_Suf_1	Probabilidade de EA no dia 1 com sufentanil	0,056 a 0,084	- R\$7,92	R\$1,75
Fen_Cost	Custo do tratamento com fentanil	0,0090 a 0,014	- R\$6,35	R\$1,80
Vom_Cost_2	Custo do 2 dia de tratamento do EA	101,27 a 151,91	- R\$4,61	- R\$1,57
Prob_Vom_Fen_2_sEA	Probabilidade de EA no dia 2 para pacientes sem EA no dia 1 utilizando fentanil	0,064 a 0,096	- R\$6,13	- R\$0,04
CAC_Fen	Dose total de Fentanil	1.402,0 a 1.858,0	- R\$5,82	- R\$0,35
Prob_Vom_Fen_2_cEA	Probabilidade de EA no dia 2 para pacientes com EA no dia 1 utilizando fentanil	0,8 a 1,0	- R\$ 3,09	R\$ 0,20
Prob_Vom_Suf_2_cEA	Probabilidade de EA no dia 2 para pacientes com EA no dia 1 utilizando sufentanil	0,8 a 1,0	- R\$4,86	- R\$3,09

## 5. DISCUSSÃO

O levantamento bibliográfico realizado no presente estudo demonstrou que há escassez de literatura quanto à eficácia e à segurança do uso de sufentanil e fentanil para analgesia pós-operatória em cirurgias oncológicas (Figura 3). Além disso, nenhuma avaliação econômica envolvendo cirurgias oncológicas foi identificada. Localizou-se somente um estudo desenvolvido no Brasil, baseado em utilização de medicação de resgate para dor pós-operatória; sendo assim, os dados do estudo não puderam ser incluídos no modelo econômico desenvolvido no presente trabalho (Tabela 5).

Tendo em vista a pergunta estruturada que foi desenvolvida para busca de evidências (Tabela 1), apenas quatro artigos foram incluídos na revisão da literatura e somente um representava uma comparação direta entre sufentanil e fentanil. Devido à ampla variedade das técnicas de analgesia existentes, a maioria dos estudos analisados não apresentava comparabilidade direta para utilização das evidências na estruturação do modelo de avaliação econômica proposto para comparação entre sufentanil e fentanil. Assim, o modelo econômico foi construído apenas com base no único estudo identificado de comparação direta entre sufentanil e fentanil, realizado em amostra populacional na China.

Os demais estudos analisados na revisão da literatura demonstraram eficácia e segurança na adoção do fentanil ou sufentanil em relação aos comparadores, à exceção do estudo de Chung *et al.*<sup>16</sup>, que apresenta resultados mais vantajosos para uso de ripovacaina em termos de menor intensidade de dor em relação ao uso de fentanil (Tabela 6). Contudo, deve-se destacar que as técnicas de analgesia nos dois grupos comparados no artigo eram diferentes, sendo que o principal objetivo era avaliar a eficácia do sistema de gerenciamento de dor ON-Q, que foi utilizado em apenas um dos braços.

A análise de custo-efetividade indicou que o uso do sufentanil situa-se no quadrante inferior direito do plano de custo-efetividade (Figura 6), ou seja, é dominante em relação ao fentanil.



Embora a vantagem econômica de uso do sufentanil possa ser considerada pequena em comparação com adoção de fentanil (redução de apenas R\$3,09 no caso base), há evidências de redução média de um ponto de intensidade de dor em relação ao uso de fentanil no VAS; ainda que ambos resultem em um VAS médio inferior a quatro (limite para considerar analgesia satisfatória<sup>11</sup>).

Não foram identificadas análises de custo-efetividade do uso de sufentanil ou fentanil em analgesia pós operatória na literatura que possibilitassem comparação com os resultados obtidos no presente estudo.

