

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



TESE DE DOUTORADO

**Avaliação Econômica sobre as Estratégias de Rastreamento da
Retinopatia Diabética no Sistema Único de Saúde**

Ângela Jornada Ben

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Rolim Neumann

Co-orientadora: Dra. Jeruza Lavanholi Neyeloff

Porto Alegre, maio de 2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



TESE DE DOUTORADO

**Avaliação Econômica sobre as Estratégias de Rastreamento da
Retinopatia Diabética no Sistema Único de Saúde**

Ângela Jornada Ben

Orientadora: Prof. Dra. Cristina Rolim Neumann

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.
2017

CIP - Catalogação na Publicação

Ben, Ângela Jornada

Avaliação Econômica sobre as Estratégias de Rastreamento da Retinopatia Diabética no Sistema Único de Saúde / Ângela Jornada Ben. -- 2017. 220 f.

Orientadora: Cristina Rolim Neumann.

Coorientadora: Jeruza Lavanholi Neyeloff.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Análise Econômica em Saúde. 2. Rastreamento. 3. Retinopatia diabética. 4. QALY. 5. Impacto orçamentário. I. Neumann, Cristina Rolim, orient. II. Neyeloff, Jeruza Lavanholi, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BANCA EXAMINADORA

Dr. André Luís Ferreira de Azeredo da Silva, Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde IATS

Profa. Dra. Leila Beltrami Moreira, Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Carísi A. Polanczyk, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Suplente

Dr. Felipe Mallmann, Serviço de Oftalmologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

MENSAGEM

More money for healthcare is a necessary but insufficient condition for better health

Willian Hsiao

DEDICATÓRIA

*Dedico essa tese, especialmente, ao meu pai pelo exemplo de pesquisador incansável
na busca por soluções rumo ao desenvolvimento sustentável.
À minha amada Família, José Renato, Jussara, Tayná, João Batista, Petra, Vanessa
e Rafael pelo exemplo de perseverança.
Ao meu Amor Rafael, por ser o companheiro de todas as horas e por me ajudar a
enxergar o que os meus sentidos sós não conseguiam perceber.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos pacientes que participaram do projeto. A pesquisa de nada vale se não for para melhor atendê-los! Essa tese traz um pouco de cada um de vocês.

Agradeço as minhas companheiras de projeto Camila Furtado, Ana Paula Rosses, Franciele Locatelli, Gabriela Carvalho, Adriana Szortika e Aline Lutz. Essa tese traz um pouco de cada uma de vocês como inspiração.

Agradeço ao Dr. Felipe Mallmann e ao Prof. Dr. Daniel Lavinsky por contribuírem com sua expertise no atendimento às pessoas com retinopatia diabética.

Agradeço a Letícia Follmann pela disponibilidade em ajudar no treinamento para realização das retinografias.

Agradeço a equipe da UBS Santa Cecília por me acolher mais uma vez e ser parceira em dividir o espaço com mais um projeto de pesquisa.

Agradeço aos colegas do TelessáudeRS. O trabalho diário num projeto para melhorar a eficiência do sistema público de saúde e a qualidade de vida das pessoas foi mola propulsora de ideias, de perguntas e também da busca por respostas.

Agradeço aos professores e colegas do Departamento de Saúde Coletiva da UFCSPA que me apoiaram e me proporcionaram tempo para fazer a tese acontecer.

Agradeço as minhas amigas Leila Coffy, Diane Moreira do Nascimento, Camila Furtado, Maritza Bleil, Thais Leston, Mariana Oppliger, Evelise Birck, Camile Louruz, Evelin Esperandio, Mônica Oliveira e Gisela Miyamoto que me ajudaram e ajudam sempre a pensar no sentido da vida.

Agradeço, especialmente, aos meus amigos José Mauro Lopes e Carmen Daudt. Vocês me ensinam a viver todo dia com toda Força!

Agradeço as minhas orientadoras Profa. Dra. Cristina Neumann e Dra. Jeruza Neyeloff por serem continente, modelo e inspiração! Vocês me incentivaram a desenvolver autonomia, o que, para mim, faz de um professor um verdadeiro educador! A vocês, meu eterno agradecimento!

SUMÁRIO

RESUMO	13
ABSTRACT	15
APRESENTAÇÃO.....	17
1. INTRODUÇÃO.....	18
2. REVISÃO DE LITERATURA	23
2.1 Retinopatia diabética	23
2.1.1 Fisiopatologia, critérios de classificação e apresentação clínica.....	23
2.1.2 Magnitude e fatores associados ao desenvolvimento e progressão da RD	27
2.1.3 Tecnologias utilizadas para diagnóstico da RD	36
2.1.4 Tratamento e seguimento da RD.....	38
2.1.5 Rastreamento da RD	43
2.2 Avaliação econômica em saúde	50
2.2.1 Conceito e histórico	50
2.2.2 Recomendações para avaliações econômicas em saúde	54
2.2.3. Análises econômicas sobre rastreamento da RD	94
3. OBJETIVO.....	98
3.1 Objetivo Geral	98
3.2 Objetivos Específicos	98
4. ARTIGO 1	99
Valores de Utilidade Associados à Retinopatia Diabética em Pacientes Atendidos em um Serviço de Atenção Primária no Sul do Brasil	
5. ARTIGO 2	122
Rastreamento da Retinopatia Diabética: Análise de Custo-utilidade comparando as Estratégias Oportunística Baseada na Consulta com Oftalmologista e Sistemática por Teleoftalmologia no Sistema Único de Saúde	
6. ARTIGO 3	149
Impacto Orçamentário do Rastreamento para Retinopatia Diabética: Comparação entre as Estratégias Oportunística Baseada na Consulta com Oftalmologista e Sistemática por Teleoftalmologia no Sistema Único de Saúde	
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	173
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	176
9. ANEXOS.....	197

ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC – *Activity-based costing*

ACB – Análise de custo-benefício

ACE – Análise de custo-efetividade

ACU – Análise de custo-utilidade

ACCORD – *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*

AIO – Análise de impacto orçamentário

AML – América Latina

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APS – Atenção primária à saúde

ATS – Avaliação de tecnologias em saúde

AV – Acuidade visual

AVAQ – Anos de vida ajustados pela qualidade

BB – *Bilateral blindness*

CE – *Cost-effectiveness*, Custo-efetividade

CID10 – Classificação Estatística Internacional de Doenças

COI – *Cost-of-illness*

CONITEC – Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde

DALY – *Disability-adjusted life years*

DECIT – Departamento de Ciência e Tecnologia

DM – Diabetes Mellitus

DM1 – Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DR – *Diabetic Retinopathy*

DRCR.net – *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*

DRS – *Diabetic Retinopathy Study*

EMD – Edema Macular Diabético

ESF – Equipes de Saúde da Família

ETDRS – *Early Treatment of Diabetic Retinopathy*

EUA – Estados Unidos da América

FA – *Fluorescein Angiography*, angiografia fluoresceínica, retinografia fluorescente binocular

FDR – Fotografia digital de retina

FEC – Fotografia estereoscópica colorida

FI – Fator de incapacidade

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HbA_{1c} – *Glycated haemoglobin*, hemoglobina glicada

HSUV – *Health state utility values*, valores de utilidade

ICER – *Incremental Cost-effectiveness Ratio*

IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

IGF-1 – *Insulin-like Growth Factor-1*, Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-1

IRMAS – *Intraretinal Microvascular Abnormalities*, Anormalidades

Microvasculares Intrarretinianas

QALY – *Quality Adjusted Life Year*, Anos de Vida Ajustados por Qualidade

LDP – Limiar de disposição a pagar

LogMAR – Logaritmo do ângulo mínimo de resolução

MD – Modelo dinâmico

NoDR – *No Diabetic Retinopathy*

NonSTDR – *Non-sight-threatening Diabetic Retinopathy*

OCT – *Optical Coherence Tomography*, tomografia de coerência óptica

OMS – Organização Mundial de Saúde

PHC – *Primary health care*

PNGTS – Política Nacional de Gestão de Tecnologia em Saúde

RCEI – Razão de custo-efetividade incremental

RD – Retinopatia diabética

RDA – Retinopatia Diabética Ausente

RDCAV – Retinopatia Diabética com Ameaça à Visão

RDSAV – Retinopatia Diabética sem Ameaça à Visão

REBRATS – Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde

RR – *Relative risk*, Risco relativo

SED – Simulação de eventos discretos

SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e

OPM do SUS

SG – *Standard Gamble*

STDR – *Sight-threatening Diabetic Retinopathy*

SUS – Sistema Único de Saúde

SVL – *Severe visual loss*, perda visual severa

TNF- β – *Transforming Growth Factor Beta*, Fator de Crescimento Transformador
Beta

TTO – *Time trade-off*

VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*, Fator de Crescimento Endotelial

Vascular

VAS – *Visual Analogue Scale*

WESDR – *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*

WHO – *World Health Organization*

WTP – *Willingness-to-pay*

95% CI – *95% confidence interval*

RESUMO

Introdução: A retinopatia diabética é uma complicação microvascular do diabetes mellitus que, se não identificada precocemente e tratada, pode evoluir e levar à cegueira. Com base no aumento da prevalência de diabetes tipo 2 nas últimas décadas, espera-se aumento nos casos de retinopatia diabética desafiando sistemas de saúde a encontrarem soluções para enfrentar esse problema. **Objetivos:** Relatar os valores de utilidade associados aos estágios de retinopatia diabética numa amostra de pacientes atendidos na atenção primária no Brasil. Avaliar o custo incremental por ano de vida ganho com qualidade e o impacto orçamentário incremental entre duas estratégias de rastreamento da retinopatia diabética: 1) estratégia atual, onde as pessoas com diabetes que procuram por atendimento são encaminhadas para avaliação oftalmológica (oportunistico baseado na consulta oftalmológica – taxa de cobertura de ~36%) e 2) convidar as pessoas com diabetes sob responsabilidade das equipes de saúde da família a realizarem fotografias retinianas, sendo encaminhadas ao oftalmologista apenas se necessário (sistemático por teleoftalmologia – taxa de cobertura de 80%). **Métodos:** Estudo transversal foi desenhado para descrever valores de utilidade associados aos estágios da retinopatia diabética em amostra de pessoas com diabetes tipo 2, que participaram do rastreamento por teleoftalmologia numa unidade de atenção primária no sul do Brasil de 2013 a 2016. Para a análise de custo-utilidade, foi desenvolvido modelo de Markov para simular custos e anos de vida ganhos com qualidade em ambas as estratégias de rastreamento, em pessoas com diabetes tipo 2, com 40 anos seguidos durante toda a vida. A análise foi realizada sob perspectiva do Sistema Único de Saúde. A incerteza do modelo foi avaliada por análise de sensibilidade probabilística. Para análise de impacto

orçamentário, foi desenvolvido modelo determinístico baseado em cenários com horizonte temporal de cinco anos. **Resultados:** A média de utilidade ajustada em pessoas sem retinopatia diabética foi 0,73 (IC 95% 0,69 a 0,77), com retinopatia diabética não ameaçadora à visão foi 0,74 (IC 95% 0,67 a 0,81) e com ameaça à visão foi 0,60 (IC 95% 0,51 a 0,70). A razão de custo-utilidade incremental do rastreamento sistemático por teleoftalmologia em comparação a estratégia atual foi de R\$67.448,26/QALY quando otimizado acesso apenas à fotocoagulação e de R\$9.089,37/QALY se disponibilizado acesso aos tratamentos para diabetes e retinopatia diabética. O custo por pessoa rastreada foi de R\$83,04 na estratégia atual e R\$42,05 na alternativa. O impacto orçamentário incremental estimado do rastreamento sistemático por teleoftalmologia seria de R\$247.493.429,67 em cinco anos, em comparação com a atual estratégia. A teleoftalmologia sendo implementada com aumento progressivo das taxas de cobertura, provavelmente, economizaria R\$427.944.045,74 em cinco anos em comparação com a estratégia atual. O rastreamento sistemático por teleoftalmologia, provavelmente, economizaria R\$1.990.595.285,05 em comparação com o rastreamento sistemático baseado na consulta com oftalmologista. **Conclusões:** A média dos valores de utilidade pode ser menor em pessoas em risco de perda visual do que em pessoas sem retinopatia. O rastreamento sistemático por teleoftalmologia é, provavelmente, custo-efetivo em comparação à estratégia atual considerando limiar de disposição a pagar recomendado pela OMS. O impacto orçamentário incremental estimado do rastreamento sistemático por teleoftalmologia, em relação à atual estratégia, precisa ser avaliado à luz de que poderia dobrar o número de pessoas rastreadas e de que priorizaria o uso das consultas oftalmológicas para os casos em risco de perda visual.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic retinopathy is a microvascular complication of diabetes mellitus. When it is not early detected and treated, it can evolve to diabetic macular edema leading to visual loss. Based on increasing rates of type 2 diabetes in past decades it is expected an increment of diabetic retinopathy cases, imposing a challenge to health care systems to deal with it. **Objectives:** To report health-state utility means by diabetic retinopathy stages in a Brazilian sample. To assess the incremental cost-utility and budget impact of two diabetic retinopathy screening approaches: 1) the current strategy where people with diabetes seeking for medical care are referred to ophthalmologist consultations (36% screening rate) and; 2) The alternative where people with diabetes under supervision of Family Health teams are invited to undertake digital retinal photos and are referred to further eye examination only if it is necessary (80% screening rate). **Methods:** A cross sectional study was designed to report health-state utility values associated with diabetic retinopathy stages in a convenience sample of patients with type 2 diabetes who underwent a pilot digital photography-based screening at primary care service in Southern Brazil from 2013 to 2016. For the cost-utility analysis, a Markov model was designed simulating costs and QALYs of both screening strategies, based on a hypothetical cohort of 40-year-old people with type 2 diabetes followed for their lifetime. The analysis was conducted under the perspective of Brazilian public health system. For the budget impact analysis, a determinist model was developed, based on scenarios in five-year time horizon. **Results:** The adjusted utility mean of patients without diabetic retinopathy was 0.73 (95% CI 0.69 – 0.77), with non-sight-threatening condition was 0.74 (95% CI 0.67 – 0.81) and with sight-threatening disease was 0.60

(95% CI 0.51 – 0.70). The incremental cost-effectiveness ratio of systematic by teleophthalmology compared with current strategy was \$37,591.34/QALY when better screening leading to improved access only to retinal photocoagulation and \$5,060.95/QALY when better screening leading to better access to both diabetes and diabetic retinopathy treatments. The cost per person screened was \$46.32 in the strategy based on ophthalmologist consultations and \$23.45 in the teleophthalmology alternative. The incremental budget impact of systematic by teleophthalmology screening would be \$138,048,267.95 in five years compared to the current opportunistic strategy. When teleophthalmology was implemented at progressive increase in screening rates, it would probably save \$238,694,740.34 in five-years compared to the current strategy. The systematic by teleophthalmology would probably save \$1,110,301,679.02 compared to systematic screening based on ophthalmologist consultations. **Conclusions:** Utility means elicited by EQ-5D might be lower in people with diabetic retinopathy sight-threatening conditions than in people without diabetic retinopathy. Teleophthalmology systematic screening is cost-effective compared to opportunistic strategy based on ophthalmologist consultations given a willingness to pay recommended by the WHO. The estimated incremental budget impact of \$138 million of the systematic by teleophthalmology DR screening compared to the current opportunistic strategy need to be evaluated in light of it could screen more than twice as many DM people at a lower cost and it could prioritize ophthalmologist consultations to people with diabetic retinopathy sight-threatening conditions.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “*Análise Econômica sobre o Rastreamento da Retinopatia Diabética no Sistema Único de Saúde*”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 14 de junho de 2017. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigos
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

1. INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma das complicações microvasculares do diabetes mellitus (DM). Geralmente, é assintomática até estágios avançados da doença, o que pode levar à perda visual severa e à cegueira de forma súbita se não identificada precocemente e tratada. Dessa forma, a RD vem sendo considerada um problema de saúde pública por causar perda visual passível de ser prevenida e por estar diretamente associada ao aumento da prevalência de DM tipo 2 (DM2) nas últimas décadas (Roglic e Unwin 2010; Telo et al. 2016; Duncan et al. 2017). Estima-se que cerca de um terço das pessoas com DM tenham algum nível de RD e destas, um terço estariam em risco de perda visual (Lee, Wong, e Sabanayagam 2015). Aplicando essa informação às projeções da população brasileira (IBGE 2013) e considerando a prevalência de DM2 em 6,6% em maiores de 18 anos (Telo et al. 2016), haverá, em 2020, aproximadamente 10 milhões de pessoas com DM2; 3,47 milhões com RD e 1,1 milhão de pessoas em risco de perda visual.

Diante do problema com tendências crescentes, ações ao nível populacional como políticas indutoras da alimentação saudável e da prática de atividade física são essenciais para promoção da saúde e prevenção do adoecimento (Bergman et al. 2012). Por outro lado, também é necessário organizar o cuidado prestado às pessoas acometidas pela doença. Por exemplo, medidas como expandir o acesso ao sistema de saúde, especialmente, aos serviços de atenção primária e organização do processo de atendimento às urgências e emergências, provavelmente, foram ações associadas à redução da mortalidade por DM no Brasil no período entre 1996 e 2011 (Duncan et al. 2017).

Em relação à RD, um programa organizado de rastreamento possibilitaria detectar as pessoas com DM em risco de perda visual e as encaminharia para avaliação diagnóstica e tratamento oftalmológico, bem como identificaria as pessoas que poderiam seguir rastreamento e acompanhamento na atenção primária (Squirrell e Talbot 2003). Nesse sentido, a organização do processo de rastreamento permitiria a detecção precoce de casos, viabilizaria o acesso ao tratamento, possibilitaria a diminuição do desenvolvimento e progressão da doença, evitaria encaminhamentos e protegeria as pessoas de serem submetidas a procedimentos desnecessários. Conseqüentemente, otimizaria o uso de recursos e, num cenário maior, melhoraria a qualidade de vida das pessoas.

No Brasil, o Ministério da Saúde sugere como estratégia de rastreamento o encaminhamento para consulta com oftalmologista todas as pessoas com DM2 no momento do diagnóstico. O rastreamento é oferecido às pessoas que procuram atendimento nas unidades básicas de saúde do SUS sendo, portanto, caracterizado como oportunístico. A periodicidade do rastreamento oferecido é anual para os pacientes sem RD e individualizado para os com lesão retiniana. Sob essa estratégia de rastreamento, apenas 36% das pessoas com DM referiram terem sido avaliadas por oftalmologista segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (IBGE 2014). O baixo percentual de pessoas que realizam a consulta especializada pode ser atribuído a vários fatores, como longas distâncias entre a residência do paciente e os locais de atendimento médico, número insuficiente de consultas oftalmológicas disponíveis, ou até mesmo encaminhamento não devidamente realizado pelos profissionais de saúde (Lewis 2015).

Diante disso, vários países têm optado por substituir o rastreamento oportunístico centrado em clínicas de oftalmologia pelo rastreamento remoto por telemedicina ou teleoftalmologia buscando facilitar o acesso à detecção precoce da RD e à avaliação oftalmológica para os casos de doença identificados (James et al. 2000; P. S. Silva et al. 2011; Shi et al. 2015; Sreelatha e Ramesh 2016). A teleoftalmologia é o processo em que fotografias da retina dos pacientes são obtidas por profissional treinado em unidades de atenção primária, ou em unidades móveis, e enviadas ao oftalmologista para estadiamento. As pessoas sem RD seguem periodicidade de rastreamento e acompanhamento na atenção primária próximo às suas residências. Havendo lesão detectada, o paciente é encaminhado para avaliação oftalmológica completa. Há relato sobre a teleoftalmologia ter possibilitado aumento no percentual de avaliação oftalmológica anual de 50% para 75% em pessoas com DM acompanhadas na atenção primária e de 51% no número de pessoas tratadas com fotocoagulação à laser, prevenindo perda visual severa (P. S. Silva et al. 2011). Além disso, alto nível de satisfação e aceitação da tecnologia tem sido descrito na literatura, principalmente, devido à acessibilidade e à redução no custo e tempo de viagem aos centros especializados (Sreelatha e Ramesh 2016).

Dessa forma, a teleoftalmologia poderia ser uma forma alternativa ao rastreamento oportunístico realizado no Brasil, associada a um processo de rastreamento sistemático no qual as equipes de Saúde da Família (ESF) (Macinko e Harris 2015) convidariam a população de diabéticos residentes em sua área de abrangência para realizar uma avaliação do fundo de olho com fotografia digital de retina (FDR). O Serviço de Atenção Primária do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, responsável por uma população de aproximadamente 40 mil pessoas,

contando com 4 ESF's, tem realizado um projeto piloto de rastreamento para RD usando a teleoftalmologia para pessoas cadastrados no serviço. A partir desse cenário, surgiu a necessidade de avaliar se um programa de rastreamento sistemático por teleoftalmologia poderia ser uma tecnologia a ser incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Segundo a Lei 12.401/2011 (“LEI Nº 12.401” 2011) que criou a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) (CONITEC), para que uma tecnologia seja incorporada é necessário realizar análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

Como já mencionado, a RD é assintomática nos estágios iniciais, mas pode ser detectada, precocemente, por acuradas tecnologias de rastreamento (Bragge et al. 2011; Shi et al. 2015) e de diagnóstico (Virgili et al. 2007). O tratamento é comprovadamente eficaz, efetivo e seguro (DRCCR.net 2012; Evans, Michelessi, e Virgili 2014; Stewart 2016). Além disso, o cuidado ocular preventivo na população com DM tem sido considerado custo-efetivo em outros países (Javitt et al. 1994; Aoki et al. 2004; Rachapelle et al. 2013; Polack et al. 2015). Assim, um programa de rastreamento para RD preenche os critérios básicos propostos por Wilson e Jungner para que sua implantação resulte em benefícios à população assistida (Wilson e Jungner 1966; Rose 1985).

A presente tese trata do último, mas não menos importante, aspecto proposto pela CONITEC para incorporação de uma tecnologia no SUS, e buscou realizar uma avaliação econômica comparando o rastreamento oportunístico baseado na consulta

com oftalmologista, atualmente disponível, ao sistemático por teleoftalmologia, em pessoas com DM2 sob a perspectiva do sistema público de saúde com o objetivo de fornecer evidências aos gestores públicos para tomada de decisão em relação à organização do cuidado ao paciente com RD.

A revisão de literatura teve como objetivo dar conhecimento sobre a fisiopatologia da RD, classificação, características clínicas, magnitude da doença, fatores de risco associados ao seu desenvolvimento e progressão, assim como identificar quais tecnologias vem sendo utilizadas para diagnóstico, tratamento, seguimento e rastreamento. Também foi realizada revisão sobre conceitos, recomendações e aplicabilidade da análise econômica na tomada de decisão em relação ao rastreamento da RD.

Baseado nessa revisão, o primeiro artigo objetivou descrever os valores de utilidade associados à RD numa amostra de pessoas com DM2 afiliados a um serviço de atenção primária no sul do Brasil de forma a obter parâmetros relacionados às preferências dos indivíduos em relação aos estados de saúde da retinopatia diabética. Os valores de utilidade obtidos, no primeiro estudo, foram utilizados para o cálculo dos anos de vida ajustados por qualidade (QALY), medida que compõe o desfecho da análise de custo-utilidade sobre as estratégias de rastreamento da RD, tema do segundo artigo da presente tese. O terceiro artigo buscou simular o impacto orçamentário incremental da implantação do rastreamento sistemático com teleoftalmologia em relação ao programa de rastreamento oportunístico baseado na consulta com oftalmologista atualmente disponível.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Retinopatia diabética

2.1.1 Fisiopatologia, critérios de classificação e apresentação clínica

A fisiopatologia da RD é complexa, multifatorial e não está completamente elucidada. A hiperglicemia crônica tem sido considerada como o fator causal mais relevante, por estar fortemente associada aos processos lesivos celulares (Sheetz e King 2002; Antonetti, Klein, e Gardner 2012; Tarr et al. 2013). Os mecanismos subjacentes que desencadeiam os danos microvasculares como resultado da hiperglicemia vêm sendo amplamente estudados em busca de contribuir para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, entretanto, ainda não estão totalmente esclarecidos (Tarr et al. 2013). As vias bioquímicas mais pesquisadas, pela associação ao estado hiperglicêmico crônico, incluem as de metabolização do sorbitol, de glicosilação proteica e de ativação da rota da proteína C kinase. Essas vias bioquímicas são ativadas pelos altos índices glicêmicos e acabam por alterar o metabolismo celular, a sinalização celular e a expressão de fatores de crescimento.

Uma relação, atualmente, aceita e que envolve as vias bioquímicas acima citadas, é de que a hiperglicemia desencadeie um aumento no fluxo sanguíneo retiniano. A tensão de cisalhamento causada pelo aumento do fluxo sanguíneo danifica as células endoteliais contráteis (pericitos) nas paredes vasculares gerando incapacidade de contratilidade vascular que é necessária para autorregulação do fluxo sanguíneo retiniano (Tarr et al.

2013). A lesão endotelial também estimula a expressão de fatores reparadores como o fator de crescimento transformador beta (TNF- β) responsável pela proliferação celular, causando um espessamento da membrana basal dos capilares (Sheetz e King 2002; Tarr et al. 2013). A lesão dos pericitos e o espessamento da membrana basal endotelial predis põem ao desenvolvimento de pequenas dilatações nos capilares sanguíneos (microaneurismas) as quais podem romper causando microhemorragias retinianas (Tarr et al. 2013). A exposição dos capilares aos altos níveis tensionais também é responsável por estimular a liberação de substâncias vasoativas com conseqüente dilatação das paredes venosas (veias em rosário) e aumento na permeabilidade vascular numa tentativa de manter os níveis tensionais constantes. O aumento da permeabilidade vascular leva ao acúmulo de líquido no meio extracelular da retina ocasionando edema. Quando o líquido extracelular é reabsorvido, os lipídeos e proteínas plasmáticas precipitam formando os exsudatos duros (Sheetz e King 2002).

Os produtos inflamatórios gerados em resposta à lesão endotelial resultam em adesão leucocitária e formação de pequenos trombos nos capilares sanguíneos. Assim, o processo lesional evolui causando isquemia no tecido retiniano sendo identificada pelo aparecimento de manchas algodinosas no exame de fundo de olho. A isquemia estimula produção celular de substâncias angiogênicas como, por exemplo, o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) os quais estão associados ao desenvolvimento

de anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMAS) e à neovascularização (Sheetz e King 2002; Tarr et al. 2013). Como os neovasos são frágeis, podem romper facilmente causando hemorragia vítrea e aumento da pressão intraocular (Rodrigues et al. 2016). Somado a isso, níveis elevados de VEGF estão associados à fibrose tecidual o que predispõe ao descolamento de retina (Tarr et al. 2013).

As alterações fisiopatológicas, resumidamente, acima descritas contribuíram para a definição dos critérios diagnósticos da RD. Também com base nos achados fisiopatológicos, um grupo de oftalmologistas, especialistas em retina, endocrinologistas e epidemiologistas, de 16 países, definiram um sistema de classificação clínica internacional de gravidade da RD e edema macular diabético EMD com base nos achados dos estudos *Early Treatment of Diabetic Retinopathy* (ETDRS) (ETDRS#10 1991) e *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) (Ronald Klein et al. 1989) (**Quadros 1 e 2**). Essa classificação teve como objetivos facilitar a comunicação entre os profissionais responsáveis pelo cuidado dos pacientes e tornar factível a comparabilidade dos resultados entre os estudos ao nível internacional (Wilkinson et al. 2003).

Quanto à apresentação clínica, a RD é assintomática nos estágios iniciais e pode não causar sintomas até estágios avançados. Não havendo diagnóstico precoce e tratamento adequado, a RD pode evoluir para complicações como hemorragia vítrea, descolamento de retina ou glaucoma vascular. Nestes casos, o paciente pode referir perda visual

súbita, sombras, manchas ou escotomas visuais ou dor ocular aguda (Mayo Clinic 2017) e progredir para deficiência visual.

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS 2008) considera com deficiência visual a pessoa que apresenta baixa visão ou cegueira. Baixa visão ou visão subnormal é diagnosticada quando o valor da acuidade visual corrigida no melhor olho é menor do que 0,3 e maior ou igual a 0,05 ou, seu campo visual é menor do que 20 graus no melhor olho com a melhor correção óptica (categorias 1 e 2 de graus de comprometimento visual da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID10) (CID-10 2017). Será diagnosticado com cegueira, o indivíduo que apresentar acuidade visual abaixo de 0,05 ou o campo visual menor do que 10 graus (categorias 3, 4 e 5 do CID10).

Quadro 1. Classificação Clínica Internacional de Gravidade da RD

Gravidade	Achados oftalmológicos
Sem retinopatia aparente (RDA)	Sem alterações
Retinopatia diabética não proliferativa leve (RDNPL)	Microneurismas apenas
Retinopatia diabética não proliferativa moderada (RDNLM)	Achados mais abundantes que na retinopatia não proliferativa leve, e menos abundantes que na retinopatia não proliferativa grave
Retinopatia diabética não proliferativa grave (RDNPG)	Presença de um dos seguintes achados: mais de 20 hemorragias retinianas em cada um dos quatro quadrantes retinianos, veias em rosário em dois ou mais quadrantes ou proeminentes anormalidades vasculares intrarretinianas em um ou mais quadrantes e nenhum sinal de retinopatia proliferativa.
Retinopatia diabética proliferativa (RDP)*	Presença de neovasos e/ou hemorragia vítrea ou pré-retiniana

* Para fins de tratamento, a **RDP** pode ser classificada como de **alto risco** conforme definido no *Diabetic Retinopathy Study* (DRS) (Patz et al. 1978) como presença de novos vasos moderados ou graves dentro de um diâmetro ou no disco óptico ou pequenos vasos leves dentro de um diâmetro ou no disco óptico, se houver hemorragia vítrea ou pré-retiniana ou novos vasos moderados ou graves noutro local, se houver hemorragia vítrea ou pré-retiniana recente e se a área de novos vasos abranger metade da área do disco óptico ou mais. Adaptada para o português de Wilkinson *et al.*,2003.

Quadro 2. Classificação Clínica Internacional de Gravidade do EMD

Gravidade	Achados
Edema macular aparentemente ausente	Ausência de espessamento retiniano ou exsudatos duros no polo posterior
Edema macular aparentemente presente	Presença de espessamento retiniano ou exsudatos duros no polo posterior
Se EMD* presente, classifica-se em:	
Edema macular leve	Algum grau de espessamento de retina ou exsudatos duros no polo posterior, porém distantes do centro foveal
Edema macular moderado	Espessamento de retina próximo ao centro da mácula, mas ainda não atingindo seu centro
Edema macular grave	Espessamento de retina ou exsudatos duros atingindo o centro da mácula

*Para fins de tratamento, o EMD pode ser classificado em **edema macular clinicamente significativo** definido no ETDRS (ETDRS#7 1991) como edema retiniano dentro de 500mm de distância a partir do centro da fóvea; exsudato duro dentro de 500mm a partir do centro da fóvea, se associado com espessamento retiniano adjacente (que pode estar além dos 500mm); edema retiniano do tamanho de um diâmetro papilar (1500mm) ou maior, e qualquer parte deste esteja dentro do diâmetro de um disco papilar, a partir do centro da fóvea. EMD: edema macular diabético. Adaptada para o português de Wilkinson *et al.*,2003.

2.1.2 Magnitude e fatores associados ao desenvolvimento e progressão da RD

Com objetivo de estimar a prevalência mundial de RD para todos os tipos de diabetes, foi realizada uma revisão sistemática (Yau et al. 2012) utilizando dados de estudos de base populacional de vários países realizados entre 1980 e 2008. A prevalência agrupada de RD foi estimada em 34,6% (IC 95%: 34,5 a 34,8), de RDP em 6,96% (IC 05%: 6,87 a 7,04) e de EMD em 6,81% (IC 95%: 6,74 a 6,89). Em outra revisão sistemática, Lee *et al.* (Lee, Wong, e Sabanayagam 2015) compilou estudos de países dos 5 continentes os quais descreveram as prevalências de RD no período entre 2004 a 2015, para DM1 e DM2. Em geral, os pesquisadores observaram que os países ocidentais têm maior prevalência de RD que os Asiáticos. Nos EUA, estudos estimam que 28,5 a 40,3% das pessoas com DM2 tenham RD e destes, 4,4 a 8,2% tenham RD com ameaça à visão. Em contraste, a maioria dos países asiáticos relatam prevalência de RD entre 12,1 a 23,0% e prevalência de RD com ameaça à

visão entre 4,3 a 4,6%. Leasher *et al.* realizou uma metanálise com dados da Ásia, Europa, América Latina e África subsaariana constatando que o número de pessoas com cegueira e deficiência visual devido a RD aumentou em, aproximadamente, 27% e em 64%, respectivamente, no período entre 1990 a 2010 (Leasher et al. 2016).

Em relação à incidência de RD em pessoas com DM2, pelo menos 3 estudos de base populacional, 2 retrospectivos (Younis et al. 2003; Thomas et al. 2012) e 1 prospectivo (Jones et al. 2012) constataram baixa incidência de RD em 1 a 5 anos após a primeira avaliação do fundo de olho com fotografia digital de retina em pessoas com DM2 acompanhados por médicos na atenção primária. No primeiro estudo, com 4.770 pacientes em Liverpool, foi observada incidência de RDNPM, ou estágios mais avançados, de 0,3% em 1 ano (IC 95%: 0,1 a 0,5), de 1,8% em 5 anos (IC 95%: 1,2 a 2,5) e incidência cumulativa em 5 anos de 3,9% (IC 95%: 2,8 a 5,0) (Younis et al. 2003). No segundo estudo, foi observada diminuição da incidência anual de qualquer estágio de RD de 124,94/1.000 para 66,59/1.000 pessoas no primeiro e no quarto anos de seguimento na atenção primária, respectivamente. A incidência cumulativa de RD em 4 anos foi de 360,27/1.000 pessoas numa coorte de 57.199 pessoas com DM2 acompanhadas no País de Gales (Thomas et al. 2012). No terceiro estudo, com 20.686 pacientes na região de Norfolk, foi constatada incidência cumulativa em 5 anos de RDNPM de 4,0% e de RDP de 0,68%. Em 10 anos, a incidência cumulativa foi de 16,4% e 1,5%, para RDNPM e RDP, respectivamente (Jones et al. 2012).

Quanto à progressão da RD em pacientes com RDNPS, o grupo ETDRS (ETDRS#12 1991) observou que para cada aumento na escala de gravidade da RD a taxa de progressão anual para RDP dobrou. Da mesma forma, foi observado que a incidência cumulativa de RDP de alto risco, perda visual severa ou vitrectomia aumenta progressivamente conforme evolução dos estágios da RD em estudo que acompanhou 3.680 pessoas com DM1 e DM2 por 5 anos (Davis et al. 1998). Em outro estudo, (Janghorbani, Jones, e Allison 2000) foi avaliada a diferença na incidência de RDP em pacientes sem RD e com RD não proliferativa num estudo retrospectivo com 3.482 pacientes acompanhados em 3 ambulatórios de oftalmologia de um Hospital universitário em Nottingham. A incidência anual de RDP foi quase três vezes maior entre os pacientes com RDNP do que aqueles sem qualquer retinopatia (4,21% vs. 1,5%). Além disso, o estudo mostrou que o risco de cegueira bilateral foi 2,5 vezes e 5 vezes maior nos pacientes com RDNPS e RDP, respectivamente, em comparação com aqueles pacientes sem qualquer retinopatia para todos os tipos de DM. Revisão sistemática e metanálise foi realizada com objetivo de avaliar a progressão da RD nos pacientes com algum nível de RD (Wong et al. 2009). Após 10 anos, a incidência cumulativa de RD proliferativa e de perda visual severa foi de 17,6% e 2,5% respectivamente.

