

**DIRETRIZES
METODOLÓGICAS:
QUALIDADE DE VIDA
EM ANÁLISES
ECONÔMICAS**

VERSÃO 18 DE DEZEMBRO DE 2023

ABREVIATURAS E SIGLAS

AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire

AQOL: Assessment of Quality-of-Life instrument

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde

DALY: Disability-adjusted life years

DCE: Discrete choice experiment

EQ-5D: instrumento genérico de mensuração de qualidade de vida relacionada à saúde desenvolvido pelo EuroQol Group

EORTC QLQ-C30: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

HSUV: Health state utility value

HUI: Health utility index

MAPS: Mapping onto Preference-based measures reporting Standards

MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact Scale

MS: Ministério da Saúde

NICE: National Institute for Health and Excellence

QALY: Quality adjusted life year

RCEI: razão de custo-efetividade incremental

SF-36: 36-Item Short Form Survey

SF-6D: Short Form - 6 dimension

SUS: Sistema Único de Saúde

TTO: time trade-off

VAS: Visual analogic scale

VisQol: Vision Related Quality of Life Index

Lista de Quadros

Quadro 1 – Exemplo de cálculo do QALY.....	11
Quadro 2 - Exemplos de possíveis parâmetros de utilidade necessários a um modelo fictício sobre o tratamento do câncer de mama.	16
Quadro 3 - Principais sítios eletrônicos para busca bibliográfica sobre valores de parâmetros de utilidade.	17

Lista de Figuras

Figura 1 – Exemplo de conversão de um estado de saúde obtido com o instrumento EQ-5D-3L para o valor de utilidade de acordo com a tabela de valores brasileira.....	13
--	----

Sumário

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	Mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde baseada em preferências.....	12
1.2	Instrumentos de medida de qualidade de vida relacionada à saúde não baseados em preferências.	14
2	RECOMENDAÇÕES PARA UTILIZAÇÃO DE MEDIDAS DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE EM MODELOS ECONÔMICOS	15
2.1	Busca dos valores de utilidade a serem empregados em modelos econômicos.	15
2.2	Seleção e qualidade das fontes dos valores de utilidade a serem empregados no modelo	17
2.3	Modelando as utilidades	21
2.4	Lidando com as incertezas do modelo	25
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
	REFERÊNCIAS.....	27
	Apêndice 1.....	32
	Apêndice 2.....	34
	Apêndice 3.....	35

Glossário

Avaliação de tecnologias em saúde (ATS): Processo multidisciplinar, que utiliza metodologia sistemática e fundamentada em parâmetros estabelecidos na literatura científica para determinar o valor de uma tecnologia de saúde, em diferentes pontos de seu ciclo de vida, tendo como objetivo subsidiar a tomada de decisão, a fim de promover um sistema de saúde equitativo, eficiente e de alta qualidade.

Avaliação econômica em saúde: Análise comparativa de intervenções em saúde em termos de seus custos e benefícios em saúde.

Análise de custo-utilidade: Tipo de avaliação econômica em saúde na qual o benefício em saúde das intervenções comparadas é expresso número de anos de vida ajustados para qualidade (AVAQ) ou do inglês QALY.

Caso-base: Cenário definido a partir de um conjunto de parâmetros e pressupostos que refletem a situação inicial ou a mais frequente no uso de uma tecnologia. É usual na literatura definir o caso-base a partir dos parâmetros preferenciais para o uso da tecnologia.

Cherry-picking: estratégia de escolha deliberada de parâmetros mais benéficos aos interesses do elaborador do modelo econômico.

Conjunto ou tabela de valores (*Value set*): Conjunto de utilidades estimadas com base nas preferências sociais para todos os possíveis estados de saúde definidos a partir de um instrumento. Geralmente obtido a partir de uma amostra representativa da população geral de um país usando métodos de elicitación de preferências como o *time trade-off*.

DALY: Anos de vida ajustados por incapacidade, do inglês *Disability-Adjusted Life Years*.

Demandante: Indivíduo ou instituição que solicita a incorporação ou exclusão de uma tecnologia. Didaticamente, os demandantes com maior volume podem ser divididos em: governo (secretarias ou órgãos do Ministério da Saúde), indústria (farmacêutica ou fabricante de produtos médicos e equipamentos) e associações civis (de pacientes ou médicas).

Efeitos de transbordamento ou externalidades (*spillover effects*): custo ou benefício que afeta um terceiro além do paciente como, por exemplo, um cuidador de um paciente confinado ao leito. Esses efeitos não são captados pelo mecanismo de preço.

Efeito teto: termo utilizado para se referir a situações em que muitos indivíduos classificam seu estado de saúde como o melhor nível possível. Tecnicamente, considera-se que o efeito teto é um problema se mais de 15-20% dos respondentes classificam seu estado de saúde como melhor possível. Indica uma capacidade de discriminação limitada do instrumento. Opõe-se ao efeito chão, em que muitos respondentes se classificam no pior estado de saúde possível.

EQ-5D: Escala genérica para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde baseada em preferências desenvolvida pelo EuroQol Group. Possui diferentes versões, como o instrumento EQ-5D-3L.

EQ-5D *bolt-on*: Artificio metodológico utilizado para capturar aspectos da saúde não capturados pelo EQ-5D originalmente, por meio da criação de dimensões extras como, por exemplo, déficit visual.

Estados piores que a morte (WTD, do inglês *worse than death*): Estados de saúde com utilidade menor do que zero. A utilidade menor que zero indica que os indivíduos preferem morrer a permanecer neste estado de saúde durante um determinado tempo.

Instrumento genérico baseado em preferências: Tipo de instrumento de mensuração de qualidade de vida relacionada a saúde que pode ser utilizado para obtenção de utilidades de uma ampla gama de condições e doenças.

Instrumento específico baseado em preferências para uma condição: Tipo de instrumento de mensuração de qualidade de vida relacionada a saúde projetado para obtenção de utilidades de uma condição ou doença específica.

Limiar de custo-efetividade: referencial numérico da razão de custo-efetividade incremental, entendido como o valor monetário que seria aceitável para fornecer QALY adicionais para a sociedade.

Mapeamento (*mapping*): Técnica estatística usada para estimar valores de utilidade a partir de instrumentos não baseados em preferências

Qualidade de vida relacionada à saúde: conceito multidimensional que representa a percepção geral e subjetiva do indivíduo sobre o impacto de uma doença e tratamento na sua vida cotidiana e bem-estar físico, psíquico e social.

QALY (*Quality-Adjusted Life Years*), ou Anos de Vida Ajustados para Qualidade (AVAQ): Métrica de desfecho em saúde obtida pela multiplicação do valor de utilidade do estado de saúde pelo tempo que o paciente permanece no estado de saúde.

Razão de custo-efetividade incremental (RCEI): Razão entre a diferença de custo e a diferença do ganho em saúde entre duas alternativas em saúde

Standard Gamble: Método de elicitación de preferências baseado em escolha para obter utilidade do estado de saúde sob incertezas. Baseia-se na disposição do respondente em aceitar o risco de morte para evitar um estado de saúde. Requer que o respondente possua capacidade de compreensão abstrata sobre probabilidades.

Taxa de desconto: Taxa utilizada para refletir as preferências dos indivíduos entre consumo presente e consumo futuro. Nos modelos de avaliação econômica com horizonte temporal maior que um ano é necessária a utilização de taxa de desconto para trazer os custos e benefícios futuros a valores presentes.

Time trade-off ou troca pelo tempo: Método de elicitación de preferências baseado em escolha para obter a utilidade do estado de saúde. Reflete a extensão da expectativa de vida restante (ou tempo) que uma pessoa pode estar preparada a abrir mão a fim de evitar permanecer em um determinado estado de saúde.

Utilidade em saúde: representa a força da preferência por um determinado desfecho em saúde que é expressa em uma escala numérica em que o valor 1 representa a saúde plena, o valor 0 representa a morte e valores negativos representam estados piores que a morte.

Valor de utilidade do estado de saúde (HSUV, do inglês *Health state utility value*): Estimativa da utilidade em saúde para um determinado estado de saúde do modelo econômico

Apresentação

De acordo com a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, o processo de incorporação de tecnologias em saúde, como os medicamentos, dispositivos ou equipamentos, no sistema público de saúde brasileiro é atribuição do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) e deve, necessariamente, considerar a avaliação econômica da tecnologia (1).

A Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, por sua vez, estabelece que as avaliações econômicas do tipo custo-utilidade devem ser preferencialmente utilizadas para subsidiar a tomada de decisão sobre a incorporação de tecnologias em saúde (2). Neste tipo de análise, a efetividade da tecnologia é mensurada pela combinação dos anos de vida adicionais proporcionados pela tecnologia e a qualidade de vida associada, também referida como utilidade, em uma métrica única denominada QALY (*quality-adjusted life years*) (3). Esta recomendação foi ratificada no documento “O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS” (4), publicado em novembro de 2022, que recomenda o QALY como o desfecho preferencial empregado nos modelos econômicos.

