

## Custo-efetividade da radiocirurgia estereotáxica no tratamento de metástases cerebrais: revisão sistemática

Leandro Frederico Luís<sup>1,3</sup>

1. Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias da Saúde, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa/ Escola Superior de Saúde da Universidade do Algarve. leoffal@gmail.com
2. Enfermeiro. Serviço de Medicina 1.3, Hospital de S. José (Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE).
3. Grupo de Coordenação MERS-CoV (Síndrome Respiratória do Médio Oriente), Direção-Geral da Saúde.

**RESUMO: Introdução** – As metástases cerebrais são um problema decorrente da doença oncológica que limita significativamente a sobrevida e a qualidade de vida dos doentes. A radiocirurgia estereotáxica permite uma eliminação não invasiva das metástases cerebrais. **Objetivos** – Pretende-se verificar se a radiocirurgia estereotáxica apresenta maior custo-efetividade que os tratamentos alternativos para metástases cerebrais nos doentes oncológicos. **Método** – Efetuou-se uma revisão sistemática de literatura utilizando o servidor EBSCO e a PubMed, no período de tempo compreendido entre 2005 e 2015. Foi feito o cruzamento dos termos MeSH de pesquisa: 'radiosurgery', 'brain', 'metastasis', 'economics' e 'cost-benefit analysis'. A pesquisa revelou 57 artigos potencialmente elegíveis para a revisão que foram submetidos a avaliação de acordo com os critérios de seleção definidos. Resultaram três artigos que foram incluídos na revisão. **Resultados e Discussão** – A revisão revelou a dominância da radiocirurgia estereotáxica face às duas alternativas estudadas (radioterapia total do cérebro e a cirurgia tradicional para ressecção das metástases). Esta superioridade está associada a custos inferiores da radiocirurgia estereotáxica e efeitos (efetividade ou utilidade) iguais ou superiores. O custo da radiocirurgia estereotáxica parece ser o principal diferenciador relativamente às alternativas, sendo inferior nos três estudos. **Conclusão** – Os custos e efeitos associados da utilização da radiocirurgia estereotáxica sugerem que esta poderá ser a melhor opção para um tratamento mais racional dos doentes com metástases cerebrais. Todavia, as conclusões são limitadas devido à escassez de estudos avaliados na revisão.

*Palavras-chave: Análise económica; Custo-efetividade; Radiocirurgia estereotáxica; Metástases cerebrais*

## Cost-effectiveness of stereotactic radiosurgery for brain metastases: a systematic review

**ABSTRACT: Introduction** – Brain metastases are a problem due to the oncologic disease, which significantly limit patient survival and their quality of life. The stereotactic radiosurgery discloses a non-invasive removal of brain metastases. **Objectives** – Verify if stereotactic radiosurgery is more cost-effective than alternative treatments for brain metastases in cancer patients. **Methods** – We conducted a systematic review of literature using EBSCO host and PubMed between 2005 and 2015. The search terms were 'radiosurgery', 'brain', 'metastasis', 'economics', and 'cost-benefit analysis'. The survey revealed 57 potentially eligible articles for the review, which were subject to an evaluation in accordance with the defined selection criteria. Three articles were included in the review. **Results and Discussion** – The review showed stereotactic radiosurgery dominance in relation to the two alternatives studied (total radiation of the brain and traditional surgery for resection of metastases). This superiority is associated with lower costs and equal or better effects (effectiveness or utility) of stereotactic radiosurgery. The cost of stereotactic

radiosurgery seems to be the key differentiator relative to alternative treatments, lower than them in the three studies. **Conclusion** – The associated costs and effects of using stereotactic radiosurgery suggest that this will be the best option for a more rational treatment of patients with brain metastases. However, the findings are limited because of the scarcity of evaluated studies in the review.

*Keywords: Economic analysis; Cost-effectiveness; Stereotactic radiosurgery; Brain metastases*

## Introdução

As metástases cerebrais são consequência da disseminação de células cancerígenas de uma parte do corpo, onde se encontra um tumor primário, para o cérebro<sup>1</sup>. Qualquer tumor primário pode dar origem a metástases, mas aqueles com maior risco de disseminação intracraniana são os melanomas, os cânceros do pulmão, mama, rim e do cólon<sup>1</sup>.