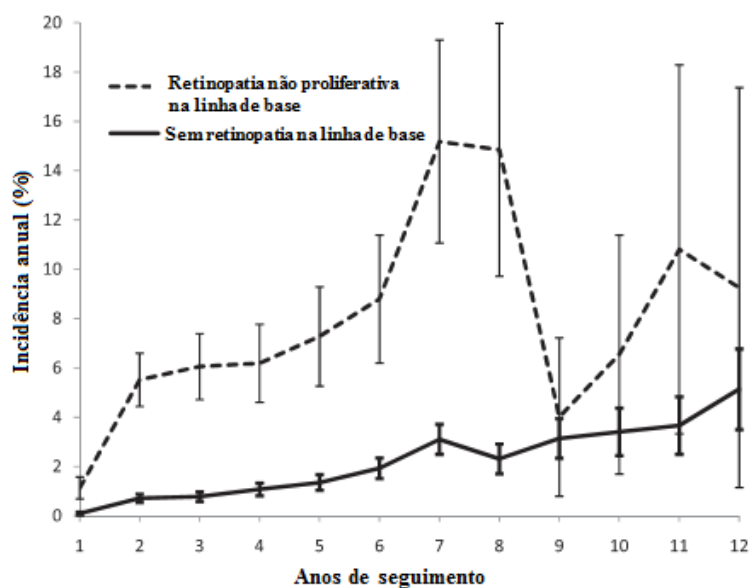


Figura 1. Incidência anual de RDNPS, RDP e EMD em pacientes sem RD e com RDNP leve e moderada na linha de base, com IC 95%. A incidência anual de retinopatia é significativamente maior nos pacientes que tem algum nível de RD comparado aos que não tem RD até 8 anos de seguimento. Adaptado para o português de Jones *et al.*, 2012.

No Brasil, revisão de literatura relatou prevalência estimada de RD entre 20 e 40% em pessoas com DM2 (Bertoldi *et al.* 2013). A estimativa foi baseada em 4 estudos, dos quais 2 foram realizados na população geral (Escarião *et al.* 2008; Schellini *et al.* 2014). A presente revisão identificou, na literatura, outros 2 estudos com dados epidemiológicos referentes à RD na atenção primária. A seguir, serão descritos os resultados dos 4 estudos encontrados de forma mais detalhada.

Escarião *et al.* avaliou dados de prevalência e estadiamento da retinopatia diabética no estado de Pernambuco comparando as cidades do interior do estado e a região metropolitana em uma amostra de 2.201 pessoas que participaram da Campanha de Prevenção à Cegueira por Diabetes de 2004 a 2005 (Escarião *et al.* 2008). A prevalência de RD foi

de 24,35% sendo significativamente maior nas pessoas que moravam no interior do estado (39,4% vs. 24,2%; p=0,001). Da mesma forma, foram maiores as prevalências de RDP (2,4% vs. 10,6%; p=0,001), de edema macular diabético (2,2 vs. 9,7%; p=0,001), de descolamento tracional da retina (14,0 vs. 1,2%, p=0,0031) e de hemorragia vítrea (6,6 vs. 0,8%; p=0,001) nas pessoas que moravam em cidades no interior do estado comparados aos residentes na região metropolitana. Segundo o autor, essa diferença pode estar relacionada à dificuldade de acesso aos serviços de saúde especializados.

Guedes *et al.* avaliou 72 diabéticos cadastrados numa unidade do Programa de Saúde da Família no município Campo dos Goytacazes, estado do Rio de Janeiro, em 2007, e relatou prevalência de RD de 19,5% (IC 95%: 8,1 a 31); de RDP de 6,5% (IC 95%: 3,3 a 22,8) e 8,0% (IC 95%: 6,4 e 28,3%) foram considerados cegos ou com baixa visão no momento do exame ocular (Guedes et al. 2009).

Jost *et al.* avaliou 136 pessoas com DM2 cadastrados no Programa de Saúde da Família no município de Luzerna, estado de Santa Catarina. A prevalência de RD encontrada foi de 38,4% e de RDP 4,2% (Jost et al. 2010).

Schellini *et al.*, num estudo de base populacional no estado de São Paulo, realizado entre 2006 e 2007, encontrou prevalência de RD em pessoas com DM2 de 7,62% (IC 95% 5,02 a 10,20%) e que 3,2% das pessoas com RD apresentaram cegueira (acuidade visual <20/400). Uma das limitações do estudo foi o diagnóstico de DM auto referido o que

pode ter subestimado os dados de prevalência de DM e, conseqüentemente, de RD (Schellini et al. 2014).

Buscando identificar os fatores associados ao desenvolvimento, progressão da RD e aumento na prevalência da doença, foram desenhados estudos observacionais em outros países, os quais também contribuíram para o conhecimento em relação à sua incidência e história natural.

Os principais fatores não modificáveis associados ao desenvolvimento e progressão da RD identificados pelos estudos foram: duração do DM (Ronald Klein et al. 1984, 1989; Harris et al. 1992; R. Klein et al. 1994), idade (R. Klein et al. 1994; Stratton et al. 2001), tipo de DM (Lee, Wong, e Sabanayagam 2015), hereditariedade (Kuo, Wong, e Rotter 2014) e etnicidade (Spanakis e Golden 2013).

Quanto à duração do DM, o estudo WESDR III (Ronald Klein et al. 1984) avaliou 1.370 pacientes que tiveram diagnóstico de DM aos 30 anos ou mais e relatou prevalência de RD de 28,8% em pessoas com menos de 5 anos de doença e de 77,8% em pessoas com mais de 15 anos de doença. A prevalência de RD proliferativa variou de 2% em pessoas com menos de 5 anos de doença até 15,5% em pessoas com 15 anos ou mais de doença. No modelo de regressão de Cox, a duração do DM, altos níveis de hemoglobina glicada (HBA_{1c}) e de pressão arterial sistólica mantiveram-se fortemente associados com a gravidade da RD. O estudo WESDR X (Ronald Klein et al. 1989), relatou a incidência de RD e progressão em 4 anos de seguimento nessa população de diabéticos. Houve desenvolvimento de RD em 47% e 34% e progressão da RD em

7% e 2% em usuários e não usuários de insulina, respectivamente. Em 10 anos de seguimento, a incidência de RD foi de 79% e 67% e a progressão de 69% e 53% em usuários e não usuários de insulina, respectivamente (R. Klein et al. 1994). Harris *et al.* avaliou a relação entre duração do DM e prevalência de RD usando modelo de regressão linear e constatou que 10 a 20% dos pacientes com DM2 apresentam algum nível de retinopatia no diagnóstico. Após 10 anos de duração do DM, aproximadamente 50% apresentariam algum nível de RD e após 20 anos, aproximadamente 60% (Harris et al. 1992). Por outro lado, Davis et al. observou que em pacientes com algum nível de retinopatia, a duração do DM foi menos importante que a presença de hiperglicemia (Davis et al. 1998).

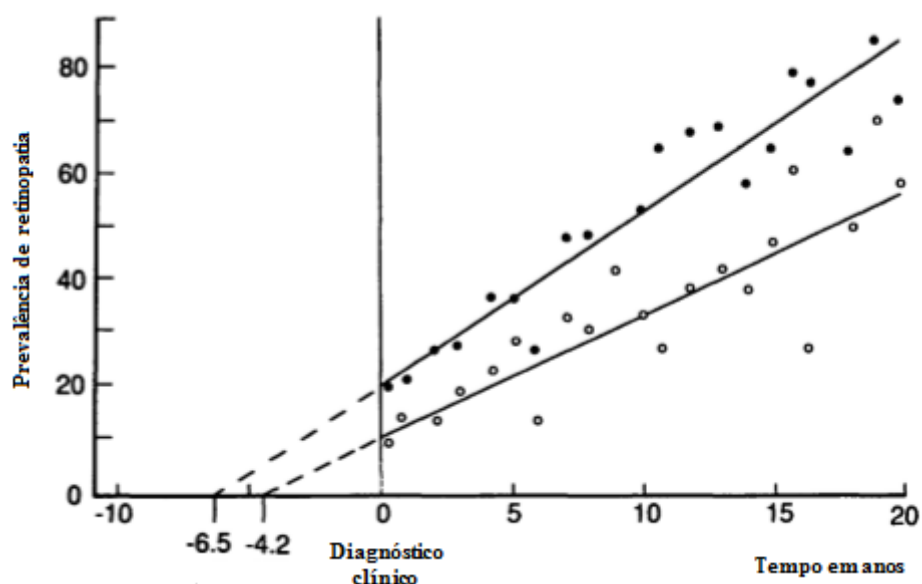


Figura 2. Relação entre prevalência de retinopatia e duração do diabetes em uma corte de pacientes de Wiconsin ● e Austrália ○. Adaptado para o português de Harris et al., 1992.

Em relação à idade, no UKPDS 50 (Stratton et al. 2001), pessoas com idade entre 50 e 57 anos apresentaram risco relativo de 1,6 (IC 95%:

1,2 a 2,2) para progressão da RD enquanto os com 58 anos ou mais apresentaram risco 2,1 (IC 95% 1,5 a 2,7). Quanto ao tipo de DM, a prevalência de qualquer nível de RD e RDP foi maior naqueles com DM1, em comparação com aqueles com DM2 (77,3 vs. 25,2% para qualquer RD e 32,4 vs. 3,0% para RDP) (Lee, Wong, e Sabanayagam 2015).

A hipótese de suscetibilidade genética ao desenvolvimento da RD vem sendo baseada em diferenças observadas na prevalência e desenvolvimento da RD entre as populações (Spanakis e Golden 2013; Scanlon, Aldington, e Stratton 2013). Além disso, a observação de que, na prática clínica, apesar da diminuição dos fatores de risco modificáveis, ainda assim, pacientes desenvolvem RD, também sustenta a hipótese da suscetibilidade genética. Estudos estão sendo conduzidos na tentativa de identificar genes específicos ligados ao desenvolvimento da RD, mas até o momento, ainda não existe evidência forte que suporte tal hipótese (Kuo, Wong, e Rotter 2014).

Dentre os principais fatores modificáveis para desenvolvimento e progressão da RD, estão a hiperglicemia (Kohner et al. 1998; Davis et al. 1998; Janghorbani, Jones, e Allison 2000; Stratton et al. 2001) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (UKPDS#38 1998; Stratton et al. 2001, 50; UKPDS#69 2004). No UKPDS 50, pessoas com DM2 sem RD e com HbA_{1c} entre 6,2 e 7,4%, apresentaram RR de 1,4 (IC 95%: 1,1 a 1,8) para o desenvolvimento de RD. Havendo HbA_{1c} \geq 7,5% o RR foi de 2,5 (IC 95%: 2,0 a 3,2). Nas pessoas com RD e com HbA_{1c} entre 6,2 e

7,4%, o RR para progressão foi de 4,1 (IC 95%: 3,1 a 5,6) e de 8,1 (IC 95%: 6,3 a 10,5) nas pessoas com $HBA_{1c} \geq 7,5\%$. No UKPDS 69, pessoas com pressão arterial menor que 150/85 mmHg tiveram 25% de redução no risco de progressão da RD e 35% de redução no risco de necessitarem fotocoagulação à laser comparado aos pacientes com pressão arterial até 180/105 mmHg.

A dislipidemia ainda é um fator de risco controverso, pois há indícios de associação com RD, entretanto seu tratamento não diminuiu progressão (Leiden et al. 2002; Modjtahedi et al. 2016) assim como ocorre na obesidade. Paradoxalmente, o tabagismo foi associado com redução da incidência de RD (Stratton et al. 2001). A RD também está fortemente associada com nefropatia diabética podendo ser utilizada como fator preditor de doença renal (Cruickshanks et al. 1993; He et al. 2013; Jeng et al. 2016).

A gestação está associada ao desenvolvimento e progressão da RD em pacientes com DM tipo 1 (DM1), aventa-se a possibilidade de baixo risco de progressão em gestantes com DM2 (Rasmussen et al. 2010; Morrison et al. 2016).

O impacto dos determinantes sociais em saúde no aumento da prevalência do diabetes já é reconhecido (Blas, Sivasankara Kurup, e Organization 2010). Entretanto, o impacto direto na incidência e progressão da RD ainda não foi comprovado, provavelmente, devido a fatores confundidores ou modificadores de efeito (Zheng, He, e Congdon 2012).

2.1.3 Tecnologias utilizadas para diagnóstico da RD

A avaliação diagnóstica da RD compreende a anamnese e exame oftalmológico. A anamnese inclui informações sobre a história da pessoa com a doença, duração do DM, história médica pregressa e atual. O exame oftalmológico compreende a avaliação da acuidade visual, tonometria, gonioscopia, biomicroscopia e mapeamento de retina (AAO 2016; CBO 2012). Havendo alteração no exame oftalmológico inicial, procede-se aos exames complementares diagnósticos como angiografia fluoresceínica e tomografia de coerência óptica. As tecnologias descritas nessa seção, incorporadas ao SUS, estão descritas no **Quadro 3**.

A angiografia fluoresceínica (FA) é indicada para diagnosticar áreas com isquemia capilar na retina, identificar edema macular e no seguimento de pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento. Ou seja, é indicada para detectar áreas de não-perfusão não tratadas que poderiam explicar neovascularização retiniana persistente após fotocoagulação com laser (Cole et al. 2016). Entretanto, como exige administração intravenosa de um corante (fluoresceína), pode causar reações locais, como urticária; ou sistêmicas, como náuseas, vômitos, convulsões e reação anafilática. Além disso, o exame pode ser contraindicado em pacientes com doença renal ou doença cardíaca (Cole et al. 2016).

A tomografia de coerência óptica (OCT) é um exame não invasivo que permite a realização de cortes transversais da retina, gerando imagens tomográficas de alta resolução. É indicada para diagnóstico do

EMD, glaucoma e degeneração macular e no seguimento após tratamento (Virgili et al. 2007). Não há relato sobre efeitos colaterais desse exame. Essa tecnologia foi comparada à Fotografia Estereoscópica Colorida (FEC) considerada como padrão-ouro para avaliação da retina, apresentando acurácia adequada, especialmente, nos casos de edema macular. Em 2012, a CONITEC recomendou a incorporação da tomografia de coerência óptica para diagnóstico de doenças retinianas (CONITEC 2012), mas ainda não há código do procedimento disponível no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

A FEC trata-se de um exame que gera uma imagem tridimensional (estereoscópica) produzida por equipamento chamado retinógrafo e exige dilatação pupilar para sua realização (ETDRS#10 1991; Kinyoun et al. 1989; Lawrence 2004). Embora seja uma técnica acurada e reproduzível, exige processo logístico complexo e demorado podendo causar desconforto ao paciente pela dilatação pupilar e pelo número de fotos necessárias para obtenção da imagem tridimensional, no mínimo, 7. Até o momento, não há código específico para a fotografia estereoscópica no SIGTAP.

Quadro 3. Procedimentos realizados no exame oftalmológico - SIGTAP

Nome do procedimento	Procedimento SIGTAP*	Descrição
Tonometria	02.11.06.025-9	Aferição da pressão intraocular
Gonioscopia	02.11.06.011-9	Avaliação e classificação do ângulo da câmara anterior do olho, 360° binocular
Biomicroscopia	02.11.06.002-0	Consiste na avaliação do fundo do olho (nervo óptico e mácula) com lente de condensação através de lâmpada de fenda, sob midríase
Mapeamento de retina	02.11.06.012-7	Avaliação sob midríase da retina (polo posterior e periferia), nervo óptico e coroide
Fundoscopia	02.11.06.010-0	Avaliação do fundo de olho, realizada com ou sem dilatação pupilar
Retinografia colorida binocular	02.11.06.017-8	Registro fotográfico colorido da retina e/ou nervo óptico (analógico ou digital), binocular. Não poderá ser cobrado simultaneamente ao código da Retinografia fluorescente
Retinografia fluorescente binocular	02.11.06.018-6	Registro fotográfico da retina realizado após injeção de contraste (fluoresceína), bilateral, analógico ou digital. Inclui impressão de imagens e laudo
Tomografia de coerência óptica	SC	Exame radiológico que permite visualizar a retina em cortes transversais

* SIGTAP: código do procedimento no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. SC = sem código no sistema. Retinografia fluorescente binocular = angiografia fluoresceínica.

2.1.4 Tratamento e seguimento da RD

Para pessoas com DM2 sem RD, RDNPL ou RDNPM recomenda-se manter controle glicêmico, pressórico e dos demais fatores de risco cardiovasculares.

A recomendação sobre manter $HbA_{1c} < 7,0\%$, exceto em idosos, (Du et al. 2014) e cuidado individualizado em casos de pessoas com comorbidades ou em risco de hipoglicemia foi embasada, principalmente, no estudo UKPDS 33 (UKPDS#33 1998). Esse estudo foi desenhado para avaliar o efeito do tratamento intensivo com insulina ou sulfonilureia

comparado ao tratamento convencional com dieta, no risco de complicações micro e macrovasculares em 3.867 pacientes com DM2. O grupo sob tratamento intensivo com média de HbA_{1c} de 7% (IC 95%: 6,2 a 8,2) em 10 anos, apresentou redução de risco para complicações microvasculares em 25% sendo a maior parte, devida à redução na necessidade de fotocoagulação em pessoas com RD (RR 0,71; IC 95%: 0,53 a 0,98). Em 12 anos de seguimento, a proporção de pessoas que progrediram em dois estágios de RD no grupo intensivo foi de 38,6% e no grupo convencional foi de 48,7% (RR 0,79; IC 95%: 0,68 a 1,0). Não houve diferença na proporção de pacientes com cegueira (LogMAR > 0,7) em ambos os olhos (0,8% vs. 1,9%; p=0,15). O estudo também relatou efeitos adversos decorrentes do tratamento intensivo como hipoglicemia e ganho de peso. Os resultados do UKPDS 33 acima descritos se sustentaram após 10 anos de seguimento (Holman et al. 2008).

A recomendação de controle da hipertensão para níveis inferiores a 140/90 mmHg se justifica pela comprovada redução na incidência de RD. No UKPDS 38, foi observada redução de 37% no risco de desenvolver complicações microvasculares nos pacientes do grupo com média de pressão arterial de 144/82 mmHg comparado ao grupo com média de 154/87 após 9 anos de seguimento (RR de 0,63; IC 95%: 0,44 a 0,89) (UKPDS#38 1998). O estudo UKPDS 69 (UKPDS#69 2004) corroborou esses resultados. Em uma revisão sistemática e metanálise, foi constatado que o efeito estimado do tratamento anti-hipertensivo mais intensivo comparado ao menos intensivo ou não tratar, na incidência de

RD em pacientes com DM2 foi de RR 0,78 (IC 95%: 0,63 a 0,96) em 4 a 5 anos de seguimento (Do et al. 2015). Foi também constatada redução estimada de 19% no risco de progressão da RD em 4 a 5 anos de seguimento, mas não significativa (RR 0,74; IC 95%: 0,50 a 1,11).

Em relação ao seguimento, as diretrizes internacionais e nacionais ainda sugerem rastreamento para pessoas sem RD e acompanhamento para pessoas com RDNPL ou RDNPM anualmente, embora exista evidência nível I sobre a baixa incidência de desenvolvimento e progressão nos primeiros anos de doença em pessoas sem RD acompanhados na atenção primária (Davis et al. 1998; Jones et al. 2012; Echouffo-Tcheugui et al. 2013). Para pacientes com controle inadequado ou duração do DM acima de 10 anos, o intervalo de seguimento pode ser menor (Thomas et al. 2012).

Para pacientes com RDNP severa e RDP, a panfotocoagulação à laser é o tratamento de 1ª linha (Evans, Michelessi, e Virgili 2014; Royle et al. 2015), além do controle da glicemia e da pressão arterial. Essa recomendação é baseada, principalmente, nos resultados de dois estudos, o DRS e o ETDRS.

O DRS (Patz et al. 1978) foi desenhado para avaliar a efetividade da panfotocoagulação à laser com argon e xênon em 1.758 pacientes com RDNPS em ambos os olhos ou RDP comparado a não tratar. A panfotocoagulação reduziu a incidência de perda visual severa (*severe visual loss*, $SVL = \leq 5/200$) em 2,8% em pacientes com RDNPS e em mais de metade nos pacientes com RDP em 2 anos de seguimento. Como efeitos

adversos do tratamento, foram observados perda moderada da acuidade visual (AV) e perda parcial do campo visual periférico, mais proeminente em pacientes submetidos à panfotocoagulação com xênon. Como o benefício do tratamento é menor nos pacientes com RDNPS, seus efeitos adversos assumem maior importância, o que deve ser considerado na tomada de decisão terapêutica pelo médico e paciente. Havendo dificuldade ou atraso no acompanhamento, sinais de progressão ou fatores de risco, especialmente, em pacientes com DM2 e gestantes, a panfotocoagulação não deve ser postergada.

O ensaio clínico multicêntrico ETDRS (ETDRS#9 1991) teve como objetivo avaliar a efetividade da panfotocoagulação à laser com argon em pacientes com RDNP e RDP, da fotocoagulação focal à laser em pacientes com EMD e da aspirina na progressão da RD comparados ao grupo submetido a acompanhamento em 4 meses e realização de fotocoagulação se desenvolvimento de RDP de alto risco, em aproximadamente 3.711 pacientes. Houve redução de 33% nos casos de perda visual severa ou nos que necessitaram de vitrectomia (RR 0,67; IC 99%: 0,52 a 0,97) nos grupos tratados com panfotocoagulação imediatamente, em relação ao tratado após 4 meses. Também houve diferença da redução da progressão da RDNP para RDP de alto risco em 5 anos de seguimento entre o grupo tratado com panfotocoagulação comparado com o submetido ao acompanhamento e fotocoagulação focal se necessário (RR 0,41; IC 99%: 0,31 a 0,55). Aspirina não esteve

associada à redução no desenvolvimento ou progressão da RD (ETDRS#9 1991).

Além desses estudos, uma revisão sistemática com metanálise (Evans, Michelessi, e Virgili 2014) concluiu que o tratamento com laser reduziu o risco de perda visual severa em pacientes com RDP em mais de 50% aos 12 meses de seguimento (RR 0,46; IC 95%: 0,24 a 0,86). Houve redução de 50% no risco de progressão da RD (RR 0,49; IC 95%: 0,37 a 0,64) e redução de 44% no risco de hemorragia vítrea (RR 0,56; IC 95%: 0,37 a 0,85). Para os casos de RDNP severa e RDP, é recomendado o seguimento com oftalmologista a cada 3 ou 4 meses.

O tratamento de primeira linha para o EMD, clinicamente significativo, é a fotocoagulação focal (ETDRS#9 1991; ETDRS#19 1995). Os resultados do ETDRS (ETDRS#9 1991) mostraram que pacientes com EMD e RDNPL ou RDNPM apresentaram redução de 45% na progressão para perda visual severa e na necessidade de vitrectomia (RR 0,55; IC 99%: 0,33 a 0,94). Para os pacientes com EMD e RDNPS houve redução em 30% da progressão para perda visual severa (RR 0,70; IC 99%: 0,44 a 1,10) e em 32% na necessidade de vitrectomia (RR 0,68; CI 99%: 0,47 a 0,99). Para pessoas com EMD centrado na mácula, o uso de agentes angiogênicos é indicado. Uma revisão sistemática Cochrane (Cochrane 2017) sobre o tratamento com agentes angiogênicos para EMD centrado na mácula, mostrou que houve melhora na acuidade visual em comparação com o fotocoagulação focal à laser (RR 3,6; IC 95%: 2,7 a 4,8) e menor probabilidade de perda visual (RR 0,11; IC 95%: 0,05 a 0,24). O

tratamento antiangiogênico foi bem tolerado, com poucos eventos adversos relacionados com a injeção intraocular ou cardiovasculares notificados. Ensaio clínico randomizado realizados pelo grupo *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCR.net) demonstrou melhora da acuidade visual em pacientes com EMD centrado na mácula, que utilizaram 2 tipos de antiangiogênicos, após 1 ano de seguimento (DRCR.net 2015). Em 2015, a CONITEC emitiu parecer favorável à incorporação do antiangiogênico bevacimumabe para tratamento do EMD no SUS (CONITEC 2015).

Recomenda-se o seguimento para pacientes com EMD em 3 a 4 meses. Para pacientes com EMD centrado na mácula e RDP pode ser realizado o tratamento com antiangiogênico anteriormente à panfotocoagulação. Além disso, adicionalmente à panfotocoagulação a terapia antiangiogênica ou a cirurgia de vitrectomia podem ser necessárias nos casos de falha da regressão da neovascularização, aumento da neovascularização, hemorragia vítrea ou surgimento de novas áreas de neovascularização (AAO 2016).

2.1.5 Rastreamento da RD

As definições de rastreamento podem diferir na literatura (Rose 1985; NHS 2000; Wald 2001; Morabia e Zhang 2004; J. A. M. Gray 2004; Speechley 2017). A presente tese adota dois conceitos principais. No primeiro, o rastreamento é definido como processo de identificar a presença de uma doença enquanto ela ainda está em sua fase pré-clínica com o objetivo de melhorar seu prognóstico (Morabia e Zhang 2004).

Baseado nesse conceito, o processo de rastrear pode ser oferecido de forma oportunística, quando a pessoa, mesmo sem sintomas, procura atendimento médico, ou pode ser sistemático, quando oferecido, periodicamente, a uma população definida. O segundo conceito de rastreamento é mais específico e foi adotado pelo sistema nacional de saúde inglês (NHS) e inclui um serviço público de saúde que oferece um teste aos indivíduos de uma população definida e assintomática para identificar aqueles indivíduos susceptíveis e reduzir o risco de doença ou suas complicações (NHS 2000). O segundo conceito não considera o tipo de rastreamento oportunístico como uma opção, mas o inclui no processo de rastreamento sistemático. Ou seja, todas as pessoas são convidadas a participar do rastreamento, inclusive aquelas que, mesmo assintomáticas, procuram atendimento médico. Do ponto de vista epidemiológico os programas de rastreamento sistemáticos, organizados em uma base populacional, são mais fáceis de avaliar devido ao conhecimento mais completo do denominador - a população que se pretende beneficiar com programa (Speechley 2017).

Embora as definições difiram quando a processo do rastreamento, ambas têm o objetivo comum de identificar as pessoas assintomáticas na população e selecionar um grupo para o qual uma intervenção possa prevenir uma doença ou sua complicação caracterizando uma abordagem preventiva em uma população de alto risco (Rose 1985). As principais vantagens dessa abordagem estão em disponibilizar o tratamento para as pessoas que comprovadamente terão benefício, otimizar tempo e recursos

conforme a necessidade exigida pelo nível de gravidade da doença e evitar a realização de procedimentos médicos desnecessários. O problema, dessa abordagem, é que o impacto da intervenção pode ficar restrito à população em risco de adoecer. Entretanto, considerando que a qualidade de vida dos indivíduos piora conforme a gravidade da doença, assim como os gastos em saúde e as incapacidades aumentam, evitar que os indivíduos doentes, adoçam ainda mais, pode trazer benefícios a população geral (Fries et al. 1993; Cohen, Neumann, e Weinstein 2008). Em relação à RD, estudos mostram que a diminuição da acuidade visual está associada à diminuição da qualidade de vida (Brown et al. 2003) e a média de gastos e as incapacidades aumentam consideravelmente conforme a sua gravidade (E. Heintz et al. 2010; Köberlein et al. 2013). Nesse sentido, investir em rastreamento pode aumentar despesas, mas pode, também, trazer benefícios à sociedade (Javitt et al. 1994; Aoki et al. 2004; Rachapelle et al. 2013; Kawasaki et al. 2015; Kim e Kang 2015). A discussão sobre a custo-efetividade do rastreamento da RD será aprofundada no tópico 2.2.3.

Aplicando os conceitos de rastreamento ao tema dessa tese, um programa de rastreamento para RD teria como objetivo principal identificar as pessoas com DM2 em risco de perda visual e encaminhá-las para avaliação e tratamento oftalmológico, bem como identificar as pessoas com DM2 sem retinopatia que poderiam seguir rastreamento e acompanhamento na atenção primária (Squirrell e Talbot 2003). (Rose 1985). Nesse sentido, a organização do processo de rastreamento permitiria a identificação precoce de casos, viabilizaria o acesso ao

tratamento, reduziria desenvolvimento e progressão da doença, evitaria encaminhamentos, protegeria as pessoas de procedimentos desnecessários, otimizaria recursos e, num cenário maior, melhoraria a qualidade de vida das pessoas.

Uma das principais motivações para o rastreamento de RD é a eficácia estabelecida da panfotocoagulação em pacientes com RD proliferativa com redução de 50% no risco de evolução para perda visual severa (Evans, Michelessi, e Virgili 2014). Outro aspecto importante, refere-se à capacidade de o teste de rastreamento para retinopatia ser sensível o suficiente para não deixar de detectar lesão passível de tratamento nos casos assintomáticos. Também é necessário que o teste tenha especificidade adequada para que se encaminhe o menor número possível de falsos positivos. Um número elevado de falsos positivos, sobrecarregaria o serviço de atendimento oftalmológico especializado e dificultaria o acesso das pessoas em risco de perda visual ao tratamento (NHS 2015; Squirrell e Talbot 2003).

Segundo a *British Diabetic Association*, uma tecnologia é adequada para o rastreamento quando apresenta sensibilidade mínima de 80%, especificidade 95% e índice de falha menor que 5% (Tufail et al. 2016; Squirrell e Talbot 2003). Além disso, a efetividade de um programa de rastreamento depende de outros fatores, como da usabilidade da tecnologia pelo profissional de saúde, sua acessibilidade e satisfação dos pacientes. Atualmente, as tecnologias utilizadas para o rastreamento da RD incluem a oftalmoscopia indireta, biomicroscopia e a fotografia digital de

retina. A oftalmoscopia indireta e a biomicroscopia são métodos com acurácia adequada para rastreamento da RD (Hutchinson et al. 2000; Khalaf, Al-Bdour, e Al-Till 2007), mas apresentam desvantagem de não fornecerem um registro, por exemplo, uma imagem, que permita avaliar sua consistência e qualidade (Scanlon, Aldington, e Stratton 2013). No Brasil, a oftalmoscopia indireta e a biomicroscopia são realizadas por médico oftalmologista sendo necessário o encaminhamento a um serviço ambulatorial, geralmente, localizado em Hospital. Segundo dados da PNS, apenas 36% das pessoas com DM referiram ter realizado avaliação com oftalmologista sob essa estratégia de rastreamento (IBGE 2014). O baixo percentual de pessoas que acessaram a consulta especializada pode ser atribuído a vários fatores, como número insuficiente de consultas oftalmológicas disponíveis, longas distâncias entre a residência do paciente e os locais de atendimento médico, ou até mesmo encaminhamento não devidamente realizado pelos profissionais de saúde (Lewis 2015).

Uma tecnologia alternativa para o rastreamento da RD é teleoftalmologia que inclui a obtenção de fotografias digitais da retina dos pacientes, por profissional treinado, em unidades de atenção primária e enviadas ao oftalmologista para estadiamento. Metanálise realizada por Bragge et al. resultou em um sensibilidade da fotografia digital de retina obtida por fotógrafo treinado sem midríase de 82,9% (IC 95%: 73,9 a 82,2) e especificidade de 87,9% (IC 95%: 81,6 a 92,2) para detectar qualquer nível de RD e edema macular (Bragge et al. 2011). Nessa

metanálise, foi considerado como padrão-ouro a FEC e a biomicroscopia realizada por oftalmologista. Não houve variação entre acurácia dos testes em relação à midríase. Outra revisão sistemática com metanálise (Shi et al. 2015) mostrou sensibilidade agrupada da teleoftalmologia utilizando fotografia digital de retina ou FEC de 86% (IC 95%: 0,84 a 0,88) e especificidade de 95% (IC 95%: 0,94 a 0,95) para detectar ausência de RD. Há estudos investigando a possibilidade de análise das imagens por outros profissionais treinados como endocrinologistas (Germain et al. 2011), médicos de família e comunidade (Andonegui et al. 2008; Verma et al. 2003; Rosses et al. 2017) ou até mesmo por *softwares* (Tufail et al. 2016). Esses estudos consideram a avaliação pelo oftalmologista, seja analisando a fotografia de retina ou por biomicroscopia, como padrão-ouro e demonstraram boa correlação dos métodos, acima de 80%. É importante lembrar que a teleoftalmologia não substitui o exame oftalmológico, mas pode ser uma ferramenta para identificar as pessoas que não necessitam ser encaminhadas o que facilitaria o acesso das pessoas em risco de perda visual para avaliação e tratamento com oftalmologista. Por exemplo, no estudo de Rosses *et al.* (Rosses et al. 2017) a teleoftalmologia reduziu a necessidade de encaminhamento em 60,6% quando as fotos foram avaliadas por médicos de família e comunidade e em 68,5% quando avaliadas por oftalmologistas. No programa de rastreamento com teleoftalmologia na Itália, apenas 35,75% dos pacientes necessitaram ser encaminhados ao oftalmologista (Vujosevic e Midená 2016). Com o uso

de *softwares*, por exemplo, a redução da carga de trabalho manual seria de 36,3% (Fleming et al. 2010).

Há relato sobre a teleoftalmologia ter possibilitado aumento no percentual de avaliação oftalmológica anual de 50% para 75% em pessoas com DM atendidas na atenção primária e de 51% no número de pessoas tratadas com fotocoagulação à laser, prevenindo perda visual severa (P. S. Silva et al. 2011). Além disso, alto nível de satisfação e aceitação da tecnologia tem sido descrito na literatura, principalmente, devido à acessibilidade e à redução no custo e tempo de viagem aos centros especializados (Sreelatha e Ramesh 2016).

Quanto ao rastreamento do EMD, a fotografia digital de retina tem algumas limitações. Como a fotografia digital é uma imagem em duas dimensões, ela pode não detectar o edema, o qual se manifesta por espessamento da retina. Assim, na fotografia digital, o EMD é detectado, indiretamente, pela presença de exsudatos duros próximos à fóvea, região central da retina, que pode ser confundido com drusas, por exemplo, resultando em falsos positivos e encaminhamentos desnecessários (Goh et al. 2016). Por outro lado, como a teleoftalmologia com fotografia digital de retina reduziria encaminhamentos desnecessários por RD, seria possível viabilizar o encaminhamento de falsos positivos por EMD.

Dessa forma, a teleoftalmologia poderia ser uma forma alternativa ao rastreamento oportunístico baseado na consulta com oftalmologista e associada a um processo de rastreamento sistemático no qual as equipes de Saúde da Família (Macinko e Harris 2015) convidariam a população de

diabéticos residentes em sua área de abrangência para realizar uma avaliação do fundo de olho com fotografia digital de retina (FDR).

Em relação à periodicidade de rastreamento, vários estudos têm demonstrado que a incidência de RD é baixa em 1 a 5 anos após a primeira avaliação do fundo de olho com fotografia digital de retina em pacientes acompanhados por médicos na atenção primária (Younis et al. 2003; Bragge et al. 2011; Jones et al. 2012; Thomas et al. 2012). Em uma revisão sistemática com metanálise, foi concluído que intervalos de rastreamento de 2 anos em pessoas sem retinopatia diabética, não estiveram associados com alta incidência de retinopatia diabética ameaçadora da visão (Echouffo-Tcheugui et al. 2013). Assim, há uma tendência de recomendar rastreamento em pessoas sem RD a cada dois anos, embora ainda se adote, na prática, rastreamento anual. Os intervalos de rastreamento também têm sido avaliados em estudos de custo-efetividade. Esse tema é abordado no próximo tópico da revisão.

2.2 Avaliação econômica em saúde

2.2.1 Conceito e histórico

Avaliação econômica em saúde é definida como uma análise comparativa entre tecnologias em termos de custos e benefícios em saúde (M. F. Drummond 2005), podendo ser considerada um campo da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). Entende-se por tecnologias em saúde medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, informacionais, educacionais e de suporte,

programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população (MS 2005).