Em 2019, cerca de 34% dos pedidos de incorporação de tecnologias no SUS foram subsidiados por estudos de custo-utilidade (5). No entanto, frequentemente observam-se limitações nos modelos econômicos apresentados pelos demandantes como, por exemplo, o uso de fontes de dados inadequadas e escolha de valores de parâmetros tendenciosos como forma gerar resultados favoráveis à tecnologia demandada, uma estratégia conhecida como “*cherry picking*” (6). Também é comum a falta de transparência na apresentação do modelos, em especial, no que tange aos critérios e métodos empregados para seleção dos parâmetros relacionados à qualidade de vida.

Neste contexto, a presente Diretriz Metodológica visa à apresentação de consensos sobre os tópicos fundamentais a respeito do uso de utilidades em modelos econômicos com foco no Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS). Não é objetivo desta diretriz ser um guia sobre como elaborar modelos econômicos ou análises de custo-utilidade. Para tal, recomenda-se a leitura das Diretrizes Metodológicas para Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde (2). Da mesma forma, foge ao escopo desta diretriz apresentar os métodos e recomendações sobre como estimar a qualidade de vida relacionada à saúde. Sobre este tópico, serão apresentados apenas os conceitos fundamentais necessários ao entendimento das recomendações apresentadas. A presente diretriz destina-se a leitores com experiência prévia em modelagem econômica e elaboração de análises de custo-utilidade, sendo seu objetivo fornecer orientações

baseadas em evidências sobre algumas das questões práticas que surgem ao utilizar parâmetros de utilidade em modelos econômicos.

1 INTRODUÇÃO

As avaliações econômicas em saúde têm como objetivo identificar, mensurar, valorar e comparar os custos e as consequências de programas ou intervenções em saúde. São amplamente empregadas na definição de prioridades e na distribuição de recursos limitados em saúde, auxiliando tomadores de decisão na seleção das intervenções mais eficientes (7).

Dentre os diferentes tipos de avaliações econômicas em saúde, a análise de custo-utilidade é uma das mais empregadas. Nesta análise, os benefícios em saúde são mensurados em função do ganho em anos e vida e da qualidade de vida proporcionada pela intervenção em saúde. Ambos os anos de vida ganhos e a qualidade de vida são combinados em uma métrica única denominada “anos de vida ganhos ajustados pela qualidade”, frequentemente referido pelo termo em inglês QALY (*quality adjusted life years*) (8).

O componente relativo à qualidade de vida no QALY reflete as preferências dos indivíduos por estados de saúde e são comumente referidas como “utilidades” ou, do inglês, “*utilities*”. Outro termo utilizado para se referir ao mesmo conceito é “valor de utilidade do estado de saúde” (HSUV, do inglês *Health State Utility Value*). A utilidade é expressa como um valor numérico que é atribuído a um estado de saúde que pode variar em uma escala contínua de menos infinito a 1. O valor 1 representa a saúde plena enquanto o valor 0 representa um estado de saúde tão ruim quanto a morte, já os valores negativos referem-se a estados de saúde piores que a morte (9).

Para calcular o número de QALY proporcionado por uma tecnologia, basta multiplicar o valor de utilidade (qualidade de vida associada à tecnologia) pelo número de anos de vida proporcionado pela tecnologia. O quadro 1 apresenta um exemplo de cálculo de QALY. Neste é possível observar que apesar da tecnologia B resultar em menor número de anos de vida ganhos, ela proporciona maiores benefícios em termos de QALY em comparação à tecnologia A. Isto ocorre porque o valor de utilidade da tecnologia B é maior. Cada QALY deve ser interpretado como um ano de vida vivido com plena qualidade de saúde (7).

Quadro 1 – Exemplo de cálculo do QALY.

Benefícios da tecnologia	Tecnologia A	Tecnologia B
Anos de vida adicionais dos usuários da tecnologia	7 anos	5 anos
Valor de utilidade	0,5	0,8
Número de QALY ganhos com a tecnologia	3,5 QALY	4 QALY

Cabe mencionar que existem outras métricas que incorporam aspectos relacionados à qualidade de vida, como a métrica de anos de vida ajustados por incapacidade, do inglês *Disability-Adjusted Life Years (DALY)*, dentre outras que são menos utilizadas. Esta diretriz se restringirá ao uso de QALY. No apêndice 1 são apresentadas informações adicionais sobre o DALY.

O uso do QALY como medida de desfecho nas avaliações econômicas apresenta vantagens. Uma delas é incorporar as preferências dos pacientes por diferentes estados de saúde nas análises. Além disso, permite o uso de limiares de disposição a pagar ou limiares de custo-efetividade¹ para avaliar se uma intervenção é ou não custo-efetiva. As análises de custo-utilidade também permitem comparar intervenções e programas de saúde diferentes por meio da utilização de uma métrica única (7,10,11).

Por outro lado, a realização de análises de custo-utilidade empregando o QALY como desfecho pode ser desafiadora já que as medidas de qualidade de vida tendem a ser mais subjetivas que os desfechos clínicos. A qualidade de vida associada a um estado de saúde pode variar de acordo com a população estudada, o desenho de estudo e o instrumento de mensuração empregado.

Além disso, as evidências disponíveis sobre qualidade de vida são mais escassas comparativamente aos desfechos clínicos. No Brasil, ainda são poucos os estudos que avaliaram a qualidade de vida relacionada à saúde da população local, o que torna muitas vezes necessária a importação de dados de outros cenários. Por isso, é fundamental que a seleção dos dados sobre qualidade de vida a serem empregados nas análises de custo-utilidade seja criteriosa e adequada de forma a assegurar a validade interna e externa dos modelos econômicos elaborados no país.

¹ Uma discussão mais abrangente sobre este tema é apresentada nas Diretrizes Metodológicas sobre avaliação econômica de tecnologias em saúde do Ministério da Saúde (2)

1.1 Mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde baseada em preferências.

Os valores de utilidade empregados no cálculo do QALY são obtidos por meio de instrumentos de medida de qualidade de vida relacionada à saúde baseada em preferências (12). Essas medidas são frequentemente obtidas utilizando-se instrumentos genéricos baseados em um sistema descritivo dos estados de saúde que compreende diferentes dimensões para as quais os pacientes devem atribuir valores pré-definidos (13). Para facilitar o entendimento sobre como estas medidas são obtidas, será apresentado como exemplo o instrumento EQ-5D por ser o mais recomendado mundialmente, além de sua versão EQ-5D-3L já ter sido validada no Brasil.

O EQ-5D é um instrumento multi-atributo genérico destinado à obtenção de medidas de qualidade de vida baseadas em preferências que pode ser utilizado para uma ampla gama de condições e doenças. A família EQ-5D possui vários instrumentos para descrever e valorar a saúde, sendo EQ-5D-3L, EQ-5D-5L e EQ-5D-Y os mais frequentemente empregados (13). Esses instrumentos foram desenvolvidos e são mantidos pela *EuroQol Foundation*, uma rede internacional multidisciplinar de pesquisadores sem fins lucrativos, com representação brasileira, que autoriza o uso não comercial dos instrumentos. São os instrumentos mais utilizados no mundo, tendo sido traduzidos e validados para 200 idiomas.²

O EQ-5D avalia cinco dimensões, que são: mobilidade, atividades habituais, cuidados pessoais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão. Na versão EQ-5D-3L do instrumento, para cada uma destas dimensões, o paciente deve relatar se apresenta “nenhum problema”, “algum problema” ou “problema grave”. Caso responda “nenhum problema”, é atribuído o valor 1 àquela dimensão, se a resposta for “algum problema”, o valor 2, e para “problema grave”, o valor 3. O conjunto dos valores, definido de acordo com as respostas do indivíduo às cinco dimensões do EQ-5D, definem os estados de saúde segundo o julgamento dele diante das alternativas trazidas pelo instrumento. Com isso, o EQ-5D-3L possui 243 (3⁵) possíveis estados de saúde (ou perfis) que são definidos por uma sequência de 5 números a depender da resposta para cada uma das cinco dimensões, podendo variar do estado 11111 (nenhum problema em todas as dimensões) ao 33333 (problema grave em todas as dimensões) (13) (figura 1).

Após a obtenção dos estados de saúde (a sequência numérica) por meio da aplicação do EQ-5D aos pacientes com a condição de interesse, o próximo passo é atribuir um valor, um índice único, a cada estado de saúde do EQ-5D que represente a qualidade de vida associada àquele estado de saúde. Para realizar esta conversão, é necessário utilizar o que se chama de conjunto de valores (*value set*) (Figura 1). É importante não confundir o perfil ou estado de saúde que

² Disponível em <https://euroqol.org/>.

deve ser obtido dos pacientes (por exemplo 11113 para pacientes com dor intensa) com a tabela de valores (*value set*) que deve ser obtida com a população geral.