As metástases surgem em cerca de 20% a 40% dos doentes oncológicos<sup>1-4</sup> e são sintomáticas durante o seu restante tempo de vida em 60% a 75% dos casos<sup>4</sup>. Nos Estados Unidos da América estima-se que existam anualmente entre 100.000 e 400.000 novos casos de metástases cerebrais<sup>4</sup>. No contexto nacional verifica-se uma incidência de tumores do sistema nervoso central de 8,7 casos por 100.000 habitantes. A mortalidade associada é também elevada, com valores de 6,7 casos por 100.000 habitantes<sup>3</sup>. Não existe, todavia, informação estruturada acerca da incidência de metástases cerebrais. O prognóstico de vida na sua presença é muito pobre, com uma sobrevivência média de cerca de dois meses, sem qualquer tratamento<sup>5</sup>. Esta curta esperança de vida é também acompanhada de uma morbilidade considerável, com uma redução significativa da autonomia funcional, capacidade cognitiva e bem-estar dos doentes<sup>1</sup>.

O desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento desta situação clínica tem permitido um aumento do tempo de vida dos doentes, com aumento da sua sobrevivência média para os seis meses<sup>2</sup>. Existe também uma melhoria da sua qualidade de vida e da sua autonomia funcional, através do alívio dos sintomas neurológicos<sup>1</sup>.

A tecnologia tem tido um importante papel no desenvolvimento dos tratamentos das metástases cerebrais. Nos anos setenta, a introdução dos primeiros métodos de obtenção de imagens detalhadas, primeiro com a tomografia axial computadorizada e posteriormente com a ressonância magnética, permitiu uma melhor e mais precoce identificação das metástases cerebrais, com intervenções cirúrgicas mais seguras e efetivas<sup>6</sup>.

O melhor diagnóstico conduziu à necessidade de desenvolver técnicas cada vez menos invasivas, com maior efetividade e segurança para os doentes. A radiocirurgia estereotáxica (RCE) conduzida por imagem surgiu como uma oportunidade não invasiva de tratar metástases cerebrais de doentes oncológicos<sup>5</sup>.

A RCE permite a administração de uma única dose de elevada radiação para uma metástase-alvo até 3cm de diâme-

tro, utilizando um *Gamma-Knife* (com múltiplas fontes de cobalto) ou um acelerador linear através de um dispositivo estereotáxico<sup>4</sup>. A rápida dose aplicada reduz o risco de dano para os tecidos normais adjacentes às metástases. A maioria das metástases cerebrais é um bom alvo para a RCE, considerando as suas características morfológicas, com pequenas dimensões e forma esférica, além de uma boa definição a nível de imagem<sup>4</sup>.

As recomendações internacionais apontam a cirurgia convencional para remoção das metástases com radioterapia total do cérebro (RTTC) como primeira hipótese de tratamento das metástases cerebrais<sup>4,7-8</sup>. No entanto, apresentam a RCE como um tratamento alternativo em metástases cerebrais de pequenas dimensões, com uma sobrevivência similar à remoção cirúrgica tradicional (RCT) e à radioterapia adjuvante<sup>4,7-8</sup>.

Os vários tratamentos disponíveis são por norma dispendiosos e têm um impacto significativo no orçamento das organizações de saúde, dos doentes e para a própria sociedade. Este facto releva a importância de tomar decisões informadas para uma utilização mais racional dos recursos disponíveis, no sentido de utilizar a alternativa mais custo-efetiva.

No contexto português, um artigo de Mascarenhas e colaboradores refere que a RCE apresenta vantagens relativamente à RCT e à RTTC, considerando que reduz o tempo total de tratamento e diminui os custos não médicos<sup>9</sup>. Não existe, todavia, evidência de estudos nacionais que efetuem uma análise económica acerca da temática.

Propõe-se a realização de uma revisão sistemática de literatura que responda à seguinte questão de investigação: Será que a RCE apresenta maior custo-efetividade relativamente às alternativas terapêuticas RTTC ou RCT no tratamento de metástases cerebrais de doentes oncológicos adultos?

Estabelece-se, assim, o seguinte objetivo: verificar se a RCE apresenta maior custo-efetividade que os tratamentos alternativos RTC ou RCT para metástases cerebrais dos doentes oncológicos.