A exploração desse campo do conhecimento, nas últimas décadas, está fundamentada na constatação de que aumentar os gastos em saúde não é suficiente para obter melhores resultados. (Nixon e Ulmann 2006; Hsiao 2007; Bokhari, Gai, e Gottret 2007; Ke, Saksena, e Holly 2011). Por exemplo, o Reino Unido gasta em saúde valor correspondente a 9,8% do PIB, sendo o investimento público responsável por 7,7% do PIB (OECD 2015). Sua taxa de mortalidade em menores de 5 anos é de 4,6/1.000 nascidos vivos com expectativa de vida ao nascer de 81 anos (WHO 2014). Por outro lado, os EUA gastam 16,9% do PIB, o investimento público é de 8,4% (OECD 2015) apresentando maior taxa de mortalidade infantil (6,9/1.000 nascidos vivos) e menor expectativa de vida ao nascer de 79 anos (WHO 2014). A principal diferença para obter melhores resultados em saúde está na forma como o dinheiro é gasto (Hsiao 2007).

Dentre os fatores principais associados ao aumento dos gastos em saúde (Ke, Saksena, e Holly 2011) estão, a forma de organização dos sistemas de saúde (Starfield e Shi 2002), o envelhecimento da população com aumento da demanda por cuidados em saúde (Meijer et al. 2013), a incorporação de novas tecnologias médicas e a não desincorporação das tecnologias obsoletas (Sorenson, Drummond, e Bhuiyan Khan 2013).

Em relação à organização dos sistemas de saúde, quanto maior a orientação para a atenção primária, menor será o custo total com os

cuidados em saúde, como mostra a **Figura 3**, assim como há significativa melhora nos indicadores de saúde (Starfield e Shi 2002; Starfield, Shi, e Macinko 2005; Aakvik e Holmås 2006). Quanto aos outros fatores, estima-se que o envelhecimento populacional contribua para os gastos em saúde numa proporção de 2 a 15%, enquanto a incorporação de tecnologias em saúde de 25 a 75% (Sorenson, Drummond, e Bhuiyan Khan 2013). De fato, os gastos com tecnologias representam um percentual considerável nas despesas em saúde (Sorenson, Drummond, e Bhuiyan Khan 2013). Assim, as avaliações econômicas surgem como uma ferramenta para auxiliar nas decisões sobre como otimizar o uso das tecnologias em saúde de forma a obter melhores resultados em saúde.

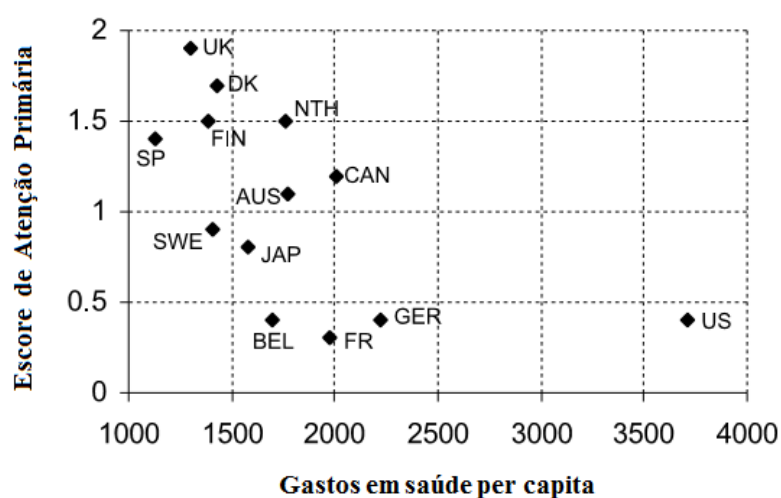


Figura 3. Escore de Atenção Primária vs. gasto em saúde per capita. Adaptado para o português de Starfield e Shi, 2002.

Nesse sentido, alguns países na década de 90, como Inglaterra (M. Drummond e Sorenson 2009), Canadá (Menon e Stafinski 2009) e Austrália (Hailey 2009), instituíram comissões ou instituições públicas responsáveis por avaliar a incorporação e desincorporação de tecnologias nos seus sistemas de saúde (A. M. Gray e Wilkinson 2016). A medicina

baseada em evidências e a avaliação econômica em saúde foram ferramentas incorporadas no processo de decisão, inclusive com relação ao reembolso das agências prestadoras de serviços de saúde. As recomendações também têm como foco estimular o uso racional das tecnologias incorporadas pelos profissionais de saúde.

No Brasil, em 2008, foi implantada a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), com o objetivo de aproximar as instituições acadêmicas e os serviços de saúde, a fim de produzir e sistematizar informações necessárias aos processos de tomada de decisão de incorporação de tecnologias no SUS (Novaes e Elias 2013). Em 2010, a Política Nacional de Gestão de Tecnologia em Saúde (PNGTS) norteou a gestão dos processos de avaliação, incorporação, difusão, gerenciamento da utilização e retirada de tecnologias no SUS e estabeleceu competências para cada agente desse processo. De acordo com as diretrizes da PNGTS, os processos que regulam os preços e a inserção das tecnologias em saúde no mercado são de responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As pesquisas e avaliações de interesse público são de responsabilidade do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) e os processos que definem a incorporação de tecnologias ocorrem na CONITEC (Novaes e Elias 2013; Kuchenbecker e Polanczyk 2012; H. P. Silva, Petramale, e Elias 2012). Também importante ressaltar que a lei que instituiu a CONITEC (“LEI Nº 12.401” 2011), institucionalizou a ATS e os estudos de avaliação econômica como critérios necessários para a tomada de decisão sobre a

incorporação tecnológica no SUS e de reembolso por ações e serviços de saúde.

Nessa perspectiva, de 2003 a 2006, foram financiadas 1.600 pesquisas, com investimento de R\$ 207,8 milhões por parte do Ministério da Saúde e, de R\$ 335 milhões pelas agências de fomento (DECIT 2007). Desde 2005, foram financiados cinco mestrados profissionais na área da ATS, cursos de curta duração para profissionais de saúde e gestores (H. P. Silva, Petramale, e Elias 2012). Recente revisão sistemática relatou que foram publicadas 535 avaliações econômicas no Brasil entre 1980 e 2013, com aumento a partir de 2008 quando as políticas indutoras e o financiamento específico começaram a surgir (Alessandro G. Campolina et al. 2016). Entretanto, foram publicados apenas 40 estudos de custo-utilidade nesse período, e os estudos seguiram, parcialmente, às recomendações de boas práticas.

2.2.2 Recomendações para avaliações econômicas em saúde

A REBRATS, buscando incentivar a produção de avaliações econômicas baseadas em boas práticas de pesquisa nessa área, desenvolveu as Diretrizes Metodológicas para realização de avaliações econômicas no Brasil (A. L. F. da Silva et al. 2012; REBRATS 2013; Antonini Ribeiro et al. 2016). Essas diretrizes adaptaram as recomendações internacionais ao cenário brasileiro de forma a facilitar a comunicação entre os pesquisadores e gestores nacionais e internacionais,

maximizar a transparência no planejamento dos estudos e minimizar o risco de erros analíticos.

De uma forma geral, é recomendado que as avaliações econômicas definam o problema de pesquisa em uma questão de pesquisa estruturada; utilizem desenhos baseados em dados primários ou modelagem; preferencialmente, utilizem o tempo de vida como horizonte temporal e anos de vida ganho com qualidade (QALY) como desfecho de efetividade; utilizem taxa de desconto padrão de 5% para custos e efetividade; avaliem os custos sob a perspectiva do SUS e que sejam submetidas a análises de sensibilidade para avaliar a incerteza nos resultados produzidos (Antonini Ribeiro et al. 2016).

As avaliações econômicas podem diferir em relação ao tipo de análise. As análises parciais, consideram somente os custos da doença (*cost-of-illness* – COI) (Oliveira et al. 2014) ou descrevem o custo e a efetividade das estratégias, que estão sendo comparadas, de forma separada, como nas análises de custo-consequência (REBRATS 2013). Análises parciais como COI e custo-consequência, exigem que o tomador de decisão interprete e sumarie os resultados com base no seu conhecimento sobre o problema de saúde e suas necessidades como gestor. Por exemplo, um gestor pode optar por incorporar uma tecnologia que custa menos, mesmo ela tendo um menor benefício à população, baseado numa restrição orçamentária (A. Gray et al. 2010a). A análise de impacto orçamentário (AIO) também é um tipo de análise parcial. A AIO tem como objetivo estimar e projetar os gastos que serão incorridos pela

incorporação da tecnologia em termos populacionais, considerando um horizonte de tempo geralmente mais curto (1 a 5 anos) sendo, por isso, utilizada como análise complementar às análises completas (A. L. F. da Silva et al. 2012).

As análises completas avaliam o custo e a efetividade entre duas ou mais estratégias em uma mesma medida de desfecho e podem ser de vários tipos: análises de custo-minimização, de custo-benefício, de custo-efetividade e de custo-utilidade.

Na análise de custo-minimização, a efetividade das intervenções comparadas é considerada como equivalente, sendo assim, é avaliada a diferença entre seus custos.

As análises de custo-benefício (ACB) convertem o eixo da efetividade em um valor monetário. Na ACB, os desfechos podem ser calculados para cada estratégia, ao longo do tempo, e comparados de três formas:

1) *net present value* (NPV) que equivale ao custo total de uma tecnologia subtraído dos custos totais atribuídos ao seu benefício dividido pela taxa de desconto. Quando o desfecho NPV é positivo, há benefício da intervenção à sociedade, valores negativos significam desperdício de recursos.

2) *cost-benefit-ratio* (CBR) igual ao custo total de uma tecnologia dividida taxa de desconto, dividido pelo custo total atribuído ao seu benefício que é também dividido pela taxa de desconto. Quando o

desfecho é CBR, valores acima de 1 indicam benefício e valores abaixo de 1 indicam desperdício de recursos.

3) *internal rate of return* (IRR) representa a taxa de desconto para o qual o custo total de uma tecnologia é igual ao custo total atribuído ao seu benefício. O desfecho IRR representa o quanto do valor investido será obtido de volta.

As medidas de desfecho das ACB, resultam em métricas que podem ser comparadas, do ponto de vista monetário, entre tecnologias na área da saúde ou entre tecnologias utilizadas em outras áreas como na educação, em segurança ou em transporte público, por exemplo. Nota-se, que a taxa de desconto é aplicada a todas essas medidas de desfecho. Ou seja, o valor monetário que seria gasto no futuro é trazido para o valor presente. O conceito econômico de desconto é baseado no valor que as pessoas dão ao dinheiro. Levando em consideração que a preferência por pagar as contas é no futuro, mas sendo elas pagas no presente, dá-se desconto para compensar o gasto no presente.

As análises de custo-efetividade (ACE) apresentam como desfecho o custo incremental de uma tecnologia comparada à outra, dada uma medida de efetividade como, anos de sobrevida ou casos evitados de doença, de complicações ou de morte. A medida desfecho de uma ACE é representada pela fórmula: $RCEI = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_2}$. Onde, RCEI representa a razão de custo-efetividade incremental, C_1 representa o custo da alternativa 1, C_2 inclui o custo da alternativa 2, E_1 representa a efetividade da alternativa 1 e E_2 inclui a efetividade da alternativa 2.

Assim, esse tipo de análise permite avaliar qual o custo adicional de uma estratégia em relação à outra, dada uma diferença em efetividade.

Da mesma forma, o desfecho de uma análise de custo-utilidade (ACU) é a RCEI, porém as ACU adotam, como medidas da efetividade, as métricas QALY ou DALY. Essas métricas permitem comparar estratégias levando em consideração a sobrevida com qualidade de vida (QALY) ou os anos de vida perdidos devido a incapacidade (DALY) (REBRATS 2013).

A presente revisão buscou informações específicas sobre as recomendações em relação à ACU e à AIO, pois essas análises foram utilizadas para responder a duas das três perguntas de pesquisa desta tese:

1) qual a razão de custo-utilidade incremental do rastreamento para RD realizado de forma sistemática por teleoftalmologia em comparação ao rastreamento oportunístico baseado na consulta com oftalmologista e,

2) qual o impacto orçamentário incremental do rastreamento sistemático por teleoftalmologia em relação ao oportunístico baseado na consulta com oftalmologista.

Recomendações para ACU

As ACU objetivam responder à pergunta sobre qual o custo adicional de uma tecnologia em relação à outra(s) considerando um ano de vida ganho com qualidade (AVAQ ou QALY). Dessa forma, o desfecho de uma ACU pode ser representado, matematicamente, pela

diferença entre os custos de duas estratégias, dividido pela sua diferença em QALY.

$$RCEI = C_1 - C_2 / QALY_1 - QALY_2$$

O QALY é uma medida que representa a quantidade e qualidade de anos vividos num estado de saúde em um único valor (Torrance, Thomas, e Sackett 1972; Robinson 1993; Weinstein, Torrance, e McGuire 2009; Wolowacz et al. 2016). O QALY é calculado multiplicando o número de anos vividos num estado de saúde pelo valor atribuído à qualidade de vida naquele estado de saúde.

$$QALY = \text{número de anos vividos no estado} \times \text{valor de utilidade}$$

Nessa equação, a qualidade de vida é representada pelo valor de utilidade daquele estado de saúde. Os valores de utilidade do estado de saúde (*health-state utility values* – HSUV) são estimativas das preferências das pessoas por um dado estado de saúde em uma escala cardinal onde 0 representa morte, 1 representa saúde completa e valores negativos representam estados piores do que a morte. O conceito de HSUV está embasado na teoria econômica de que o valor atribuído à qualidade de vida está diretamente relacionado com o que os indivíduos são capazes de realizar, dado seu estado de saúde (Sen 1985). Há formas diretas e indiretas de mensuração dos valores de utilidade de um estado de saúde, ou seja, do valor atribuído à qualidade de vida naquele estado.

A forma direta elicit os valores de utilidade usando escalas analógicas visuais (*visual analogue scale* – VAS), permuta de tempo (*time trade-off* – TTO) ou aposta padronizada (*standard gamble* – SG).

Na VAS, o entrevistado especifica seu nível de saúde em uma escala numérica contínua, onde o valor zero significa o pior estado de saúde imaginável e 100 o melhor.

No método TTO, o respondente pode escolher viver, em seu estado de saúde atual ou escolher viver menos tempo, mas com saúde plena. Por exemplo, é informado ao indivíduo que ele está cego e tem 10 anos de sobrevida. É oferecida a possibilidade de ele viver no mesmo estado ou a possibilidade de ter uma vida com visão plena, mas por menos tempo. Então, é solicitado ao respondente que marque em uma escala de 1 a 10, a quantidade de anos de vida com cegueira que ele deixaria de viver para ter visão plena. Se o indivíduo responder que trocaria 4 anos da vida com cegueira para viver com visão plena, ou seja, aceitaria viver 6 anos como visão plena ao invés de 10 com cegueira, pode-se concluir que 6 anos de vida com visão plena equivalem a 10 anos de vida estando cego. Neste caso, o valor de utilidade da cegueira seria 0,6.

O método SG inclui escolha como TTO, mas acrescenta probabilidades de restaurar a saúde ou morrer dada uma intervenção ou de permanecer no mesmo estado. Por exemplo, é informado ao entrevistado que ele tem 10 anos de vida com baixa visão em ambos os olhos, tendo dificuldade para ler e realizar as tarefas diárias independentemente. São oferecidas duas alternativas 1 e 2. A alternativa 1 inclui continuar no estado atual. A alternativa 2 inclui dois resultados possíveis: a) o entrevistado terá uma probabilidade P de ter visão plena por 10 anos, se

submetido a um tratamento novo, entretanto, b) haverá a possibilidade de ficar completamente cego pelos próximos 10 anos ($1-P$). Geralmente, é fornecido uma “roleta” com as probabilidades possíveis para o entrevistado. Rodando a roleta várias vezes, o indivíduo chega à conclusão que tanto faria viver no estado atual ou assumir um risco de 40% de ficar cego com o novo tratamento. Neste caso, o valor de utilidade do estado atual seria 0,60 que representa o ponto em que o indivíduo referiu indiferença entre as duas alternativas. Esse método busca atribuir um valor que represente o comportamento do indivíduo frente a situações de incerteza. Fica implícito que quanto pior é valorado o estado de saúde atual, maior a probabilidade de correr riscos para se obter o estado de saúde plena. Assim, o valor de utilidade obtido representa o quanto a pessoa valora o seu estado de saúde diante de uma situação de incerteza (Gafni 1994).

Para ambos, TTO e SG, são elaborados casos clínicos descrevendo os níveis de estados de saúde de uma doença baseado na expertise de profissionais e/ou na vivência dos pacientes. Os métodos diretos podem ser aplicados a pacientes com uma doença específica, a profissionais especialistas na doença ou à população geral. Há estudos mostrando que há diferenças na avaliação da qualidade de vida entre pacientes, especialistas e população geral (Baron et al. 2003). Dependendo da doença, pacientes e especialistas tendem a avaliar melhor a saúde do que pessoas na população geral, como no caso de pacientes paraplégicos, provavelmente, devido a adaptação do indivíduo em relação

à sua incapacidade (Baron et al. 2003). Por outro lado, pacientes com depressão avaliam sua saúde pior do que a população geral, a qual tende a subestimar os sintomas da depressivos (Pyne et al. 2009). Quanto à RD, a população geral parece ter um bom entendimento sobre qual o nível de qualidade de vida de uma pessoa com algum grau de deficiência visual ou cegueira (Lloyd et al. 2008). O estudo de Loyd *et al.* comparou os escores de utilidade obtidos pelo método SG entre três populações: 1) com RD, 2) com DM e 3) população geral, não encontrando diferença significativa entre os grupos (Lloyd et al. 2008). Por exemplo, em relação à cegueira, definida como acuidade visual ao nível de contar os dedos, os valores de utilidade obtidos foram 0,58; 0,53 e 0,58 para pessoas com RD, DM e população geral, respectivamente. Outra discussão recai sobre as diferenças encontradas nos resultados dos métodos entre si quando aplicados em uma mesma população. Em relação à RD, os métodos diretos, SG, TTO e VAS parecem apresentar valores de utilidades semelhantes e correlacionados com a diminuição da acuidade visual (Sharma et al. 2002). No estudo de Sharma *et al.*, os valores de utilidade relatados em uma população de idosos com acuidade visual ao nível de contar os dedos foi de 0,47 (IC 95%: 0,323 a 0,624) com o método TTO e 0,60 (IC 95%: 0,451 a 0,754) com SG e a correlação de ambos os métodos com o nível de acuidade visual, no melhor olho, foi significativa.

Os métodos indiretos são instrumentos com questões relacionadas à qualidade de vida em suas dimensões como mobilidade, habilidade de garantir cuidados pessoais, de realizar atividades habituais, de sentir dor

ou ter depressão. A combinação das respostas dos pacientes às perguntas descreve seu estado de saúde. Por exemplo, o instrumento EQ-5D-3L (EuroQol Group 1990) é composto por 5 perguntas relacionadas às 5 dimensões da qualidade de vida com 3 possibilidades de resposta para cada pergunta. A combinação das respostas resulta na descrição de 243 estados de saúde. Os valores de utilidade de cada um dos 243 estados de saúde são derivados dos valores obtidos por métodos diretos aplicados a uma amostra representativa da população geral através de equação de regressão. Assim, os valores obtidos representam os valores das preferências da sociedade pelos estados de saúde, podendo ser utilizados como referência quando os instrumentos indiretos são aplicados na população de pacientes. Há uma tendência para adotar métodos indiretos com valores de utilidade elicitados de uma amostra representativa da população geral, pois a atribuição de valor à qualidade de vida é feita pela sociedade. Além disso, os métodos indiretos não exigem tomada de decisão baseada em probabilidades as quais as pessoas, usualmente, tem dificuldade de compreender (A. Gray et al. 2010b).

A **Tabela 1** mostra os principais estudos que descreveram os valores de utilidade em pacientes com RD. Um protocolo de revisão sistemática e metanálise foi publicado com objetivo de sumarizar os valores de utilidade na população diabética com RD (Sampson et al. 2015), mas os resultados ainda não foram publicados.

Tabela 1. Estudos que avaliaram HSUV na população com RD

Autor, ano	País	Delineamento	Método	AV	HSUV DP ou IC 95%	
Sharma, 2003	Canadá	Transversal	TTO	Com RD	0,79 (0,23)	
				6/7,5	0,88 (0,19)	
				6/9 a 6/15	0,79 (0,22)	
				6/18 a 6/30	0,73 (0,26)	
				6/60 a 6/120	0,73 (0,22)	
Brown, 2003	EUA	Transversal	TTO	Contar dedos	0,48 (0,47)	
				20/20 a 20/25	0,88 (0,85 a 0,91)	
				20/30 a 20/50	0,81 (0,78 a 0,84)	
				20/60 a 20/100	0,72 (0,67 a 0,77)	
Clarke, 2002	Reino Unido	Transversal	EQ-5D	20/200	0,61 (0,57 a 0,65)	
				-	0,77 (0,27)	
Lloyd, 2008	Reino Unido	Transversal	SG	6/6 a 6/9	0,81 (0,20)	
				6/12 a 6/18	0,69 (0,27)	
				6/24 a 6/36	0,70 (0,26)	
				6/60 a 6/120	0,67 (0,26)	
			EQ-5D	Contar dedos	0,58 (0,31)	
				6/6 a 6/9	0,75 (0,23)	
				6/12 a 6/18	0,50 (0,30)	
				6/24 a 6/36	0,68 (0,29)	
				6/60 a 6/120	0,53 (0,47)	
			HUI-3	Contar dedos	0,34 (0,36)	
				6/6 a 6/9	0,78 (0,33)	
				6/12 a 6/18	0,30 (0,38)	
				6/24 a 6/36	0,61 (0,35)	
Smith, 2008	EUA	Transversal	EQ-5D	6/60 a 6/120	0,52 (0,50)	
				Contar dedos	0,37 (0)	
				≥20/20	0,83	
				20/40	0,75	
				≤20/80	0,71	
Polack, 2015	Índia	Transversal	TTO	Sem RD	0,89 (0,25)	
				Com RD	0,73 (0,31)	
				RDSAV	0,80 (0,28)	
				RDCAV	0,70 (0,33)	
				Cegueira	0,55 (0,24)	
				6/6 a 6/9	0,78 (0,31)	
				6/12 a 6/18	0,72 (0,30)	
				6/24 a 6/60	0,63 (0,24)	
				<6/60	0,55 (0,24)	
				EQ-5D	Sem RD	0,80 (0,16)
					RDSAV	0,74 (0,23)
					RDCAV	0,66 (0,67)
					Cegueira	0,06 (0,49)

AV = acuidade visual. RD = retinopatia diabética. RDSAV = retinopatia diabética sem ameaça à visão. RDCAV = retinopatia diabética com ameaça à visão. DP = desvio padrão. IC 95% = intervalo de confiança de 95%.

Uma revisão sobre os instrumentos indiretos utilizados para obter os valores de utilidade associados às doenças oftalmológicas, incluindo a RD, foi realizada em 2012 (Emelie Heintz et al. 2012). Segundo a revisão, o método mais utilizado foi o instrumento EQ-5D-3L desenvolvido pelo grupo EuroQol. Tanto o EQ-5D-3L quanto o Health

Utility Index-3 (HUI-3) (Horsman et al. 2003) distinguiram entre pacientes com e sem RD. Entretanto, ambos os instrumentos não conseguiram distinguir entre os níveis de gravidade.

Reconhecendo as limitações do EQ-5D-3L e dos outros instrumentos, e em não havendo outras opções com validade e confiabilidade superior aos métodos existentes, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) incorporou às suas avaliações econômicas o instrumento EQ-5D, e suas versões atualizadas como EQ-5D-5L, numa tentativa de padronizar as análises e facilitar a comparabilidade dos estudos na tomada de decisão (Wailoo, Tosh, e Hemingway 2009).

No Brasil, segundo revisão sistemática sobre estudos de custo-utilidade publicados entre 1980 e 2013, 77,5% dos 40 estudos publicados, incluíram a medida QALY como desfecho, 22,5% utilizaram o DALY (*disability-adjusted life years*) e 80,6% não relataram qual instrumento foi utilizado para obter os valores de utilidade (Alessandro G. Campolina et al. 2016). Dos três estudos que relataram uso de métodos indiretos, um estudo utilizou o SF-6D e dois, utilizaram o EQ-5D-3L. O SF-6D é um questionário que permite a obtenção de medidas de preferência por estados de saúde, criado a partir dos itens do SF-36, questionário de avaliação da qualidade de vida. Foi validado, em português, numa população de 200 pacientes com Artrite Reumatóide (Ware Jr e Sherbourne 1992; Alessandro Gonçalves Campolina et al. 2011). A versão EQ-5D-3L foi validada, em português, num estudo de base

populacional em Minas Gerais com 3.362 indivíduos de 18 a 64 anos (Viegas Andrade et al. 2013). Análise de regressão foi utilizada para estimar os valores de utilidade dos 243 estados de saúde baseado no método TTO. Segundo os autores, os valores de utilidade podem ser utilizados como representativas da população brasileira.

O primeiro artigo da presente tese relata o resultado da aplicação do questionário EQ-5D-3L, utilizando os valores de utilidade do estudo de Andrade *et al.* como referência, numa população de diabéticos que participou do projeto piloto de rastreamento de RD com teleoftalmologia na unidade de atenção primária do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Não há, até o momento, estudos que buscassem descrever os valores de utilidade associados aos níveis de gravidade da RD no Brasil. Assim, o primeiro artigo buscou descrever esses valores, a fim de serem utilizados na ACU que compara as estratégias de rastreamento da RD, tema do segundo artigo da presente tese.

Para responder à questão de pesquisa de uma ACU é recomendada a utilização de dois tipos de desenho: 1) um baseado em dados primários e 2) outro baseado em modelagem (Antonini Ribeiro et al. 2016). O primeiro contribui para obtenção de estimativa de dados epidemiológicos, de eficiência, de efetividade e de custos diretamente de uma população de interesse, enquanto o segundo, possibilita uma estrutura analítica dentro da qual as evidências podem ser sumarizadas para resolver o problema em questão (Sculpher et al. 2006).

No desenho baseado em dados primários, pode-se lançar mão dos delineamentos de pesquisa experimentais ou observacionais para a coleta de dados de custo e de efetividade prospectivamente, retrospectivamente, num momento no tempo ou em ambientes controlados ou não. As análises econômicas aninhadas a ensaios clínicos são um exemplo de aplicabilidade desse desenho (A. Gray et al. 2010b). A vantagem em utilizar dados primários está na possibilidade de se obter maior validade interna do estudo. Sendo a validade interna entendida como o grau em que os resultados obtidos são corretos para a amostra de pacientes estudada dado um planejamento que preveja os erros sistemáticos possíveis e que esteja estruturado para lidar com o acaso e com dados faltantes (*missing data*). Além disso, dependendo do delineamento adotado, pode-se obter maior confiabilidade, ou seja, os resultados são reproduzidos, consistentemente, no mesmo grupo ao longo do tempo. Como desvantagem, esse desenho pode perder em validade externa, ou seja, na capacidade de generalização das estimativas de custo-efetividade para além da amostra estudada (Antonini Ribeiro et al. 2016). Além disso, o horizonte temporal do ensaio clínico pode não ser suficiente para capturar as diferenças em relação aos custos e à efetividade.

O desenho baseado em modelagem parte do conceito de modelo, entendido como uma maneira de representar a complexidade do mundo real de uma forma mais simples e compreensível (Buxton et al. 1997). É útil em situações em que o desenho com dados primários seja inviável, como, por exemplo, quando há a necessidade de acompanhar os pacientes

pela vida inteira como no caso das doenças crônicas. Nesse caso, a modelagem pode ser utilizada para simular o resultado dos ensaios clínicos com metanálise em cenários que exijam um tempo de horizonte mais longo. Outra possibilidade de uso é quando há dados sistematizados sobre eficácia e segurança de uma tecnologia, mas não há evidência sobre custo-efetividade disponível.

Existem cinco principais tipos de modelagem, sendo a escolha baseada no problema que se quer resolver como mostra a **Figura 4**.

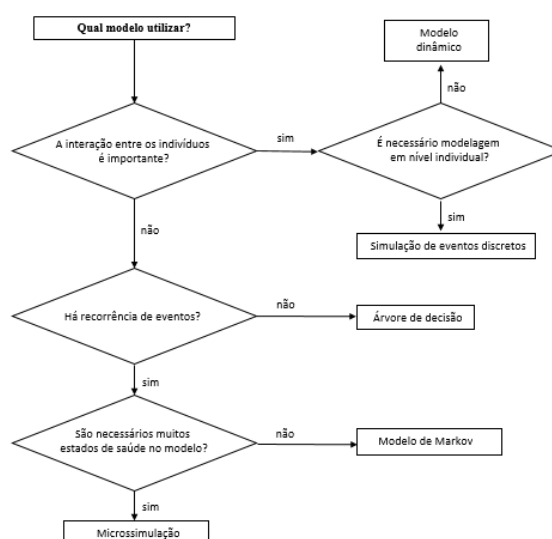


Figura 4. Fluxograma sobre como decidir por usar um tipo de modelo adequado para responder ao problema de pesquisa. Adaptado para o português de Barton *et al.*, 2006.

Segundo os autores que elaboraram o fluxograma para decidir sobre a escolha do tipo de modelagem (Barton, Bryan, e Robinson 2004), a primeira pergunta a ser feita é se a interação entre os indivíduos é importante. Por exemplo, no caso de doenças infecciosas, a interação entre os indivíduos pode alterar a probabilidade de progressão da doença, pois quanto maior o número de pessoas doentes, maior a probabilidade de adoecimento. Neste caso, a opção entre simulação de eventos discretos

(SED) e modelo dinâmico (MD) vai depender se o problema em questão leva em consideração o risco em nível individual (SED) ou em diferentes populações de risco (MD). Não sendo a interação dos indivíduos importante e não havendo recorrência de eventos, as probabilidades de transição do evento, custos e medidas de efetividade podem ser modeladas em uma árvore de decisão simples. Quando os estados de saúde se repetem ao longo do tempo e em não havendo um número excessivo de estados de saúde, o Modelo de Markov é a opção. A Microsimulação pode ser utilizada quando há um número excessivo de estados de saúde, sorteando indivíduos com características específicas e acompanhando seu progresso ao longo do tempo (Soárez et al. 2014).

As diretrizes brasileiras recomendam o uso do Modelo de Markov para modelar doenças crônicas ou quando não houver indicação de uso da SED, como competição dos indivíduos por recursos escassos, ou do uso de modelos dinâmicos, como nos casos de vacinação e/ou doenças infecciosas com alta transmissibilidade entre indivíduos (Antonini Ribeiro et al. 2016). Buscando responder à segunda questão de pesquisa dessa tese foi utilizado o Modelo de Markov na ACU. Dessa forma, esse tipo de modelo será descrito de forma mais detalhada.

O modelo de Markov permite analisar os custos e efetividade de uma tecnologia ao longo do tempo baseado nas probabilidades de transição entre os estados de uma doença de interesse (A. Gray et al. 2010b). Este tipo de modelo pode ser utilizado em ACE, ACU e AIO. Na ACU, este modelo permite calcular a razão de custo-utilidade incremental

entre uma ou mais tecnologias. Resumidamente, segundo Gray *et al.* os passos para construção do modelo de Markov são:

- 1) Definir a estrutura do modelo baseado no problema
- 2) Identificar as probabilidades iniciais
- 3) Determinar as probabilidades de transição entre os estados
- 4) Definir a duração do ciclo e horizonte temporal
- 5) Definir as medidas de efetividade e estimativas de custo
- 6) Implementar as medidas de desconto recomendadas
- 7) Avaliar a credibilidade do modelo
- 8) Analisar o modelo
- 9) Realizar análise de sensibilidade
- 10) Apresentar os resultados

A construção do modelo do modelo de Markov inicia por definir sua estrutura, ou seja, identificar os estados de saúde em que os indivíduos podem estar de acordo com o problema de saúde que se quer abordar. O modelo de Markov assume que: 1) os estados de saúde devem ser finitos; 2) um indivíduo ou uma coorte não pode estar em dois estados ao mesmo tempo; 3) o movimento de um estado para outro se dá de acordo com as probabilidades de transição e em ciclos, ou seja, ao final ou início de cada ciclo, as probabilidades são aplicadas; 4) o tempo de cada ciclo é determinado pelo problema a ser modelado; 5) as características dos indivíduos são semelhantes quando se encontram num mesmo estado de saúde e 6) as probabilidades de transição dependem somente do estado atual onde o indivíduo ou coorte está em cada ciclo,

não levando em consideração os estados passados, essa situação é conhecida como pressuposto Markoviano (Sonnenberg e Beck 1993).

Por exemplo, baseado na fisiopatologia e na classificação clínica da RD, poderiam ser definidos estados finitos como: RDA, RDNPL, RDNPM, RDNPG, RDP, cegueira e morte. Outra forma de definir os estados, seria agregar as categorias da classificação clínica conforme o grau de ameaça à visão ou por semelhança nas formas de tratamento e de seguimento. Assim, como mostra a **Figura 6**, os estados poderiam ser: RDA, RD sem ameaça à visão (RDSAV), RD com ameaça à visão (RDCAV), cegueira e morte. Onde RDA significa não ter RD; RDSAV incluiria pessoas com RDNPL e RDNPM e; RDCAV abrangeria pessoas com RDNPG, RDP e EMD. As probabilidades de transição entre os estados são obtidas da literatura.

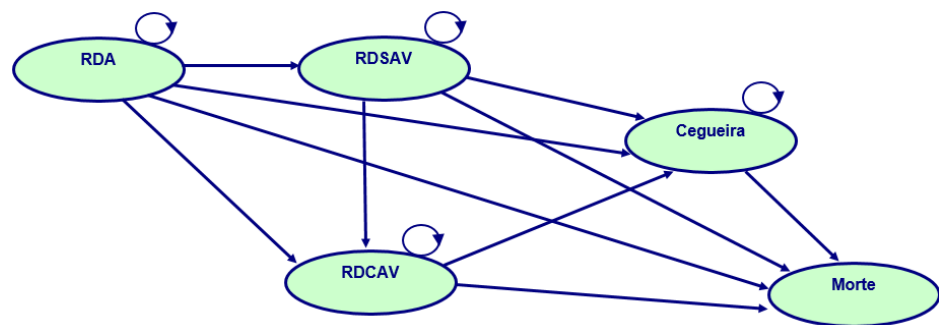


Figura 5. Representação gráfica do Modelo de Markov aplicado à retinopatia diabética. Cada círculo representa um estado de saúde. As setas representam as probabilidades de transição entre os estados de saúde. As setas em círculo representam a probabilidade de permanecer no mesmo estado. RDA: retinopatia diabética ausente. RDSAV: retinopatia diabética sem ameaça à visão. RDCAV: retinopatia diabética com ameaça à visão.

Definidos os estados de saúde, o segundo passo para construção de um Modelo de Markov é definir as probabilidades iniciais dos estados. Ou seja, todo o modelo pode iniciar saudável ou em diferentes estágios, conforme a prevalência da doença na população. Utilizando o exemplo da

RD, a coorte de indivíduos pode iniciar saudável com probabilidade 1 no estado RDA e zero nos outros estados. A coorte também poderia iniciar com probabilidade 0,7 no estado RDA; 0,2 no estado RDSAV; 0,1 no estado RDCAV e probabilidade zero nos estados cegueira e morte. Assim, as probabilidades iniciais 0,7; 0,2; 0,1 e zero representariam a prevalência dos estados de saúde na coorte. O uso das prevalências dos estados de saúde, como probabilidades iniciais, depende do que se pretende avaliar em relação ao problema de pesquisa e da disponibilidade de dados na literatura. No primeiro caso, pretende-se avaliar se a intervenção diminui a progressão de doença numa coorte de pessoas sem a doença. Neste caso, as probabilidades de progressão entre os estados foram obtidas de coortes sem a doença na linha de base do estudo. No segundo caso, pretende-se avaliar a progressão de doença, dado que a coorte inicie não saudável. Assim, os dados referentes às probabilidades de transição deveriam ser obtidos de estudos que acompanharam populações que apresentavam tais prevalências de estados de saúde na linha de base, para que o modelo represente a realidade que ele pretende representar.