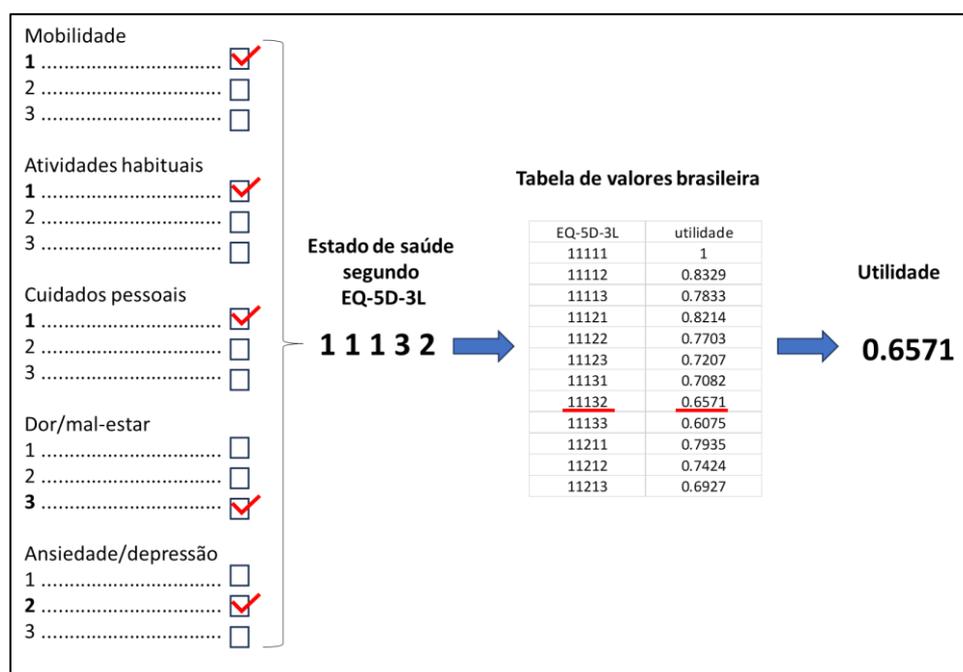


Figura 1 – Exemplo de conversão de um estado de saúde obtido com o instrumento EQ-5D-3L para o valor de utilidade de acordo com a tabela de valores brasileira.

O conjunto de valores é essencialmente a coleção dos valores dos índices atribuídos pela população geral para cada um dos possíveis estados de saúde do EQ-5D (14). Para definição do conjunto de valores, são realizados estudos de valoração em que uma amostra da população é convidada a valorar os estados de saúde do EQ-5D utilizando diferentes técnicas de elicitaco de preferências como *time trade-off* (TTO), escalas visuais analógicas, *standard gamble* e, mais recentemente, experimentos de escolha discreta (DCE, do inglês *discrete choice experiment*) (15). O estudo que definiu o conjunto de valores brasileiros para o EQ-5D-3L foi publicado por Santos et al (16). A tabela de valores brasileira pode ser consultada [em https://natsinc.org/wp-content/uploads/2014/04/TabelaEQ5D.pdf](https://natsinc.org/wp-content/uploads/2014/04/TabelaEQ5D.pdf)

O instrumento EQ-5D é recomendado por diferentes agências de Avaliao de Tecnologias em Saúde (ATS) internacionais para a obteno de utilidades para aplicao em avaliaoes econômicas, a exemplo do *National Institute for Health and Excellence* (NICE) do Reino Unido (17). No entanto, apesar de menos utilizados, existem ainda outros instrumentos genéricos multi-atributo baseados em preferências como *Health Utilities Index* (HUI) (18), *Short Form 6 Dimensions* (SF-6D) (19), *Assessment of Quality of Life instrument* (AQOL) (20), dentre

outros. Estes instrumentos se diferenciam pelo seu sistema descritivo, dimensões e fontes para os valores de preferências (21).

Além dos instrumentos genéricos, existem também instrumentos baseados em preferências que são específicos para a elicitar a qualidade de vida relacionada a determinadas condições de saúde. Os instrumentos utilizados para obter as medidas específicas são estruturados e aplicados de modo semelhante aos instrumentos genéricos, porém geralmente incluem dimensões relevantes especificamente para a condição de saúde que está sendo avaliada (15). Eles podem incluir tanto dimensões genéricas quanto específicas como, por exemplo, dor, cansaço, distúrbios do sono, dentre outras. Como exemplos, citam-se o EORTC-8D, desenvolvido para avaliar a qualidade de vida de pacientes com câncer (22), o AQL-5D específico para pacientes com asma (23) e o VisQoL/AQoL-7D (*Vision/Visual Impairment*) para condições em que a visão é afetada (24), dentre outros.

Os instrumentos específicos são utilizados em situações em que os instrumentos genéricos apresentam baixo desempenho psicométrico para uma determinada condição ou grupo de pacientes, ou seja, apresentam baixa sensibilidade para captar mudanças na qualidade de vida relacionada à saúde desta população (15). Estas condições incluem doenças que afetam, por exemplo, visão e audição ou problemas mentais graves, demência, dentre outros. Para uma revisão sobre os instrumentos específicos que fornecem medidas baseadas em preferências, sugere-se a leitura do trabalho de Rowen et al (15).

1.2 Instrumentos de medida de qualidade de vida relacionada à saúde não baseados em preferências.

Existem instrumentos elaborados para identificar sintomas específicos ou modificações na capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes que não se baseiam em preferências. Estes instrumentos podem ser genéricos ou específicos. Por exemplo, o instrumento genérico SF-36 (*36-Item Short Form Survey*) é um dos mais amplamente utilizados para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde. Ele inclui 36 itens agrupados em dois componentes, físico e mental (25). Existem também inúmeros outros instrumentos específicos como o AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) (26), EORTC QLQ-C30 (*European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) (27), MSIS-29 (*Multiple Sclerosis Impact Scale*) (28).

Por serem instrumentos que não se baseiam em preferências, eles não fornecem valores de utilidade e, portanto, não podem ser empregados em avaliações econômicas. Muitas vezes suas medidas não são ancoradas em 0 e 1, e não há conjuntos de valores estabelecidos para

essas elas. Por isso, para que possam ser aplicados em análises de custo-utilidade, é necessário que estas medidas sejam convertidas ao que seriam seus equivalentes no EQ-5D, processo denominado mapeamento (*Mapping*), que será abordado mais adiante.

A área do conhecimento dedicada ao desenvolvimento e aplicação dos instrumentos para mensuração da qualidade de vida é a psicometria, entretanto foge ao escopo desta diretriz detalhar os fundamentos deste campo. Na maioria das vezes, os elaboradores de análises de custo-utilidade irão recorrer à valores de utilidade já publicados para serem incluídos em seus modelos. Aos interessados por informações adicionais sobre os instrumentos e métodos empregados para obtenção de medidas de qualidade de vida, sugere-se a leitura da referência *Measuring and Valuing Health Benefits for Economic Evaluation* (29).

2 RECOMENDAÇÕES PARA UTILIZAÇÃO DE MEDIDAS DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE EM MODELOS ECONÔMICOS

A seguir serão apresentadas as recomendações sobre o uso de medidas de utilidade em modelos econômicos. Elas têm por objetivo garantir a transparência, qualidade e reprodutibilidade das análises realizadas no país. Cabe ressaltar que as recomendações a seguir são complementares àquelas estabelecidas pela Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (2), devendo o leitor se referir a esta publicação no que tange a recomendações sobre outros temas relacionados à avaliação econômica.

2.1 Busca dos valores de utilidade a serem empregados em modelos econômicos.

Como mencionado anteriormente, em geral, os valores dos parâmetros de utilidade empregados nos modelos econômicos são obtidos a partir de estudos anteriormente realizados cujos resultados estão disponíveis na literatura. Portanto, é importante conduzir uma busca estruturada sobre estes parâmetros a fim de subsidiar sua seleção para o modelo.

Como primeiro passo para a busca destes valores, recomenda-se listar todos os parâmetros de utilidade que serão necessários à modelagem. O quadro 2 apresenta exemplos de parâmetros de utilidade que poderiam ser necessários em um modelo fictício para avaliar uma tecnologia para tratamento do câncer de mama. Observa-se que os parâmetros de utilidade devem refletir diferentes aspectos do cenário em análise, como a doença, o tratamento e eventos adversos, ou seja, qualquer aspecto que possa impactar de forma importante a qualidade de vida do paciente (30). Por exemplo, pode ser relevante para o modelo

definir o valor de utilidade de acordo com diferentes estágios da doença ou pelo tipo de tratamento recebido.

Quadro 2 - Exemplos de possíveis parâmetros de utilidade necessários a um modelo fictício sobre o tratamento do câncer de mama.