## Método

O processo de desenvolvimento da investigação decorreu através da pesquisa sistemática *online* em bases de dados digitais através do servidor EBSCO (*CINAHL Plus with Full Text*; *NHS Economic Evaluation Database*; *Database of Abstracts of Reviews of Effects*; *Health Technology Assessments*; *MedicLatina*; *Academic Search Complete*; *Library*,

*Information Science & Technology Abstracts; ERIC; Business Source Complete; Regional Business News*) e PubMed – cf. Anexo. Foram cruzados os termos de pesquisa MeSH, definidos pelos tópicos *major*: ‘*radiosurgery*’, ‘*brain*’, ‘*metastasis*’, ‘*economics*’ e ‘*cost-benefit analysis*’, através de operadores booleanos. Salienta-se que o termo MeSH ‘*cost-benefit analysis*’ utilizado para a pesquisa engloba a análise custo-benefício e custo-efetividade. Foram utilizados apenas artigos disponíveis em texto completo e revistos por pares para garantia da qualidade da pesquisa. Apresentam-se os critérios de seleção.

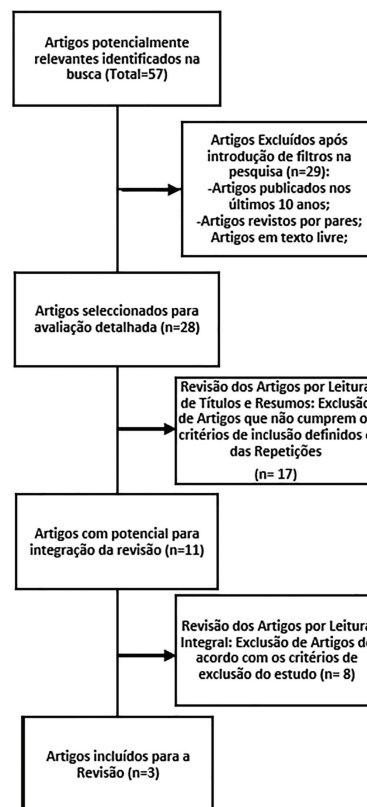
**Tabela 1.** Critérios de seleção dos artigos da revisão sistemática

Critérios		
Inclusão	Desenho	Estudos de avaliação económica Artigos revistos por pares
	População	Doentes oncológicos com metástases cerebrais
	Intervenção	Radiocirurgia estereotáxica
	Comparador	Alternativas terapêuticas (radioterapia total do cérebro; ressecção cirúrgica tradicional de metástases)
	Resultado	Custo-efetividade
	Língua	Inglês e Português
	Espaço temporal	Artigos publicados entre 2005 e 2015
Exclusão	Estudos com comparação de alternativas terapêuticas que incluam outros tratamentos em conjunto com a RCE Estudos qualitativos, de caso e de opinião Artigos sem cálculo de custos, comparações de efeitos terapêuticos ou sem resultados de análise económica Artigos financiados pela indústria	

Os critérios de inclusão definidos para a pesquisa foram delineados considerando o objetivo definido para o estudo. Apenas se consideraram estudos entre 2005 e 2015 para garantia da sua atualidade. Foram excluídos estudos que efetuaram comparação da RCE conjugada com outra intervenção, dado não ser possível verificar os seus custos e efeitos de forma isolada. Estudos qualitativos, de caso e de opinião, assim como artigos sem cálculo de custos, comparações de efeitos ou sem resultados de análise económica não foram considerados por não permitirem o cálculo de custo-efetividade dos tratamentos. Optou-se também pela exclusão de artigos financiados pela indústria para maior transparência na análise.

O processo de pesquisa efetuado culminou na seleção dos artigos que cumpriram os critérios definidos.

A Figura 1 apresenta um fluxograma com o método utilizado para a seleção dos artigos.



**Figura 1.** Fluxograma da pesquisa sistemática.

Os resultados mais relevantes do estudo foram identificados e descritos através da estratégia definida por Drummond e colaboradores<sup>10</sup> e pelo *Centre for Reviews and Dissemination*, da Universidade de York<sup>11</sup>, para a síntese de artigos de avaliação económica.

Os artigos selecionados para o estudo foram alvo de revisão e análise quanto a vários elementos. São detalhados o tipo de estudo, o tipo de análise, a perspetiva de análise, as intervenções em comparação, as medidas de custos e moeda utilizadas, os custos dos procedimentos, as medidas de efeito e os efeitos. Foram efetuados os câmbios dos custos para a moeda Euro na taxa de câmbio de 2009 para melhor análise e cálculo dos custos por medida de efeito de cada intervenção.

Através dos resultados obtidos foi efetuada uma análise de custo-efetividade, com comparação da diferença de custos e efeitos entre alternativas terapêuticas.