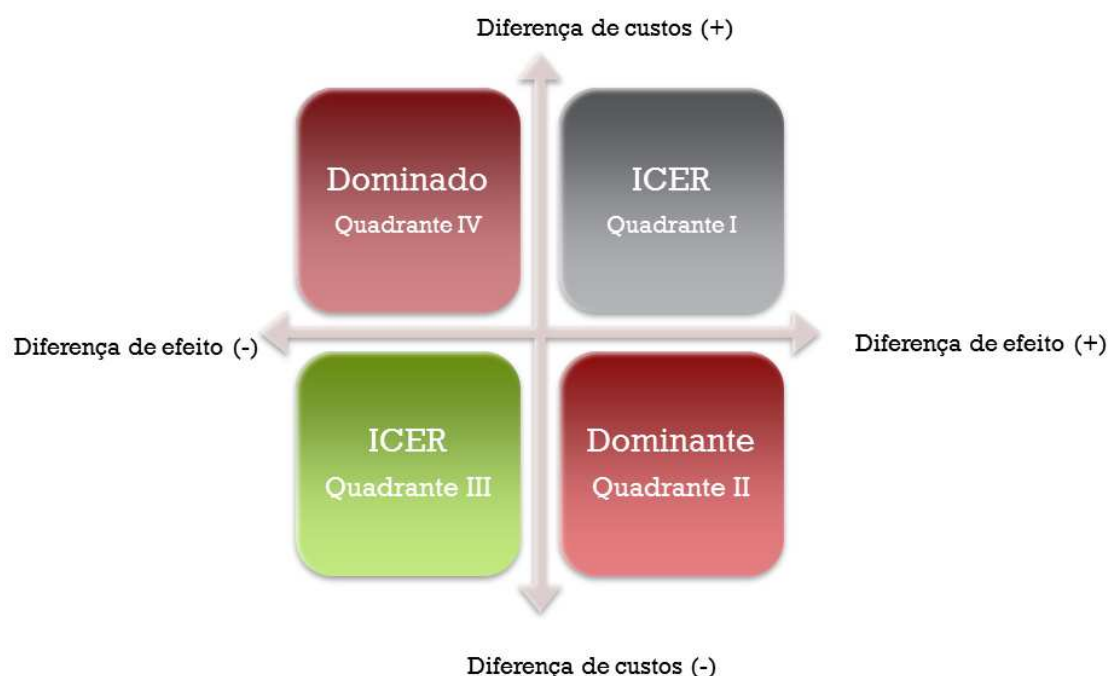


Figura 6. Plano de custo-efetividade.

Fonte: Adaptado de Glick *et al*, 2001<sup>28</sup>

O custo de tratamento com sufentanil foi superior ao custo do tratamento com fentanil em R\$34,84 e a economia gerada no modelo foi derivada principalmente de maior incidência de náusea e vômito de moderado a grave nos pacientes que utilizam fentanil<sup>13</sup> e alto custo de tratamento dos eventos adversos

(Tabela 8) em comparação ao custo de aquisição dos medicamentos para analgesia (Tabela 7).

Considerando o modelo desenvolvido e as premissas adotadas, o uso de sufentanil representa uma economia ao sistema público de saúde na analgesia em período pós-operatório entre pacientes oncológicos. Embora a economia unitária resultante do uso de sufentanil seja aparentemente pequena, ao considerar o número de cirurgias oncológicas no estado de São Paulo<sup>8</sup>, a substituição de fentanil por sufentanil representaria uma economia anual de mais de 70 mil reais ao SUS.

A análise de sensibilidade demonstrou que a ICER apresenta baixa variação em relação à alteração da maioria dos parâmetros do modelo, indicando robustez face à alteração da maioria das variáveis adotadas (Figura 5). No entanto, o modelo mostrou alta sensibilidade à variação da probabilidade de eventos adversos no segundo dia para pacientes que não apresentavam eventos adversos no primeiro dia ao serem tratados com sufentanil, sendo que a ICER alcançou R\$37,57 a mais para cada ponto de intensidade de dor evitado com uso de sufentanil (Tabela 9).

Um estudo com 808 pacientes realizado nos EUA que analisou o limite de disposição de pagar dos pacientes (*willingness to pay*) para redução de dor pós-operatória revelou que pacientes com dor estavam dispostos a pagar até 35 dólares (equivalente a aproximadamente R\$80,00) para ter analgesia perfeita<sup>27</sup>. Embora o estudo tenha sido conduzido em outro país, a informação sugere que o sufentanil seria considerado custo-efetivo em relação ao fentanil mesmo nos maiores níveis de ICER resultantes da análise de sensibilidade, apesar de representar um maior gasto ao sistema de saúde.

Outro parâmetro de alta influência sobre ICER foi pontos de intensidade de dor evitados pelo sufentanil. A variável reforçou a dominância do uso de sufentanil sobre o uso de fentanil, a partir de uma economia por ponto de dor evitado de até R\$30,87 (Tabela 9).

Em geral, a análise de sensibilidade univariada mostrou pequenas variações da ICER em relação aos demais parâmetros, sendo que a maioria dos parâmetros

resultou em uma variação total no ICER inferior a R\$10,00. Não foram obtidas ICER positivas maiores que R\$10,00 ou ICER negativas menores que -R\$15,00 por ponto de intensidade de dor evitado (Tabela 9).