O terceiro passo compreende definir as probabilidades de transição. Probabilidade de transição é a tendência de um indivíduo ou uma coorte passar de um estado de saúde para outro. Geralmente, os ensaios clínicos, revisão sistemática e metanálises, estudos de coorte ou caso controle, fornecem os dados para o cálculo das probabilidades de transição. Por exemplo, no UKPDS 33, um ensaio clínico randomizado,

mostrou uma probabilidade de progressão da retinopatia de 38,6% em 12 anos no grupo submetido ao tratamento intensivo para DM2 (UKPDS#33 1998, 33). Considerando, hipoteticamente, o ciclo de 1 ano no modelo de Markov, é necessário transformar a probabilidade de progressão de 12 anos em probabilidade anual. Para obter a probabilidade anual, não basta dividir a probabilidade de progressão total pelo número de anos de seguimento, pois essa equação não leva em consideração que o número de pessoas em risco diminui de um ano para outro. Por exemplo, se dividirmos a probabilidade de progressão da RD de 38,6% por 12 anos, obteríamos o valor de 0,0322. Numa coorte de 1.000 pessoas, com probabilidade anual de adoecimento de 0,0322, haveria 324,8 casos de doença ao final de 12 anos, resultando numa incidência cumulativa de 32,5% ao invés de 38,6%. Para evitar esse erro, é necessário converter a probabilidade de doença em 12 anos para taxa anual e, na sequência, transformar a taxa em probabilidade, aplicando a fórmula:

$r = -[\ln(1 - P)]/t$, onde, r é igual taxa, \ln é o logaritmo natural, P a probabilidade e t o tempo de seguimento. Lembrando que taxa é um número que pode variar de 0 ao infinito e probabilidade, é um número que varia entre 0 e 1.

No mesmo exemplo, obteríamos uma taxa anual de 0,0407.

Transformando essa taxa em probabilidade através da fórmula:

$P = 1 - \exp(-rt)$, onde \exp é a função exponencial, obtém-se a probabilidade anual de 0,0399. Numa coorte de 1.000 pessoas, com probabilidade anual de doença de 0,0399, haveria 386,5 casos de doença ao final de 12 anos,

ou seja, 38,6% de probabilidade de progressão da RD, valor correspondente ao observado no estudo.

Dessa forma, a representação gráfica do modelo de Markov da **Figura 5** poderia ser representado levando em consideração as probabilidades de transição como mostrado na **Tabela 2**. Cada elemento da matriz de probabilidades representa a probabilidade de progressão do estado da linha para o estado da coluna (A. Gray et al. 2010b). Por exemplo, a probabilidade de RDA permanecer no estado RDA é a probabilidade residual # ou $1 - [ProgRD - ProgRD - Progceg - Pmorte]$. A probabilidade de RDA progredir para RDSAV e para RDCAV é *ProgRD*. A probabilidade de RDA progredir para cegueira é *Progceg* e para morte é *Pmorte*.

Tabela 2. Matriz de probabilidades de progressão da RD

	RDA	RDSAV	RDCAV	Cegueira	Morte
RDA	#	<i>PprogRD</i>	<i>PprogRD</i>	<i>Pprogceg</i>	<i>Pmorte</i>
RDSAV	0	#	<i>ProgRD</i>	<i>Progceg</i>	<i>Pmorte</i>
RDCAV	0	0	#	<i>Progceg</i>	<i>Pmorte</i>
Cegueira	0	0	0	#	<i>Pmorte</i>
Morte				0	1

#: probabilidade residual. *PprogRD*: probabilidade de progressão da RD. *Pprogceg*: probabilidade de progressão para cegueira. *Pmorte*: probabilidade morte.

Os nomes das probabilidades de progressão da **Tabela 2** podem ser representados em números, considerando que: *PprogRD* seja igual a 0,0399; *Progceg* igual a 0,0007 e *Pmorte* igual a 0,0074; como apresentado na **Tabela 3**. Dessa forma, pode-se calcular o número estimado de pessoas em cada ciclo aplicando as probabilidades de transição ao número de pessoas em cada estágio do ciclo anterior. Na **Figura 6**, é apresentado um exemplo de uma coorte hipotética de 10.000 indivíduos, considerando que todos iniciam no estado RDA.

Observando as Figuras 5 e 6, e as Tabelas 2 e 3, é possível perceber que não há possibilidade de o indivíduo ou a coorte retornar ao estado anterior ao estado atual. Entretanto, o problema assumindo que possa haver regressão a um estado anterior, como nos casos de neoplasias tratadas, o modelo de Markov permite que essa premissa seja modelada.

Tabela 3. Matriz de probabilidade de progressão da RD em números

	RDA	RDSAV	RDCAV	Cegueira	Morte
RDA	0,9121	0,0399	0,0399	0,0007	0,0074
RDSAV	0	0,9682	0,0399	0,0007	0,0074
RDCAV	0	0	0,9675	0,0399	0,0074
Cegueira	0	0	0	0,9926	0,0074
Morte				0	1

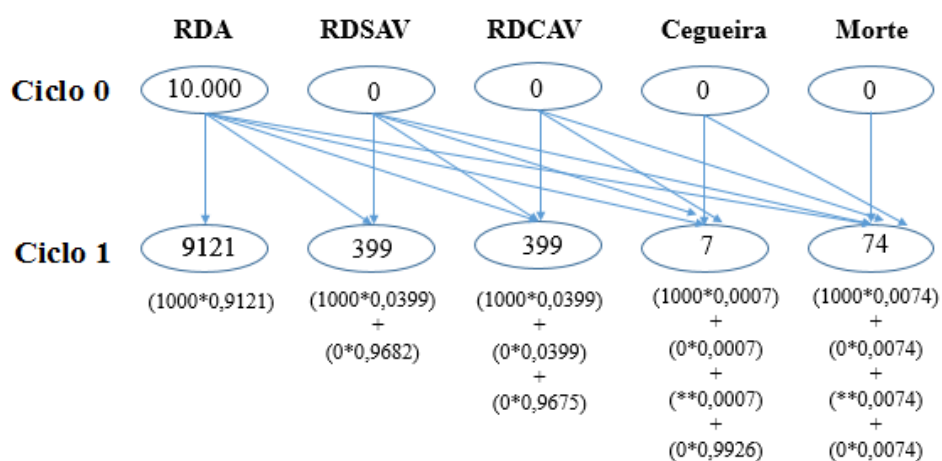


Figura 6. Exemplo de aplicação da matriz de probabilidades construída a partir do modelo de Markov numa coorte hipotética de 10.000 indivíduos que inicia no estado RDA. No ciclo 1, são aplicadas as probabilidades de transição ao número de indivíduos em cada estado de saúde do ciclo 0. No ciclo 2, não apresentado na figura, seriam aplicadas as probabilidades de transição ao número de indivíduos em cada estado no ciclo 1 e assim por diante.

O quarto passo para elaboração do modelo de Markov é definir o tempo de cada ciclo e o número de ciclos (horizonte temporal), ambos dependerão do tipo de problema a ser resolvido. Se os eventos forem frequentes, a duração do ciclo pode ser menor do que quando os eventos não são tão frequentes (Antonini Ribeiro et al. 2016). A diretriz brasileira

recomenda que o horizonte temporal seja definido baseado no tempo relevante para cada tipo de doença e que seja o suficiente para capturar a variação nos custos e em efetividade do problema. Outro ponto importante a ser avaliado, é que a transição de estados somente ocorre uma vez, no início ou no final do ciclo. Essa situação pode superestimar ou subestimar o número de pessoas em cada estado de saúde durante o tempo (A. Gray et al. 2010b). A forma de lidar com esse problema é assumir que, em média, as transições acontecem no meio do ciclo. A correção de meio de ciclo pode ser feita multiplicando 0,5 pelo custo total e pelo QALY total em cada ciclo.

O quinto passo é determinar as medidas de efetividade de cada estado de saúde e os custos. Nas ACU, as medidas utilizadas são o QALY ou o DALY. O QALY representa os anos de vida ganhos com qualidade sendo, anteriormente, descrito nessa seção. O DALY é uma medida que representa um ano de vida saudável perdido e é o resultado da soma dos anos de vida perdidos em decorrência de morte prematura (*years of life lost* – YLL) aos anos de vida saudável perdidos devido à incapacidade (*years lost due to disability* – YLD) (Devleeschauwer et al. 2014).

$DALY = YLL + YLD$, onde:

YLL = número de óbitos multiplicado pela expectativa de vida padrão na idade em que ocorreu a morte e,

YLD = número de casos prevalentes/incidentes multiplicado pelo fator de incapacidade (FI)

O FI reflete a gravidade da doença em uma escala de 0 (saúde perfeita) a 1 (morte). Há uma lista dos FI's, disponibilizada pela *Global Burden Disease* (GBD 2017) endossada pela OMS (WHO 2017). Em uma revisão sobre os estudos realizados, entre 1990 e 2012, para estimar os FI's, os autores concluíram que os valores foram obtidos, geralmente, por métodos diferentes, baseados em opinião de especialistas e não baseados nas preferências da sociedade (Haagsma et al. 2014). Assim, a GBD reavaliou a lista de FI's, realizando estudo multicêntrico em 2010 (Bangladesh, Peru, Tanzânia e EUA) (Salomon et al. 2012) e em 2013 (Hungria, Itália, Holanda e Suécia) (Salomon et al. 2015) com amostras de base populacional usando o método TTO. Aos entrevistados foram apresentados dois cenários hipotéticos que descreviam estados de saúde de dois indivíduos. Em seguida, era perguntado qual indivíduo era considerado mais saudável. O objetivo principal dos estudos da GBD, foi obter os FI's com base no constructo de “perda de saúde” (*health loss*) ao invés de no constructo de “perda de bem-estar” (*welfare loss*). Segundo os autores, o constructo “perda de saúde” associado a diferentes estados de saúde é mais universal do que o de “perda de bem-estar”. O constructo “perda de bem-estar” pode ser influenciado pelo contexto social, ou seja, pelo acesso a redes de apoio e ao sistema de saúde. Além disso, pode considerar uma gama de preferências individuais as quais podem ser menos pertinentes às medidas de “perda de saúde”. Dessa forma, o DALY representa um indicador de carga de doença que pode ser comparado ao longo do tempo em um mesmo país ou entre diversos países no sentido de

orientar as políticas para enfrentamento das doenças que mais sobrecarregam a população mundial. Por outro lado, o constructo do QALY está fundamentado na teoria do “*extra-welfarism*” que, de uma forma geral, considera a escolha dos indivíduos assumindo que todos dão valor a um estado de saúde de forma semelhante com base no contexto social no qual estão inseridos (Brouwer et al. 2008). Por isso, as preferências dos indivíduos por estados de saúde, ou seja, os valores de utilidade que compõem o QALY, podem variar dependendo do contexto em que a população vive e não são universais. A teoria que suporta o *extra-welfarism* pressupõe comparar produtos e serviços de saúde em relação a sua capacidade de aumentar a sobrevida com qualidade, podendo essa comparação ser estabelecida diante de um limiar de disponibilidade a pagar definido pela sociedade. Nessa perspectiva, o limiar de disposição a pagar (LDP, *willingness-to-pay* – WTP) deve estar de acordo com a realidade na qual se pretende avaliar a incorporação ou retirada da tecnologia. Por isso, alguns autores, argumentam que o *extra-welfarism* vai além da teoria do bem-estar (*welfare*), que considera, do ponto de vista da economia da saúde, os custos e a efetividade das tecnologias em unidades monetárias, como nas análises parciais ou de custo-benefício (Sen 1985; Brouwer et al. 2008). Nas análises parciais ou de custo-benefício, a escolha por uma ou outra tecnologia é muitas vezes definida com base em restrições orçamentárias e não, necessariamente, baseada nas preferências da sociedade (Brouwer et al. 2008). Um outro ponto de discussão é em relação ao conceito de utilidade. No *extra-*

welfarim, o conceito de utilidade está embasado no conceito de “*capability*” (Sen 1985), ou seja, o valor atribuído à qualidade de vida está diretamente relacionado com o que os indivíduos são capazes de realizar, dado seu estado de saúde. Na teoria do bem-estar, o conceito de utilidade representa o valor que as pessoas atribuem à qualidade de vida que gostariam ou não de ter e, está associado, diretamente, ao sentimento em relação ao consumo de bens, produtos e serviços. As teorias econômicas e os conceitos, aqui, sumariamente apresentados, geram várias controvérsias (Birch e Donaldson 2003; Brouwer et al. 2008; Porter 2010; Buchanan e Wordsworth 2015), fugindo ao escopo da presente tese aprofundá-las. Entretanto, seu conhecimento é importante para que a análise dos resultados dos diferentes tipos de avaliações econômicas esteja alinhada com os seus referenciais teóricos e conceituais.

Ainda com relação ao quinto passo na elaboração do modelo de Markov, é necessário estimar os custos das tecnologias em comparação. As estimativas de custo dependem da perspectiva da análise, da mensuração dos recursos e da sua valoração (Antonini Ribeiro et al. 2016).

A perspectiva do SUS inclui a mensuração dos recursos e valoração dos custos diretos envolvidos no cuidado prestado. Exemplos de custos diretos são: custo da consulta com profissional de saúde, custo com medicamentos e exames, custo com deslocamento do paciente ao local de atendimento, custo com dietas, custo com serviço de cuidadores. Custos indiretos, como perda de produtividade no trabalho ou custos

associados à morte prematura, são incluídos na perspectiva da sociedade (REBRATS 2013).

A mensuração dos recursos, ou seja, a elaboração da lista de itens geradores de custo, pode ser feita por dois métodos principais: microcusteio e macrocusteio. No microcusteio, a lista de itens geradores de custo é obtida diretamente dos prontuários, de questionários aplicados aos pacientes prospectivamente, a partir da observação do processo de trabalho numa unidade de saúde ou da experiência dos especialistas no atendimento ao problema de saúde. No macrocusteio, os recursos podem ser obtidos de bancos de registros administrativos, banco de dados secundários ou de recomendações. O microcusteio permite um detalhamento maior da lista de itens de custo, buscando maior validade interna da análise. Por outro lado, o macrocusteio permite maior validade externa por considerar recursos comuns aos serviços de saúde. Geralmente, a mensuração de recursos é feita de forma mista, dependendo do grau de detalhamento que o problema exige e da disponibilidade de informações.

Para valoração dos custos diretos, recomenda-se atribuir valor unitário a cada item da lista de recursos. Os valores unitários podem ser obtidos de banco de dados administrativos, de tabelas de reembolso, de estudos de custo disponíveis na literatura ou dos preços de mercado. Por exemplo, o SUS disponibiliza os valores pagos por procedimentos em *website* (SIGTAP-SUS 2017), sendo esses valores, habitualmente, utilizados pelas avaliações econômicas no Brasil. Não havendo

informações sobre custos disponíveis, pode-se lançar mão de métodos contábeis para definir o valor do item, como o método ABC (*activity-based costing*) ou como o método por absorção. No método de custeio ABC, o custo do item é calculado a partir dos custos diretos e indiretos com as atividades envolvidas na fabricação de um produto ou serviço. No método de custeio por absorção, os custos indiretos, relativos à fabricação do produto ou serviço, são rateados e distribuídos para todos os produtos ou serviços produzidos.

Para valoração dos custos indiretos, dois métodos são habitualmente utilizados: Método do Capital Humano e Método de Fricção. Sumariamente, o Método do Capital humano estima os custos indiretos atribuindo valor monetário aos dias de ausência no trabalho. O método de Fricção, além dos custos de ausência no trabalho, leva em consideração os custos de substituição do trabalhador, incluindo por exemplo, custos de treinamento de outro profissional e custos associados à redução de produtividade (Jacobs e Fassbender 1998; Mogyorosy e Smith 2005; Carreras et al. 2009).

Não existe padrão-ouro para estimativas de custo, elas devem representar a realidade na qual a tecnologia está inserida, por isso, é recomendada a descrição detalhada de como foram obtidas. Outro ponto a ser mencionado, é de que a valoração dos custos, na prática, não leva em consideração o custo de oportunidade no cálculo das estimativas de custo, como é recomendado (REBRATS 2013). Basicamente, o conceito econômico de custo de oportunidade envolve o valor atribuído à não

escolha, o qual também deve ser considerado quando se opta por uma alternativa em detrimento de outra. Por exemplo, quando se opta por utilizar a angiografia fluoresceínica, ao invés da tomografia de coerência óptica, para avaliar o EMD, haveria uma economia de dinheiro, pois a tomografia é mais cara que a angiografia fluoresceínica. O valor monetário de não escolher a tomografia não está incluído no valor da angiografia fluoresceínica disponibilizado no SIGTAP.

Além disso, as estimativas de custo devem ser ajustadas pela passagem do tempo. Assim, para os custos que serão incorridos no futuro deverá ser aplicada taxa de desconto para trazê-los ao valor presente e, aos custos realizados no passado, deve-se aplicar a taxa de inflação (Antonini Ribeiro et al. 2016). Como ajustar as estimativas de custo e de efetividade pela passagem do tempo, engloba o sexto passo na elaboração do modelo de Markov. Esse tema inclui pensar sobre o valor que os indivíduos dão ao dinheiro e à qualidade de vida ao longo do tempo. Quando se lança mão de um modelo para resolver um problema, pretende-se simular o que acontece no futuro, mas com os valores de hoje. Geralmente, dá-se mais valor ao dinheiro no presente, mesmo sendo ele em menor valor, do que no futuro. Outra forma de pensar a taxa de desconto, é que a preferência dos indivíduos é de realizar pagamentos no futuro, ao invés de imediatamente (A. Gray et al. 2010b; M. F. Drummond e McGuire 2001). Assim, havendo escolha por pagar algo no presente, “ganha-se” um desconto. A taxa de desconto remete ao conceito de custo de oportunidade que representa a escolha por uma alternativa

remete à não-escolha de outra. Para o ajuste da passagem do tempo, no caso de custos e de QALY's que serão incorridos no futuro, as diretrizes brasileiras recomendam aplicar uma taxa de desconto de 5 a 10% para trazê-los ao valor presente. Matematicamente, a taxa de desconto pode ser expressa por:

$$C_p = \frac{C_{f1}}{(1+r)} + \frac{C_{f2}}{(1+r)} + \frac{C_{f3}}{(1+r)}$$

Onde C_p representa o custo no presente, C_{fn} equivale aos custos no futuro e r à taxa de desconto.

O sétimo passo, compreende avaliar a credibilidade do modelo (REBRATS 2013; Antonini Ribeiro et al. 2016). Em geral, a credibilidade é avaliada com base nos conceitos de transparência e validação. A transparência consiste em descrever claramente a estrutura do modelo, incluindo as probabilidades de transição, os valores de custo, de utilidade, os pressupostos do modelo, suas limitações e as fontes de financiamento. A apresentação do caso-base com a descrição dos parâmetros do modelo, dos valores e variação das medidas, assim como informação sobre as referências utilizadas, é uma das formas de tornar o modelo transparente. A validação está relacionada à demonstração de que os resultados projetados estão de acordo com o que é visto na realidade (Antonini Ribeiro et al. 2016). Para testar a validade, o modelo pode ser apresentado à especialistas com experiência no problema (validade de face). Pode-se rodar o modelo somente com as probabilidades de progressão para verificar se os estados de saúde evoluem como o esperado e se estão de acordo com os dados de incidência da doença observados na literatura

(validade externa). As equações do modelo, que, geralmente, são realizadas por um *software* específico de escolha do pesquisador, também podem ser verificadas manualmente, ou por outros *softwares* utilizados para simulação (validade interna). Além disso, pode-se comparar outras estruturas de modelo de Markov utilizadas para resolver o mesmo problema de pesquisa e verificar se os resultados variam (*cross validation* ou consistência externa).

A análise do modelo de Markov, correspondendo ao oitavo passo e inicia com o cálculo do custo total estimado e do QALY estimado de cada ciclo. Para obter o custo estimado de cada estado é necessário multiplicar o número de pessoas em cada estado de saúde pelo custo do estado de saúde. Considerando o exemplo anterior, com uma coorte hipotética de 10.000 indivíduos que inicia no estado RDA, e que o custo do estado RDA é R\$56,00; do RDSAV é R\$114,00; do RDCAV é R\$227,00 e da cegueira é de R\$36,00, o custo total do ciclo 1 seria R\$64,70. As etapas do cálculo estão apresentadas na **Figura 7**. O custo total de cada ciclo é igual à soma dos custos de cada estado de saúde naquele ciclo, dividido pelo número de indivíduos total da coorte. O custo total do modelo será igual à soma dos custos de todos os ciclos do modelo.

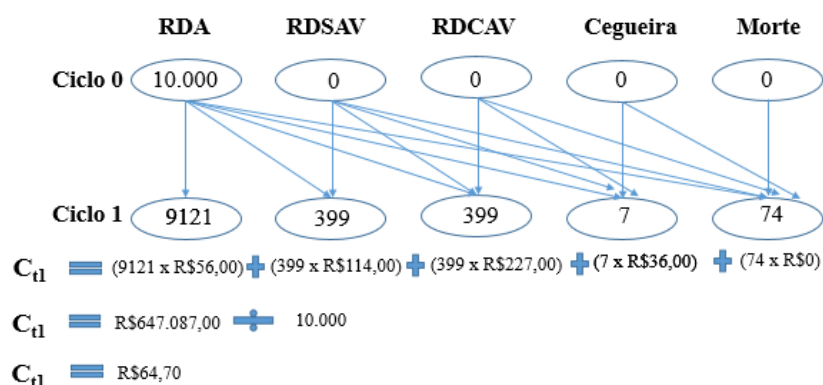


Figura 7. Cálculo do custo total do ciclo 1 (C_{1l}). Note que o número de pessoas em cada estado de saúde é multiplicado pelo custo do estado de saúde. O custo total do ciclo 1 é obtido pela soma dos custos dos estados de saúde, dividido pelo número de indivíduos da coorte.

Da mesma forma, é calculado o QALY de cada ciclo. No mesmo exemplo, a média do valor de utilidade no estado RDA é 0,75; do RDSAV é 0,70; do RDCAV é 0,60 e da cegueira 0,50. O QALY de cada ciclo é obtido através da multiplicação dos valores de utilidade de cada estado de saúde pelo número de pessoas em cada ciclo. As etapas do cálculo estão apresentadas na **Figura 8**. O QALY total do modelo será igual à soma dos valores de utilidade de todos os ciclos.

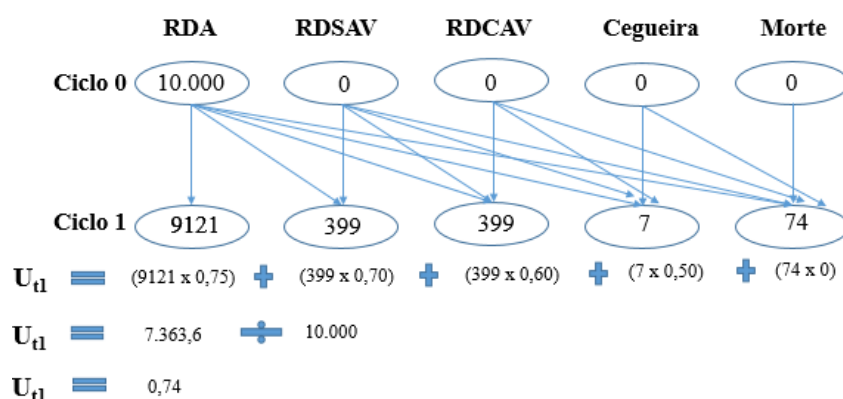


Figura 8. Cálculo do valor de utilidade total do ciclo 1 (U_{1l}). Note que o número de pessoas em cada estado de saúde é multiplicado pelo valor de utilidade do estado de saúde. O valor de utilidade total do ciclo 1 é obtido pela soma dos valores de utilidade dos estados de saúde, dividido pelo número de indivíduos da coorte.

Para calcular a expectativa de vida em cada ciclo, basta somar o número de pessoas vivas naquele ciclo e dividir pelo número de

indivíduos da coorte. No exemplo, seriam 9.926 indivíduos, dividido por 10.000, resultando 0,99 no ciclo 1. A soma da expectativa de vida de todos os ciclos resultará na expectativa de vida total do modelo.

Como já comentado anteriormente, pode-se aplicar à expectativa de vida, ao custo e ao valor de utilidade total de cada ciclo a taxa de desconto e a correção do meio do ciclo a fim de ajustar os resultados do modelo pela passagem do tempo e pela transição do modelo em ciclos.

O nono passo inclui realizar a análise de sensibilidade, ou seja, avaliar a incerteza do modelo em relação à sua estrutura, assim como identificar o quanto a mudança nos parâmetros pode influenciar os resultados. A análise da incerteza na estrutura foi abordada no sétimo passo sobre a credibilidade do modelo. Em relação à incerteza nos parâmetros, é recomendado que sejam identificadas as variáveis que, possivelmente, modificariam a razão de custo-efetividade incremental. A escolha das variáveis e de seus intervalos de variação devem ser baseados no modelo teórico que envolve o problema. Identificados os parâmetros de potencial influencia no desfecho (RCEI), procede-se à análise de sensibilidade determinística, ou seja, os parâmetros são variados conforme os valores máximo e mínimos identificados. A análise univariada inclui a variação de apenas um parâmetro em relação à RCEI. O resultado pode ser descrito ou apresentado em forma de diagrama (Diagrama de Tornado – **Figura 10**).

Há também a possibilidade de realizar análise determinística variando dois parâmetros simultaneamente e comparando os resultados da

variação com o limiar de disposição a pagar. Geralmente, a análise bivariada é apresentada em gráficos, onde nos eixos X e Y são apresentadas a variação dos parâmetros, e uma linha divide o gráfico em duas áreas, cada uma mostrando qual tecnologia seria preferida, de acordo com um limiar de disposição a pagar preestabelecido (REBRATS 2013).

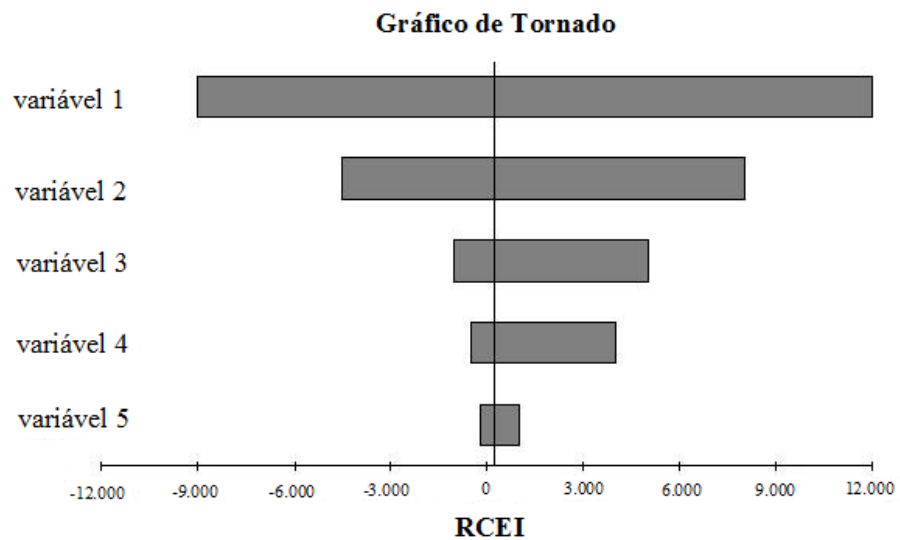


Figura 10. Exemplo de gráfico de Tornado. O eixo x representa a variação dos valores da RCEI e o eixo y representa as variáveis do modelo. Quanto maior o comprimento da barra, maior a influencia na razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

Para avaliar a incerteza nos parâmetros simultaneamente e, assim, avaliar a robustez do modelo, é recomendada a realização da análise multivariada probabilística. Nessa análise, os parâmetros são variados simultaneamente, conforme uma distribuição de probabilidade (processo estocástico). A escolha da distribuição de probabilidade depende do tipo de parâmetro. Por exemplo, para os custos, deve-se levar em consideração que valores negativos não são possíveis. Nesse caso, a distribuição Gamma é uma opção, pois assume valores contínuos e positivos. Para os valores de utilidade, que exigem distribuição de valores contínuos entre 0

e 1, a distribuição Beta é a escolha. Definida a distribuição dos parâmetros, procede-se à 1.000 ou mais simulações de RCEI possíveis. O resultado pode ser visualizado em dois tipos de gráficos principais: em gráficos de dispersão mostrando a distribuição das simulações nos quadrantes do plano de custo-efetividade representado pelas áreas 1 a 6 (**Figura 11**), ou em curvas de aceitabilidade, mostrando o percentual de aceitação da tecnologia dado diferentes valores de disponibilidade a pagar (**Figura 12**). Um ponto discutido nas diretrizes brasileiras é em relação ao número de parâmetros. Ou seja, quanto maior o número de parâmetros, maior será a dificuldade de interpretação dos resultados do modelo. Uma forma de abordar esse problema é elaborar cenários possíveis, o que pode auxiliar a explorar o impacto da variação dos parâmetros simultaneamente. Nessa situação, a diretriz recomenda apresentar cenários refletindo sobre a melhor e a pior situação.

Quanto à apresentação dos resultados, que engloba o décimo passo, pode-se descrever a RCEI relativa ao caso-base e ajustada para os outros parâmetros, além da representação gráfica nas **Figuras 10 a 12**. Os resultados nos gráficos, geralmente, são comparados de acordo com o limiar de disposição a pagar, ou seja, a quantidade máxima de dinheiro que os indivíduos dispõem a pagar por um dado resultado ou benefício em saúde. Assim, o conceito de limiar de disposição a pagar está relacionado com o valor monetário atribuído ao benefício em saúde e ao custo de oportunidade. A OMS sugere, para os países que não definiram o LDP, juntamente, com a sociedade, que utilizem a faixa entre 1 a três

vezes o valor do PIB per capita do país (Edejer e WHO 2003). Tecnologias com RCEI menores que uma vez o PIB per capita, seriam consideradas muito custo-efetivas; até três vezes o PIB per capita, ainda custo-efetivas; aquelas com RCEI acima de três vezes o PIB per capita, seriam consideradas não custo-efetivas (REBRATS 2013).

Há controvérsias em relação à definição de um limiar, pois uma intervenção considerada custo-efetiva de acordo com o critério da OMS, pode não ser suficiente para a tomada de decisão em relação à sua incorporação quando comparada com outras estratégias custo-efetivas. Um exemplo hipotético seria definir sobre a incorporação entre duas tecnologias, sendo uma delas o rastreamento para sífilis gestacional, o qual teria um RCEI em relação a não rastrear de \$127/DALY e, a outra, o tratamento antirretroviral que teria RCEI de \$963/DALY em relação a não tratar (Marseille et al. 2017). Ambas seriam intervenções custo-efetivas em relação ao LDP. Havendo necessidade de escolher entre as duas alternativas, qual opção levaria a maior eficiência de recursos? Outro aspecto de discussão está em definir um limiar e ele ser utilizado de forma inflacionar o valor monetário de uma tecnologia.

O Brasil ainda não possui um LDP definido, assim, as diretrizes recomendam que as análises econômicas apresentadas incluam, nas curvas de aceitabilidade, faixas amplas de análise, incluindo o valor de uma a três vezes o PIB per capita do país por QALY. Além disso, cada tecnologia será avaliada perante a disponibilidade orçamentária do tomador de decisão, mas alinhada com às incorporações já realizadas.

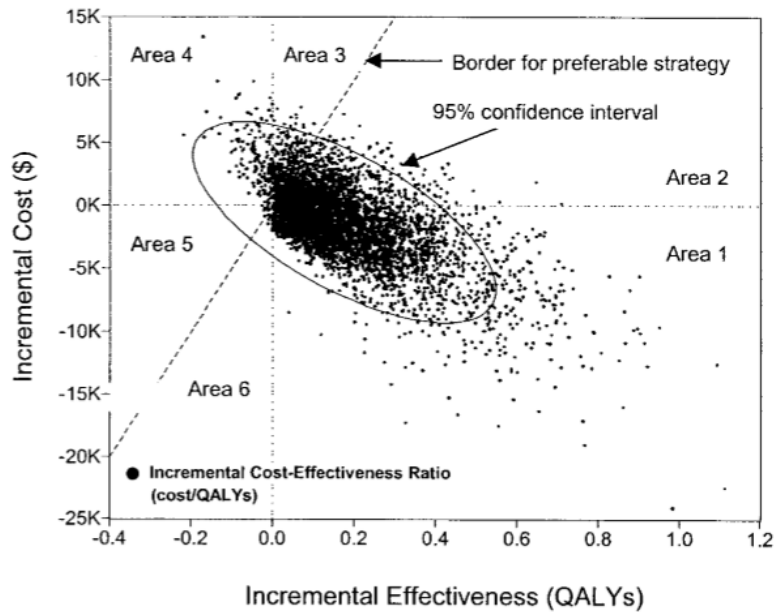


Figura 11. Exemplo de gráfico de dispersão comparando a razão de custo incremental (RCEI) com o limiar de disposição a pagar. Os pontos correspondem às 10.000 simulações da RCEI do estudo de Aoky *et al.*,2004. O eixo x representa os anos de vida ganhos com qualidade (QALY) incremental, o eixo y o custo incremental. A linha hachurada “Border for preferable strategy” representa o limiar de disposição a pagar (LDP). A elipse representa o intervalo de confiança. As áreas de 1 a 6 representam o plano de custo-efetividade. Área 1, representa que a tecnologia alternativa custa menos e é mais efetiva. Área 2 representa que a tecnologia alternativa é custo-efetiva, pois custa mais, é mais efetiva, mas a RCEI está abaixo do LDP. Na área 3, a tecnologia alternativa não é custo-efetiva, pois a RCEI está acima do LDP. Na área 4, a tecnologia alternativa custa mais e é menos efetiva e está acima do LDP (dominada). Na área 5, a tecnologia alternativa custa menos e é menos efetiva e está acima do LDP. Na área 6, a tecnologia custa menos, é menos efetiva e está abaixo do LDP. K = 1.000

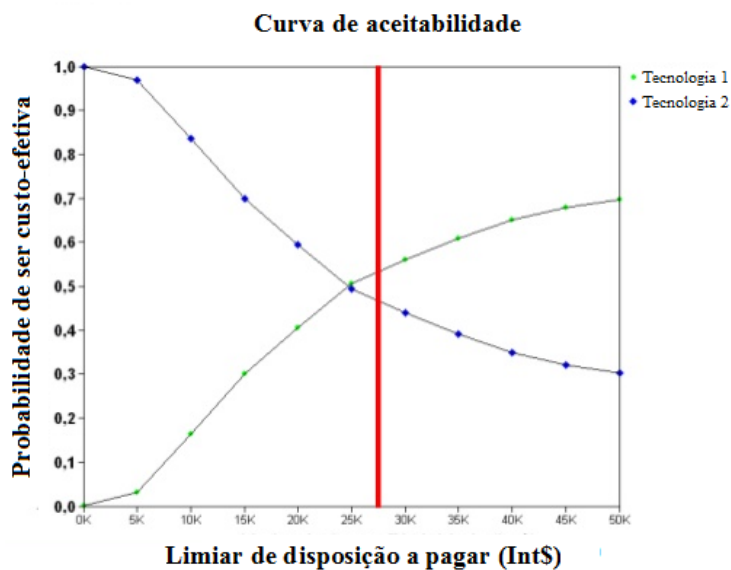


Figura 12. Exemplo de curva de aceitabilidade que representa a probabilidade de a tecnologia ser custo-efetiva no eixo y, dada uma taxa de disposição a pagar no eixo X Int\$ = dólares internacionais. K = 1.000

Recomendações para AIO

Como já definido no início desse tópico, a AIO representa uma estimativa do impacto financeiro da incorporação ou da retirada de uma tecnologia no sistema de saúde a qual pode já ter sido avaliada do ponto de vista de sua custo-efetividade ou custo-utilidade. Por isso, é também considerada uma análise complementar à ACE e ACU. Neste tipo de análise, somente devem ser incluídos os custos diretos sobre o sistema de saúde, sob a perspectiva do gestor, baseado no contexto que em que a tecnologia está sendo avaliada (Ferreira-Da-Silva et al. 2012). Assim, a capacidade de generalização da AIO para outros contextos é limitada. O horizonte temporal recomendado, para esta análise, é de 1 a 5 anos e a aplicação de taxa de desconto não é recomendada.