## Resultados

A revisão efetuada revelou três artigos que cumpriram os critérios definidos. Os três artigos revelam diversas metodologias de análise económica, com diferentes perspetivas, de países com diferentes níveis socioeconómicos e sistemas de saúde.

Apesar destas diferenças evidenciam-se situações comuns, com um custo médio da RCE inferior ao custo médio das alternativas terapêuticas nos vários casos. Os principais resultados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Síntese dos principais achados dos artigos incluídos na revisão sistemática de literatura

Autor	Descrição da amostra	Período de recolha de dados	Tipo de estudo de efeitos	Tipo de análise	Perspetiva	Intervenções comparadas	Tipo de custos	Moeda / Ano	Custo por procedimento	Efetividade/ utilidade/ benefício	Resultados
Lee, et al <sup>13</sup>	156 Doentes com metástases cerebrais múltiplas em tratamento num Hospital na China divididos em dois grupos de tratamento (RCE: n=56 / RTTC: n=100)	2003 a 2008	Coorte prospetivo	Custo-efetividade/ custo-utilidade	Hospital	Radiocirurgia estereotáxica (RCE) Radioterapia total do cérebro (RTTC)	Diretos (custos médicos com internamento hospitalar e tratamentos no ambulatorio)	Dólar EUA (\$) (Euro de 2009)	RCE \$8,323±3,683 (5.904€±2.613) RTTC \$10,397±4,782 (7.375€±3.392)	Efetividade Pontos na Escala de Performance de Karnofsky (PEPK) RCE=73,8±13,2 RTTC=45,5±26,0 Qualidade de vida RCE=0,76±0,23 QALY RTTC=0,59±018 QALY	Custo por unidade de efeito RCE=139\$/PEPK (99€/PEPK) RTTC=229\$/PEPK (162€/PEPK) Custo por QALY RCE=10,831\$/QALY 7,683€/QALY RTTC=17,622\$/QALY 12.500€/QALY
Vuong, et al <sup>14</sup>	111 Doentes com metástases cerebrais em tratamento em três hospitais no Vietname distribuídos por dois grupos (RCE: n=30/ RCT: n=30) ajustados pelo Propensity Score Matching (PSM)	2006 a 2008	Coorte retrospectivo	Custo-efetividade	Doente e famílias	RCE Ressecção cirúrgica tradicional (RCT)	Diretos (conta do hospital, medicação que o hospital não fornece e taxa para os profissionais de saúde) Indiretos (absentismo laboral dos doentes e familiares em idade de trabalho)	Dong Vietnam (VND) (Euro de 2009)	RCE 37,8 milhões VND±2,8 (1.512€±112) RCT 40,6 milhões VND±14,5 (1.624€±580)	Efetividade RCE: 11,9 meses de vida ganhos (LMG) (0,99 anos) RCT: 10,5 LMG (0,88 anos)	Custo por unidade de efeito RCE 38,1 milhões VND/ano de vida ganho (LYG) (1.524 €/LYG) RCT 46,4 milhões VND/LYG (1.856€/LYG)
Vuong, et al <sup>15</sup>	373 Doentes com metástases cerebrais em tratamento num hospital e num centro de radiocirurgia na Alemanha, distribuídos por dois grupos ajustados pelo PSM (RCE: n=98/ RCT: n=98)	1999 a 2009	Coorte retrospectivo	Custo-efetividade	Pagador (seguro social de saúde Alemão)	RCE RCT	Diretos (custos médicos com a RCT através dos valores pagos pelos internamentos; preços dos tratamentos em ambulatorio)	Euro (€) de 2009	RCE 9.964€±1.047 RCT 11.647€±1.594	Efetividade RCE 18,4 LMG (1,53 LYG) RCT 13 LMG (1,08 LYG)	Rácio custo-efetividade incremental de -3.740 €/LYG do RCE relativamente ao RCT. O RCE é dominante face à RCT (custos mais reduzidos e maior sobrevivência)

Os resultados apontam para rácios custo-efetividade superiores da RCE face às duas alternativas estudadas, a RTTC e a RCT das metástases<sup>14-15</sup>.

Os três artigos avaliados efetuam a análise económica considerando várias medidas de custos, com diferentes moedas e medidas de efeitos.