## 6. CONCLUSÕES

A busca na literatura revelou escassez de estudos de comparação direta entre fentanil e sufentanil para analgesia pós operatória. Os estudos de avaliação de eficácia e segurança disponíveis apresentam grande variabilidade em termos de técnicas de analgesia, amostra populacional, comparadores utilizados, desfechos e técnicas de mensuração do desfecho, o que dificulta a realização de uma comparação mais detalhada dos dois medicamentos.

O modelo econômico desenvolvido mostrou que há dominância do sufentanil em relação ao fentanil, apresentando menor custo estimado com desfecho mais satisfatório. O modelo mostrou-se robusto à maioria dos parâmetros na análise de sensibilidade.

Apesar disso, há algumas limitações que devem ser destacadas no presente trabalho, como, por exemplo, uso de dados provenientes de população de outro país, sensibilidade do modelo a um dos parâmetros e indisponibilidade de dados de estudos observacionais mais representativos para avaliar efetividade dos medicamentos na vida real. Isso sugere a necessidade da condução de estudos observacionais em uma amostra da população brasileira, de forma a validar as premissas adotadas e possibilitar o uso de dados de vida real para melhorar a robustez do modelo de avaliação econômica comparativa dos dois analgésicos.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Tilleul P, Weickmans H, Sean PT, et al. Cost analysis applied to postoperative analgesia regimens: a comparison between parecoxib and propacetamol. *Pharm World Sci.* 2007; 29: 374-379.
2. Athanasakis K, Petrakis I, Vitsou E, Pimenidou A, Kyriopoulos J. A Cost-effectiveness analysis of parecoxib in the management of postoperative pain in the Greek health care setting. *Clin Ther.* 2013 Aug; 35(8): 1118-1124.
3. Stanley TH. The history and development of the fentanyl series. *J Pain Symptom Manage.* 1992 Apr; 7(3 Suppl): S3-7.
4. Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology.* 2000; 92: 739–753.
5. Eppele J, Kubitz J, Schmidt H, Motsch J, Böttiger BW, Martin E, Bach A. Comparative analysis of costs of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl vs. balanced anaesthesia with isoflurane and fentanyl. *Eur J Anesthesiology* 2001; 18(1): 20–28.
6. Schuster M1, Gottschalk A, Freitag M, Standl T. Cost drivers in patient-controlled epidural analgesia for postoperative pain management after major surgery. *Anesth Analg.* 2004 Mar; 98(3): 708-713.
7. Genter DJ, Gourin CG. The effect of hospital safety-net burden status on short-term outcomes and cost of care after head and neck cancer surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Nov; 138(11): 1015-1022.
8. Junior SCSG, Almeida RT. Modelo de simulação para estimar a infraestrutura necessária à assistência oncológica no sistema público de saúde. *Pan Am J Public Health.* 2009; 25(2): 113-119.
9. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Série A: Normas e Manuais Técnicos, 2009. Disponível em <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes>. Acessado em 25/07/2014.

10. Santos CMC, Pimenta CAMP, Nobre MRC. A Estratégia Pico Para A Construção Da Pergunta De Pesquisa E Busca De Evidências. *Rev Latino-am Enfermagem* 2007 maio-junho; 15(3).
11. Hong JY, Yang SC, Yi J, Kil HK. Epidural ropivacaine and sufentanil and the perioperative stress response after a radical retropubic prostatectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011 Mar; 55(3): 282-289.
12. Grosso P, D'Urso L, Collura D, Citro R, Grassano MT, Macchiarulo R, Rivalta L, Valz C, Muto G, Guglielmotti E. Transrectal-HIFU as primary minimally-invasive option for localized prostate cancer. Is spinal anaesthesia cost-effective? A single centre experience in over 100 patients. *Arch Ital Urol Androl*. 2009 Mar; 81(1): 13-16.
13. Lin CS, Lu G, Ruan LY, Gu MN. Patient-controlled intravenous analgesia with sufentanil and fentanyl after thoracotomy: a comparative study. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2006 Feb; 26(2): 240-1, 244.
14. Soltész S, Biedler A, Silomon M, Schöpflin I, Molter GP. Recovery after remifentanil and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth*. 2001 Jun; 86(6): 763-768.
15. From RP, Warner DS, Todd MM, Sokoll MD. Anesthesia for craniotomy: a double-blind comparison of alfentanil, fentanyl, and sufentanil. *Anesthesiology*. 1990 Nov; 73(5): 896-904.
16. Chung D, Lee YJ, Jo MH, Park HJ, Lim GW, Cho H, Nam EJ, Kim SW, Kim JH, Kim YT, Kim S. The ON-Q pain management system in elective gynecology oncologic surgery: Management of postoperative surgical site pain compared to intravenous patient-controlled analgesia. *Obstet Gynecol Sci*. 2013 Mar; 56(2): 93-101.
17. Sadurní M, Beltrán de Heredia S, Dürsteler C, Pérez-Ramos A, Langohr K, Escolano F, Puig MM. Epidural vs. intravenous fentanyl during colorectal surgery using a double-blind, double-dummy design. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013 Oct; 57(9): 1103-1110.