O impacto orçamentário incremental, medida desfecho de uma AIO, pode ser representado matematicamente pela fórmula:

$$IOI = (NiNt \times CtNt) - (NtA \times CttA). \text{ Onde,}$$

NiNt = número estimado de indivíduos que usará a nova tecnologia;

CtNt = custo total da nova tecnologia;

NtA = número estimado de indivíduos usando a tecnologia atualmente disponível;

CttA = custo total da tecnologia atual.

Para o desenho da AIO, podem ser utilizadas a modelagem determinística, baseado em cenários, ou modelagem dinâmica. A escolha do desenho dependerá, basicamente, do grau de precisão em que se busca reproduzir o contexto em estudo e do problema avaliado.

No desenho determinístico, o cenário de referência consiste em uma representação da realidade atual da doença em questão, incluindo estimativas do tamanho da população de interesse e os recursos utilizados para o seu manejo. O cenário alternativo, inclui o número estimado da população de interesse e de recursos necessários para inserção da nova tecnologia que pode ser preventiva, diagnóstica ou terapêutica. Recomenda-se especificar, claramente, quais são as indicações de uso da tecnologia para definição da população de interesse. Por exemplo, em relação à RD, o cenário atual inclui rastrear oportunisticamente, por avaliação oftalmológica, 36,5% das pessoas com DM2 maiores de 18 anos ao ano. O cenário alternativo incluiria rastrear sistematicamente, por teleoftalmologia, essa mesma população em 36,5% nos primeiros dois anos, 50% no terceiro ano, 65% no quarto ano e 80% no quinto ano do horizonte temporal. Segundo as diretrizes, o tipo de desenho determinístico é, geralmente, o desenho recomendado para uma AIO, desde que represente a população alvo e a composição dos custos do problema modelado (Ferreira-Da-Silva et al. 2012)

O desenho baseado na modelagem dinâmica inclui o modelo de Markov; com coortes abertas que incluem entrada e saída de indivíduos da coorte baseado em taxas de natalidade, mortalidade, migração; ou SED. A modelagem dinâmica pode ser utilizada para problemas mais complexos, como nos casos em que a mortalidade associada à doença de interesse e o efeito do tratamento sobre esta forem significativos.

Para ambos os tipos de desenho, a unidade de análise é definida pela doença sendo estudada. Nas doenças agudas ou episódios agudos de doença crônica, com duração menor de 12 meses, a unidade de análise será o episódio. Nas doenças crônicas, a unidade de análise será o indivíduo.

Assim, o número de pessoas ou de episódios, para os quais as tecnologias atual e alternativa têm indicação de uso, pode ser definido com base em dados epidemiológicos publicados na literatura ou informados em dados de base secundários ou por demanda aferida. A demanda aferida consiste em estimar o número de pessoas por episódios a partir de dados sobre serviços ou tratamentos consumidos ou reembolsados pelo sistema de saúde.

Outro parâmetro importante a ser considerado no modelo, é a velocidade da incorporação da tecnologia no mercado (taxa de difusão) que depende de vários fatores como disponibilidade de equipamentos, treinamento de profissionais, usabilidade da tecnologia pelos profissionais, acessibilidade da tecnologia aos pacientes, entre outros. No exemplo anterior, a taxa de difusão utilizada foi de 36,5% nos dois primeiros anos, assumindo que essa quantidade de tempo poderia ser suficiente para otimizar a ampliação do uso da tecnologia para, 50%, 65% até 80% nos anos subsequentes.

Quanto à mensuração dos recursos exigidos pelas tecnologias avaliadas, assim como na ACU, na AIO podem ser utilizados microcusteio, macrocusteio ou ambas as metodologias. Entretanto, para a

valoração dos custos, diferentemente da ACU que permite a inclusão de custos diretos e indiretos com a doença, a AIO permite incluir apenas custos diretos das tecnologias incorridos pelo sistema de saúde. Além disso, os gastos médicos com cuidadores, por exemplo, apesar de serem considerados custos diretos com a doença, como não são pagos pelo gestor, não são incluídos nos custos diretos na AIO.

É recomendado realizar análise de sensibilidade por cenários, recalculando a AIO para variação nos parâmetros que compõem o cenário. Os principais componentes da AIO a serem testados na análise de sensibilidade incluem: estimativas do custo da nova tecnologia da saúde; estimativa do tamanho da população de interesse e estimativa da taxa de difusão da nova tecnologia. Uma variação de 25% nos parâmetros é aceitável. Os resultados da AIO devem ser apresentados ano a ano e ao final de 5 anos.

2.2.3. Análises econômicas sobre rastreamento da RD

Esse tópico da revisão buscou encontrar ACU's e AIO's sobre as estratégias de rastreamento para RD.

Em relação à ACU, foram encontrados vários estudos que avaliaram as estratégias de rastreamento da RD utilizando modelo de Markov de acordo com sua realidade (Vijan, Hofer, e Hayward 2000; K Facey et al. 2002; Aoki et al. 2004; Ting et al. 2007; Tung et al. 2008; Rachapelle et al. 2013; Marques 2013; Kim e Kang 2015; Kawasaki et al. 2015; Scanlon et al. 2015; Scotland et al. 2016; Pasquel et al. 2016). Os

estudos buscaram comparar estratégias de rastreamento diferentes, assim como uma mesma estratégia, dado intervalos de rastreamento diferentes. Foram comparadas uma combinação de estratégias que incluíam: 1) não rastrear; 2) rastrear oportunisticamente; 3) rastrear sistematicamente; 4) rastreamento por avaliação oftalmológica e 5) rastreamento por teleoftalmologia. A **Tabela 4** apresenta os principais resultados dos estudos de acordo com o objetivo principal e as estratégias avaliadas. De forma geral, os estudos mostraram que rastrear comparado a não rastrear, custa mais, entretanto, melhora qualidade de vida. Individualizar o cuidado baseado no perfil de risco para retinopatia com ameaça à visão, baseado no tempo de duração do DM e nível de controle, esteve associado a melhor RCEI.

Não foram encontrados estudos que avaliassem, especificamente, o impacto orçamentário incremental entre as estratégias de rastreamento da RD na literatura. Foi encontrado um estudo relatando os gastos com programa de rastreamento com teleoftalmologia em população de baixa renda nos EUA. A incidência de anormalidades oculares e retinopatia diabética na população estudada foram altas, 61,8% e 24,4%, respectivamente, e o custo do rastreamento foi ligeiramente superior a \$100 por indivíduo e menos de \$500 para diagnóstico e tratamento da DR. Além disso, muitos pacientes com diabetes nunca tinham tido um exame oftalmológico. Segundo os autores, poucos estudos sobre custos ou impacto orçamentário são realizados nos programas de rastreamento

os quais poderiam auxiliar na avaliação da sua viabilidade (Byrne et al. 2014).

Tabela 4. Estudos sobre análises de custo-utilidade entre as estratégias de rastreamento da RD baseados em modelo de Markov

Autor, ano	Objetivo	População	Rastreamento Atual	Rastreamento alternativo	Resultado RCEI
Vijan, 2000	RCEI entre rastreamento anual vs. outros intervalos estratificados por idade e HBA _{1c}	DM2 >40 anos EUA Horizonte temporal: tempo de vida Perspectiva do terceiro pagador	Avaliação oftalmológica anual	Avaliação oftalmológica em 2 ou mais anos	Anual vs. a cada 2 ou mais anos: Baixo risco: \$211,570/QALY Alto risco: \$40,530/QALY LDP: \$50,000/QALY.
Facey, 2002	RCEI entre rastreamento oportunístico e sistemático	DM2 Todas as idades Escócia Horizonte temporal: tempo de vida Perspectiva do sistema público de saúde e do paciente	Oportunístico com oftalmologista (biomicroscopia) 60% de cobertura	Sistemático com teleoftalmologia 80% de cobertura	£12,280/QALY LDP: £58,000
Aoki, 2004	RCEI entre avaliação oftalmológica e teleoftalmologia	DM2 >40 anos EUA Sistema prisional Horizonte temporal: tempo de vida Perspectiva do sistema de saúde	Avaliação oftalmológica	Teleoftalmologia	Teleoftalmologia (\$16,514/18.73 QALYs) dominou avaliação oftalmológica (\$17,590/18.58 QALYs) LDP: \$50,000/QALY
Tung, 2008	RCEI entre intervalos de rastreamento	DM2 >30 anos China Horizonte temporal: 10 anos Perspectiva da sociedade	Não rastrear	Avaliação oftalmológica e FDR anual e em 2 anos ou mais	Qualquer intervalo de rastreamento foi mais custo-efetivo que não rastrear. LDP: PIB per capita \$14,979.29 – OMS

RD = retinopatia diabética. RCEI = razão de custo-efetividade incremental. DM2 = diabetes mellitus tipo 2. HBA_{1c} = hemoglobina glicada. LDP = limiar de disposição a pagar. FDR = fotografia digital de retina.

cont. Autor, ano	Objetivo	População	Rastreamento Atual	Rastreamento alternativo	Resultado RCEI
Rachapelle, 2013	RCEI entre intervalos de rastreamento	DM >40 anos Índia Horizonte temporal: 25 anos Perspectiva do sistema de saúde e sociedade	Não rastrear	Teleoftalmologia anual e em 2 anos ou mais	P. Sistema: Uma vez na vida: \$1,320/QALY Anual: \$4,029/QALY A cada 2 anos ou mais: \$1,061 a \$3,183/QALY P. Sociedade: Uma vez na vida, duas vezes na vida e a cada 5 anos: \$1,061 a \$3,183/QALY LDP 1 a 3x PIB per capita: \$1,061 a \$3,183/QALY
Kim, 2015	RCEI entre não rastrear e rastreamento oportunístico e sistemático	DM >40anos Coréia Horizonte temporal: 40 anos Perspectiva do terceiro pagador e sistema de saúde	Não rastrear	Oportunístico com avaliação oftalmológica (taxa de cobertura de 36,9%); Sistemático com teleoftalmologia; Sistemático com avaliação oftalmológica	Rastreamento oportunístico e não rastrear foram dominados. P. Pagador: (Custos médicos diretos) Sistemático com teleoftalmologia em relação sistemático com avaliação oftalmológica \$63,065.85/QALY P. Sistema: (custos médicos indiretos) \$458,912.09/QALY Não relata LDP \$11,857/QALY LDP: \$62,735/QALY
Kawasaki, 2015	RCEI entre não rastrear e rastrear com avaliação oftalmológica	DM >40 anos Japão Horizonte temporal: 50 anos Perspectiva: sistema de saúde e pacientes	Não rastrear	Avaliação com oftalmologista	\$62,735/QALY
Scanlon, 2015	RCEI entre intervalos de rastreamento baseados em perfil de risco para RDCAV (Duração DM e HBA _{1c})	DM UK Horizonte temporal: tempo de vida Perspectiva: sistema de saúde	Rastreamento anual com teleoftalmologia	Rastreamento a cada 6 meses, 2, e 5 anos	Baixo risco a cada 5 anos: £72,217/QALY Médio risco a cada 3 anos: £23,893/QALY Alto risco a cada 2 anos: £13,302/QALY LDP: £30,000/QALY
Scotland, 2016	RCEI entre intervalos de rastreamento baseados em perfil de risco	DM Escócia Horizonte temporal: 30 anos Perspectiva da sociedade	Rastreamento anual com teleoftalmologia	Rastreamento a cada 2 anos	1 ano comparado a cada 2 anos para sem RD: £74,000/QALY LDP: £30,000/QALY

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

- Realizar análise econômica sobre as estratégias de rastreamento da retinopatia diabética sob perspectiva do Sistema Único de Saúde

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever os valores de utilidade associados à retinopatia diabética em pacientes atendidos na atenção primária
- Realizar análise de custo-utilidade comparando o custo incremental por ano de vida ganho com qualidade do rastreamento sistemático realizado por teleoftalmologia em relação ao rastreamento oportunístico baseado na consulta com oftalmologista
- Realizar análise de impacto orçamentário sobre a incorporação do rastreamento sistemático realizado por teleoftalmologia em relação ao rastreamento oportunístico baseado na consulta com oftalmologista, atualmente, disponível no SUS

4. ARTIGO 1

Valores de Utilidade Associados à Retinopatia Diabética em Pacientes Atendidos em
um Serviço de Atenção Primária no Sul do Brasil

Health-State Utility Associated with Diabetic Retinopathy in Patients of a Primary Care
Service in Southern Brazil

Ângela Jornada Ben, Doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado ao periódico: Revista de Saúde Pública

Title: Health-State Utility Associated with Diabetic Retinopathy in Patients of a Primary Care Service in Southern Brazil

Short running title: Health-State Utility for Diabetic Retinopathy in Primary Care

Authors:

Ângela Jornada Ben^{a,b}
Camila Furtado de Souza^c
Franciele Locatelli^a
Ana Paula Oliveira Rosses^d
Adriana Szortika^h,
Aline Lutz de Araújo^c,
Gabriela de Carvalho^a,
Jeruza Lavanholi Neyeloff^f
Daniel Lavinsky^g
Cristina Rolim Neumann^{a,e}

^a Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^b Department of Collective Health, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^c Telessaúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^d Department of Social Medicine, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil

^e Primary care service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

^f Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^g Faculty of Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^h Ophthalmology Service, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

Ângela Jornada Ben
Fanny Blankers-Koenlaan West, 30
1061 MG Amsterdam
The Netherlands
angelajben@gmail.com

Funding: Grant number 57/2013 MCTI/CNPq/MS - SCTIE – DECIT Departamento de Ciência e Tecnologia. Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde: Pesquisa de Efetividade Comparativa (PEC-REBRATS)

Word count: abstract= 286; article= 3,687; references= 30; tables= 4; figures= 2

Abstract

Background: This study aims to report health-state utility values (HSUV) means in patients with diabetic retinopathy (DR) stages from a Brazilian sample. **Methods:** A cross sectional study was performed in a convenience sample of patients with type 2 diabetes mellitus who underwent a pilot digital photography-based screening at the primary care unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre from 2013 to 2016. DR was classified as: DR absent (NoDR), Non-sight-threatening DR (Non-STDR) and sight-threatening DR (STDR). Demographic and clinical variables were collected and HSUV were elicited by EQ-5D-3L[®]. Descriptive statistics were calculated. Analysis of variance was performed to test the difference in EQ-5D utility means among DR stages and Analysis of covariance to adjust utility means by variables of interest. **Results:** Of 231 patients included in screening, 226 met the study inclusion criteria and 20 were considered as missing data due to ungradable retinal photos. The mean age of the sample was 64.6 years (SD11.0), 62.4% were female and 85% self-reported themselves as white. One patient reported blindness related to DR, 76.7% had NoDR, 15.5% Non-STDR and 7.8% STDR. The overall EQ-5D utility mean was 0.76 (SD0.19) and EQVAS median was 80 (IQR30). The utility value of the only one case of blindness reported was 0.51. In adjusted analysis, patients classified as NoDR had a utility mean of 0.73 (95% CI 0.69 – 0.77), Non-STDR of 0.74 (95% CI 0.67 – 0.81) and STDR of 0.60 (95% CI 0.51 – 0.70). There was significant difference between NoDR and STDR ($p=0.04$). **Conclusions:** HSUV elicited by EQ-5D was lower in patients with STDR than in NoDR. The results could be used as inputs in cost utility studies taking into account they might underestimate the impact of preventive diabetic retinopathy interventions. **Keywords:** diabetic retinopathy, EQ-5D, health-utility, cost-effectiveness, quality of life

Introduction

Health-state utility values (HSUV) are estimates of people's preferences for a given health state on a cardinal scale where 0 represents dead, 1 represents full health and negative values represent states worse than dead¹. HSUV are inputs of cost utility-analysis in a way to calculate quality-adjusted life-years (QALYs) which results from multiplication of the number of years lived in a specific health state by health utility of that state. Hence, accuracy of cost-utility results rely on reliability of HSUV.

There are direct and indirect ways to evaluate HSUV. Direct methods elicits preferences of general population or patients based on visual analogue scales (VAS), time trade-off (TTO) or standard gamble (SG) methods. In VAS, respondent specify his/her level of health in a continuous numeric scale varying between two end-points labelled as worst and best imaginable health state. In TTO, respondent can choose to live, for instance, 10 years in his/her current health state or choose to live shorter but in a full health. SG includes choice like TTO, but adds probabilities of restoring health or dying given an intervention, or staying at the same state². Both, TTO and SG, aim to find a point of indifference between two alternatives to calculate utility values. Indirect methods include instruments with questions related to quality of life. Then, the combination of patients' answers describe their health state. Usually, utility values of each health state are derived from general population sample by direct methods based on regression equation. Therefore, the HSUV could be used as reference of societal preferences.

Indirect measurements of utilities are based on mapping preferences onto the utility scale from a generic health related quality of life questionnaire. Questionnaire responses are converted to utilities by means of "tariffs" or "weights." These tariffs are available as a result of separate and previous studies, in which various possible health

states have been calibrated by means of a trade-off method from a sample of the general population³. The EQ-5D-3L^{®4} is a standardised measure of health status, developed by the EuroQol Group. It encompasses one descriptive system with five dimensions (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression) and a VAS (EQVAS). Each dimension has three levels: no problems, some problems, extreme problems. The respondent chooses the most appropriate level in each of the 5 dimensions and scores his/her level of health on a visual analogue scale where the endpoints are labelled 'Best imaginable health state' and 'Worst imaginable health state'. The answers given to EQ-5D-3L describe 243 possible health states, which, as previously mentioned, can be converted into utility scores based on general population data previously elicited by a direct method.

Studies have been conducted addressing HSUV in diabetic retinopathy (DR) to provide parameters for cost-utility models. Poku *et al.*⁵ performed a systematic review assessing the impact of visual acuity on utility values in people with DR concluding HSUV are different depending on how they are measure and in what populations they are elicited. Another issue is that transition probabilities used as inputs in cost-utility models are based on DR stages progression⁶ instead of visual acuity as studies of HSUV has been reported⁷. A protocol for a systematic review and meta-analysis⁸ aiming to maximize generalizability of HSUV in different stages of disease progression were published but, until now, there is no results available.

DR is the one of leading causes of preventable blindness in Brazil⁹. Literature review performed by Bertoldi *et al.*⁹ shows there is no good estimative of the national DR prevalence. The few published studies are related to small populations and reported a wide range of values among 20% to 40%. On the other hand, numbers regarding prevalence of diabetes are more reliable and show that rates are increasing in the past

decade^{10,11}. Based on that, we can expect an increase of DR. It is estimated DR is responsible for 24.7% of all years of life lost due to diabetes in Brazil¹². The total costs of treatment are also increasing based on diabetes duration, level of care and severity of complications¹³. Hence, these are all good reasons to evaluate different screening strategies to help decision-makers to allocate public healthcare budget in more cost-effective programs, which relies on HSUV as an important metric.

At this time, there is no study describing HSUV in people having DR in Brazil. However, there are studies published eliciting population-based preferences weights related to quality of life¹⁴ that could be used as reference to depict HSUV means in specific populations. This study focus on describe HSUV means associated with DR stages in a Brazilian sample of patients with type 2 diabetes (DM2) attended at a primary care service, and investigates whether there are any significant differences between adjusted HSUV means among DR stages in a way to provide accurate inputs for cost-utility analysis comparing DR screening strategies.

Methods

Design and study population

A cross sectional study was performed in a convenience sample of patients with DM2 who underwent a pilot digital photography-based screening at a primary care in Southern Brazil from 2013 to 2016. Sample size of 126 patients were required to detect a difference of 0.1 in HSUV between two DR stages with 5% significance and power of 80%¹⁵. The study was approved by Hospital de Clínicas de Porto Alegre's Ethics Committee. Patients were invited to participate by phone call or were referred by family physicians to be screened. Individuals with DM2 older than 18 years old were included. Patients were excluded if they had type 1 diabetes mellitus or if they had cognition problems.

Digital Photography Screening for DR

Retinal photographs were taken by trained family physicians. Photos of two fields of each eye were captured with the Canon CR-2 Digital Retinal Camera, without mydriasis, in a darkened room at the primary care unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. For patients with ungradable photos, the pupil dilation was performed through application of 1 drop in each eye of anesthetic (5mg / mL proximetacaine hydrochloride) and 1 drop of 2 mydriatics (10mg / mL tropicamide and 10% phenylephrine hydrochloride). After 10 minutes, new application of mydriatic eye drops was performed. After 20 minutes, two photos were captured of each eye. Patients' photos were uploaded in cloud storage service for evaluation and classification by ophthalmologists.

Classification of Diabetic Retinopathy

DR was classified based on International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales¹⁶ and categorized in DR absent (NoDR), Non-sight-threatening DR (Non-STDR), Sight-threatening DR (STDR). Non-STDR included mild and moderate non-proliferative DR and STDR included severe non-proliferative, proliferative DR and macular edema. The categorization in Non-STDR and STDR was based on worse eye and on risk of blindness, interval of follow-up and treatment¹⁷. That is, patients with Non-STDR have less risk of blindness than STDR, should undergo annual follow-up and diabetes/risk factors treatment. STDR should undertake three or more follow-up evaluations a year and need more than diabetes treatment, like specific ocular interventions such as photocoagulation, anti-vascular endothelial growth factor therapy (anti-VEGF) and other adjunct treatments.

Measure of Health-state Utility Values

HSUV were elicited by EQ-5D-3L^{®4}, a standardised measure of health status developed by the EuroQol Group. We used EQ-5D-3L because it has been validated in Portuguese, and a country specific value set is available, using all 243 possible health states. These societal preference weights have been elicited in a Brazilian sample of 3,362 individuals aged between 18 and 64 years using TTO method¹². The use of the questionnaire was approved by the EuroQol Group.

Description of Variables

Demographic and clinical variables of interest for descriptive analysis were: age, sex, self-reported skin colour, years of study, diabetes duration in years, diabetes treatment, diabetes control, diagnosis of hypertension, chronic kidney disease (CKD), dialysis, dyslipidemia, presence of foot ulcers or lower extremity amputation, previous coronary heart disease (CHD), stroke, ophthalmic diseases such as blindness, and other self-reported comorbidities. Diabetes control was defined as glycated haemoglobin (HBA_{1c}) $\leq 7.0\%$ ¹⁸. Hypertension was defined as current antihypertensive therapy and/or a diagnosis of hypertension in medical record. Systolic blood pressure below 140 mmHg and diastolic below 90 mmHg were classified as controlled hypertension. CKD was assessed by both albuminuria in spot urine sample and glomerular filtration rate (eGFR) estimate by CKD-EPI equation. CKD is define as any abnormal albuminuria values ($\geq 17\text{mg/L}$ or $20\text{-}200\text{ mg/g Cr}$), or eGFR as $< 90\text{ ml/min/1.73m}^2$ ¹⁸. Stages of CKD were classified based on eGFR as follow: $\geq 90\text{ ml/min/1.73m}^2$ stage 1, $60 - 89\text{ ml/min/1.73m}^2$ stage 2, $30 - 59\text{ ml/min/1.73m}^2$ stage 3, $15 - 29\text{ ml/min/1.73m}^2$ stage 4 and $< 15\text{ ml/min/1.73m}^2$ or dialysis stage 5¹⁸. Dyslipidemia was define as low-density lipoprotein cholesterol (LDL) $\geq 160\text{mg/dL}$, triglycerides (TG) $\geq 150\text{mg/dL}$ or, high-density lipoprotein cholesterol (HDL) < 40 for men and $< 50\text{mg/dL}$ for women¹⁸.

Dialysis, lower extremity amputation, foot ulcers, CHD, stroke and ophthalmic disease were inquired through direct questions. Ophthalmic diseases include refraction errors, cataract, glaucoma, ocular toxoplasmosis, and other self-reported ocular conditions. Aged-related macular degeneration (ARMD) was assessed by remote ophthalmologist through retinal photos and/or by self-report. Clinical variables were chosen based on association with DR and HSUV. For adjusted analysis, we grouped CKD, foot ulcer and lower extremity in a single variable called 'microvascular disease'. Likewise, CHD and stroke were grouped in a 'macrovascular disease' variable. Cataract, glaucoma, ocular toxoplasmosis, ARMD and other self-reported ocular diseases were also grouped as a single variable related to 'ophthalmic diseases'. The variable named as 'other comorbidities' includes other self-reported diseases not grouped in the three previous variables such as cancer, rheumatologic and dermatologic disorders.

Statistics Analysis

Descriptive statistics were calculated using Pearson and Spearman correlations, χ^2 test and *t*-test or Mann-Whitney U test according to distribution of variables considering 5% significance level. ANOVA test was used to analyse the difference in variables means among DR stages groups and Kruskal Wallis test to analyse difference in medians when data were skewed. Bonferroni's test was used to access multiple comparison.

Analysis of Covariance (ANCOVA) was performed to adjust utility means to variables of interest, so we could identify possible confounding factors. The variables included in the ANCOVA were selected from two following sources. a) from previous univariate analysis, the variables found to be associated with utility values (p -value ≤ 0.05); and b) from theoretical model based on the current literature, the variables related with quality of life, such as age, sex¹⁹, other comorbidities and; macrovascular

complications¹⁹. On the other side, diabetes duration, diabetes control and type of treatment were not included in the adjusted analysis because they are not good predictors of Quality of Life, despite of their strong relationship to DR^{18,20,21}. SPSS version 18.0 Chicago was used for data analysis.

Results

Two hundred and twenty-six out of 231 patients screened met inclusion criteria – 20 of 226 included were considered as missing data due to ungradable retinal photos – and 2.16% (5) were excluded due to the diagnosis of type 1 diabetes.

The overall characteristics of 226 participants and by categories of DR stages are shown in **Table 1**. Sixty-two percent were female, 85% were white and the median of schooling was 12 years. Fifty percent had less than 5 years of diabetes and 66% took oral antidiabetic medications. Over half of participants had controlled diabetes and about 67% had controlled hypertension. Twenty-six percent had macrovascular complications including CHD (n=45) and stroke (n=17) and; 70.1% had microvascular complications including CKD (n=155), foot ulcer (n=2) and low extremity amputation (n=1). CKD in early stages, 1 and 2, was present in 85.6% of participants. There was no case of dialysis or ocular toxoplasmosis reported. Twenty patients (8.85%) could not have their photos analysed due to bad image quality and were considered as missing data. The overall prevalence of DR was 21.2% and macular edema was 10.5%. One case of blindness due to diabetic retinopathy was reported and another due to pigmentar retinosis. Approximately 23% of sample referred to have one or more comorbidities such as obesity, hypothyroidism, smoking, spinal problems, gout, bipolar disorder, etc. As ocular comorbidities, 3.5% of patients reported having ARMD, keratoconus, retinal detachment, retinitis pigmentosa, scars from eye surgery and ocular cyst (**Table 4**).

The isolated case of blindness due to DR was included in STDR stage to balance sample sizes in each DR category. There was a significant difference among DR stages in proportion of males and females, white and non-white, in medians of diabetes duration, diabetes treatment, diabetes control, presence of other comorbidities and EQ-5D utility means. We performed Bonferroni's test to identify in which DR stages there were significant differences in EQ-5D utility values. There was no difference between NoDR and Non-STDR ($p=1.0$), but there were significant differences in EQ-5D utility means between NoDR and STDR ($p=0.03$) and between Non-STDR and STDR ($p=0.02$).

The overall EQ-5D utility mean was 0.76 (SD 0.19) and EQVAS median was 80 (IQR 30). The percentage of patients reporting full health (score 1.0) by EQ-5D utility value was 23% ($n=52$) and by EQVAS was 12.6% ($n=28$). There was weak correlation between EQ-5D utility means and EQVAS score (Spearman's $r= 0.439$, $p= 0.001$). There were no significant correlation between EQ-5D utility means and age (Pearson's $r= - 0.116$, $p= 0.08$), schooling years (Spearman's $r= 0.101$, $p=0.1$) and diabetes duration (Spearman's $r= - 0.089$, $p=0.2$). Sex, presence of other comorbidities, micro and macrovascular complications, DR stages and ophthalmic diseases were significantly associated with EQ-5D utility and were included in the multivariate analysis. After adjusted analysis, sex, presence of macrovascular complications and DR stages remained associated with EQ-5D utility. Bonferroni's test showed difference in EQ-5D utility means between NoDR and STDR ($p=0.04$). There was no difference between NoDR and Non-STDR ($p=1.0$) as well as Non-STDR and STDR ($p=0.5$). Levene's test was non-significant ($p=0.13$) meaning homogeneity of variance and the residuals are approximately normally distributed meeting two main assumptions of ANCOVA. Unadjusted and adjusted of EQ-5D utility means were described in **Table 2**.

In order to identify whether variables included in the ANCOVA could influence the relationship between DR stages and EQ-5D utility, we carried out an interaction analysis. There was no interaction between DR stages and age ($F=0.03$, $p=1.0$), sex ($F=0.25$, $p=0.8$), microvascular complications ($F=0.93$, $p=0.3$), macrovascular complications ($F=0.10$, $p=0.9$), other comorbidities ($F=2.19$, $p=0.1$) and ophthalmic diseases ($F=0.41$, $p=0.6$).

To learn more about the participants' profile associated to dimensions of quality of life, we dichotomised the EQ-5D-3L levels into 'no problems' and 'problems' and compared proportions in each DR stage. **Figure 2** shows there was higher proportion of patients reporting problem related to mobility, self-care and usual activities in STDR than others stages. However, there is only significant difference in self-care dimension. There was no difference related to usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression among DR groups (**Table 3**). The only case of blindness reported problems in mobility, self-care and depression dimensions.

Discussion

This study reported the adjusted EQ-5D utility means by DR stage in a sample of patients of a primary care in Southern Brazil. It mainly reveals that patients with STDR may have EQ-5D utility values lower and more problems with self-care than patients without DR. That means DR may affect quality of life in very late stages²² since the majority of patients who develop DR have no symptoms until severe retinal damage.

Research describing association of EQ-5D utility values with DR stages have controversial results. Heintz *et al.*²³ found no difference in EQ-5D utility means by DR stages in a sample of 152 Swedish patients with type 1 and 2 diabetes. Fenwich *et al.*²⁴ in a sample of 557 Australian patients with type 1 or 2 diabetes, found no differences either. They used different statistical analysis in their models based on distribution of

utility values; the first one used ANCOVA and the second one quartile regression. However, both performed an adjusted analysis including variables strongly associated with DR, such as diabetes duration and HBA_{1c}, which do not have a direct relationship with quality of life. The problem in this approach is that adjusting to clinical variables not directly related to the studied outcome may underestimate the real association of the main independent variable. For instance, while diabetes duration and HBA_{1c} are strongly related to DR, they are not good predictors of quality of life, so an adjustment using these variables may not improve the model. Furthermore, in clinical practice we attend patients with no symptoms despite their poor control of disease²⁵.

To address the modelling problem, we included, in the multivariate analysis, only variables associated with EQ-5D utility values/ quality of life and evaluated whether these variables interact with DR. After adjusted analysis, we found significant lower EQ-5D utility values in patients with STDR compared with NoDR ($p=0.04$). Despite the confidence interval of NoDR and STDR overlap, it does not mean there are no difference in the means. However, care must be taken in interpreting the results. Polack *et al.*⁽¹³⁾, after adjustment for sociodemographic and clinical variables, such as visual acuity and number of systemic comorbidities using ANCOVA, found that blindness was independently associated with a lower utility value score compared with NoDR in a sample of 249 patients with DM2 diabetes in India. In our sample, there was only one case of blindness and it was included in the group of sight-threatening DR stage. Hence, we could not evaluate if there was difference in utility mean of blindness compared with another stages as Poku *et.al.* Lloyd *et al.*⁷ also found EQ-5D utility decrements associated with DR classified according to visual acuity in a sample of 171 British patients with type 1 and 2 diabetes. They performed a regression analysis adjusting for variables associated with quality of life (age, sex, ethnic group, education

level, neuropathy and nephropathy). It means that EQ-5D could be useful to detect differences in quality of life between late DR stages and without DR.

The present study found no differences in EQ-5D utility scores between patients without DR and Non-STDR, in agreement with other studies^{19,23,24} suggesting that early stages of retinopathy are unlikely to be strongly correlated with any of the dimensions of quality of life evaluated by the EQ-5D form. We have two main explanations for the previous statement: first, because the early stages in the course of DR are, in reality, asymptomatic. Secondly, the EQ-5D form may not be sensitive enough to detect such small differences in utility values in early DR stages. It is important to mention that, while we found slightly lower values in utility for NoDR patients (0.73, 95% IC 0.69 to 0.77) compared to Non-STDR ones (0.74, 95% IC 0.67 to 0.81), there were no statistical significance in this difference ($p=0.1$). This allows us to state that, for our sample, utility values for both early stages tend to be the same.

The overall average of EQ-5D values reported in our study (0.76 SD 0.19), are in accordance with average in studies in other countries, 0.77(SD 0.27)²⁷ and 0.74 (SD 0.27)²⁸. Moreover, we found expected difference among DR stages as duration of diabetes, diabetes control and microvascular complications, which are strongly associated with worsening stages of DR^{18,20,21}. In addition, there was increasing proportion of patients using insulin in late DR stages. Patients with Non-STDR and STDR had smaller proportion of diabetes control and higher proportion of macular edema than NoDR. On the other hand, we found differences not expected. Patients without DR had higher percentage of other complications than Non-STDR. The convenience sample method, allowed us to assess only patients affiliated to health care unit. Hence, it is possible that people with NoDR looked for health services due to other diseases than DR, since they did not report visual symptoms and presented higher

percentage of other comorbidities (24.1%) than Non-STDR participants (9.4%), $p=0.002$.

We attributed the decreasing in utility means by DR stages after adjusted analysis mainly due to the macrovascular complications which was strongly associated with RQ-5D utility values in the univariate analysis. Also, the stepwise analysis shown lower utility means by DR stages when the macrovascular complications were included in the model. The decreasing in utility means associated with DR stages in patients with macrovascular complications could be observed in the **Figure 1**.

There are some limitations in this study. The prevalence of blindness in people with DR found in our study of 0.49% was less than described in a population-based cross-sectional ophthalmic survey carried out in a households of nine Brazilian cities of 3.2%²⁹. So, we could not evaluate if there was difference in utility mean of blindness compared with another stages. Our sample size was calculated in order to find differences in utility means within broader categories of DR considering all people with DM2. Further studies could be design to address the differences in utility values only in patients with DR. Another limitation was the significant difference in gender and skin colour proportions among DR categories in univariate analysis. It could be related with convenience sample method. Other issue is that the sample may not represent the population of DM patients attended at primary care in others services in Brazil. A multicentre Brazilian study with more than 5,500 patients describing the profile of patients with DM2 attending the public healthcare system identified that only 26% had $HBA_{1c} < 7\%$ ³⁰. In our sample, more than a half of people had diabetes under control, only 25% have macrovascular complications and few patients have foot ulcers or amputations. Hence, the convenience sample could be healthier than DM population in Brazil, resulting in higher utility means. This study also did not evaluate visual acuity,

which could be a confounding factor. Nonetheless, patients were questioned if they had any other self-reported visual problems than cataract, glaucoma, ocular toxoplasmosis, and refraction errors. Therefore, the variable ophthalmic diseases were included in the adjusted analysis. As a cross sectional study, HSUV were described in a moment of time, and the measures were not repeated to assess consistency over the time. It could be necessary studies designed to address this issue as well as the external validity of the results.

Conclusion

Health-state utility values elicited by EQ-5D was lower in patients with STDR than with NoDR in a Southern Brazilian sample attended at primary care. The results could be used as inputs in cost utility studies taking into account that they might underestimate the impact of preventive DR interventions.

Conflict of interest statement

All authors declare no conflict of interests.

References

1. Wolowacz, S. E. *et al.* Estimating Health-State Utility for Economic Models in Clinical Studies: An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Health* **19**, 704–719 (2016).
2. Gray, A., Clarke, P. M., Wolstenholme, J. L. & Wordsworth, S. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare.* (Oxford University Press, 2010).
3. Arnold, D., Girling, A., Stevens, A. & Lilford, R. Comparison of direct and indirect methods of estimating health state utilities for resource allocation: review and empirical analysis. *The BMJ* **339**, (2009).
4. EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* **16**, 199–208 (1990).