Parâmetros	Exemplo
Referente à doença	Estável Progressão
Tipo de Tratamento	Quimioterapia Radioterapia
Eventos adversos	Edema Náusea

Fonte: Adaptado de NICE DSU Technical Support Document 9: The Identification, Review, and Synthesis of Health State Utility Values from the Literature (30)

Após definir os parâmetros de utilidade que serão necessários, deve-se realizar uma pesquisa abrangente da literatura que inclua ensaios clínicos, estudos de coorte, registros, inquéritos populacionais e outros estudos econômicos (10) a fim de identificar as possíveis referências que poderão ser utilizadas como fontes para os valores dos parâmetros de utilidade. Idealmente, deve-se elaborar uma revisão rápida ou sistemática para identificar a melhor fonte de dados existente. Para recomendações sobre como realizar revisões sistemáticas sugere-se consultar as Diretrizes Metodológicas Elaboração De Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados do Ministério da Saúde (31). No entanto, é necessário ponderar o tempo disponível, balanceando um processo ideal mais amplo com o pragmatismo muitas vezes necessário, como por exemplo, em função do curto prazo para a tomada de decisão em saúde. Deve-se priorizar uma busca ampla para os parâmetros de utilidade que tenham maior impacto na razão de custo-efetividade incremental, incluído eventos adversos (32).

Ressalta-se que a fim de garantir a transparência, confiabilidade e reprodutibilidade do modelo, é recomendado que seja apresentada uma tabela com a descrição das principais características das fontes utilizadas para cada parâmetro de utilidade do modelo como: tipo de estudo, tipo de instrumento empregado para obtenção da utilidade, referências bibliográficas e possíveis pressupostos assumidos. Cabe ainda ressaltar que as referências apresentadas devem sempre ser a fonte primária dos dados e não o estudo que as citou.

O quadro 3 apresenta uma lista com os principais sítios eletrônicos que podem ser pesquisados para a busca bibliográfica sobre os valores dos parâmetros de utilidade do modelo.

Quadro 3 - Principais sítios eletrônicos para busca bibliográfica sobre valores de parâmetros de utilidade.

Sítio	Endereço eletrônico
Relatórios de recomendação da Conitec	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec
<i>National Institute for Health and Excellence</i> (NICE)	https://www.nice.org.uk
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (Cadth)	https://www.cadth.ca/
Euroqol	https://euroqol.org/search-for-eq-5d-publications
Medical Expenditure Panel Survey	https://www.meps.ahrq.gov/mepsweb
School of Health and Related Research, University of Sheffield	https://www.scharrhud.org/
Bases de dados bibliográficos como Medline, Embase, LILACS	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ https://www.embase.com/ https://lilacs.bvsalud.org/

A estratégia de busca deve incluir termos que definam o estado de saúde como, por exemplo, "Lesão renal aguda" OR "Acute Kidney Injury") combinados com palavras de texto para utilidades como "quality of life", "preference-based measures", "health status", "health status indicators", "activities of daily living", "health surveys", "quality-adjusted life years", "treatment outcome", QALY, Euroqol, EQ-5D (18–20). O uso de filtros de pesquisa validados também pode auxiliar nas buscas, alguns deles podem ser encontrados em <https://sites.google.com/a/york.ac.uk/issg-search-filters-resource/home/quality-of-life?pli=1>.

2.2 Seleção e qualidade das fontes dos valores de utilidade a serem empregados no modelo

Após identificar as fontes disponíveis para os valores dos parâmetros de utilidade do modelo, é necessário selecionar aquelas que serão empregadas no modelo, priorizando as de melhor qualidade. Valores de utilidade obtidos com um instrumento validado para a população-alvo da tecnologia, preferencialmente utilizando o EQ-5D-3L em pacientes brasileiros, representam a primeira escolha. A recomendação de uso dos valores do próprio país baseia-se na evidência de que existem diferenças nos conjuntos de valores entre os países devido a diferenças culturais e sociais que impactam as preferências pelos estados de saúde (33). O quadro 4 apresenta as categorias de parâmetros de utilidades agrupados de acordo com seu modo de obtenção e classificados em ordem decrescente de qualidade (34).

Quadro 4. Categorias de parâmetros de utilidade de acordo com seu modo de obtenção classificados em ordem decrescente de qualidade.

Categoria	Modo de obtenção
A	Parâmetros de utilidade obtidos com um instrumento validado para a população-alvo da tecnologia, preferencialmente utilizando o EQ-5D-3L em pacientes brasileiros.
B	Parâmetros de utilidade obtidos com instrumentos não validados: B1. Dados obtidos utilizando-se instrumento genérico diferente do EQ-5D, mas que consideraram o conjunto de valores brasileiros. B2. Dados obtidos utilizando-se instrumento genérico diferente do EQ-5D importado de outros países, mas ajustado de acordo com as preferências sociais brasileiras ¹ .
C	Parâmetros de utilidade obtidos por mapeamento ¹ do instrumento específico da condição de interesse para o EQ-5D.
D	Parâmetros de utilidade obtidos com outros instrumentos: D1. Mensuração direta das preferências dos pacientes utilizando time trade-off. D2. Mensuração direta das preferências dos pacientes utilizando escala visual analógica. D3. Valores de preferências obtidos com qualquer outro instrumento não validado.
E	Parâmetros de utilidades obtidos a partir de publicações anteriores em que o método de extração das preferências seja conhecido e documentado.
F	Parâmetros de utilidade sobre as condições de saúde obtidos a partir de opinião de especialistas.

Fonte: Adaptado de Santos et al (34)

¹Os métodos de mapeamento e ajuste serão abordados nas seções seguintes.

Além disso, no caso de valores obtidos com o EQ-5D, é importante verificar na literatura se já houve validação desse instrumento para descrição dos estados de saúde associados à condição clínica analisada. Isso porque o EQ-5D, assim como qualquer instrumento genérico, pode não ser suficientemente sensível para capturar pequenas alterações em um estado de saúde específico, como por exemplo, em lactentes, crianças com problemas de visão ou audição ou com distúrbios cognitivos ou psiquiátricos graves (35,36). As dimensões do EQ-5D podem ser insensíveis ou inválidas para esses estados de saúde pois as mudanças não são contempladas ou capturadas pelo sistema descritivo do instrumento. Nestes casos, pode ocorrer o “efeito teto” que consiste na redução da capacidade do instrumento em detectar pequenas alterações no estado de saúde, especialmente naqueles considerados mais leves (37). Este efeito é mais crítico com o EQ-5D-3L em comparação à versão EQ-5D-5L e, nestes casos, instrumentos baseados em preferências específicos para uma condição podem ser mais sensíveis.

Recomenda-se ainda que:

- Os estados de saúde para uma determinada condição clínica sejam obtidos habitualmente por meio de estudos observacionais, utilizando-se, idealmente, um instrumento genérico como o EQ-5D aplicado aos pacientes. É desejável também que, paralelamente, sejam coletados dados por meio de um instrumento baseado em preferências específico para a condição ou doença.
- Sejam priorizadas as utilidades que foram obtidas a partir da tabela de valores populacionais pois é a população geral quem financia a assistência à saúde por meio do pagamento de impostos, sendo, portanto mais adequadas para refletir a perspectiva da sociedade (33). Utilidades calculadas a partir de tabelas de valores de pacientes portadores da condição ou doença de interesse podem superestimar ou subestimar a importância dos aspectos da saúde relacionados à sua condição (35).
- Os estados de saúde sejam coletados a partir da aplicação dos instrumentos a pacientes que vivenciam as condições (8). Somente um paciente poderia relatar adequadamente a experiência completa de ter uma condição de saúde, incluindo alterações no *status* funcional e a intensidade de sintomas como dor, ansiedade e depressão. Para pacientes incapazes de descrever seu estado de saúde como pessoas com déficit cognitivo ou crianças, por exemplo, o cuidador é considerado um *proxy* adequado (8,35). A coleta de utilidades em crianças ainda é ponto controverso na literatura, sendo na maioria das vezes, utilizados instrumentos adaptados, como EQ-5D-Y, e tabelas de valores da população adulta (38).

Observação: Lembramos que é importante não confundir o perfil ou estado de saúde que deve ser obtido dos pacientes (por exemplo 11113 para pacientes com dor intensa) com a tabela de valores (*value set*) que deve ser obtida com a população geral.

- Atentar para o momento em que os instrumentos de coleta de dados sobre qualidade de vida foram aplicados aos indivíduos. Ressalta-se que a avaliação com EQ-5D, por exemplo, reflete o estado de saúde no presente, ou seja, no momento de aplicação do instrumento. Assim, a depender do tempo já decorrido desde um evento ou início de um tratamento, a avaliação da qualidade de vida pode mudar.
- Para testes diagnósticos, se possível, incluir os efeitos negativos dos testes como, por exemplo, resultados falso-positivos, caso estejam associados com perda de qualidade de vida por causarem o aumento de ansiedade ou depressão, dentre outros.

- O mesmo valor de utilidade deve ser selecionado para estados de saúde iguais. Independentemente do tratamento ao qual os pacientes estejam submetidos. Diferenças de eficácia entre as intervenções comparadas devem ser refletidos em estados de saúde específicos ou adoção de desutilidades, como por exemplo, desutilidades relacionadas a eventos adversos.