### Medidas de efeitos

A colheita dos dados de efetividade foi efetuada nos três estudos através do seguimento dos doentes e dos resultados obtidos até ao término do estudo ou ao seu falecimento. As medidas de efetividade utilizadas são, no caso do estudo de Lee e colaboradores, a pontuação da Escala de *Performance Funcional* de Karnofsky (EPK), que varia entre 0 e 100, sendo zero a morte e 100 a autonomia funcional completa<sup>13</sup>. Nos restantes estudos, as medidas de efetividade utilizadas são os tradicionais anos de vida ganhos (LYG) e os meses de vida ganhos (LMG)<sup>14-15</sup>.

Verifica-se que em qualquer das situações a RCE apresenta melhor efetividade face às alternativas. No entanto, no estudo de Lee e colaboradores<sup>13</sup> a pontuação na EPK apresenta elevada dispersão (RCE=73,8±13,2 e RTTC=45,5±26,0) e no estudo de Vuong e colaboradores<sup>14</sup> os LMG por cada tratamento não apresentam diferenças estatisticamente significativas (RCE=11,5 LMG e RCT=10,5 LMG; p=0,34;  $\alpha=0,05$ ). Apenas o estudo de Vuong e colaboradores, de 2013<sup>15</sup>, apresenta valores estatisticamente significativos, com a RCE a apresentar 18,6 LMG contra os 13 LMG da RCT (p<0,001). Os LYG são calculados nestes estudos para cálculo do custo-efetividade<sup>14-15</sup>.

O estudo de Lee e colaboradores realiza também a avaliação dos anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) através de uma escala de avaliação subjetiva da qualidade de vida<sup>13</sup>. Nesta avaliação verifica-se que a RCE permite em média obter mais QALYs (0,76 QALY) que a sua alternativa, a RTTC (0,59 QALY), sendo esta diferença estatisticamente significativa (p<0,05;  $\alpha=0,05$ ).

### Medidas de custos

Os artigos apresentam os métodos de colheita dos custos, sendo descrito o modo como foram obtidos os dados. A sua colheita apresenta-se adequada às perspetivas apresentadas e aos sistemas de saúde nos quais se incluem. Sublinha-se o facto de estarem definidas as unidades monetárias nos

três estudos; contudo, apenas o estudo de Vuong e colaboradores, de 2013, revela o ano de colheita dos dados de custos<sup>15</sup>. Os custos apresentados foram calculados de acordo com o financiador e o tipo de custos envolvidos, estando definidos nos artigos e revelando o valor de mercado dos tratamentos no momento do estudo. No sentido de realizar uma comparação de custos foi calculado o valor em Euros (€) de cada tratamento para o ano de 2009. Pode-se verificar na tabela 2, que a RCE apresenta custos diferentes, de acordo com o contexto em que foi realizada (Lee e colaboradores=5.904€<sup>13</sup>; Vuong e colaboradores=1.512€<sup>14</sup>; Vuong e colaboradores=9.964€<sup>15</sup>).

No estudo de Lee e colaboradores<sup>13</sup>, os custos são provenientes da base de dados do hospital que fornece os tratamentos e limita-se a custos médicos associados às intervenções RCE e RTTC. No estudo de Vuong e colaboradores<sup>14</sup>, os custos diretos médicos provêm da faturação dos hospitais, sendo que estes são pagos integralmente pelos doentes, enquanto os não médicos foram calculados através do preço médio de acomodação nos locais do estudo. Os custos indiretos foram também calculados considerando o absentismo laboral dos doentes e familiares, quando abaixo dos 60 anos de idade<sup>14</sup>.

O artigo de Vuong e colaboradores, de 2013, utiliza uma perspetiva do pagador, neste caso, o fundo do seguro social de saúde alemão e fixa-se nos custos diretos das intervenções calculados em função dos valores definidos para os *Diagnosis-Related Groups* em vigor no ano de 2009, na Alemanha<sup>15</sup>. Não foram incluídos os custos relacionados com consultas de seguimento e todos os tratamentos foram pagos exclusivamente pelo seguro de saúde<sup>15</sup>.

Globalmente, a RCE apresenta valores médios inferiores às suas alternativas. No entanto, as diferenças existentes não são estatisticamente significativas em qualquer dos estudos, devido a uma grande dispersão de valores.

### Análise de custo-efetividade

A evidência dos custos e das medidas de efetividade nos diferentes estudos permite uma análise custo-efetividade nos três estudos. O artigo de Vuong e colaboradores<sup>15</sup> complementa a análise com o cálculo do rácio de custo-efetividade incremental.