5. Poku, E., Brazier, J., Carlton, J. & Ferreira, A. Health state utilities in patients with diabetic retinopathy, diabetic macular oedema and age-related macular degeneration: a systematic review. *BMC Ophthalmol.* **13**, 1 (2013).
6. Scanlon, P. H. *et al.* Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol. Assess.* **19**, 1–116 (2015).
7. Lloyd, A. *et al.* Health utility values associated with diabetic retinopathy: Original article. *Diabet. Med.* **25**, 618–624 (2008).
8. Sampson, C. J., Tosh, J. C., Cheyne, C. P., Broadbent, D. & James, M. Health state utility values for diabetic retinopathy: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* **4**, 15 (2015).
9. Bertoldi, A. D. *et al.* Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review. *Glob. Health* **9**, 62 (2013).
10. Telo, G. H. *et al.* Prevalence of diabetes in Brazil over time: a systematic review with meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* **8**, (2016).
11. Duncan, B. B. *et al.* The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol. Metab. Syndr.* **9**, 18 (2017).
12. Oliveira, A. F. de *et al.* Global burden of disease attributable to diabetes mellitus in Brazil. *Cad. Saúde Pública* **25**, 1234–1244 (2009).
13. Bahia, L. R. *et al.* The Costs of Type 2 Diabetes Mellitus Outpatient Care in the Brazilian Public Health System. *Value Health* **14**, S137–S140 (2011).
14. Viegas Andrade, M. *et al.* Societal Preferences for EQ-5D Health States from a Brazilian Population Survey. *Value Health Reg. Issues* **2**, 405–412 (2013).
15. Abramson, J. H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol. Perspect. Innov.* **8**, 1 (2011).
16. Wilkinson, C. *et al.* Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* **110**, 1677–1682 (2003).
17. AAO. Diabetic Retinopathy PPP - Updated. *American Academy of Ophthalmology* (2016). Available at: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2016>. (Accessed: 25th February 2017)

18. Standards of Medical Care in Diabetes—2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* **39**, S4 (2015).
19. Bagust, A. & Beale, S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ.* **14**, 217–230 (2005).
20. UKPDS#33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *The Lancet* **352**, 837–853 (1998).
21. Stratton, I. M. *et al.* Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis: UKPDS 50. *Diabetologia* **44**, 156–163 (2001).
22. Smith, D. H. *et al.* Lower visual acuity predicts worse utility values among patients with type 2 diabetes. *Qual. Life Res.* **17**, 1277–1284 (2008).
23. Heintz, E., Wiréhn, A.-B., Peebo, B. B., Rosenqvist, U. & Levin, L.-Å. QALY Weights for Diabetic Retinopathy—A Comparison of Health State Valuations with HUI-3, EQ-5D, EQ-VAS, and TTO. *Value Health* **15**, 475–484 (2012).
24. Fenwick, E. K. *et al.* The Impact of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema on Health-Related Quality of Life in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **53**, 677 (2012).
25. Lau, C.-Y., Qureshi, A. K. & Scott, S. G. Association between glycaemic control and quality of life in diabetes mellitus. *J. Postgrad. Med.* **50**, 189 (2004).
26. Polack, S., Alavi, Y., Rachapalle Reddi, S., Kulothungan, V. & Kuper, H. Utility Values Associated with Diabetic Retinopathy in Chennai, India. *Ophthalmic Epidemiol.* **22**, 20–27 (2015).
27. Clarke, P., Gray, A. & Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med. Decis. Making* **22**, 340–349 (2002).
28. Redekop, W. K. *et al.* Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **25**, 458–463 (2002).
29. Schellini, S. A., Carvalho, G. M. de, Rendeiro, F. S., Padovani, C. R. & Hirai, F. E. Prevalence of Diabetes and Diabetic Retinopathy in a Brazilian Population. *Ophthalmic Epidemiol.* **21**, 33–38 (2014).
30. Viana, L. V. *et al.* Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. *BMJ Open* **3**, (2013).

Table 1. Frequency of demographic and clinical features in overall sample and by DR stage

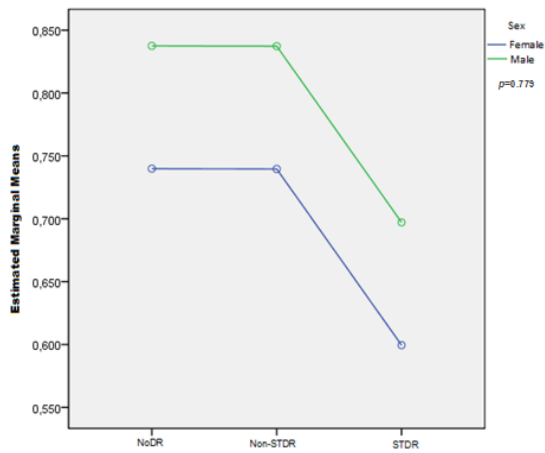
Features	Overall [°]	No DR	Non-STDR	STDR	P value
n (%)	226 (100)	158 (76.7)	32 (15.5)	16 (7.8)	NA
Mean age years ± SD	64.1 ± 11.0	64.0 ± 11.0	60.0 ± 8.8	66.6 ± 8.8	0.077 ^a
Sex n (%)					
Female	141 (62.4)	105 (66.5)	12 (37.5)	8 (50.0)	0.006 ^b
Male	85 (37.6)	53 (33.5)	20 (62.5)	8 (50.0)	
Skin color n (%)					
White	191 (84.5)	136 (86.1)	23 (71.9)	16 (100)	0.026 ^b
Non-white	35 (15.5)	22 (13.9)	9 (28.1)	0	
Years of study[‡] Mdn (IQR)	12.0 (7.0)	12.0 (7.0)	12.0 (5.0)	12 (4.0)	0.422 ^c
DM duration in years* Mdn (IQR)	5.0 (7.0)	5 (7.0)	5.5 (10.0)	15.5 (22.0)	0.001 ^c
DM treatment					
Diet	14 (6.2)	11 (7.0)	0	2 (12.5)	
Oral medications	149 (65.9)	119 (75.3)	17 (53.1)	1 (6.2)	0.001 ^b
Insulin	63 (27.9)	28 (17.7)	15 (46.9)	13 (81.2)	
Controlled DM[‡]	115 (52.0)	88 (57.1)	11 (34.4)	4 (26.7)	0.009 ^b
Controlled Hypertension[¶]	123 (67.2)	89 (69.5)	15 (57.7)	9 (69.2)	0.497 ^b
Dyslipidemia[°]	138 (67.6)	99 (68.8)	23 (71.9)	8 (66.7)	0.925 ^b
Macrovascular complications[§]	58 (25.9)	35 (22.4)	11 (34.4)	5 (31.2)	0.304 ^b
Microvascular complications[‡]	155 (70.1)	100 (64.9)	21 (65.6)	15 (100)	0.021 ^b
Refraction errors^{**}	159 (71.6)	115 (73.2)	19 (59.4)	12 (92.3)	0.069 ^b
Ophthalmic diseases	47 (20.8)	35 (22.2)	3 (9.4)	2 (12.5)	0.193 ^b
Other comorbid disease	51 (22.6)	38 (24.1)	3 (9.4)	7 (43.8)	0.003 ^b
HSUV mean ± SD	0.76 ± 0.19	0.77 ± 0.17 ^a	0.80 ± 0.21 ^a	0.65 ± 0.24 ^a	0.020 ^a
EQVAS Mdn (IQR)	80 (30)	80 (29)	75 (10)	75 (30)	0.295 ^c

[°]Overall: including 20 missing data due to ungradable photos. [‡]Number of valid cases (n) = 203, [¶]n = 200, [†]n = 201, [°]n = 168, [°]n = 188, ^{**}n = 202. **SD** = standard deviation. **DM** = diabetes mellitus, **Mdn** = median. **IQR** = interquartile range. **Non-STDR** = Non-sight-threatening Diabetic Retinopathy (mild and moderate non-proliferative diabetic retinopathy); **STDR** = Sight-threatening Diabetic Retinopathy (severe non-proliferative diabetic retinopathy, proliferative retinopathy and macular edema). **DM** = Diabetes Mellitus. **Microvascular complications** = chronic kidney disease, foot ulcer (n=2), lower extremity amputation (n=1). **Macrovascular complications** = coronary heart disease and stroke. **Ophthalmic diseases** = cataract, glaucoma, age-related macular degeneration. ^a Anova. ^b χ^2 Chi-square. ^c Kruskal Wallis test. **HUSUV** = health-state utility value. **EQVAS** = visual analogue scale EQ5D. ^aBonferroni test: NoDR and STDR ($p=0.03$); NonSTDR and STDR ($p=0.02$)

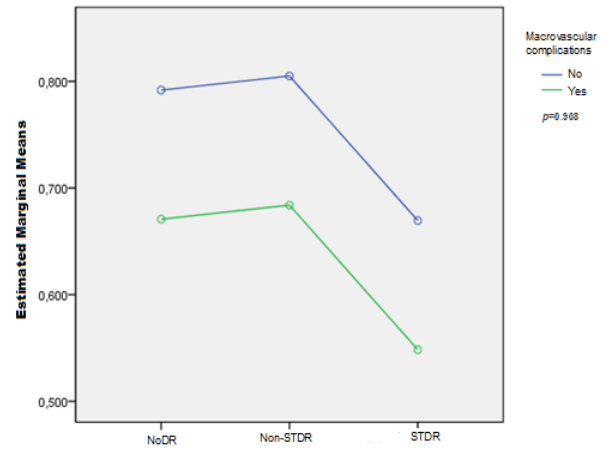
Table 2. Means of EQ-5D utility values by variables in unadjusted and adjusted analysis

	HSUV Mean (IC 95%)	Unadjusted <i>p</i> value ^a	HSUV Mean (IC 95%)	F	Adjusted <i>p</i> value
Sex					
Female	0.72 (0.68 – 0.75)	0.001	0.64 (0.59 – 0.70)	15.72	0.001
Male	0.82 (0.78 – 0.86)		0.74 (0.68 – 0.80)		
Skin Color					
White	0.74 (0.72 – 0.77)	0.067	NA	NA	NA
Non-white	0.81 (0.74 – 0.88)				
DM treatment					
Diet	0.78 (0.70 – 0.86)	0.287	NA	NA	NA
Oral medications	0.77 (0.74 – 0.79)				
Insulin	0.72 (0.67 – 0.78)				
Controlled DM					
Yes	0.76 (0.73 – 0.79)	0.652	NA	NA	NA
No	0.75 (0.71 – 0.79)				
Controlled Hypertension					
Yes	0.75 (0.71 – 0.78)	0.539	NA	NA	NA
No	0.76 (0.71 – 0.82)				
Dyslipidemia					
Yes	0.75 (0.72 – 0.78)	0.178	NA	NA	NA
No	0.79 (0.74 – 0.83)				
Macrovascular complications					
Yes	0.68 (0.62 – 0.73)	0.001	0.63 (0.57 – 0.69)	16.25	0.001
No	0.78 (0.75 – 0.81)		0.75 (0.70 – 0.80)		
Microvascular complications					
Yes	0.73 (0.70 – 0.77)	0.033	0.68 (0.63 – 0.72)	0.63	0.416
No	0.79 (0.75 – 0.83)		0.70 (0.64 – 0.77)		
Other comorbidities					
Yes	0.69 (0.63 – 0.75)	0.006	0.67 (0.61 – 0.73)	2.18	0.141
No	0.77 (0.75 – 0.80)		0.71 (0.66 – 0.77)		
Refraction errors					
Yes	0.77 (0.72 – 0.78)	0.372			
No	0.75 (0.73 – 0.82)				
Ophthalmic diseases					
Yes	0.70 (0.66 – 0.75)	0.036	0.67 (0.60 – 0.75)	2.78	0.097
No	0.77 (0.74 – 0.80)		0.72 (0.67 – 0.76)		
DR stages					
NoDR	0.77 (0.74 – 0.80)	0.020	0.73 (0.69 – 0.77)	3.95	0.021 ^c
Non-STDR	0.80 (0.73 – 0.87)		0.74 (0.67 – 0.81)		
STDR	0.65 (0.52 – 0.77)		0.60 (0.51 – 0.70)		

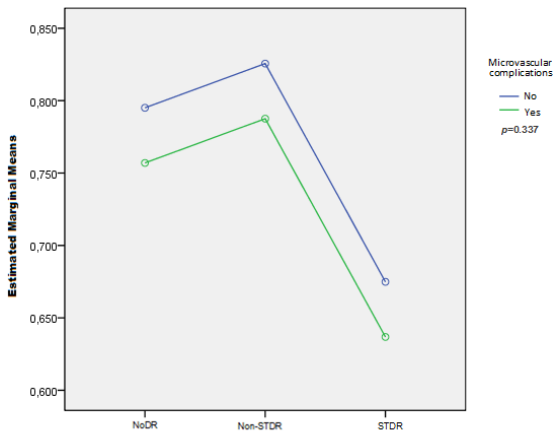
SD = standard deviation. **NA** = not applicable, variables do not included in multivariate analysis, $p > 0.05$. **DM** = diabetes mellitus, **DR** = diabetic retinopathy, **NoDR** = Diabetic Retinopathy absent. **Non-STDR** = Non-sight-threatening Diabetic Retinopathy. **STDR** = Sight-threatening Diabetic Retinopathy. ^a Univariate analysis. ^c ANCOVA adjusted analysis by age, sex, skin color, years of schooling, other comorbidities, micro and macrovascular complications. R square = 0.203; Adjusted R square = 0.17



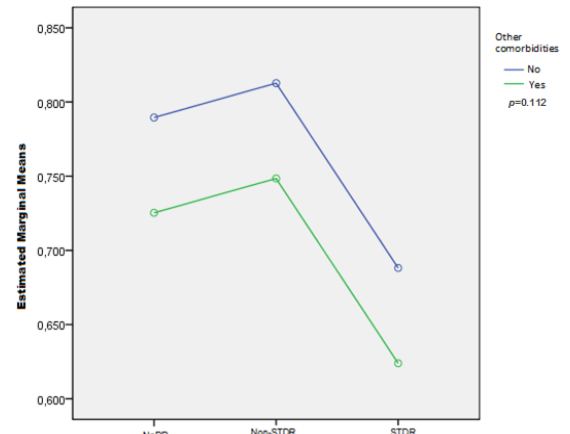
Diabetic retinopathy					
Sex		NoDR	Non-STDR	STDR	Total
Female	125	0.74	0.72	0.58	0.73
Male	81	0.83	0.85	0.71	0.82
Total	206	0.77	0.80	0.65	0.77



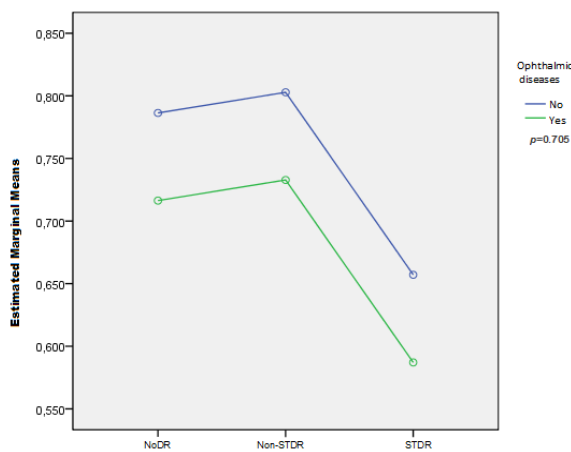
Diabetic retinopathy					
Macrovascular complications	N	NoDR	Non-STDR	STDR	Total
No	153	0.80	0.84	0.69	0.79
Yes	21	0.69	0.73	0.55	0.69
Total	204	0.77	0.80	0.65	0.77



Diabetic retinopathy					
Microvascular complications	N	NoDR	Non-STDR	STDR	Total
No	65	0.80	0.79	-	0.80
Yes	136	0.75	0.81	0.64	0.75
Total	201	0.77	0.80	0.64	0.77



Diabetic retinopathy					
Other comorbidities	N	NoDR	Non-STDR	STDR	Total
No	144	0.79	0.80	0.79	0.79
Yes	60	0.73	0.82	0.56	0.71
Total	204	0.77	0.80	0.65	0.77



Diabetic retinopathy					
Ophthalmic disease	N	NoDR	Non-STDR	STDR	Total
No	153	0.78	0.80	0.67	0.78
Yes	21	0.72	0.67	0.50	0.71
Total	204	0.77	0.80	0.65	0.77

Figure 1. Graphics showing health-state utility means by DR stage and sex, macrovascular complications, microvascular complications, other comorbidities and ophthalmic diseases. The p values are related to interaction with diabetic retinopathy and variables significantly associated with health-state utility values in the univariate analysis. Note the lower health-state utility means associated with DR stage in patients with macrovascular complications. NoDR = Diabetic Retinopathy absent. Non-STDR = Non-sight-threatening Diabetic Retinopathy. STDR = sight-threatening Diabetic Retinopathy.

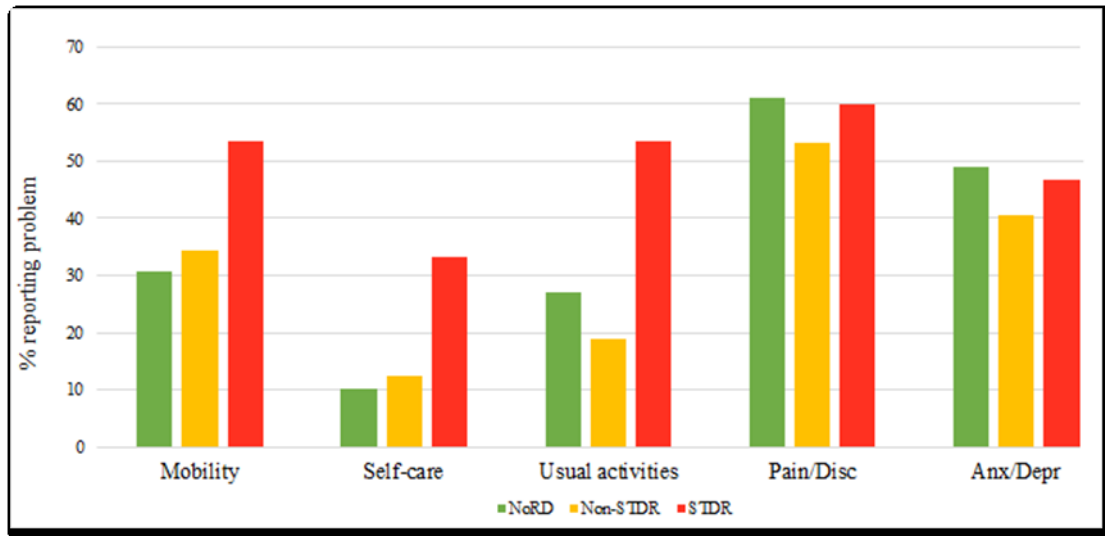


Figure 2. Percentage of reporting problem by quality health dimensions of EQ-5D-3L® by DR categories. NoDR = Diabetic Retinopathy absent. Non-STDR = Non-sight-threatening Diabetic Retinopathy. STDR = Sight-threatening Diabetic Retinopathy, Anx/Depr = anxiety/depression.

Table 3. Frequency and proportion of reporting ‘no problem’ or ‘problem’ by dimensions of quality of life EQ-5D-3L® by DR categories

		NoDR n (%)	Non-STDR n (%)	STDR n (%)	<i>p</i> value*
Mobility	No problems	110 (69.6)	21 (65.6)	7 (43.8)	0.11
	Problems	48 (30.4)	11 (34.4)	9 (55.2)	
Self-care	No problems	143 (90.5)	28 (87.5)	10 (62.5)	0.005
	Problems	15 (9.5)	4 (12.5)	6 (37.5)	
Usual activities	No problems	115 (72.8)	26 (81.2)	8 (50.0)	0.07
	Problems	43 (27.2)	6 (18.8)	8 (50.0)	
Pain/Discomfort	No problems	61 (38.6)	15 (46.9)	7 (43.8)	0.66
	Problems	97 (61.4)	17 (53.1)	9 (56.2)	
Anxiety/Depression	No problems	81 (51.3)	19 (59.4)	8 (50.0)	0.69
	Problems	77 (48.7)	13 (40.6)	8 (50.0)	

*Chi square test. NoDR = Diabetic Retinopathy absent. Non-STDR = Non-sight-threatening Diabetic Retinopathy. STDR = Sight-threatening Diabetic Retinopathy.

Table 4. Descriptive of self-reported comorbidities

Other comorbidities	N
Lichen planus	1
Vitiligo	1
Pancreatitis	1
Peptic ulcer	1
Diverticulosis	1
Carotid stenosis	1
Chronic venous disease	1
Obstructive sleep apnea	1
Osteoporosis	1
Migraine	1
Breast cancer	1
Bladder cancer	1
Pancreatic cancer	1
Lymphoma	1
Neuropathy for other cause	1
Initial vascular dementia	1
Miller Fisher Syndrome	1
Parkinson disease	2
Poliomyelitis sequelae	2
Tendinopathy	2
Chronic hepatitis C	2
Heart murmur	2
Seizure	2
Depression	2
Arrhythmia	2
Pulmonary nodule	2
Alcohol use disorder	2
Bipolar disorder	3
Gout	3
Spinal problems	4
Smoking	6
Hypothyroidism	7
Obesity	9
<hr/>	
Ocular comorbidities	
ARMD	2
Optic nerve disorder	1
Keratoconus	1
Retinal detachment	1
Retinosis pigmentar	1
Sequelae scars from eye surgery	1
Ocular cyst	1

5. ARTIGO 2

Rastreamento da Retinopatia Diabética: Análise de Custo-utilidade comparando as Estratégias Oportunística Baseada na Consulta com Oftalmologista e Sistemática por Teleoftalmologia no Sistema Único de Saúde

Diabetic Retinopathy Screening Strategies:

Cost-Utility Comparison of Opportunistic Strategy Based on Ophthalmologist Referral *versus* Teleophthalmology Systematic Alternative in the Brazilian Public Healthcare System

Ângela Jornada Ben, Doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado ao periódico: Journal of Health Economics

Title: Diabetic Retinopathy Screening Strategies: Cost-Utility Comparison of Opportunistic Strategy Based on Ophthalmologist Referral *versus* Teleophthalmology Systematic alternative in the Brazilian Public Healthcare System

Short running title: Cost-utility Comparison of Opportunistic and Systematic Screening of Diabetic Retinopathy

Authors:

Ângela Jornada Ben^{a,b}
Jeruza Lavanholi Neyeloff^c
Camila Furtado de Souza^d
Aline Lutz de Araújo^d,
Ana Paula Oliveira Rosses^e
Adriana Szortika^g,
Franciele Locatelli^a
Gabriela de Carvalho^a,
Cristina Rolim Neumann^{a,f}

^a Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^b Department of Collective Health, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^c Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^d Telessaúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^e Department of Social Medicine, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil

^f Primary care service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

^g Ophthalmology Service, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

Ângela Jornada Ben
Fanny Blankers-Koenlaan West, 30
1061 MG Amsterdam
The Netherlands
angelajben@gmail.com

Word count: abstract= 244; article= 5,185; references= 62; tables=5; figures=7

Abstract

Purpose/background/aims: This study aims to assess the cost-effectiveness of a systematic strategy using teleophthalmology compared to an opportunistic strategy based on ophthalmologist consultations in the screening of diabetic retinopathy, from the perspective of the Brazilian public healthcare system (SUS).

Methods: A Markov model was developed to simulate the costs and QALY of both screening strategies, based on a hypothetical cohort of 40-year-old patients with type 2 diabetes, but without diabetic retinopathy, followed for their lifetime. Two main scenarios were assessed: one based on better screening leading to improved access only to retinal photocoagulation, and other based on better screening leading to better access to treatment for diabetes and diabetic retinopathy. Utility values were elicited from a sample of 206 patients. Direct costs were based on SUS reimbursement tables and converted into International Dollars. Other inputs were based on literature. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were carried out to assess how parameters' uncertainty affects the outcome. The Brazilian Gross Domestic Product per capita was used as a reference for the willingness-to-pay threshold.

Results: The incremental cost-effectiveness ratio of teleophthalmology systematic screening, compared with opportunistic strategy based on ophthalmologist referral was \$37,591.34/QALY in the scenario assuming improved treatment for diabetic retinopathy only and \$5,060.95/QALY in the scenario with screening program improved treatment for diabetes and diabetic retinopathy.

Conclusion: Systematic screening by teleophthalmology for diabetic retinopathy is cost-effective compared to the current opportunistic strategy and holds a potential to optimize delivery diabetic eye care at primary care.

Keywords: diabetic retinopathy, screening, cost-utility analysis, Markov model

Highlights

- Current opportunistic diabetic retinopathy screening does not address lack of access to eye examination
- Systematic screening by teleophthalmology aims to amplify the coverage and optimize access to eye examination and diabetic retinopathy treatment
- Systematic screening by teleophthalmology is cost-effective and holds a potential to optimize delivery diabetic eye care at primary care
- The systematic screening by teleophthalmology could be more cost effective when improves diabetes treatment at primary care alongside eye evaluation and retinal photocoagulation by ophthalmologist when it is necessary than delivery only better retinal photocoagulation

Introduction

Diabetic retinopathy (DR) is a microvascular complication of diabetes mellitus (DM) and one of the largest cause of preventable blindness among working-age adults¹⁻³. The prevalence of DR varies around the world reaching about 35% (95% CI 34.5 to 34.8)², representing nearly 130 million people⁴. Since patients have no symptoms until severe retinal damage, rates of DR could be higher than estimates. Despite the knowledge that blood glucose control decreases DR progression⁵ and the treatment of retinopathy reduces the numbers of people with vision loss⁶, DR still remain responsible for 1.9% of moderate or severe visual impairment globally and 2.6% of blindness in 2010⁷⁻⁹. Moreover, based on increasing rates of type 2 DM (DM2) in past decades^{8,10,11}, we can expect an increment of DR cases.

In Brazil, studies have shown DR prevalence rates ranging from 7.6% to 38.4% at primary care¹²⁻¹⁶ and it is responsible for 24.7% of all years lived with disability in people with DM¹⁷. The current opportunistic DR screening strategy is based on referring all people with DM, who seek medical appointments at primary care, to eye examination by an ophthalmologist. Based on this strategy, only 36% of people with DM have reported undertaking eye examination according to the Brazilian National Health Research¹⁸. This lack of access could be due to different reasons: insufficient number of ophthalmologist appointments available, low screening rates due to long distances between the patients' residences and medical care locations, or even people

not being properly referred by healthcare professionals. Moreover, the waiting list for an ophthalmologist appointment is not prioritized according to patient risk of vision loss.

Opportunistic DR screening programs have been replaced by systematic screening using teleophthalmology in other countries, as it is more effective in detecting cases of sight-threatening eye disease due to higher coverage rates¹⁹. Also, teleophthalmology has been optimizing access to eye care in scenarios where there is insufficient access to ophthalmologist²⁰. Moreover, the sensitivity of digital imaging to identify DR exceeded 80%²¹, which makes it useful for early detection of people at risk of visual loss and for referral to further evaluation and treatment in time.

There is no study in Brazil comparing current screening strategy with new ones, based on teleophthalmology, in terms of cost per quality-adjusted life years (QALY) gained. Considering the potential to increase population access to DR screening, it is appropriate to evaluate these different strategies (opportunistic screening based on ophthalmologist referral versus systematic screening based on teleophthalmology) in a cost-utility analysis, which could support decision-makers in allocating public resources to the most cost-effective alternative.

Methods

Target population and perspective of analysis

A Markov model was built to calculate the cost per QALY gained of both screening strategies. The model simulates a cohort of people with DM2, aged 40 years, starting the model without diabetic retinopathy, and followed for their lifetime from the perspective of the Brazilian public healthcare system (SUS).

Screening strategies

Currently, people with DM who seek a medical appointment at a primary care unit are referred to an ophthalmologist for eye examination. The Ministry of Health suggest yearly follow-up at the diagnosis for all type DM2 and more frequent examinations in patients who have abnormal findings²². According to data from 2013 National Health Research, about 36% of individuals with DM reported having participating in DR screening in the previous year¹⁸.

The currently opportunistic strategy was compared with systematic screening by teleophthalmology, which aims to assess at least 80% of people with DM living in the area under the responsibility of Family Health teams at primary care. Teleophthalmology is the process in which a trained professional takes retinal digital photographs of patients and sends to a remote ophthalmologist for images staging.

People without DR are advised to undertake biennial screening. People identified with DR or having ungradable photos are referral to specialist.

Markov Model and Data Input

Markov model is appropriate when there is a need to model costs and effects over a long period, as occurs in DR²³. This modelling technique allows calculating the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) which is the cost difference between two possible strategies, divided by the difference in their effect. In cost-utility analysis, the effect is defined as QALY, which results from multiplication of the number of years lived in a specific health state by the health-utility value of that state²⁴. Hence, the ICER represents the additional cost associated with one year gained with quality of life. Decision-makers could use this metric to compare it with a willingness to pay or to compare programs with one another.

In this study, a Markov model was developed based on five health states: No Diabetic Retinopathy (NoDR), Non-sight-threatening Diabetic Retinopathy (Non-STDR), sight-threatening Diabetic Retinopathy (STDR), bilateral blindness (BB) and Dead. The severity of DR could be classified in more levels based on clinical findings²⁵. However, in order to simplify the model, we decided to group DR in clinical categories based on the differences between Non-STDR and STDR regarding to risk of blindness, interval of follow-up and treatment^{26,27}. Hence, Non-STDR included mild and moderate non-proliferative DR and STDR included severe non-proliferative, proliferative DR and macular edema. That is, patients with Non-STDR have less risk of blindness than STDR; undertake annual follow-up and the treatment consists of managing DM and other risk factors. STDR undertake three or more follow-up evaluations a year and it needs more than usual DM treatment, like specific ocular treatments as photocoagulation, anti-vascular endothelial growth factor therapy (anti-VEGF) or other adjunct treatments. The bilateral blindness criteria was visual acuity logMAR >0.7 based on United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 33)²⁸. The entire cohort started in the NoDR health state, which means starting probability of 1. The other states started with probability of zero. At the end of 1-year cycle, the distribution of patients among states will changed according to their distribution in the previous cycle and the transition probabilities between health states. We performed a half-cycle correction to compensate the fixed time transitions at the end of the cycle.

It was not our objective to assess all possible DM2 consequences, so the model focus only on DR. The five state model build is in accordance to previous model available on the literature²⁹. All model parameters are described in Table 1.

For opportunist screening, we considered a 36% screening rate, according to national data¹⁸. Since the Brazilian public health system is universal and most of the care of people with diabetes takes place in the primary care setting, we adopted an 80% screening rate for the systematic screening strategy. Rate of ungradable photos was based on results from a sample of 219 patients with DM2 who undertake a pilot digital photography-based screening at primary care unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre from 2013 to 2015³⁰.

We simulated two scenarios with different theoretical assumptions. The first scenario assumes both, screened and not screened people, would receive comparable DM2 treatment at primary care, and would differ only in receiving the proper ophthalmological treatment for DR, and hence would present only a lower probability of going blind (not a slower progression of disease). The second one takes into account that people screened could have improved DM2 and DR treatment, either because appropriate screening could prevent loss of follow up, trigger a more rigorous treatment plan, or even improve patient adherence to treatment³¹. Hence, properly screened patients would present slower DR progression and also lower probability of blindness than the not screened group.

The transition probabilities used in both scenarios were based on UKPDS 33²⁸, since it is a randomized controlled trial which compared the effects of intensive blood-glucose control and conventional diabetes treatment on the risk of DR progression and blindness in newly diagnosed DM2 individuals over a period of 12 years. The probability of DR progression was 38.6% and 48.7% in two-step level, respectively in the intensive and in the conventional groups. The probability of BB was 0.8% and 1.9%, respectively. To transform the 12 years probability in 1-year cycle probability, we first convert the probability in rate using the formula: $r = -[\ln(1 - P)]/t$. Where r is rate, \ln is natural logarithm, P is the probability and t is the time. For instance: $r_{\text{ProgDRsc}} = -[\ln(1 - 0.386)]/12 = 0.0407$ (annual rate of DR progression in screened population). After, we convert the rate back to probability using this formula: $P = 1 - \exp(-rt)$. Where \exp is the base of natural logarithm, e.g., $p_{\text{ProgDRsc}} = 1 - \exp(-0.0407 \times 1) = 0.0399$ (annual probability of DR progression in screened population).

To the transition probabilities from Non-STDR and STDR to BB, it was applied the relative risk of going blind of 2.5 and 5.0, respectively.

In scenario 1, it was used the transition probabilities of the conventional group to screened and no screened cohort because in the conventional group, only 40% of people have $HbA_{1c} < 7.0\%$, which is similar than rates of diabetes control at primary care¹². Also, the relative risk of blindness⁶ associated with laser photocoagulation was multiplied by transition probability of STDR to BB in the screening branch.

In scenario 2, for people screened, transition probabilities were based on data from the intensive group, which presented median glycated hemoglobin (HbA_{1c}) of 7.0% (95% CI 6.2 to 8.2) in ten years of follow-up. For people who did not undertake the screening, data from the conventional group, treated with diet or other medications if symptoms of hyperglycemia occurred, was considered. The median HbA_{1c} in the conventional group was 7.9% (95% CI 6.9 to 8.8). The relative risk of blindness⁶ associated with laser photocoagulation was multiplied by transition probability of STDR to BB in the screening branch.

It is important to notice that it was assumed no difference between individual effectiveness (that is, effectiveness of the method itself for one patient) of opportunistic (based on ophthalmologist referral) and systematic (based on teleophthalmology) strategies, because both screening strategies have similar accuracy^{21,32}. In addition, after diagnosis, both strategies manage DM and DR in a similar way. The strategies differ in the probability of people actually undertaking the screening, with systematic screening achieving higher rates.

To estimated life expectancy in the model, the relative risk of mortality in people with diabetes³³ were multiplied by Brazilian population mortality rate³⁴ (**Table 1**).

Measurement of Utilities

We used the preliminary results of the study reporting utility means by DR stages based on EQ-5D-3L³⁵ in a Southern Brazilian sample of 206 patients with DM2. This population undertook a pilot digital photography-based screening at the primary care unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) from 2013 to 2016. The mean age of sample was 64.6 years (SD11.0), 62.4% were female, 85% was white and the median of schooling was 12 years. Fifty percent had less than 5 years of DM and 66% took oral antidiabetic medications. Over half of participants had $HbA_{1c} \leq 7.0\%$ and 67% had blood pressure below than 140/90 mmHg. The overall EQ-5D utility mean was 0.76 (SD 0.19). Utility means of NoDR, Non-STDR, STDR and blindness were 0.73, 0.74,

0.61 and 0.51 (**Table 1**). EQ-5D-3L was used because it is validated in Portuguese and societal preference weights have already been elicited in a Brazilian sample of 3,362 individuals aged between 18 and 64 years based on time to trade-off method³⁶⁻³⁸. Moreover, EQ-5D has been used and incorporated into economic evaluations of health systems from other countries facilitating results comparability^{39,40}.

Estimating Resources and Costs

The cost items lists and transition costs are presented in **Tables 2** and **3**. To define the unitary cost of each DR state and transition costs, we adopted the items/procedures recommended by Brazilian Ophthalmology Council⁴¹, American Academy of Ophthalmology⁴², Royal College of Ophthalmologists⁴³ and ophthalmologist DR expert opinion at HCPA. Then, we submit the list of item costs to expert opinion of two ophthalmologists to represent the reality of Brazilian public health system (SUS).