A qualidade dos estudos a partir dos quais os valores de utilidades foram obtidos também deve ser avaliada. Aspectos como o tamanho da amostra, precisão do valor de utilidade, taxa de resposta, perdas de seguimento e os dados ausentes (*missing data*), dentre outros, devem ser considerados nessa avaliação (32). Recomenda-se o uso de instrumentos de avaliação da qualidade validados e adequados ao desenho do estudo, como, por exemplo, o Rob2 para ensaios clínicos ou ROBINS-I para coortes (disponíveis em <https://methods.cochrane.org/bias/>). Para mais informações, consulte a Iniciativa COSMIN (*COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments*) disponível em <https://www.cosmin.nl/>. Recomendações sobre a avaliação do risco de viés podem ser consultadas nas Diretrizes Metodológicas de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (39).

No que tange ao uso de estudos de revisão sistemática, apesar de potencialmente serem uma fonte importante de dados, ainda há controvérsias sobre a realização de metanálises de utilidades. A metanálise só deve ser realizada quando os estudos forem semelhantes, produzindo estimativas de utilidade comparáveis, tanto em relação aos instrumentos quanto às características da população e da doença. Se a metanálise for considerada de boa qualidade, e preferencialmente de efeitos aleatórios, as medidas síntese de utilidade obtidas podem refletir estimativas mais precisas, com a vantagem de fornecerem intervalos de confiança (40).

Finalmente, em situações em que não sejam identificados na literatura parâmetros de utilidade que atendam aos critérios recomendados, algumas estratégias podem ser adotadas, porém, com limitações:

- *Ausência de valores de utilidade para a condição específica de interesse*: adote valores de utilidade obtidos para uma condição clínica semelhante, por exemplo, doenças com história natural semelhante.
- *Ausência de valores de utilidade obtidos com o instrumento EQ-5D*: Neste caso, se houver disponibilidade de valores de qualidade de vida medidos com outros instrumentos como, por exemplo, instrumentos específicos, é possível realizar o mapeamento para os valores correspondentes do EQ-5D. O mapeamento consiste em

utilizar algoritmos ou modelos matemáticos capazes de converter valores de utilidade entre instrumentos (41). Digno de nota, é possível também mapear valores de utilidade entre diferentes versões do EQ-5D, o que pode ser útil para viabilizar a utilização da tabela de valores brasileira que foi elaborada com a versão 3L. Para que seja possível empregar o mapeamento, as características da população estudada com os diferentes instrumentos devem ser semelhantes. A utilização do *checklist* MAPS (*Mapping onto Preference-based measures reporting Standards*) é recomendada a fim de garantir que os métodos de mapeamento sejam descritos de forma completa e transparente (41). Cabe destacar, no entanto, que o mapeamento aumenta a incerteza do modelo e deve ser reservado para os casos em que, após uma extensa pesquisa, não foram encontrados dados de EQ-5D, sempre com justificativa descrita no texto. Deve-se estar atento ao fato de que o tipo de função de mapeamento utilizado pode afetar significativamente o resultado do modelo (42) e, conseqüentemente, a tomada de decisão. A escolha do modelo de mapeamento deve ser avaliada e justificada preferencialmente por meio da realização de análise de sensibilidade (43). O *Nuffield Department of Population Health* da universidade de Oxford disponibiliza um banco de dados atualizado com estudos de mapeamento para estimativas de utilidades e está acessível em <https://www.herc.ox.ac.uk/downloads/herc-database-of-mapping-studies>.

- *Ausência de valores de utilidade obtidos para a população brasileira*: Quando o valor de utilidade para uma determinada condição de saúde não estiver disponível para coortes realizadas no Brasil, é possível utilizar dados de outros países desde que seja feito um ajuste por meio de um multiplicador. Esse mesmo ajuste pode ser aplicado quando se deseja ajustar a utilidade por idade. Detalhes sobre este método são apresentados no Apêndice 2.

2.3 Modelando as utilidades

Quando as utilidades são obtidas com instrumentos validados, o cálculo do QALY permite conciliar os benefícios observados na expectativa de vida com os benefícios observados na qualidade de vida. Essa métrica tem sido referência na discussão da incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde em vários países, sobretudo por viabilizar a comparação de tecnologias utilizadas para o tratamento de diferentes doenças (7). Por isso, os resultados de estudos de custo-utilidade devem ser apresentados preferencialmente como razão de custo

incremental (RCEI) por QALY ganho ou *net benefits* (44,45) para o horizonte temporal apropriado, habitualmente o tempo de sobrevivência.

Todos os valores de utilidade empregados em um mesmo modelo devem ter sido obtidos com o mesmo instrumento, preferencialmente o EQ-5D-3L (32). Instrumentos diferentes podem resultar em valores de utilidade diversos para um mesmo estado de saúde, de forma que padronizar o instrumento utilizado contribui para a obtenção de resultados comparáveis. O EQ-5D é amplamente adotado no mundo e sua versão EQ-5D-3L possui conjunto de valores brasileiros (5,11,46). As versões EQ 5D-5L e EQ-5D-Y encontram-se em fase de valoração no Brasil (47). O SF-6D também possui valoração local e pode ser considerado como uma segunda opção.

Recomenda-se não adotar como valor de utilidade médio do *baseline* (estado de saúde livre da condição) a saúde perfeita (utilidade = 1), independentemente do instrumento adotado (32). O uso do *baseline* com saúde perfeita superestima os efeitos de uma intervenção cujo objetivo seja evitar determinados eventos ou condições. Os pacientes já apresentam incapacidades relacionadas à idade e comorbidades que devem ser levadas em consideração de forma que a utilidade do *baseline* deve ser estimada a partir de dados populacionais da população-alvo. Os valores de utilidade média para a população brasileira obtidos com o EQ-5D-3L, ou seja, as normas populacionais brasileiras, foram estimadas por Santos et al 2021 (48) e estão disponíveis em <https://natsinc.org/wp-content/uploads/2023/06/normas-brasileiras-EQ.pdf>

Os valores de utilidade empregados nos modelos econômicos podem ser valores médios ou baseados em função. O uso de funções permite que a utilidade possa variar para um mesmo estado de saúde, aumentando ou diminuindo, em função de fatores como idade, tempo gasto em um determinado estado de saúde ou qualquer outra característica relevante para a condição de saúde de interesse. A utilização de funções de utilidade dependerá da disponibilidade de dados e da avaliação de sua relevância para o resultado do modelo. Para um exemplo de modelo econômico que utilizou valores de utilidade baseados em função, sugerimos o estudo de Stephens et al 2015 (49).

A Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (2) recomenda que, nas análises cujo horizonte temporal superior a um ano, a taxa de desconto seja padronizada em 5% para os custos e os benefícios em saúde. Recomenda ainda que, na análise de sensibilidade, esta taxa seja variada entre 0% e 10% com o objetivo de avaliar como a taxa arbitrária de 5% influencia os resultados do modelo econômico. Observa-se, no entanto, que não há consenso na literatura acerca de aplicar ou não o desconto anual nos benefícios de saúde que não são representados em unidades monetárias (50,51). Justifica-se a necessidade dessa variação,

principalmente, pela possibilidade de penalização dos resultados de saúde obtidos em estudos que incluem programas de prevenção, como, por exemplo, programas de vacinação (50). Tais estudos são, frequentemente, de longo prazo e a adoção da taxa de desconto, bem como o seu valor de referência, tem implicações na tomada de decisão sobre a priorização de investimentos. A iniciativa WHO-CHOICE (*Choosing Health Interventions that are Cost-effective*) da Organização Mundial de Saúde, sugere a aplicação de uma taxa de desconto de 0% para os benefícios em saúde, porém discute que esta opção metodológica não deve ser definitiva diante da ausência de consenso sobre o tema (52).

A seguir serão apresentadas algumas situações que podem surgir durante a elaboração de um modelo que emprega valores de utilidade e as recomendações para cada uma.

- *Pacientes que apresentam duas ou mais condições simultâneas*: em um modelo é possível ocorrer que um mesmo paciente apresente duas condições de saúde ao mesmo tempo, como, por exemplo, insuficiência renal e acidente vascular cerebral. Para lidar com esta situação, a simples adição dos valores de perda de utilidade (desutilidade) de cada condição pode levar à superestimação do impacto econômico da incorporação da tecnologia. Por isso, devem ser realizados outros tipos de ajustes, os quais podem ser implementados segundo diferentes métodos, como o multiplicativo ou o método dos mínimos (53,54). Não existe consenso sobre o melhor método para ajustar utilidades de comorbidades, sendo o método multiplicativo recomendado pelo NICE (17). Porém, um estudo brasileiro sugeriu que o método dos mínimos fornece resultados com menos erros ou vieses (55). No Apêndice 3, são apresentados os métodos disponíveis para lidar com esta situação.
- *Intervenções envolvendo cuidados paliativos*: Há algum debate na literatura sobre o uso de QALY como uma regra de decisão de eficiência em cuidados paliativos, dentre outras razões, pelo fato de que as necessidades dos pacientes sob cuidados paliativos são diversas e variam desde alívio de sintomas a suporte psicológico para lidar com a doença (56). Uma recente revisão integrativa da literatura concluiu que o QALY pode ser mais valioso para informar as decisões entre os tratamentos de cuidados paliativos se domínios específicos forem incluídos nos instrumentos de mensuração de qualidade de vida (57). Instrumentos específicos para cuidados paliativos podem ser agregados aos

instrumentos genéricos como o EQ-5D sob a forma de *bolt-on*³(58), a fim de adicionar dimensões essenciais ao cuidado em saúde em condições de final de vida. Em um estudo realizado com especialistas (56), os autores recomendam ampliar a discussão sobre a melhor forma de integrar o tempo ao componente de qualidade nas estimativas de QALY (56), e sugeriram que métodos não lineares poderiam ser vantajosos. É necessária cautela quanto ao uso do QALY em fim de vida, pois valores iguais de QALY podem indicar benefícios diferentes, por exemplo, se um tratamento levar à extensão na vida e o outro um maior ganho de utilidade. Assim, em cuidados paliativos, é importante avaliar esse equilíbrio para escolha de tecnologia.