Os resultados dos cálculos são apresentados na tabela seguinte:

**Tabela 3.** Análise de custo-efetividade para os valores médios de custos e efeitos dos artigos em revisão

Estudo	Procedimentos	Medida de efeitos	Moeda (ano)	Diferença do custo médio por procedimento ( $\Delta C$ )	Diferença de efeitos por procedimento ( $\Delta E$ )	Análise de custo-efetividade
Custo-efetividade						
Lee, et al. <sup>14</sup>	RCE RTTC	Pontuação do EPK	Dólar EUA	2.074	28,3	RCE Tratamento Dominante
			Euro (2008)	1.471		
Vuong, et al. <sup>15</sup>	RCE RCT	LYG	Dong Vietnam	2.800.000	0,12	RCE Tratamento Dominante
			Euro (2008)	112		
Vuong, et al. <sup>16</sup>	RCE RCT	LYG	Euro (2009)	1.683	0,45	RCE Tratamento Dominante
Custo-utilidade						
Lee, et al. <sup>14</sup>	RCE RTTC	QALY	Dólar EUA	2.074	0,17	RCE Tratamento Dominante
			Euro (2008)	1.471		

O cálculo dos LYG para o estudo de Vuong e colaboradores<sup>14</sup> foi efetuado a partir dos LMG ajustados definidos no artigo original.

A Tabela 3 revela a dominância da RCE face às suas alternativas para os valores médios de custos e efeitos. Estes resultados devem, todavia, ser analisados com cautela, considerando a incerteza associada aos mesmos valores.

### Discussão de resultados

Os vários estudos integrados na presente revisão apresentam uma definição adequada das intervenções em análise, apresentando de modo claro os objetivos propostos para a análise. Em todas as situações são identificados os métodos de colheita dos dados de custos e de avaliação dos efeitos em termos de efetividade ou utilidade.

### Medidas de efeitos

A efetividade avaliada enquanto pontuação na EPK<sup>13</sup> demonstra valores de melhor funcionalidade na população que efetuou RCE face à RTTC, o que se traduz em maiores ganhos para a população e que vai de encontro ao sugerido por uma revisão sistemática desenvolvida por Müller-Riemenschneider e colaboradores<sup>12</sup>. A mesma revisão sistemática aponta para uma sobrevida similar após as intervenções de RCE e da RCT das metástases cerebrais, como sucede no estudo de Vuong e colaboradores<sup>14</sup>. O estudo de Vuong e colaboradores, de 2013, evidencia uma sobrevida superior da RCE face à RCT, algo que não é comum na evidência pesquisada<sup>15</sup>. Esta situação pode estar relacionada com o contexto do estudo, realizado na Alemanha, que tem um sistema de financiamento baseado no seguro social de saúde e apresenta maior cobertura e acesso a cuidados de saúde, mas também com as características da população estudada ou ao facto de o estudo de Vuong e colaboradores<sup>15</sup> ter sido realizado numa clínica especializada em RCE.

Relativamente aos QALY's, o estudo de Lee e colabora-

dores<sup>13</sup> evidencia melhor qualidade de vida para os doentes que efetuaram RCE. Estes resultados são similares a um estudo de Mehta e colaboradores<sup>5</sup>, sugerindo que a RCE permite um aumento do tempo de vida com qualidade face às alternativas estudadas.

Deve-se considerar o facto de apenas no estudo de Vuong e colaboradores<sup>15</sup> as diferenças serem estatisticamente significativas, o que condiciona a avaliação dos resultados nos restantes artigos.

### Medidas de custos

Os artigos analisados apresentam diferentes perspetivas e metodologias de definição de custos. Estas são atribuíveis aos tratamentos e contribuem para uma grande variabilidade dos resultados.

Os vários artigos apresentam um denominador comum, que passa pelos maiores custos médios das alternativas em comparação com a RCE, apesar das diferentes perspetivas e realidades. Ainda assim, as diferenças verificadas não são estatisticamente significativas, existindo grande variabilidade na distribuição dos custos por doente.