Patients with BB, Non-STDR and STDR would have 1, 2 and 4 eye examination per year. These numbers were multiplied by the unitary cost of an ophthalmology appointment and other clinical procedures required for eye examination. Transition cost of progressing from NoDR/Non-STDR state to STDR, from NoDR/Non-STDR to BB and from STDR to BB were obtained multiplying the prevalence of DR severity, by the unitary cost of the procedure required to assess and treat it. Prevalence of DR severity as well as the prevalence of its complications were obtained from a sample of 2,201 patients with DM who undertake eye examination by ophthalmologist between 2004 and 2005 in Brazil¹⁵. Values of unitary costs were obtained from SUS reimbursement tables available online⁴⁴ and from the cost table recommended by Brazilian Ophthalmology Council⁴¹.

The unitary cost of teleophthalmology was estimated by the sum of professionals costs per exam performed (**Table 4**) and costs of the equipment required per exam (**Table 5**). The professionals involved in the screening process would be a nursing technician, administrative technician and ophthalmologist. The equipment used to perform the exam are Non-mydratic retinal camera with 45° field, computer, printer, sheets, envelopes, pen, tags, proxymetacaine eye drops, tropicamide ophthalmic, phenylephrine eye drops. It was assumed a transition cost named as “transition cost retinal digital photography” (tc_RDP) when people were identified as having DR or ungradable photos in the teleophthalmology screening. The costs of teleophthalmology

process were based on Brazilian salary average and price quotation of equipment in websites.

All costs were converted to International Dollars (\$) based on Purchasing Power Parity⁴⁵, in which 1\$=1.79R\$. Discount rate of 5% was applied for cost and utility values as recommended by Brazilian guideline. At moment, there is no definition about willingness to pay (WTP) in Brazil, then we assumed the values from \$16,105.62 and \$48,316.85 corresponding to one and three times the Brazilian per capita Gross Domestic Product (GDP), respectively in 2015⁴⁶, as recommended by World Health Organization⁴⁷.

Analytical methods

One-way sensitivity analysis was carried out based on inputs of the model described in **Table 1** and the results were presented as Tornado Diagram demonstrating the magnitude of each variable influence in the ICER in each scenario.

A variation of 15% was used for costs estimates, transition probabilities, the screening rates, discount rate and the probability of gradable photos in the sensitivity analysis. The standard error was used for the health-state utility values and for RR of laser photocoagulation (**Table 1**).

In order to assess how uncertainty across all the parameters could influence the ICER, a probabilistic sensitivity analysis (PSA) with 1,000 samples was performed. Gamma distribution was used to estimate uncertainty in costs and Beta distribution to estimate uncertainty of transition probabilities, utility values, screening rates, RR of laser photocoagulation, discount rate and ungradable retinal photos rate. Analysis were performed in TreeAge Software, Williamstown, MA 2011.

Results

Descriptive cohort of the Markov Model

A cohort analysis carried out in the branch of screened population shows that after 20 years of follow-up, about 60% would have Non-STDR or STDR, 2% would be blind and 10% would be dead. The results presented by the model are aligned with others observational studies⁴⁸⁻⁵⁰.

Base case results

In the case base analysis, based on scenario 1, the opportunistic screening costs \$452.80 and results in 10.001 QALY. The systematic screening costs \$944.94 and results in 10.014 QALY. The resulting ICER of \$37,591.34/QALY was above the Brazilian per capita GDP, but below three times its value (\$48,316.85). In scenario 2,

the opportunistic screening, with screening rate of 36%, costs \$420.31 and results in 10.064 QALY. The systematic screening by teleophthalmology, with a screening rate of 80%, costs \$837.86 and results in 10.147 QALY. The resulting ICER of \$5,060.95/QALY was below the Brazilian per capita GDP (\$16,106.62).

One-way sensitivity analysis

The univariate analysis (**Figure 2**) shows the following parameter had more influence in the ICER in scenario 1: health-state utility values of BB and STDR, discount rate, RR of laser photocoagulation, screening rate of teleophthalmology systematic and transition probability from STDR to BB had more influence in the ICER, respectively. In scenario 2, transition probability from NoDR to STDR, health-state utility values of STDR, BB and NoDR, discount rate and STDR cost had more influence in the ICER.

Probabilistic sensitivity analysis

Concerning scenario 1, where it was assumed the same progression transition probabilities for people screened and not screened, except for the probability of going blind, the acceptance probability of the systematic by teleophthalmology screening would be 65% and opportunistic based on ophthalmologist consultations would be approximately 35% based on WTP of \$48,317 (3*per capita GDP) as presented in **Figure 3**. **Figure 4** shows the scatter plot of 1,000 simulated distributions of incremental cost and QALYs in the scenario 1. About 7% of the Monte Carlo simulations were below the per capita Brazilian Gross Domestic Product of \$16,105.62 and 66.9% of the Monte Carlo simulations were below three times that amount (\$48,316.85) as presented in **Figure 5**.

Figure 6 shows the main results of PSA in scenario 2. Assuming a WTP threshold of \$16,105.62 (1*per capita GDP), the acceptance probability of the systematic by teleophthalmology screening would be approximately 95%. **Figure 7** shows the 1,000 simulated distributions of incremental cost and QALYs of systematic versus opportunistic strategy in scenario 2. Most of Monte Carlo simulations (92.2%) are below a WTP threshold (1*per capita GDP). That means systematic by teleophthalmology screening is more effective than opportunistic screening based on ophthalmologist consultations, with an acceptable increment in costs.

Discussion

This study reveals that systematic by teleophthalmology screening is cost-effective compared to opportunistic strategy based on ophthalmologist consultations in both scenarios. Given people with DM2 as all having equal access to and equal results from diabetes treatment at primary care, the scenario 1 sought to answer the question about what is the better way, in terms of cost and quality of life, to screen for DR and deliver eye care for people at risk of visual loss. The ICER of \$37,591.34/QALY is below three times Brazilian per capita GDP. Also, based on this WTP, the PSA shows the probability of systematic screening to be cost-effective as higher than the probability for opportunistic strategy. Hence, systematic strategy could be a good option to deliver eye care for people with DM2.

The scenario 2 takes into account that people screened would have better access to or better results from diabetes treatment at primary care and, would also receive proper eye examination and laser photocoagulation (when required) by an ophthalmologist. People not screened would have a less successful or less optimized treatment. There is hard evidence establishing that good DM control decreases DR progression, and as well as laser photocoagulation reduces the risk of visual loss and blindness^{5,6,51}. The scenario 2 aims to answer the question about what is the way to delivery eye care to people with DM2, which could be affordable and improve quality of life compared to people who do not have access to healthcare. If we agree that better screening could improve overall DM2 treatment results and slow DR progression, then systematic screening by teleophthalmology is a more cost-effective option.

One-way sensitivity analysis shows that utility values have prominent influence on the ICER. One limitations of this analysis is that the health-state utility values used as inputs might be overestimated, due to the sample profile from which the utility means were elicited. For instance, 50% of the sample had less than five years of DM2. Also, patients of sample had higher percentage of hypertension and DM control than Brazilian DM population whose blood pressure target do not reach 30%⁵² and, only 26% have HbA_{1c} <7%⁵³. In addition, a recent published article reported utility mean of 0.66 in sample of 239 DM2 patients cared at University Hospital in Minas Gerais, Brazil⁵⁴, which is lower than the mean utility in our sample of 0.76 (SD 0.19). This might mean that the sample used as reference in our study could have better control of risk factors and better health. Hence, the benefits could be underestimated and the ICER artificially higher.

The results of one-way sensitivity analysis endorse the theoretical assumption about influence of screening rates on the ICER also found in other studies⁵⁵⁻⁵⁷. In our model, it was assumed that systematic screening by teleophthalmology would screen 80% of people cared by Family Health teams, and in doing so; we expected an increase in costs but also in health benefits. It is important to notice that the current opportunistic strategy have been presenting low screening rates; it is limited to examining people who seek medical care, and it has no vision-loss risk prioritization for referral. The teleophthalmology has been shown to be convenient for patients because it rarely requires pupil dilation or visual blurring after the examination, it takes only a few minutes and it can be performed at primary care units near the patients' residences, improving adherence to the screening program and patient satisfaction²⁰. Silva *et al.*⁵⁸ reported annual retinal examination rate increasing from 50% to 75% and an increase of 51% in the number of people accessing laser photocoagulation when teleophthalmology was incorporated in a Diabetes Eye Care Program. Rosses *et al.*³⁰ reported family physician did not need to refer 60.6% of patients for an ophthalmologist consult after screening with teleophthalmology in southern Brazil. In Italy, just 33.82% of patients needed to be referred after screening with teleophthalmology.

Researchers, in other countries, have used Markov models to simulate cost-utility of teleophthalmology systematic screening compared to currently strategies available. Rachapelle *et al.*²⁹ found that the rural teleophthalmology program in India was cost-effective (ICER of \$1,320/QALY) compared with no screening from the health provider perspective. The study also reveals that a screening interval of up to 2 years is also cost-effective (ICER of \$2,435/QALY) compared to annual screening, based on India threshold. Kawasaki *et al.*⁵⁷ reported ICER of \$11,857/QALY comparing teleophthalmology with no screening under the payers' perspective in Japan and concluded it would be cost-effective in detecting DR and preventing blindness from DR. Kim *et al.*⁵⁵ compared three programs with currently no screening strategy under the Korean health care system's perspective, and opportunistic strategy was dominated by systematic screening using teleophthalmology. When opportunistic strategy was excluded from the analysis, the ICER of systematic by teleophthalmology screening was \$63,065.85/QALY and the systematic examination by ophthalmologist was \$458,912.09/QALY. Our model do not taken into account the branch of systematic screening based on ophthalmologist consultations. However, since the estimated cost per person screened at teleophthalmology strategy is lower than the opportunistic cost,

we can infer that the costs would rise if it was considered a screening program based on ophthalmologist consultations at an 80% screening rate as shown by Kim *et al.* study results.

Scanlon *et al.*⁵⁹ took a step forward modelling cost-utility of screening intervals based on risk profiles. They are looking for solutions to make the screening system more efficient, since England National Health System have already implemented annually screening using digital retinal photography screening since 2003. The risk profile takes into account the severity of DR and clinical features such as DM duration and HbA_{1c} levels. Using a risk-based strategy, the most cost-effective options were to screen those at low risk every 5 years and those at medium and high-risk of developing STDR every 3 and every 2 years, respectively. Our model was simpler than Scanlon *et al.* We assumed that the risk of DR progression already accounted for longer diabetes duration and worse glycemic control over time, because the HbA_{1c} levels increase along time in the UKPDS population. Besides, we considered the interval of screening with retinal digital photography as every 2 years; this could be equivalent to the higher-risk group of developing STDR in the Scanlon model, taking into account that the Brazilian population have worse rates of risk factor control⁶⁰.

In addition, we are aware of the model limitations as it simplifies reality, since all individuals in a given health state are identical and the transitions probabilities are only depend on the current health state. That is, in clinical practice people have different risk profiles even having the same DR stage. Besides, having access to treatment does not mean that individuals will adhere to treatment and reach the control targets. Another limitation is that we assumed all people screened by teleophthalmology would have eye examination performed by ophthalmologist without considering losses of follow-up. However, PSA shows the model was robust in revealing that teleophthalmology systematic screening would be cost-effective with a 2 years screening interval for patients without DR and 1, 2 and 4 times a year follow-up by ophthalmologist for people with blindness, Non-STDR and STDR respectively. Turning this information into practice, in 2015, approximately 12 million Brazilians had diabetes and, between 2010 and 2015 there was 450,000 new cases per year¹¹. In a universal health system scenario, all of them would have to be screened and/or followed. Systematic screening by teleophthalmology would result in a reduction of nearly 61%³⁰ of referrals for an ophthalmologist, as mentioned above and it would screen more people in a cost-effective way. It is important to notice that teleophthalmology is not a replacement for a

comprehensive eye examination by ophthalmologist, but it could ensure a waiting list composed of people at higher-risk of vision loss who would receive more benefits from the consult.

Conclusion

Systematic screening by teleophthalmology is cost-effective compared with opportunistic strategy based on ophthalmologist consultations from a perspective of health care provider. Therefore, teleophthalmology emerges as an alternative to maximize health gain and holds a potential to optimize delivery diabetic eye care at primary care.

Conflict of interest statement

All authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments

We thank the contribution by Prof. Dr. Daniel Lavinsky and by Dr. Felipe Mallmann as experts in diabetic retinopathy.

References

1. Koblin Klein, B. E. Overview of Epidemiologic Studies of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol.* **14**, 179–183 (2007).
2. Yau, J. W. Y. *et al.* Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* **35**, 556–564 (2012).
3. Standards of Medical Care in Diabetes—2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* **39**, S4 (2015).
4. Zheng, Y., He, M. & Congdon, N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J. Ophthalmol.* **60**, 428–431 (2012).
5. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus.
6. Evans, J. R., Michelessi, M. & Virgili, G. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. The Cochrane Collaboration) (John Wiley & Sons, Ltd, 2014).
7. Bourne, R. R. A. *et al.* Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob. Health* **1**, e339-349 (2013).
8. *Global report on diabetes.* (World Health Organization, 2016).

9. Leasher, J. L. *et al.* Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care* **39**, 1643–1649 (2016).
10. Telo, G. H. *et al.* Prevalence of diabetes in Brazil over time: a systematic review with meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* **8**, (2016).
11. Duncan, B. B. *et al.* The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol. Metab. Syndr.* **9**, 18 (2017).
12. Bertoldi, A. D. *et al.* Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review. *Glob. Health* **9**, 62 (2013).
13. Schellini, S. A., Carvalho, G. M. de, Rendeiro, F. S., Padovani, C. R. & Hirai, F. E. Prevalence of Diabetes and Diabetic Retinopathy in a Brazilian Population. *Ophthalmic Epidemiol.* **21**, 33–38 (2014).
14. Guedes, M. F. *et al.* Prevalence of the diabetic retinopathy in a Family's Health Program unity. *Rev. Bras. Oftalmol.* **68**, 90–95 (2009).
15. Escarião, P. H. G. *et al.* Epidemiology and regional differences of diabetic retinopathy in Pernambuco, Brazil. *Arq. Bras. Oftalmol.* **71**, 172–175 (2008).
16. Jost, B. S., Hilgemberg, É., Rodrigues, E. B., Daniotti, A. F. & Bonamigo, E. L. Prevalence of diabetic retinopathy in patients affected by type 2 diabetes mellitus in the city of Luzerna - SC. *Arq. Bras. Oftalmol.* **73**, 259–265 (2010).
17. Oliveira, A. F. de *et al.* Global burden of disease attributable to diabetes mellitus in Brazil. *Cad. Saúde Pública* **25**, 1234–1244 (2009).
18. *Pesquisa nacional de saúde, 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da Federação.* (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2014).
19. James, M., Turner, D. A., Broadbent, D. M., Vora, J. & Harding, S. P. Cost effectiveness analysis of screening for sight threatening diabetic eye disease. *Bmj* **320**, 1627–1631 (2000).
20. Sreelatha, O. K. & Ramesh, S. V. Teleophthalmology: improving patient outcomes? *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **10**, 285–295 (2016).
21. Shi, L. *et al.* Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.* [bjophthalmol-2014-305631](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305631) (2015). doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305631

22. Tavares, A. M. V. *et al.* Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. (2013).
23. Gray, A., Clarke, P. M., Wolstenholme, J. L. & Wordsworth, S. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare*. (Oxford University Press, 2010).
24. Wolowacz, S. P. *ISPOR Task Force Report: Estimating Health-State Utility for Economic Models in Clinical Studies*.
25. Wu, L., Fernandez-Loaiza, P., Sauma, J., Hernandez-Bogantes, E. & Masis, M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J. Diabetes* **4**, 290–294 (2013).
26. AAO. Diabetic Retinopathy PPP - Updated. *American Academy of Ophthalmology* (2016). Available at: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2016>. (Accessed: 25th February 2017)
27. ICO Guidelines for Diabetic Eye Care | International Agency for the Prevention of Blindness. Available at: <http://www.iapb.org/news/ico-guidelines-diabetic-eye-care>. (Accessed: 25th February 2017)
28. UKPDS#33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *The Lancet* **352**, 837–853 (1998).
29. Rachapelle, S. *et al.* The Cost–Utility of Telemedicine to Screen for Diabetic Retinopathy in India. *Ophthalmology* **120**, 566–573 (2013).
30. Rosses, A. P. O. *et al.* Diagnostic performance of retinal digital photography for diabetic retinopathy screening in primary care. *Fam. Pract.* (2017). doi:10.1093/fampra/cmz020
31. Clement, M., Harvey, B., Rabi, D. M., Roscoe, R. S. & Sherifali, D. Organization of Diabetes Care. *Can. J. Diabetes* **37**, S20–S25 (2013).
32. Janghorbani, M., Jones, R. B. & Allison, S. P. Incidence of and risk factors for proliferative retinopathy and its association with blindness among diabetes clinic attenders. *Ophthalmic Epidemiol.* **7**, 225–241 (2000).
33. Roglic, G. & Unwin, N. Mortality attributable to diabetes: Estimates for the year 2010. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **87**, 15–19 (2010).
34. IBGE. *Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2013*. (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2014).

35. Bragge, P., Gruen, R. L., Chau, M., Forbes, A. & Taylor, H. R. Screening for Presence or Absence of Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis. *Arch. Ophthalmol.* **129**, 435–444 (2011).
36. EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* **16**, 199–208 (1990).
37. Viegas Andrade, M. *et al.* Societal Preferences for EQ-5D Health States from a Brazilian Population Survey. *Value Health Reg. Issues* **2**, 405–412 (2013).
38. Menezes, R. de M., Andrade, M. V., Noronha, K. V. M. de S. & Kind, P. EQ-5D-3L as a health measure of Brazilian adult population. *Qual. Life Res.* **24**, 2761–2776 (2015).
39. Santos, M. *et al.* Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. *Med. Decis. Making* **36**, 253–263 (2016).
40. Greiner, W. *et al.* A single European currency for EQ-5D health states. *Eur. J. Health Econ. Former. HEPAC* **4**, 222–231 (2003).
41. Wailoo, A., Tosh, J. & Hemingway, P. REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT - THE INCORPORATION OF HEALTH BENEFITS IN COST UTILITY ANALYSIS USING THE EQ-5D. (2009).
42. CBO. Manual de Ajuste de Condutas 2012 / Conselho Brasileiro de Oftalmologia. (2012).
43. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern®Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy Of Ophthalmology. (2016).
44. The Royal College of Ophthalmologists. Diabetic Retinopathy Guidelines. (2012).
45. SIGTAP-SUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. (2017). Available at: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
46. OECD (2016), Purchasing power parities (PPP) (indicator). doi: 10.1787/1290ee5a-en (Accessed on 31 October 2016).
47. IBGE. IBGE | Brasil em síntese | contas nacionais | PIB - per capita. *Portal IBGE* Available at: <http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>. (Accessed: 29th March 2017)
48. *Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis.* (World Health Organization, 2003).

49. Harris, M. I., Klein, R., Welborn, T. A. & Knuiman, M. W. Onset of NIDDM occurs at Least 4–7 yr Before Clinical Diagnosis. *Diabetes Care* **15**, 815–819 (1992).
50. Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E. & Cruickshanks, K. J. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960* **112**, 1217–1228 (1994).
51. Wong, T. Y. *et al.* Rates of Progression in Diabetic Retinopathy During Different Time Periods. *Diabetes Care* **32**, 2307–2313 (2009).
52. Mohamed, Q., Gillies, M. C. & Wong, T. Y. Management of Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *JAMA* **298**, 902–916 (2007).
53. Rose, G. Sick individuals and sick populations. *Int. J. Epidemiol.* **30**, 32–38 (1985).
54. Coutinho, W. F. & Silva Júnior, W. S. Diabetes Care in Brazil. *Ann. Glob. Health* **81**, 735–741 (2015).
55. Viana, L. V. *et al.* Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. *BMJ Open* **3**, (2013).
56. da Mata, A. R. *et al.* Quality of life of patients with Diabetes Mellitus Types 1 and 2 from a referral health centre in Minas Gerais, Brazil. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **9**, 739–746 (2016).
57. Kim, S.-W. & Kang, G.-W. Cost-Utility Analysis of Screening Strategies for Diabetic Retinopathy in Korea. *J. Korean Med. Sci.* **30**, 1723 (2015).
58. Aoki, N. *et al.* Cost-effectiveness analysis of telemedicine to evaluate diabetic retinopathy in a prison population. *Diabetes Care* **27**, 1095–1101 (2004).
59. Kawasaki, R., Akune, Y., Hiratsuka, Y., Fukuhara, S. & Yamada, M. Cost-utility Analysis of Screening for Diabetic Retinopathy in Japan: A Probabilistic Markov Modeling Study. *Ophthalmic Epidemiol.* **22**, 4–12 (2015).
60. Silva, P. S., Cavallerano, J. D., Aiello, L. M. & Aiello, L. P. Telemedicine and Diabetic Retinopathy: Moving Beyond Retinal Screening. *Arch. Ophthalmol.* **129**, 236–242 (2011).
61. Scanlon, P. H. *et al.* Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol. Assess.* **19**, 1–116 (2015).

62. de Almeida-Pititto, B. *et al.* Type 2 diabetes in Brazil: epidemiology and management. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* **8**, 17–28 (2015).

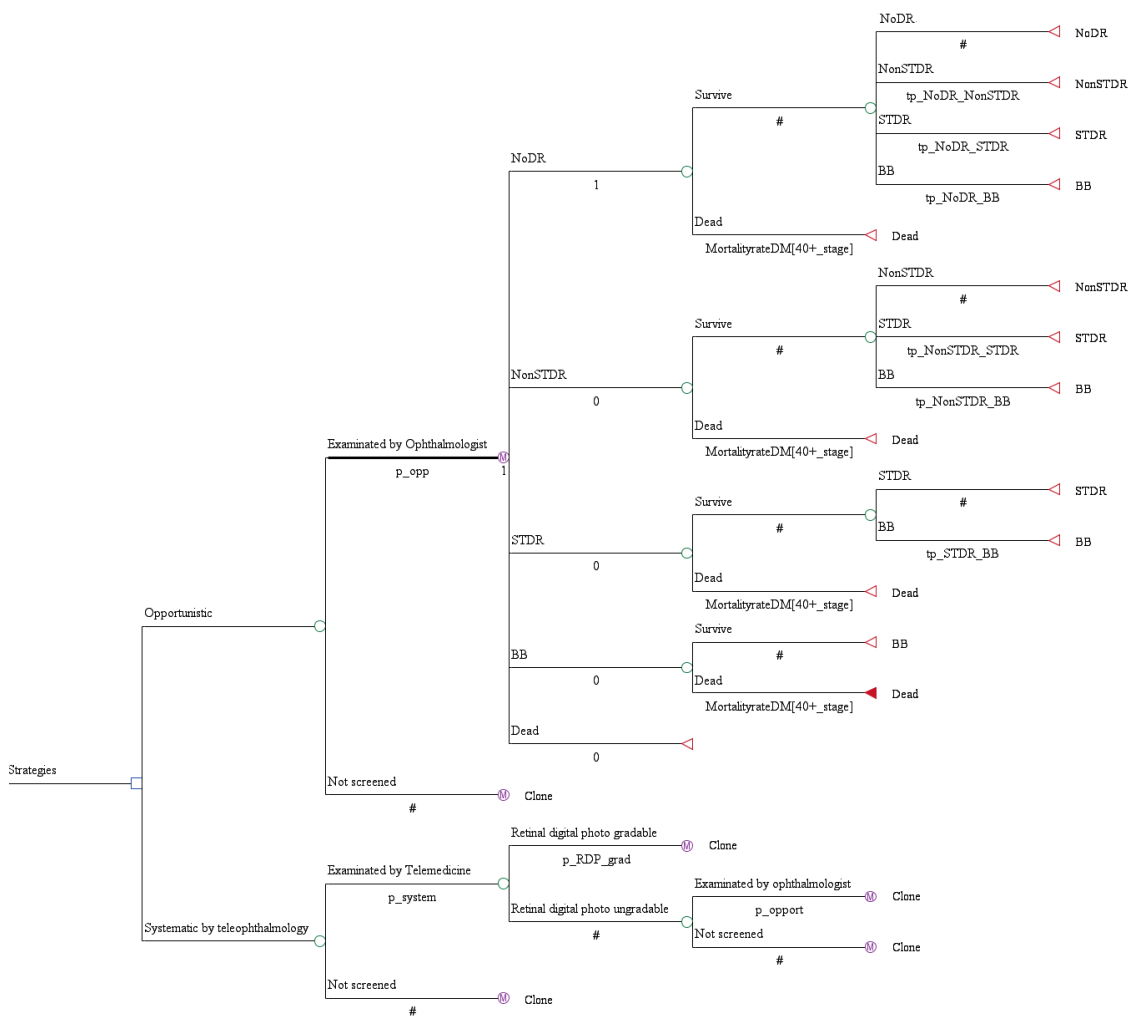


Figure 1. Model structure. A square node represents the decision between the opportunistic screening based on ophthalmologist consultations and the systematic by teleophthalmology strategy. Circles represent the chance nodes, e.g. the probability of going examined or not. Circles nodes with the letter M represents the Markov Model. People with diabetes could be in one of the five states: no diabetic retinopathy (NoDR), non-sight-threatening diabetic retinopathy (Non-STDR), sight-threatening diabetic retinopathy (STDR), bilateral blindness (BB) and Dead. Screening rates varied according to screening strategy (opportunistic or systematic). Screened patients had access to DR treatment when necessary (both scenarios), lowering probability of going blind, and would also present slower DR progression (scenario 2).

Table 1. Parameters of the Markov Model

Variable name	Parameters	Baseline case	Sensitivity analysis	References
Utility means				
u_NoDR	NoDR	0.73	0.71 to 0.75	Preliminary
u_Non-STDR	Non-STDR	0.74	0.70 to 0.78	Results from
u_STDR	STDR	0.61	0.56 to 0.66	Brazilian study
u_BB	BB	0.51	0.46 to 0.56	
Annual costs \$				
c_NoDR_opport	NoDR – opportunistic	31.62	26.88 to 36.36	⁴⁴
c_NoDR_system	NoDR – systematic	8.55	7.27 to 9.83	
c_Non-STDR	Non-STDR – both	63.24	53.75 to 72.73	
c_STDR	STDR – both	126.48	107.51 to 145.45	
c_BB	BB – both	19.98	16.98 to 22.98	
Transition costs \$				
tc_NoDRNon-STDR_STDR	From NoDR/ Non-STDR to STDR	65.71	55.85 to 75.57	⁴⁴
tc_NoDRNon-STDR_BB	From NoDR/ Non-STDR to BB	7.88	6.70 to 9.06	
tc_STDR_BB	From STDR to BB	42.61	36.22 to 49.00	
tc_RDP	From NoDR to other states [†]	8.55	7.27 to 9.83	
Annual transition probabilities in screened population				
tp_NoDR_Non-STDRsc	NoDR to Non-STDR	0.0399	0.0399 to 0.0458	^{28,61}
tp_NoDR_STDRsc	NoDR to STDR	0.0399	0.0399 to 0.0458	
tp_NoDR_BBsc	NoDR to BB	0.0007	0.0006 to 0.0008	
tp_Non-STDR_STDRsc	Non-STDR to STDR	0.0399	0.0399 to 0.0458	
tp_Non-STDR_BBsc	Non-STDR to BB	0.0017*	0.0015 to 0.0020	
tp_STDR_BBsc	STDR to BB	0.0034**	0.0029 to 0.0039	
Annual transition probabilities in no screened population				
tp_NoDR_Non-STDRns	NoDR to Non-STDR	0.0541	0.0460 to 0.0623	^{28,61}
tp_NoDR_STDRns	NoDR to STDR	0.0541	0.0460 to 0.0623	
tp_NoDR_BBns	NoDR to BB	0.0016	0.0014 to 0.0018	
tp_Non-STDR_STDRns	Non-STDR to STDR	0.0541	0.0460 to 0.0623	
tp_Non-STDR_BBns	Non-STDR to BB	0.0040***	0.0034 to 0.0046	
tp_STDR_BBns	STDR to BB	0.0080****	0.0068 to 0.0092	
Screening rates probabilities				
p_opport	Opportunistic	0.36	0.30 to 0.41	¹⁸
p_system	Systematic	0.80	0.68 to 0.92	
Probability of suitable retinal photos				
P_RDP_grad		0.91	0.8 to 1.0	³⁰
Mortality multipliers				
	40 to 49 years	2.80	NA	³³
	50 to 59 years	2.30	NA	
	60 to 69 years	1.88	NA	
	≥70 years	1.50	NA	
Relative risk multipliers				
	RR blindness Non-STDR/NoDR	2.5	NA	⁶¹
	RR blindness Non-STDR/STDR	5.0	NA	
RR_laser	RR blindness STDR treatment/no treatment	0.49	0.37 to 0.61	⁶
Discount_rate	Discount rate	0.05	0.0425 to 0.0575	

NoDR = No Diabetic Retinopathy; **Non-STDR** = Non-sight-threatening Diabetic Retinopathy; **STDR** = Sight-threatening Diabetic Retinopathy; **BB** = Bilateral blindness. **RR** = relative risk. **RDP** = retinal digital photography. **NA** = not applicable

*0.0007 multiplied by RR blindness Non-STDR/NoDR.

**0.0007 multiplied by RR STDR/NoDR by RR blindness associated with laser photocoagulation treatment to proliferative diabetic retinopathy (0.49).

***0.0016 multiplied by RR blindness Non-STDR/NoDR.

****0.0016 multiplied by RR STDR/NoDR by RR blindness associated with laser photocoagulation treatment to proliferative diabetic retinopathy (0.49).

^{†17} applied when patients with NoDR are identified as having Non-STDR, STDR and BB in the retinal digital photographs or unreadable photos.

Table 2. Annual cost items list of screening strategies by DR stages

	Annual cost items	NoDR	Non-STDR	STDR	Blindness
Opportunistic	Ophthalmologist appointment	\$5.58	\$11.16	\$22.32	\$5.58
	Tonometry	\$1.88	\$3.76	\$7.52	\$1.88
	Gonioscopy	\$3.76	\$7.52	\$15.04	\$3.76
	Biomicroscopy	\$6.88	\$13.76	\$27.52	\$6.88
	Retinal mapping	\$13.52	\$27.04	\$54.08	NA
	Fundoscopy	NA	NA	NA	\$1.88
	Total	\$31.62	\$63.24	\$126.48	\$19.98
Systematic	Retinal digital photography	\$8.55	0	0	0
	Ophthalmologist appointment	NA	\$11.16	\$22.32	\$5.58
	Tonometry	NA	\$3.76	\$7.52	\$1.88
	Gonioscopy	NA	\$7.52	\$15.04	\$3.76
	Biomicroscopy	NA	\$13.76	\$27.52	\$6.88
	Retinal mapping	NA	\$27.04	\$54.08	NA
	Fundoscopy	NA	NA	NA	\$1.88
Total	\$8.55	\$63.24	\$126.48	\$19.98	

Non-STDR: 2 appointments per year. STDR: 4 appointments per year. Patients with Blindness have 1 appointment per year with ophthalmologist in both strategies. NA = not applicable.

Table 3. Cost items list of transition costs by prevalence of DR level based on ETDRS

From NoDR/Non-STDR to STDR	Item cost	Prevalence (%)	Total item cost
Fluorescein angiography	\$71.4	5.45 ^a	\$3.89
Laser photocoagulation	\$100.4	5.45 ^a	\$5.47
Optical coherence tomography	\$949.77	4.0 ^b	\$37.99
Anti-VEGF intravitreal injections	\$458.9	4.0 ^b	\$18.36
Total			\$65.71
From NoDR/Non-STDR to blindness			
Laser photocoagulation	\$100.4	1.41 ^c	\$1.41
Anti-VEGF intravitreal injections	\$458.9	1.41 ^c	\$6.46
Total			\$7.88
From STDR to blindness			
Focal Laser photocoagulation	\$100.40	1.41 ^c	\$1.41
Posterior vitrectomy with perfluorocarbon injection and endolaser	\$1,416.77	2.91 ^d	\$41.2
Total			\$42.61
From NoDR to other states*			
Retinal digital photography	\$8.55	NA	\$8.55

^a prevalence severe non-proliferative DR and proliferative DR; ^b prevalence of macular edema.; ^c prevalence of vitreous hemorrhage. ^d prevalence of vitreous hemorrhage and retinal detachment. Anti-VEGF = anti-vascular endothelial growth factor therapy. It was considered 2 fluorescein angiography performed, 4 focal laser photocoagulation, 9 optical coherence tomography and 10 anti-VEGF intravitreal injections. * transition cost applied only in the systematic by teleophthalmology branch.

Table 4. Professional cost per exam by teleophthalmology

	Month salary*	Salary/ week	Hour/ week	Exam number/ hour	Exam number/ week	Cost/ Exam
Nursing technician	1,312.88	328.22	40	4	160	2.05
Administrative technician	1,054.84	263.71	40	10	400	0.66
Ophthalmologist	6,833.12	1,708.28	40	10	400	4.27
Total cost per DRP						6.98

*Average of month salary was based on data from National Employment System in 2016.

Table 5. Apportionment of equipment cost per exam by teleophthalmology in five-years

	Amount	Unitary cost	Total cost	Cost/ year	Cost/ week	DRP number/ week	Cost/ DRP
Retinographer	1	52,428.60	52,428.60	10,485.72	201.65	160	1.26
Computer	1	1,003.95	1,003.95	200.79	3.86	160	0.02
Printer	1	582.85	582.85	116.57	2.24	160	0.01
Sheets	166400	0.02	3,862.74	772.55	14.86	160	0.09
Envelopes	41600	0.16	6,728.71	1,345.74	25.88	160	0.16
Pen	100	0.39	39.04	7.81	0.15	160	0.001
Tag	41600	0.01	384.60	76.92	1.48	160	0.01
Proximetacaine hydrochloride eye drops (5mL)	12	0.80	10.02	2.00	0.04	160	0.0001
Tropicamide eye drops (5mL)	42	1.41	58.70	11.74	0.22	160	0.01
Phenylephrine eye drops (5mL)	42	1.00	41.53	8.30	0.16	160	0.001
Total cost per DRP							1.56

1 year = 52 weeks. 1 exam report = 4 sheets with images of two fields of the each eye + 1 envelope + 1 tag. It was estimated that 1 at each 8 patients required dilation³⁰. The dilation process dispenses 2 drops of proximetacaine (0.06 mL), 4 drops (0.2 mL) of tropicamide and 4 (0.2 mL) drops of phenylephrine. Proximetacaine = 1mL = 30 drops. 1 bottle = 5 mL. Tropicamide = 1mL = 34 drops. 1 bottle = 5mL. Phenylephrine = 1mL = 34 drops. 1 bottle = 10 mL. DRP = digital retinal photography

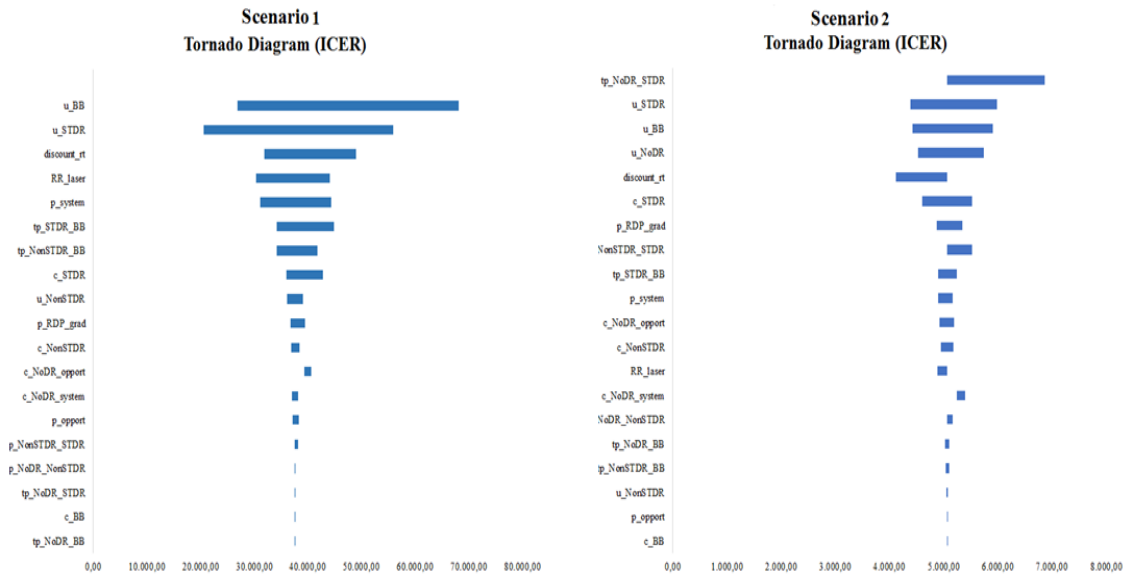


Figure 2. One-way sensitivity analysis - Tornado Diagram of scenarios 1 and 2 respectively demonstrating the magnitude of each variable influence in the ICER (X-Axis). The larger the length of horizontal bar, the greater the variable influence in the ICER. Scenario 1 assumes both, screened and not screened people, having access to DM treatment at primary care and differ only in the accessibility to DR photocoagulation treatment for sight-threatening conditions. Scenario 2 assumes people screened have access to diabetes and diabetic retinopathy treatment; and people not screened do not have any access. Variables: **p_RDP_grad** = probability of retinal digital photos gradable; **u_NoDR** = utility value of no diabetic retinopathy state; **u_STDR** = utility values of sight-threatening state; **p_system** = probability of being screened by systematic strategy; **tp_STDR_BB** = transition probability from sight-threatening diabetic retinopathy to bilateral blindness; **u_BB** = utility value of bilateral blindness; **c_NoDR_opport** = cost of no diabetic retinopathy state in opportunistic strategy; **tp_NoDR_BB** = transition probability from no diabetic retinopathy state to bilateral blindness; **tp_NoDR_STDR** = transition probability from no diabetic retinopathy state to sight-threatening state; **c_NoDR_system** = cost of no diabetic retinopathy state in systematic strategy; **discount_rt** = discount rate; **u_NonSTDR** = utility values of non-sight-threatening state; **tp_NoDR_STDR** = transition probability from no diabetic retinopathy to sight-threatening diabetic retinopathy; **tp_NonSTDR_BB** = transition probability from non-sight-threatening state to bilateral blindness; **c_STDR** = cost of sight-threatening state; **u_NonSTDR** = utility values of non-sight-threatening state; **tp_NonSTDR_STDR** = transition probability from non-sight-threatening state to sight-threatening state; **c_BB** = cost of bilateral blindness; **p_opport** = probability of being screened by opportunistic strategy; **c_NonSTDR** = cost of non-sight-threatening state.