- *Utilidades relativas a cuidadores*: Algumas doenças que afetam gravemente crianças e idosos geram grandes limitações para o cuidador familiar. Se não forem mensurados os efeitos de transbordamento (*spillover effects*)⁴(59), o real benefício da tecnologia pode ser subestimado (60). A literatura e algumas agências, como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), aceitam a inclusão dos valores de utilidades relacionados a cuidadores para algumas situações em que este impacto seja evidente e desde que sejam relevantes (8,59,61). Nesta situação, recomenda-se manter o caso-base sem a utilidade dos cuidadores e inclui-la em um cenário alternativo ou na análise de sensibilidade combinada aditivamente à utilidade dos pacientes (8). A utilidade relacionada a cuidadores profissionais não deve ser incluída. A fim de manter-se a transparência do modelo, é importante que o impacto no QALY dos cuidadores seja explicitamente descrito.
- É importante que exista uma coerência entre os valores de utilidade conforme a gravidade do estado de saúde. Em estudos com pequeno número de pacientes os valores de utilidades podem ser incoerentes com estados piores apresentando, ao acaso, maior valor. Neste casos sugere-se a criação de modelos matemáticos que mantenham a coerência entre os estados, conforme utilizado em Santos et al (34).

³ *Bolt-on* refere-se à adição de dimensões extras ao EQ-5D com o objetivo de tornar o instrumento mais sensível a avaliação de determinadas condições de saúde para as quais o instrumento genérico original não é apropriado.

⁴ *Spillover* ou efeitos de transbordamento referem-se aos custos ou benefícios relacionados aos cuidadores e familiares que incorrem em avaliações econômicas (60).

2.4 Lidando com as incertezas do modelo

Os modelos de Markov frequentemente empregados em análises de custo-utilidade são construídos a partir de estados de saúde definidos em termos clínicos e, por isso, é improvável que instrumentos genéricos como, por exemplo, o EQ-5D, capturem perfeitamente as características de um determinado estado de saúde. Como resultado, os valores de utilidade atribuídos para os estados do modelo apresentarão incertezas quanto à qualidade de vida experimentada pelos pacientes. Assim, é necessário que a incerteza do modelo seja avaliada por meio de análise de sensibilidade que inclua os parâmetros de utilidade do modelo.

Para isso, os limites inferior e superior dos parâmetros de utilidade utilizados na análise de sensibilidade devem refletir a incerteza em torno de seu valor esperado considerando-se uma população homogênea, ou seja, garantindo-se que não tenham sido obtidos a partir de populações com subgrupos de pacientes distintos. A variação em torno do valor médio de utilidade é tipicamente obtida calculando-se o intervalo de confiança de 95%. Para mais informações sobre como gerar intervalos de confiança de utilidades, ver o estudo de Petrou *et al.* (40). Uma outra opção é utilizar intervalos de confiança a partir de avaliações econômicas prévias. Ressalta-se que, especialmente no caso das utilidades, variações aplicando-se um percentual aleatório como, por exemplo, variar todos os valores em 20% a mais ou a menos, gera intervalos muito amplos o que resulta em incertezas desnecessárias ao modelo. Além disso, essa abordagem pode gerar cenários em que o ranqueamento das utilidades não é respeitado durante a análise de sensibilidade, ou seja, estados de saúde com melhor qualidade de vida recebem valores de utilidade menores do que estados de saúde com pior qualidade de vida.

É importante que a utilidade seja incluída tanto na análise de sensibilidade determinística quanto na probabilística (17). No entanto, é fundamental que os valores de utilidade no modelo respeitem, mesmo durante análise de sensibilidade, uma consistência clínica, isto é, estados de saúde mais graves devem ter valores de utilidade menores do que estados mais leves. Na análise de sensibilidade probabilística, os valores de utilidade são geralmente analisados considerando-se distribuições de probabilidade Beta, exceto quando há a possibilidade de valores negativos de utilidade. Assim, em algumas simulações, é possível haver estados de saúde mais graves apresentando valores de utilidade maiores do que estados de saúde menos graves, um cenário sem validade de face. A manutenção de um ranqueamento lógico dos valores de utilidades é necessário para evitar que uma coorte com uma doença não tratada e que progride produza mais QALYs do que uma coorte de pacientes tratados em que a doença não progrediu.

Uma solução simples para este problema é apresentada no exemplo a seguir. Considere um modelo hipotético com os estados de saúde “estável” e “progressão”, cujos valores de utilidade associados sejam 0,8 e 0,6, respectivamente, no caso base, ou seja, existe uma diferença nos valores de utilidade igual a 0,2. Para preservar esse ordenamento lógico das utilidades durante realização da análise de sensibilidade, ao estado de saúde “progressão” pode-se atribuir uma desutilidade igual a esta diferença, ou seja 0,2. Desta forma, seria garantindo que a utilidade no estado mais grave fosse sempre menor comparada ao estado de saúde menos grave. Este valor de desutilidade deve também ser incluído na análise de sensibilidade, sendo variado de acordo com uma distribuição Gama (62).

Nos casos em que a busca por parâmetros de utilidade identificar múltiplas fontes, dentre as quais não seja possível selecionar a de melhor qualidade ou realizar metanálise devido à heterogeneidade entre os estudos, a análise de sensibilidade deve, idealmente, ser realizada criando-se múltiplos cenários (um para cada valor de utilidade e seu intervalo de confiança). Não é recomendável utilizar o menor e maior valor de utilidade observados em diferentes estudos como os limites inferior e superior na análise de sensibilidade, pois essa abordagem poderia resultar em grande incerteza e dificultar a tomada de decisão.

Finalmente, um ponto importante que deve ser considerado nas análises de sensibilidade é a variação sistemática dos valores de utilidade relacionada a diferentes subgrupos de pacientes de uma mesma população, ou seja, a heterogeneidade da população. Em situações como esta, recomenda-se que sejam identificados subgrupos relevantes que apresentem diferentes valores de utilidade para os estados de saúde do modelo (32,63,64) e, para estes subgrupos, a heterogeneidade pode ser abordada por meio da elaboração de múltiplos modelos, um para cada conjunto de parâmetros que caracterizam os subgrupos.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A forma como as utilidades são aplicadas nos modelos econômicos pode causar grande impacto nos seus resultados e, conseqüentemente na tomada de decisão. Esta diretriz teve como objetivo apresentar recomendações práticas baseadas em evidência e consenso entre os metodologistas visando garantir a coerência, clareza e transparência dos modelos econômicos elaborados no país.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm. 2011. LEI Nº 12.401, DE 28 DE ABRIL DE 2011.
2. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>
3. Kind P, Lafata JE, Matuszewski K, Raisch D. The Use of QALYs in Clinical and Patient Decision-Making: Issues and Prospects. *Value in Health*. 2009 Mar;12:S27–30.
4. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [cited 2022 Dec 11]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiar-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
5. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Instituto Nacional de Cardiologia. <https://youtu.be/UHSaBaJhIOg>. 2020. Seminário Internacional de Mensuração de Qualidade de Vida para Avaliações Econômicas.
6. Mayo-Wilson E, Li T, Fusco N, Bertizzolo L, Canner JK, Cowley T, et al. Cherry-picking by trialists and meta-analysts can drive conclusions about intervention efficacy. *J Clin Epidemiol*. 2017 Nov;91:95–110.
7. Drummond MF, Sculpher M, Claxton K, Stoddart G, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4th ed. Oxford University Press; 2015.
8. Brazier J, Longworth L. NICE DSU Technical Support Document 8: An Introduction to the Measurement and Valuation of Health for NICE Submissions [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425820>
9. Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, Clarke P, Doward L, Goeree R, et al. Estimating Health-State Utility for Economic Models in Clinical Studies: An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value in Health*. 2016 Sep;19(6):704–19.
10. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford University Press; 2006.
11. Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: Important principles and methodology. *Laryngoscope*. 2013 Jun;123(6):1341–7.
12. Brazier J, Ara R, Rowen D, Chevrou-Severac H. A Review of Generic Preference-Based Measures for Use in Cost-Effectiveness Models. *Pharmacoeconomics*. 2017 Dec 19;35(S1):21–31.
13. Devlin N, Parkin D, Janssen B. *Methods for Analysing and Reporting EQ-5D Data*. Cham: Springer International Publishing; 2020.

14. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Value Sets for EQ-5D-5L [Internet]. Devlin N, Roudijk B, Ludwig K, editors. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36810025/>
15. Rowen D, Brazier J, Ara R, Azzabi Zouraq I. The Role of Condition-Specific Preference-Based Measures in Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics*. 2017 Dec 19;35(S1):33–41.
16. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States. *Medical Decision Making*. 2016 Feb 22;36(2):253–63.
17. Ara R, Wailoo A. NICE DSU Technical Support Document 12: The Use of Health State Utility Values in Decision Models [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28481493/>
18. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1(1):54.
19. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ*. 2002 Mar;21(2):271–92.
20. Hawthorne G, Richardson J, Osborne R. The Assessment of Quality of Life (AQoL) instrument: a psychometric measure of health-related quality of life. *Quality of Life Research*. 1999;8(3):209–24.
21. Brazier J, Ara R, Rowen D, Chevrou-Severac H. A Review of Generic Preference-Based Measures for Use in Cost-Effectiveness Models. *Pharmacoeconomics*. 2017 Dec 19;35(S1):21–31.
22. Rowen D, Brazier J, Young T, Gaugris S, Craig BM, King MT, et al. Deriving a Preference-Based Measure for Cancer Using the EORTC QLQ-C30. *Value in Health*. 2011 Jul;14(5):721–31.
23. Yang Y, Brazier JE, Tsuchiya A, Young TA. Estimating a Preference-Based Index for a 5-Dimensional Health State Classification for Asthma Derived from the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Medical Decision Making*. 2011 Mar 5;31(2):281–91.
24. Chen G, Finger RP, Holloway EE, Iezzi A, Richardson J. Estimating Utility Weights for the Vision Related Quality of Life Index. *Optometry and Vision Science*. 2016 Dec;93(12):1495–501.
25. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol*. 1998 Nov;51(11):903–12.
26. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring Quality of Life in Asthma. *American Review of Respiratory Disease*. 1993 Apr;147(4):832–8.
27. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer*. 2002 Mar;38:125–33.

28. Hobart J. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): A new patient-based outcome measure. *Brain*. 2001 May 1;124(5):962–73.
29. Brazier J, Ratcliffe J, Saloman J, Tsuchiya A. *Measuring and Valuing Health Benefits for Economic Evaluation*. Vol. 1. Oxford University Press; 2016.
30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE DSU Technical Support Document 9: The Identification, Review and Synthesis of Health State Utility Values from the Literature. 2010.
31. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Elaboração De Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaio Clínicos Randomizados do Ministério da Saúde. Brasília; 2021.
32. Brazier J, Ara R, Azzabi I, Busschbach J, Chevrou-Séverac H, Crawford B, et al. Identification, Review, and Use of Health State Utilities in Cost-Effectiveness Models: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. *Value in Health*. 2019 Mar;22(3):267–75.
33. Rowen D, Azzabi Zouraq I, Chevrou-Severac H, van Hout B. International Regulations and Recommendations for Utility Data for Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics*. 2017 Dec 19;35(S1):11–9.
34. Santos M, Monteiro AL, Biz AN, Guerra A, Cramer H, Canuto V, et al. Guidelines for Utility Measurement for Economic Analysis: The Brazilian Policy. *Value Health Reg Issues*. 2022 Sep;31:67–73.
35. Brazier J, Rowen D. NICE DSU Technical Support Document 11: Alternatives to EQ-5D for Generating Health State Utility Values [Internet]. 2011 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28481492/>
36. Shah KK, Mulhern B, Longworth L, Janssen MF. Views of the UK General Public on Important Aspects of Health Not Captured by EQ-5D. *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research*. 2017 Apr 13;
37. McHorney CA, Tarlov AR. Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate? *Quality of Life Research*. 1995 Aug;4(4):293–307.
38. Hill H, Rowen D, Pennington B, Wong R, Wailoo A. A Review of the Methods Used to Generate Utility Values in NICE Technology Assessments for Children and Adolescents. *Value in Health*. 2020 Jul;23(7):907–17.
39. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília; 2021.
40. Petrou S, Kwon J, Madan J. A Practical Guide to Conducting a Systematic Review and Meta-analysis of Health State Utility Values. *Pharmacoeconomics*. 2018 Sep 10;36(9):1043–61.
41. Petrou S, Rivero-Arias O, Dakin H, Longworth L, Oppe M, Froud R, et al. Preferred reporting items for studies mapping onto preference-based outcome measures: The MAPS statement. *J Med Econ*. 2015 Nov 2;18(11):851–7.

42. Pennington B, Davis S. Mapping from the Health Assessment Questionnaire to the EQ-5D: The Impact of Different Algorithms on Cost-Effectiveness Results. *Value in Health*. 2014 Dec;17(8):762–71.
43. Kearns B, Ara R, Wailoo A, Manca A, Alava MH, Abrams K, et al. Good Practice Guidelines for the use of Statistical Regression Models in Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2013 Aug 27;31(8):643–52.
44. Paulden M. Why it's Time to Abandon the ICER. *Pharmacoeconomics*. 2020 Aug 11;38(8):781–4.
45. Stinnett AA, Mullahy J. Net health Benefits: A New Framework for the Analysis of Uncertainty in Cost-Effectiveness Analysis. *Medical Decision Making*. 1998 Apr 25;18(2_suppl):S68–80.
46. Cruz LN, Camey SA, Hoffmann JF, Rowen D, Brazier JE, Fleck MP, et al. Estimating the SF-6D Value Set for a Population-Based Sample of Brazilians. *Value in Health*. 2011 Jul;14(5):S108–14.
47. Gisela Myamoto, Tie Yamato. *Comunicação Pessoal*. 2022.
48. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Dec 10;19(1):162.
49. Stephens S, Botteman MF, Cifaldi MA, van Hout BA. Modelling the cost-effectiveness of combination therapy for early, rapidly progressing rheumatoid arthritis by simulating the reversible and irreversible effects of the disease. *BMJ Open*. 2015 Jun 9;5(6):e006560–e006560.
50. Jit M, Mibei W. Discounting in the evaluation of the cost-effectiveness of a vaccination programme: A critical review. *Vaccine*. 2015 Jul;33(32):3788–94.
51. Claxton K, Paulden M, Gravelle H, Brouwer W, Culyer AJ. Discounting and decision making in the economic evaluation of health-care technologies. *Health Econ*. 2011 Jan;20(1):2–15.
52. Bertram MY, Edejer TTT. Introduction to the Special Issue on “The World Health Organization Choosing Interventions That Are Cost-Effective (WHO-CHOICE) Update.” *Int J Health Policy Manag*. 2021 Sep 19;
53. Ara R, Brazier J. Comparing EQ-5D Scores for Comorbid Health Conditions Estimated Using 5 Different Methods. *Med Care*. 2012 May;50(5):452–9.
54. Ara R, Brazier J. Estimating Health State Utility Values for Comorbidities. *Pharmacoeconomics*. 2017 Dec 19;35(S1):89–94.
55. Santos M. Apresentação oral no First Latin America Academy Meeting of the EuroQol Research Group. Trinidad e Tobago; 2022.
56. Wichmann AB, Goltstein LCMJ, Obihara NJ, Berendsen MR, Van Houdenhoven M, Morrison RS, et al. QALY-time: experts' view on the use of the quality-adjusted life year in cost-effectiveness analysis in palliative care. *BMC Health Serv Res*. 2020 Dec 16;20(1):659.

57. Wichmann AB, Adang EM, Stalmeier PF, Kristanti S, Van den Block L, Vernooij-Dassen MJ, et al. The use of Quality-Adjusted Life Years in cost-effectiveness analyses in palliative care: Mapping the debate through an integrative review. *Palliat Med*. 2017 Apr 13;31(4):306–22.
58. Yang Y, Rowen D, Brazier J, Tsuchiya A, Young T, Longworth L. An Exploratory Study to Test the Impact on Three “Bolt-On” Items to the EQ-5D. *Value in Health*. 2015 Jan;18(1):52–60.
59. Wittenberg E, Prosser LA. Disutility of Illness for Caregivers and Families: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jun 10;31(6):489–500.
60. Wittenberg E, James LP, Prosser LA. Spillover Effects on Caregivers’ and Family Members’ Utility: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics*. 2019 Apr 18;37(4):475–99.
61. Dixon S, Walker M, Salek S. Incorporating Carer Effects into Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(1):43–53.
62. Edlin R, McCabe C, Hulme C, Hall P, Wright J. *Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment*. Cham: Springer International Publishing; 2015.
63. Ara R, Wailoo A. Using Health State Utility Values in Models Exploring the Cost-Effectiveness of Health Technologies. *Value in Health*. 2012 Sep;15(6):971–4.
64. Ara R, Brazier JE. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health*. 2010 Jul;13(5):509–18.
65. World Health Organization. *THE GLOBAL HEALTH OBSERVATORY - Disability-adjusted life years (DALYs)*.
66. The Global Health Cost Effectiveness Analysis (GHCEA) Registry. *The DALY What is a DALY?* [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 12]. Available from: <http://ghcearegistry.org/orchard/the-daly>
67. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *Global Burden of Disease (GBD)*. 2023 [cited 2023 Apr 12]; Available from: <https://www.healthdata.org/gbd/2019>
68. Ara R, Wailoo AJ. Estimating Health State Utility Values for Joint Health Conditions. *Medical Decision Making*. 2013 Feb 27;33(2):139–53.