Verifica-se que no estudo de Vuong e colaboradores<sup>14</sup> os custos são inferiores aos restantes estudos, mesmo considerando que utiliza a perspetiva mais abrangente dos três, a perspetiva do doente e da família, num contexto onde são estes que suportam financeiramente a totalidade dos cuidados de saúde. A contabilização de custos diretos e indiretos neste estudo poderia fazer prever que estes fossem mais elevados, mas fatores como o rendimento dos profissionais num país com um nível socioeconómico baixo podem contribuir para as diferenças verificadas. No que se refere aos estudos de Lee e colaboradores<sup>13</sup> e de Vuong e colaboradores<sup>15</sup>, os valores apresentam maior proximidade, o que pode estar relacionado com a sua realização em países com níveis socioeconómicos elevados e com a recolha do mesmo tipo de custos diretos.

Os estudos não realizam atualização de custos ou de efeitos, o que parece pertinente considerando que o tempo médio de vida esperado para os doentes tratados é pouco superior a um ano. No entanto, somente Vuong e colaboradores<sup>15</sup> se sustentam neste argumento.

### Custo-efetividade

Apenas Vuong e colaboradores<sup>15</sup> apresentam uma comparação efetiva das intervenções, no caso a RCE e a RCT das metástases cerebrais, com a apresentação do RCEI relativo às mesmas. O resultado obtido vai de encontro aos resultados de Mehta e colaboradores<sup>5</sup>, que efetuam uma análise custo-efetividade da RCE em alternativa à RCT de metástases cerebrais únicas e demonstram a sua maior custo-efetividade.

Em todos os estudos analisados existem cálculos estatísticos desenvolvidos para evidenciar a incerteza associada aos custos e às consequências. Verifica-se que a análise de sensibilidade é aplicada nos estudos de Vuong e colaboradores<sup>14-15</sup>, com justificação do método estatístico utilizado.

O artigo de Vuong e colaboradores, de 2012, apresenta um método de análise de sensibilidade dos resultados através de curvas de aceitabilidade de custo-efetividade<sup>14</sup>, enquanto o estudo do mesmo autor de 2013 apresenta um método de reamostragem de *Bootstrap*<sup>15</sup>. A abordagem utilizada parece adequada ao propósito dos estudos, sendo que permite efetuar os cálculos dos rácios de custo-efetividade com maior confiança nos resultados obtidos<sup>11</sup>.

### Principais achados

Globalmente, os resultados obtidos sugerem a dominância da RCE face às alternativas, conseguindo um custo médio inferior e uma efetividade ou utilidade iguais ou superiores.

Assume-se que por unidade de efeito existe nos vários casos, em média, um gasto inferior utilizando a RCE face às alternativas. No entanto, a elevada dispersão dos valores relativos aos custos de cada tratamento limitam esta conclusão.

### Limitações do estudo

Os estudos incluídos nesta revisão apresentam limitações, como amostras curtas e ausência de homogeneidade e aleatorização na distribuição dos doentes pelas intervenções, algo característico de estudos observacionais. Nos estudos de Vuong e colaboradores<sup>14-15</sup> tenta-se uma maior homogeneidade das amostras através de uma metodologia de *Propensity Score Matching*.

Existem também lacunas no que se refere à discriminação dos custos utilizados, pois seria pertinente uma abordagem mais concreta e minuciosa na sua definição, nomeadamente no caso do estudo de Lee e colaboradores<sup>13</sup>. Uma amostra mais significativa, acompanhada de uma metodologia de aleatorização da distribuição da população estudada, poderia contribuir para conclusões com maior robustez. Os problemas metodológicos destes estudos limitam os resultados da presente revisão.

Além das limitações impostas pelas características dos estudos que integram a revisão, a escassez de estudos leva a que não exista a possibilidade de garantir maior representatividade na análise.

Os resultados calculados na Tabela 3 permitem verificar concordância entre os diversos estudos na maior custo-efetividade da RCE face às alternativas. Estes valores são, todavia, meramente indicativos; dada a impossibilidade de acesso aos dados dos estudos originais não é possível realizar a análise de sensibilidade necessária para obter resultados mais robustos. A exceção é o estudo de Vuong e colaboradores<sup>15</sup>, em que esta análise é efetuada.

### Conclusão

A presente revisão de literatura pretende responder a uma questão relacionada com a utilização racional de meios tecnológicos avançados e muito dispendiosos na prática clínica diária. Assim, estudou-se a utilização da RCE no tratamento de metástases cerebrais de doentes oncológicos face às alternativas RCT e RTTC, procurando compreender se é um tratamento a merecer a preferência dos profissionais de saúde e dos financiadores dos cuidados de saúde, promovendo decisões baseadas em evidência científica no tratamento destas situações clínicas.