18. Barbosa RA, da Silva CD, Torniziello MY, Cerri LM, Carmona MJ, Malbouisson LM. A comparative study among three techniques of general anesthesia for ultrasound-guided transrectal prostate biopsy. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010 Sep-Oct; 60(5): 457-465.
19. Kim HS, Czuczman GJ, Nicholson WK, Pham LD, Richman JM. Pain levels within 24 hours after UFE: a comparison of morphine and fentanyl patient-controlled analgesia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008 Nov-Dec; 31(6): 1100-1107.
20. Manninen PH, Balki M, Lukitto K, Bernstein M. Patient satisfaction with awake craniotomy for tumor surgery: a comparison of remifentanyl and fentanyl in conjunction with propofol. *Anesth Analg*. 2006 Jan; 102(1): 237-242.
21. Sugimoto M, Miyazaki M, Takemoto K, Ohsumi H, Tamura H, Takeda K. Postoperative epidural fentanyl administration in patients for hysterectomy with para-aortic lymph node resection. *Masui*. 1997 May; 46(5): 628-634.
22. Aguilar JL, Montes A, Samper D, Roca G, Preciado MJ. Comparison between fentanyl and a fentanyl-bupivacaine combination using epidural PCA for postoperative analgesia after thoracotomy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1994 May-Jun; 41(3): 165-167.
23. Paech MJ1, Westmore MD. Postoperative epidural fentanyl infusion--is the addition of 0.1% bupivacaine of benefit? *Anaesth Intensive Care*. 1994 Feb; 22(1): 9-14.
24. CMED - Câmara de Regulação de mercado de Medicamentos. PREÇOS Máximos De Medicamentos Por Princípio Ativo, Para Compras Públicas Preço Fábrica (PF) E Preço Máximo De Venda Ao Governo (PMVG). Disponível em: [www.anvisa.org.br](http://www.anvisa.org.br). Acessado em: 25/08/2014.
25. Hospital Israelita Albert Einstein. Prevenção de náuseas, vômitos e reações agentes antineoplásicos intravenosos. 2013: 501-506.
26. Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 4ª Edição. 2005 set.

27. Van den Bosch JE, Bonsel GJ, Moons KG, Kalkman CJ. Effect of postoperative experiences on willingness to pay to avoid postoperative pain, nausea, and vomiting. *Anesthesiology*. 2006 May; 104(5): 1033-1039.
28. Glick H, Briggs AH, Polsky D. Quantifying stochastic uncertainty and presenting results of cost-effectiveness analyses. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2001; 1(1): 25-36.

## 8. AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por permitir que eu nunca perdesse as forças durante a busca dos meus objetivos. Agradeço também aos meus pais e a toda minha família por constituírem sempre o meu alicerce na vida, me apoiando dia a dia. Agradeço a todos os amigos que permaneceram ao meu lado, me incentivando e dando suporte nas horas de necessidade.

Agradeço à Profa. Dra. Flávia Sarti pela ajuda na escolha do tema, orientação durante todo percurso desse trabalho e também por constituir um exemplo de profissional a ser seguido e referência em seu ramo de atuação.

Por fim, agradeço a todos aqueles que, de maneira direta ou indireta, contribuíram durante toda minha trajetória acadêmica e na realização desse trabalho que culminará na conclusão do curso de farmácia-bioquímica pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, faculdade à qual sou muito grato por todo amadurecimento e conhecimentos adquiridos.

*“Nunca houve uma pessoa sequer em nossa história, que tenha vivido uma vida fácil cujo nome vale a pena ser lembrado.” (Theodore Roosevelt)*

---

Data e assinatura do aluno

---

Data e assinatura da orientadora