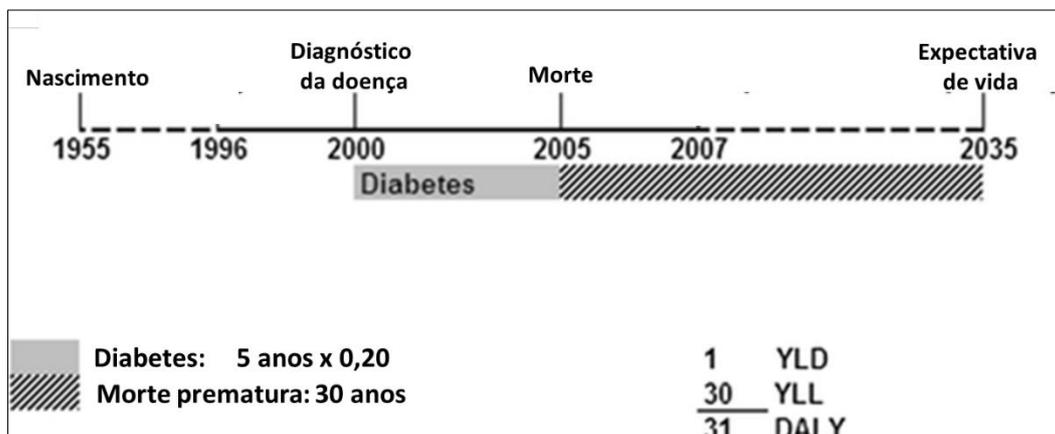
Apêndice 1

Anos de vida ajustados por incapacidade – DALY

A métrica “anos de vida ajustados por incapacidade – DALY” (do inglês *Disability-Adjusted Life Years*) é uma medida usada para estimar a carga de uma doença sobre uma população que combina mortalidade e morbidade. O DALY expressa a diferença entre o estado atual de saúde de uma população estudada e o estado de saúde em cenário ideal no qual todos os indivíduos dessa população viveriam até a idade prevista de acordo com a expectativa de vida esperada, experimentando uma saúde perfeita (65).

O DALY relacionado a uma determinada condição de saúde é calculado somando-se o número de anos perdidos devido à morte prematura por esta condição de saúde (YLL, do inglês *years of life lost*) e os anos de vida com saúde perdidos devido à incapacidade associada a esta mesma condição de saúde (YLD, do inglês *years lived with disability*). O número de anos de vida com saúde perdidos devido à incapacidade (YLD) é calculado como o número de anos que uma pessoa vive com a doença multiplicado por um “peso de incapacidade” da condição de saúde que é obtido com métodos similares aos utilizados para obtenção das utilidades (65). Por exemplo, para um paciente que viveu 5 anos com diabetes (cujo peso de incapacidade é igual a 0,20) e morreu 30 anos antes da sua expectativa de vida, o número de YLD é igual a 1 (5 anos multiplicado por 0,2) e o número de YLL é igual a 30. Assim o número de DALY resultante é dado pela soma do YLD com YLL, ou seja, 1 mais 30 que resulta em 31 DALY.

Exemplo de cálculo do número de DALY:



Diferentemente do QALY, que mede o número de anos vividos com plena saúde ganhos, o DALY mede o número de anos com saúde plena perdidos, de forma que as intervenções em

saúde visam evitar DALYs. Um DALY representa a perda de um ano vivido com saúde plena, e seus valores são ancorados entre 0 que representa saúde perfeita e o 1 que representa a morte (66).

Essa métrica é útil para estimar e comparar a carga de uma doença que, por sua vez, será diretamente proporcional ao número de DALYs que ela gera. Isso possibilita identificar quais regiões ou países apresentam maior carga da doença, e, conseqüentemente, priorizar essas áreas para futuras intervenções em saúde. A ferramenta *Global Burden of Disease* (GBD), que é mantida e disponibilizada pelo *The Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) da universidade de Washington, Estados Unidos, fornece o panorama da mortalidade e incapacidade relacionada a centenas de doenças, danos e fatores de risco entre diferentes países de acordo com o ano, idade e sexo dos indivíduos (67).

Apêndice 2

Ajuste de parâmetros de utilidade

Quando o valor de utilidade para uma determinada condição de saúde não estiver disponível para coortes realizadas no Brasil, é possível utilizar dados de outros países desde que seja feito um ajuste por meio de um multiplicador. O cálculo do multiplicador é simples, basta dividir o valor de utilidade da população geral brasileira pela utilidade da população geral do país de origem da coorte para qual a utilidade do estado de saúde foi medida.

Por exemplo, em um modelo hipotético, pode ser necessário conhecer o valor de utilidade para o estado de saúde Y porém este dado não está disponível para a população brasileira. No entanto, ele existe para a população inglesa. Neste caso calcula-se o fator multiplicador como:

$$\text{Multiplicador} = \frac{\text{Utilidade da população geral brasileira}}{\text{Utilidade da população geral inglesa}}$$

Para obter o valor de utilidade do estado de saúde Y ajustado para o Brasil, basta multiplicar o valor de utilidade do estado de saúde Y obtido para a população inglesa pelo multiplicador calculado.

O mesmo raciocínio pode ser aplicado quando se deseja ajustar a utilidade por idade. Por exemplo, imagine que em um estudo hipotético a média de idade seja de 34 anos e a média da utilidade para o estado de saúde Y seja igual a 0,6. De acordo com a norma brasileira, a utilidade da população geral com idade igual a 34 anos é de 0,85 (48). Para estimar utilidade do estado de saúde Y para outra faixa etária, devemos calcular o fator multiplicador como:

$$\text{Multiplicador} = \frac{\text{Utilidade do estado de saúde Y}}{\text{Utilidade da população geral com idade 34 anos}} = \frac{0,6}{0,850} = 0,706$$

Para calcular, então, o valor de utilidade do estado de saúde Y para qualquer idade, basta multiplicar a utilidade da população geral na faixa etária desejada pelo multiplicador, ou seja, 0,706.

Apêndice 3

Cálculo de utilidades para pacientes com duas ou mais condições simultâneas

Condições de saúde simultâneas ou *joint health conditions* (JHC) envolvem dois ou mais estados de saúde, um primário e estados de saúde adicionais que representam comorbidades que coexistem para um mesmo paciente. Estudos que avaliam a qualidade de vida de condições de saúde simultâneas não são frequentes na literatura. Por isso, muitas vezes é necessário combinar as utilidades do estado de saúde primário e do(s) concorrente(s) os quais foram mensurados a partir de coortes que apresentavam apenas uma das condições de saúde. Atualmente, os principais métodos para estimar a utilidade de estados de saúde simultâneos são o aditivo, o multiplicativo e o mínimo (68).

O método multiplicativo é o recomendado pelo *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Neste método, assume-se que o valor de utilidade do estado de saúde simultâneo é resultado de um decréscimo a partir do valor de utilidade do estado de saúde primário. O valor de utilidade multiplicativo para dois estados de saúde concorrentes A e B é dado por (68):

$$U_{A,B}^{Mult} = U_{nA,nB} \cdot \left(\frac{U_A}{U_{nA}} \right) \cdot \left(\frac{U_B}{U_{nB}} \right)$$

Onde:

$U_{nA,nB}$ = valor de utilidade para indivíduos que não apresentam a condição A nem a condição B.

U_A = valor de utilidade da condição A

U_{nA} = valor de utilidade de indivíduos que não apresentam a condição A

U_B = valor de utilidade da condição B

U_{nB} = valor de utilidade de indivíduos que não apresentam a condição B

Porém, uma análise realizada com dados brasileiros mostrou que o método dos mínimos oferece resultados com menos erros e vieses (55). Neste método, assume-se que o decréscimo de qualidade de vida associado a uma comorbidade é igual ao decréscimo máximo atribuível às condições de saúde individualmente, ou seja, será o valor mínimo entre o valor de utilidade dos indivíduos que não apresentam nenhuma das condições e os valores de utilidade das condições concorrentes. A expressão que define a utilidade simultânea pelo método dos mínimos é dada por (68):

$$U_{A,B}^{\min} = \min(U_{nA,nB}, U_A, U_B)$$

Onde:

$U_{nA,nB}$ = valor de utilidade para indivíduos que não apresentam a condição A nem a condição B.

U_A = valor de utilidade da condição A

U_B = valor de utilidade da condição B