Os resultados apresentados no atual estudo parecem sugerir que a RCE é mais custo-efetiva no tratamento de metástases cerebrais nas realidades e perspetivas apresentadas face às alternativas estudadas. Porém, face ao pequeno número de artigos incluídos na revisão efetuada não se pode concluir efetivamente a dominância da RCE, sendo necessária a realização de mais estudos de avaliação económica que envolvam a RCE no tratamento de metástases cerebrais.

Na realidade portuguesa não se identificam quaisquer artigos sobre a custo-efetividade da RCE no tratamento de metástases cerebrais, pelo que a realização deste tipo de estudos poderia contribuir para apoiar a tomada de decisão relativamente à sua utilização em detrimento de outras alternativas.

### Referências bibliográficas

1. Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, Menon D. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(3):203-13.
2. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9422):1665-72.
3. International Agency for Research on Cancer. *Cancer today: data visualization tools that present current*

- national estimates of cancer incidence, mortality, and prevalence [Internet]. Lyon: IARC; 2015. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
4. Soffiotti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, et al. Brain metastases. In: Gilhus NE, Barnes MR, Brainin M, editors. European handbook of neurological management (Vol. 1). 2nd ed. Singapura: Blackwell Publishing; 2011. p. 437-45. ISBN 9781444328394
  5. Mehta M, Noyes W, Craig B, Lamond J, Auchter R, French M, et al. A cost-effectiveness and cost-utility analysis of radiosurgery vs resection for single brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(2):445-54.
  6. Lunsford LD. Image-guided radiosurgery using the gamma knife. In: Sindou M, editor. Practical handbook of neurosurgery: from leading neurosurgeons (Vol. 1). Wien: Springer-Verlag; 2009. p. 49-61. ISBN 9783211848203
  7. American Association of Neurological Surgeons. New brain metastases treatment guidelines [Internet]. *J Neuro-Oncol*. 2009 Dec 2. Available from: <https://www.cns.org/sites/default/files/guideline-pdf/137.pdf>
  8. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2012;2(3):210-25.
  9. Mascarenhas F, Costa MS, Ortiz M, Almeida A, Carvalho H, Gonçalves A, et al. A radiocirurgia estereotáxica em tumores benignos e malignos do sistema nervoso central [Stereotactic radiosurgery in the intracranial benign neoplasms and malignant tumors of the brain]. *Acta Med Port*. 2005;18(1):45-60. Portuguese
  10. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005. ISBN 9780198529453
  11. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care [Internet]. York: University of York; 2009 [cited 2015 Feb 22]. Available from: [https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic\\_Reviews.pdf](https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf)
  12. Müller-Riemenschneider F, Bockelbrink A, Ernst I, Schwarzbach C, Vauth C, von der Schulenburg JM, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Radiother Oncol*. 2009;91(1):67-74.
  13. Lee WY, Cho DY, Lee HC, Chuang HC, Chen CC, Liu JL, et al. Outcomes and cost-effectiveness of gamma knife radiosurgery and whole brain radiotherapy for multiple metastatic brain tumors. *J Clin Neurosci*. 2009;16(5):630-4.
  14. Vuong DA, Rades D, Le NA, Busse R. The cost-effectiveness of stereotactic radiosurgery versus surgical resection in the treatment of brain metastasis in Vietnam from the perspective of patients and families. *World Neurosurg*. 2012;77(2):321-8.
  15. Vuong DA, Rades D, Van Eck AT, Horstmann GA, Busse R. Comparing the cost-effectiveness of two brain metastasis treatment modalities from a payer's perspective: stereotactic radiosurgery versus surgical resection. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(3):276-84.
- Artigo recebido em 26.01.2016 e aceite para publicação em 27.10.2016.

## ANEXO

### Estratégia de busca

	Termos	Resultados		
		EBSCO Host	PubMed	
#1	Brain metastasis	1.863	14.608	Total
#2	Radiosurgery	2.688	14.143	
#3	Cost-benefit analysis	45.854	73.388	
#4	Economics	1.406.472	667.188	
#5	#1 AND #2	24	1.056	
#6	#1 AND #3	125	28	
#7	#2 AND #3	17	83	
#8	#5 AND #3	6	14	
#9	#1 AND #4	34	56	
#10	#2 AND #4	92	186	
#11	#5 AND #4	16	21	
SOMA	#8 AND #11	22	35	57