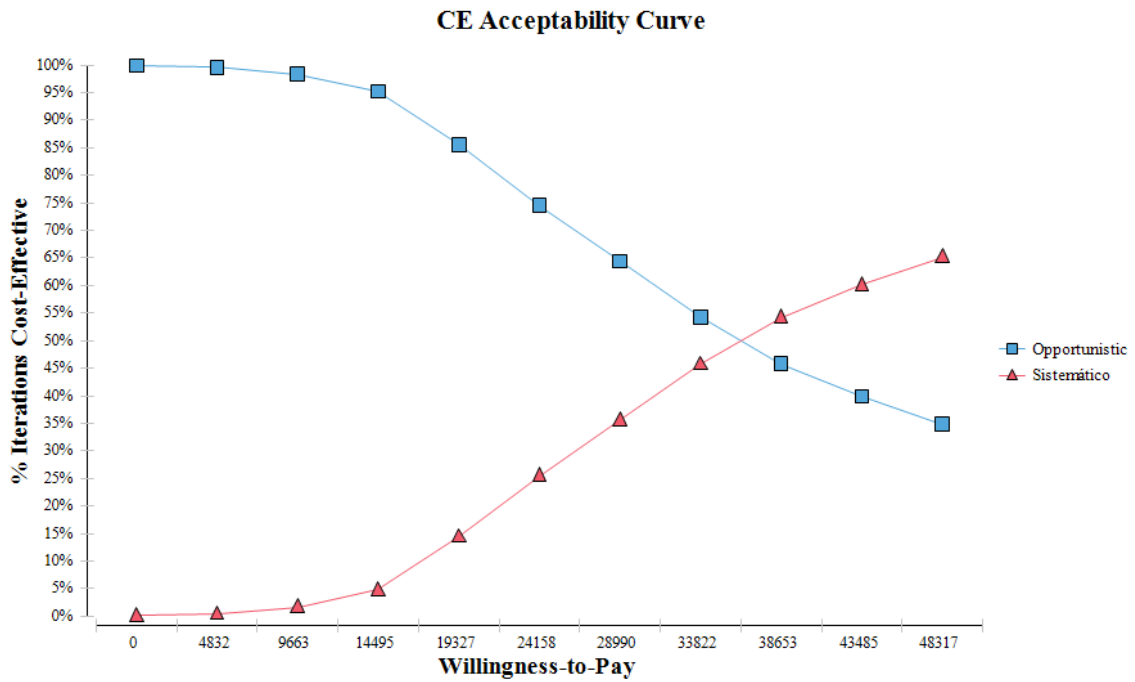


Figure 3. Scenario 1. Cost-effectiveness acceptability curve. When the willingness-to-pay is equal than three times of Brazilian Gross Domestic Product (\$48,316.85), the acceptance probability of the teleophthalmology systematic screening strategy would be 65%.

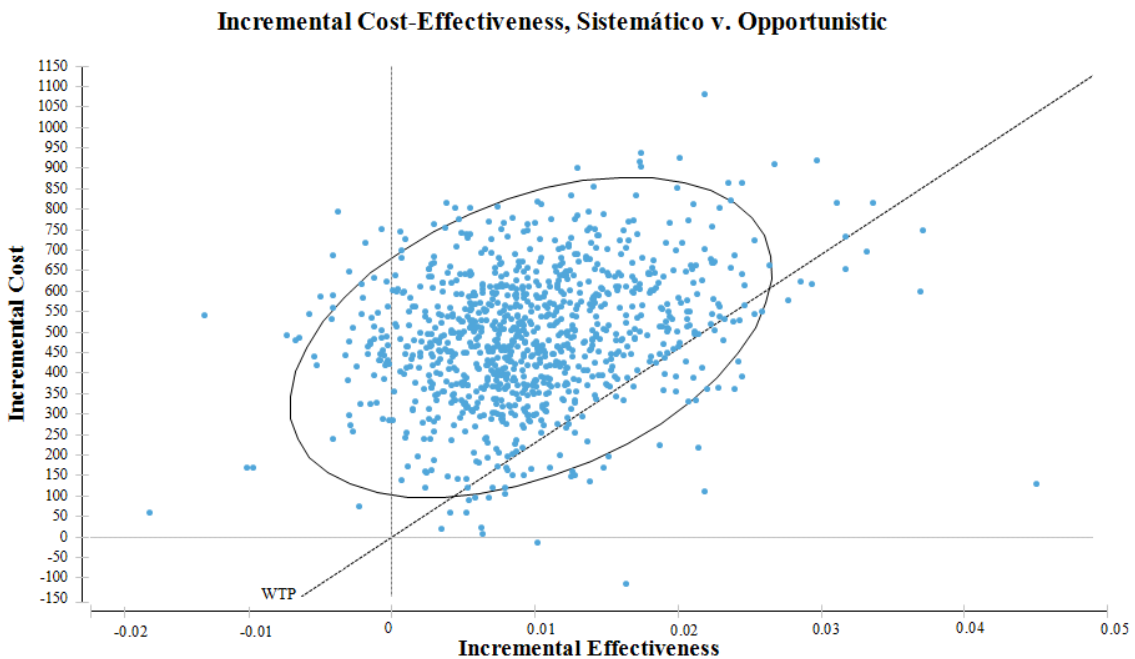


Figure 4. Scenario 1. Incremental Cost-effectiveness scatter plot showing that 7.1% of the Monte Carlo simulations are below than Brazilian per capita Gross Domestic Product of \$16,105.62. WTP = willingness-to-pay.

Incremental Cost-Effectiveness, Sistemático v. Opportunistic

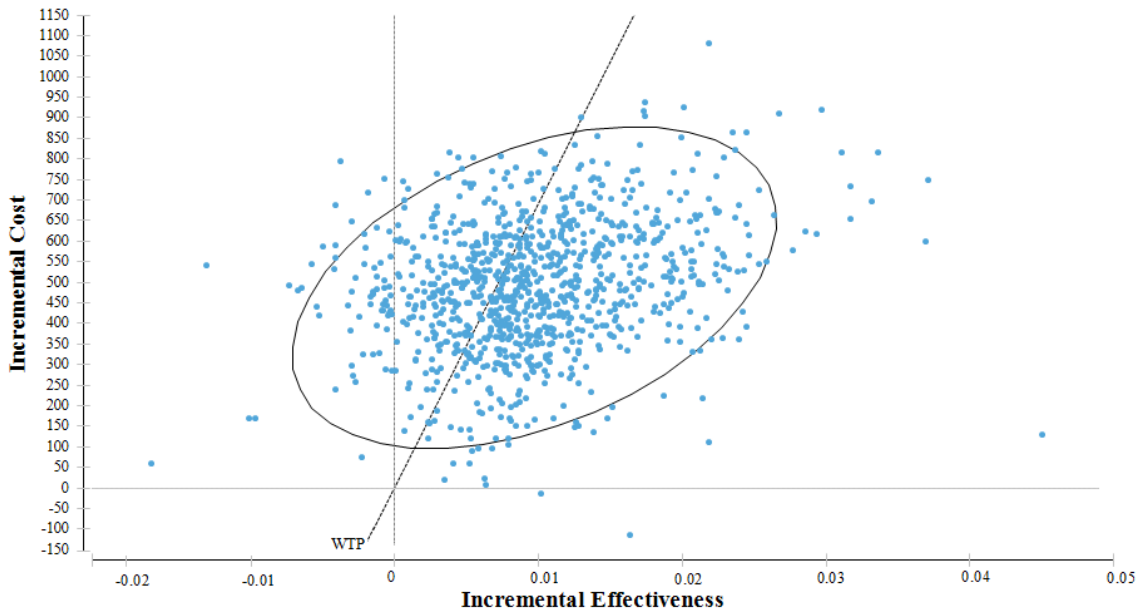


Figure 5. Scenario 1. Incremental Cost-effectiveness scatter plot showing that 66.9% of the Monte Carlo simulations are below than three time the Brazilian per capita Gross Domestic Product (\$48,316.85). WTP = willingness-to-pay.

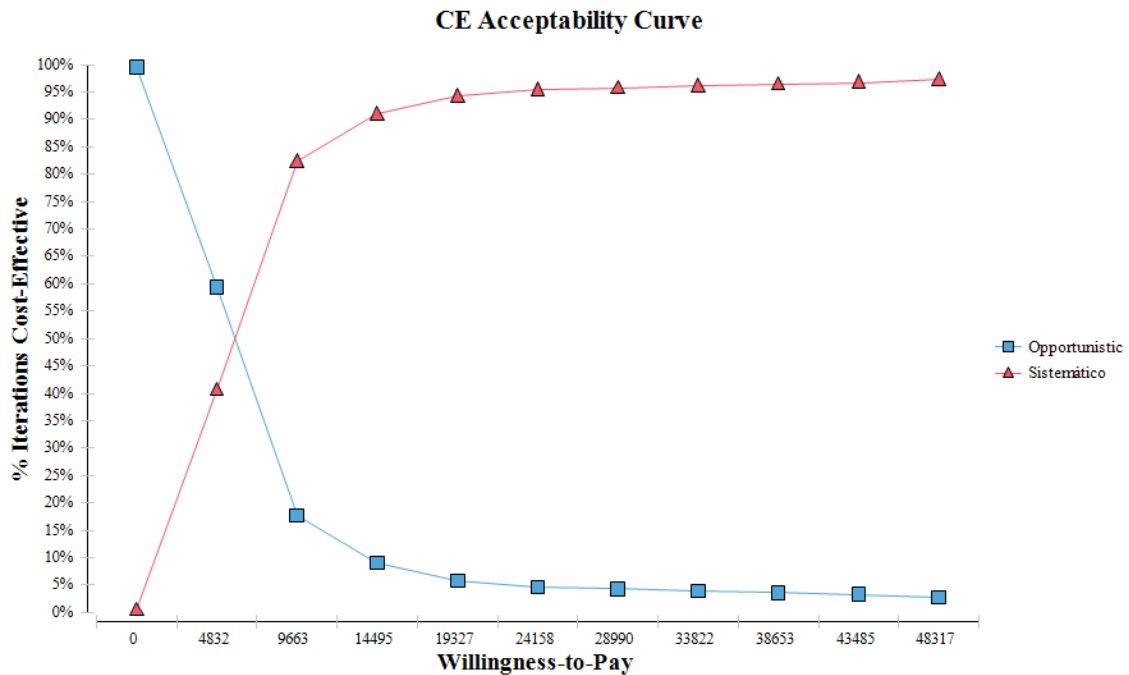


Figure 6. Scenario 2. Cost-effectiveness acceptability curve showing the probability of acceptance of each strategy given different willingness-to-pay. When the WTP is considered as the Brazilian Gross Domestic Product of \$16,105.62 the acceptance probability of the systematic by teleophthalmology screening would be approximately 95% while in the opportunistic would be nearly 10%.

Incremental Cost-Effectiveness, Sistemático v. Oportunístico

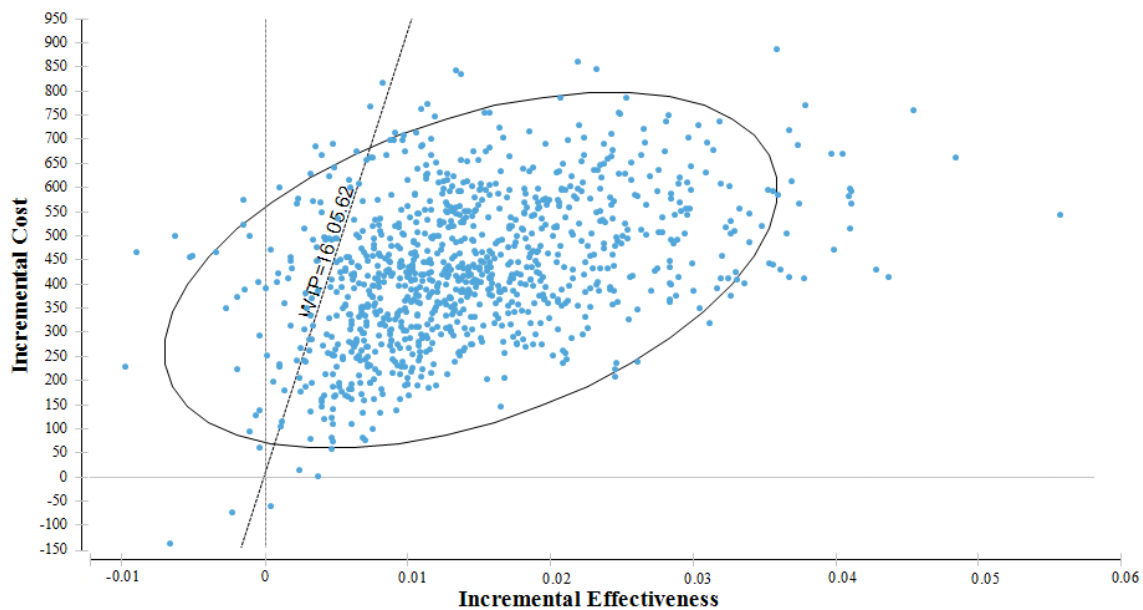


Figure 7. Scenario 2. Incremental Cost-effectiveness scatter plot showing the dispersion of 1000 simulations of probabilistic sensitivity analysis. Each point represents the relationship between a cost value and a QALY. The ellipses represent the 95% confidence interval. Most of the Monte Carlo simulations (92.2%) are below the Brazilian per capita Gross Domestic Product of \$16,105.62. WTP = willingness-to-pay.

6. ARTIGO 3

Impacto Orçamentário do Rastreamento para Retinopatia Diabética: Comparação entre as Estratégias Oportunística Baseada na Consulta com Oftalmologista e Sistemática por Teleoftalmologia no Sistema Único de Saúde

Budget Impact of Diabetic Retinopathy Screening:

Comparison of Opportunistic Strategy Based on Ophthalmologist Referral and Teleophthalmology Systematic Alternative, under the Perspective of the Brazilian Public Health System

Ângela Jornada Ben, Doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado ao periódico: Journal of Health Economics

Title: Budget Impact of Diabetic Retinopathy Screening: Comparison of Strategy based on Ophthalmologist Referral and Teleophthalmology Alternative under the Perspective of the Brazilian Public Health System

Short running title: Budget Impact of Diabetic Retinopathy Screening strategies at Brazilian Public Health System

Authors:

Ângela Jornada Ben^{a,b}
Jeruza Lavanholi Neyeloff^c
Camila Furtado de Souza^d
Aline Lutz de Araújo^d,
Ana Paula Oliveira Rosses^e
Adriana Szortika^g,
Franciele Locatelli^a
Gabriela de Carvalho^a,
Cristina Rolim Neumann^{a,f}

^a Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^b Department of Collective Health, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^c Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^d Telessaúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^e Department of Social Medicine, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil

^f Primary care service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^g Ophthalmology Service, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

Ângela Jornada Ben
Fanny Blankers-Koenlaan West, 30
1061 MG Amsterdam
The Netherlands
angelajben@gmail.com

Word count: abstract= 338; article= 2,782; references= 40; tables= 10

Abstract

Purpose/background/aims: This study aims to estimate the incremental budget impact of systematic by teleophthalmology screening for diabetic retinopathy compared to the current opportunistic strategy based on ophthalmologist consultations, from the perspective of the Brazilian public health system.

Methods: The target population was people with type 2 diabetes mellitus over 18 years old who are public health users. A determinist model based on comparative scenarios was developed. It was considered four scenarios: 1) current opportunistic screening based on ophthalmologist consultations (35.6% screening rate a year); 2) systematic screening by teleophthalmology (80% screening rate a year); 3) teleophthalmology with annual progressive increase in screening rates to reach 80% and; 4) systematic screening based on ophthalmologist consultations (80% of screening rate a year). A five-year time horizon was adopted. It was performed three incremental budget impact analysis: 1) between scenarios 1 and 2; 2) between scenarios 1 and 3 and, 3) between scenarios 2 and 4. All costs were converted to International Dollars (\$) based on Purchasing Power Parity in which 1\$ = 1.79R\$.

Results: The estimated target adult population with type 2 diabetes that would need to undertake the DR screening range from 2,105,823 (35.6% coverage) to 5,002,210 (80% coverage). The cost per person screened was \$46.32 in the strategy based on ophthalmologist consultations and \$23.45 in the teleophthalmology alternative. The incremental budget impact of systematic by teleophthalmology screening would be \$138,048,267.95 in five years compared to the current opportunistic strategy based on ophthalmologist consultations. When teleophthalmology was implemented at progressive increase in screening rates, it would probably save \$238,694,740.34 in five-years compared to the current strategy. The systematic by teleophthalmology would save \$1,110,301,679.02 compared to systematic screening based on ophthalmologist consultations. **Conclusion:** The estimated incremental budget impact of \$138 million of the systematic by teleophthalmology DR screening compared to the current opportunistic strategy based on ophthalmologist consultations need to be evaluated in light of it could screen more than twice as many DM people at a lower cost and it could prioritize ophthalmologist consultations to people with sight-threatening conditions.

Keywords: diabetic retinopathy, screening, budget impact

Highlights

- Currently, an opportunistic diabetic retinopathy screening strategy, based on ophthalmologist referral, is the one adopted by the public health system
- There are probably inequalities in access to eye care, and it is possible that the budget is not being spent as efficiently as it could be
- Teleophthalmology could optimize the access to early DR detection and eye evaluation in sight-threatening cases at low costs
- Systematic by teleophthalmology is more costly due to screen more than twice as many people compared to the current strategy
- Probably systematic by teleophthalmology would be a cost saving alternative with a progressive screening rates and compared to systematic screening based on ophthalmology consultations

Introduction

Diabetic Retinopathy (DR) is one of the diabetes mellitus (DM) complications. When it is not early detected and treated, it could evolve to diabetic macular edema (DME), vitreous hemorrhage, retinal detachment or neovascular glaucoma, leading to visual loss and blindness.

From 1990 to 2010 the number of people with blindness due to DR increased by 27% and the number of people with visual impairment increased by 64% worldwide¹. It is estimated about one third of people with DM has DR and one third of people with DR are on a vision-threatening stage². Turning this information into Brazilian scenario where there are about 12 million people with DM³, around 4 million people should have DR and 1,3 million would be at vision-threatening condition. Moreover, based on increasing rates of type 2 DM (DM2) in past decades^{4,5} it is expected an increment of DR cases. Since patients have no symptoms until severe retinal damage, rates of visual impairment could be higher than estimates, affecting life quality and imposing a challenge to health care systems to deal with it.

The screening of DR fulfils the criteria of a proper screening programme^{6,7}. It is considered a public health problem, it is asymptomatic in early stages and could be early detected and treated based on the remarkable advances in diagnostic technologies and treatment effectiveness⁸⁻¹⁰. In addition, the preventive eye care in population with DM have been described in literature as cost saving¹¹.

However, the access to healthcare facilities remains a problem. In Brazil, the current screening strategy covers only people who seek medical care. Just 36% of people with DM reported undertaking eye examination by an ophthalmologist according to the Brazilian National Health Research¹². This could be related to different reasons such as insufficient number of ophthalmologist appointments available in the public health services, low attendance rates due to long distances between the patients' residences and medical care locations, or people not being properly referred by healthcare professionals. Moreover, the waiting list for ophthalmologist appointments do not have risk prioritization. Other countries have been studying alternatives to address this access problem and teleophthalmology has emerged as a strategy to optimize eye care delivery. Teleophthalmology could early detect patients at higher risk of visual loss and provide timely referral to treatment by ophthalmologist^{13,14}. Also, it could be performed at primary care near from patients' home improving attendance rates¹⁵.

There is no information compiled about the budget impact of alternative DR screening strategies compared with the current program in Brazil. This study aims to estimate the incremental budget impact of systematic by teleophthalmology screening compared to the current opportunistic strategy based on ophthalmologist referral, from the perspective of the Brazilian public health system.

Methods

Budget impact study design

A budget impact deterministic model was developed based on scenarios to estimate the incremental cost of DR screening by teleophthalmology alternative compared to the strategy based on ophthalmologist consultations from the perspective of Brazilian public health system (SUS). A five-year time horizon was adopted and annual estimates were reported as recommended by the Brazilian budget impact analysis guideline¹⁶. Discount rates were not included in the model.

Model description and scenarios based on screening rates

The deterministic model includes four scenarios: 1) the current opportunistic screening based on ophthalmologist consultations with a 35.6% screening rate a year; 2) systematic screening by teleophthalmology considering a flat 80% screening rate for all five years; 3) teleophthalmology with annual progressive increase screening rates reaching 80% in five years (35.6% in the first two years of technology implementation, 50% in the third year, 65% in the fourth year and 80% in the fifth year) and; 4)

systematic screening based on ophthalmologist consultations with a flat 80% screening rate a year. The diffusion rates are discussed here as screening rates or coverage, which are more appropriated when the technology assessed is a tracking program due to its spread and implementation relying on the percentage of people who undertake the evaluation.

The outcome, that is, the incremental budget impact (IBI) could be mathematic expressed by: $IBI = (NNT \times CNT) - (NCT \times CCT)$, where, NNT represents the estimated number of people covered by new technology, CNT represents the cost of new technology, NCT represents the estimated number of people covered by current technology and, CCT represents the cost of current technology. Based on that, three incremental budget impact analysis were performed: 1) between scenarios 1 and 2; 2) between scenarios 1 and 3 and, 3) between scenarios 2 and 4.

Screening strategies

The opportunistic screening program includes referral all people with DM2 who seek medical appointment at primary health care to undertake DR screening by ophthalmologist. Subsequent eye examination should be conducted annually for people without DR and more frequently if there are abnormal findings.

The teleophthalmology-based systematic screening uses a retinal digital photography aiming to examine at least 80% of people with DM living in the area under the responsibility of Family Health teams. A trained professional takes retinal photos at primary care and sends to a remote ophthalmology for staging. People without DR are advised to undertake biennial screening at primary care. Patients are referral to a specialist if abnormalities are found or in cases of unreadable photos. People with mild and moderate non-proliferative DR should undertake yearly follow-up. People with severe non-proliferative DR, Proliferative DR or DME should undertake at least three evaluations per year.

It was assumed no difference between effectiveness of both screening strategies due to they have similar accuracy^{13,17}.

Target population of the model

Target population was estimated based on epidemiological data. According to PNS, 6.2% of people over 18 years old reported having diagnosis of DM, about 90% of those having DM2 and 70.1% are public health services users (**Table 1**). In order to calculate the total target population of each year, the epidemiological data described above were applied to the number of people over 18 years old estimated by the

Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). Then, the number of people above 18 years old with DM2 who are user of public health system was multiplied by the annual screening rate (35.6%; 80% and progressive increasing rates) in order to obtain the estimated number of screened population by year (**Tables 2, 3 and 4**).

The number of screened population were multiplied by prevalence of DR and DME, obtained from literature¹⁸, in order to obtain the number of people in each stage of the disease. Data about prevalence of DR and DME was obtained from a sample of 1,975 people with DM who participated in the Diabetes Blindness Prevention Campaign, which was based on eye examination by ophthalmologist, in Recife from 2004 to 2005¹⁸ and from a sample of 219 patients with DM2 who undertake a pilot digital photography-based screening at primary care unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre from 2013 to 2015¹⁹. Both studies do not report blindness prevalence. Currently, there is a shortage data about visual impairment and blindness in Brazil²⁰. Then, we decided to use 0.15% prevalence of blindness in people between 15 to 49 years, according to estimates for South America population from World Health Organization²¹, which is the reference used by the Brazilian Ophthalmology Council²⁰.

It is important to notice that IBGE reported population estimates from 2000 until 2060 based on fertility, mortality and migration rates of the census. The model was based on population estimates from 2017 until 2021. Taking into account that DR is not directly related with mortality and the treatment do not result in decrease in mortality rate, the relative risk of death in people with diabetes was not included in the model.

Unitary Costs used in the model

The unitary cost of each DR stage was based on the items lists composed by diagnosis procedures, treatment and follow-up appointments recommended by Brazilian Ophthalmology Council²², American Academy of Ophthalmology²³, Royal College of Ophthalmologists²⁴ and based on ophthalmologist DR expert experience at HCPA. The cost items were submit to two general ophthalmologists to represent the reality of Brazilian public health system as presented in **Table 5**. Values of direct costs were obtained from SUS reimbursement table available online²⁵. The unitary cost of each DR and DME stage was obtained based on average of costs in two consecutive years.

It was considered ten categories of costs based on DR and DME stages, in order to get detailed information about screening tests, diagnostic procedures, follow-up and treatments undertaken in clinical practice. The ten disease stages are described as follow: 1) diabetic retinopathy absent (NoDR), 2) mild non-proliferative DR (mi-

NPDR), 3) moderate non-proliferative DR (mo-NPDR), 4) severe non-proliferative DR(s-NPDR), 5) proliferative DR (PDR), 6) diabetic macular edema absent (NoDME); 7) not clinically significant macular edema or mild DME (n-CSME), 8) non-center-involving clinically significant macular edema or moderate DME (nci-CSME), 9) center-involving clinically significant macular edema or severe DME (ci-CSME) and 10) blindness.

We applied the prevalence of retinal detachment and vitreous hemorrhage¹⁸ to the cost of posterior vitrectomy because it is known that this surgery would be needed in some patients with s-NPDR, PDR, nci-CSME, ci-CSME and blindness due to complications of the disease itself or the treatment.

The unitary cost of teleophthalmology was estimated by the sum of professionals costs per exam performed (**Table 6**) and costs of the equipment required per exam (**Table 7**). The professionals involved in the screening process are: 1) nursing technician for taking the retinal photos, 2) administrative technician for organizing the process of contacting patients, scheduling, sending retinal photos to ophthalmologist, receiving digital retinal photography reports, registering data on the information system, entering results in the electronic medical record and delivering results for patients and, 3) ophthalmologist to evaluate the retinal images. The equipment prices were apportionment for five-year time horizon.

In order to estimate the cost per patient screened of strategy based on ophthalmic consultations and by teleophthalmology, it was divided the estimated costs with DR and DME in five years by the estimated number of people screened. All costs were converted to International Dollars (\$) based on Purchasing Power Parity²⁶, in which 1\$ = 1.79R\$.

Results

Descriptive analysis of the budget impact deterministic model

The estimated target population that would need to undertake the DR screening in five years ranged from 5,915,233 to 6,252,763 adults with DM2, representing 70.1% of people who use public health systems (**Tables 2, 3 and 4**).

The estimated screened population taking into account a 35.6% screening rate a year, would range from 2,105,823 to 2,225,983 among 2017 and 2021. About 539,000 people would be identified as having any level of DR in five years (**Table 2**).

The estimated screened population based on a flat 80% screening rate for all five years, would range from 4,732,186 to 5,002,210. It was estimated 1.2 million people would be identified as having any level of DR in the period (**Table 3**).

Considering a progressive increase in screening rates, the estimated screened population would range from 2,105,823 to 2,136,472 in the first two years; 3,043,865 in the third year; 3,960,672 in the fourth year and 5,002,210 in the fifth year (**Table 4**).

The estimated cost per person screened in the strategy based on ophthalmologist consultations was \$46.32 and in the teleophthalmology alternative was \$23.45.

Incremental budget impact analysis

The estimated incremental budget impact of systematic screening by teleophthalmology compared to current opportunistic strategy based on ophthalmologist referral was \$138,048,267.95, if screening rates of teleophthalmology were to rise steadily after implementation (**Table 8**). Taking into account teleophthalmology with a progressive increase in screening rates a year reaching 80% in the fifth year, it probably would save \$238,694,740.34 compared to the current strategy (**Table 9**) and, \$1,110,301,697.02 compared to systematic screening based on ophthalmologist consultations (**Table 10**).

Discussion

This study shows the estimated incremental budget impact of \$138 million of the systematic by teleophthalmology DR screening which could screen more than twice as many people compared to the current opportunistic strategy based on ophthalmologist consultations. Also, systematic by teleophthalmology screening would probably be cost saving alternative compared to the current strategy, given a progressive increase in screening rates a year and compared to systematic strategy based on ophthalmologist consultations. Several countries have opted to replace opportunistic screening based on ophthalmology consultations by systematic screening using teleophthalmology to optimize the access to early DR detection and ophthalmologic evaluation in cases of disease^{14,17,27,28} at low costs¹¹ or at high cost, but better results in terms of reduce blindness caused by diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes²⁹⁻³⁶.

The teleophthalmology could take care of the screening procedures at a lower costs, and it holds a potential to optimize the use of ophthalmology consultations already available at public health system. It is important to notice that teleophthalmology is not a replacement for a comprehensive eye examination by

ophthalmologist, but it could ensure a waiting list composed of people at higher risk of vision loss who would receive more benefits from the consult.

The Brazilian Ministry of Health made available about 20 million ophthalmologist consultations in 2008 and 34 million in 2016³⁷ for all of eye diseases. In a universal health system based on the current screening strategy, it would be necessary approximately 6 million of ophthalmologist consultations to take care of all adults with DM2 public health system users. Using teleophthalmology as strategy, it would be necessary 1.2 million ophthalmologist consultations which could be used to take care of people at high risk of visual loss.

Brazil have implemented Family Health Strategy since to delivery care for 120 million people (62% of the population) in 2014³⁸. Currently, there are 39,000 Family Health teams working at primary care³⁸. Expanding access to the health system, especially the primary care services and the organization of the emergency care process, were actions associated with the reduction of DM mortality in Brazil³. Decreasing mortality rate and an increasing prevalence of DM2^{3,5}, probably will rise morbidity conditions, as DR. Moreover, despite the diabetes control, about 60% of people with DM would have some degree of DR³⁹. Therefore, it is necessary to organize the eye care of diabetic population in a way to provide better quality of life for people who already have the disease at a cost affordable for the society. The community-based approach of the Family Health Strategy could make the systematic screening feasible alongside teleophthalmology which could help to organize the progressive access of people to eye examination by ophthalmologist.

Based on the pilot digital photography-based DR screening at primary care unit of HCPA, one Retinographer could performed about 8 thousand exams by year. Hence, if, theoretically, the goal was to screen all the 6 million adults with DM2, public health system users, it would be necessary approximately 800 equipment which could be placed at primary care units near for patients' residency. Our study do not address the implementation process of the technology, but it shows the need of future implementation study to fill the gap about how this screening technology would be incorporated in the public health system.

This study has some limitations, the model used to estimate the future costs is deterministic. That is, the analysis based on scenarios do not take into account transitions probabilities of DR or variation in parameters based on probabilistic distribution. However, the Brazilian guidelines advises to perform sensitivity analysis

by scenarios when they include the main parameters related to variation in costs. In our model, it was considered screening rates as the most responsible for rising costs. Because of it, it was chosen to compose the different scenarios. It was not performed a variation in the cost per exam of teleophthalmology. It could be another issue, because if the cost per exam of teleophthalmology rises, the incremental budget impact could be smaller. Despite the limitations, this study represents an initial effort to analyse the estimated incremental budget impact of alternatives strategies to screen diabetic retinopathy under perspective of the Brazilian public health system.

Conclusion

The estimated incremental budget impact of \$138 million of the systematic by teleophthalmology DR screening compared to the current opportunistic strategy based on ophthalmologist consultations need to be evaluated in light of it could screen more than twice as many DM people at a lower cost and it could prioritize ophthalmologist consultations to people with sight-threatening conditions.

Probably systematic by teleophthalmology screening would be a cost saving alternative given a scenario with a progressive increase in screening rates and compared to systematic screening based on ophthalmology consultations. The results of this study could be use as ancillary information in the decision-making process of the technology incorporation in the Brazilian public health system. However, implementation study is needed to fill the gap about how the systematic by teleophthalmology screening would be incorporated in the public health system.

Conflict of interest statement

All authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments

We thank the contribution by Prof. Dr. Daniel Lavinsky and by Dr. Felipe Mallmann as experts in diabetic retinopathy.

References

1. Leasher, J. L. *et al.* Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care* **39**, 1643–1649 (2016).
2. Lee, R., Wong, T. Y. & Sabanayagam, C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis.* **2**, (2015).

3. Duncan, B. B. *et al.* The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol. Metab. Syndr.* **9**, 18 (2017).
4. Roglic, G. & Unwin, N. Mortality attributable to diabetes: Estimates for the year 2010. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **87**, 15–19 (2010).
5. Telo, G. H. *et al.* Prevalence of diabetes in Brazil over time: a systematic review with meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* **8**, (2016).
6. Wilson, J. M. . & Jungner, G. *The principles and practice of screening for disease.* (World Health Organization, 1966).
7. Rose, G. Sick individuals and sick populations. *Int. J. Epidemiol.* **30**, 32–38 (1985).
8. Evans, J. R., Michelessi, M. & Virgili, G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. The Cochrane Collaboration) (John Wiley & Sons, Ltd, 2014).
9. DRCR.net. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt vs Deferred Laser Treatment: 3-year Randomized Trial Results. *Ophthalmology* **119**, 2312–2318 (2012).
10. Stewart, M. W. Treatment of diabetic retinopathy: Recent advances and unresolved challenges. *World J. Diabetes* **7**, 333–341 (2016).
11. Javitt, J. C. *et al.* Preventive Eye Care in People With Diabetes Is Cost-Saving to the Federal Government: Implications for health-care reform. *Diabetes Care* **17**, 909–917 (1994).
12. *Pesquisa nacional de saúde, 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da Federação.* (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2014).
13. Bragge, P., Gruen, R. L., Chau, M., Forbes, A. & Taylor, H. R. Screening for Presence or Absence of Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis. *Arch. Ophthalmol.* **129**, 435–444 (2011).
14. Sreelatha, O. K. & Ramesh, S. V. Teleophthalmology: improving patient outcomes? *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **10**, 285–295 (2016).
15. Silva, P. S., Cavallerano, J. D., Aiello, L. M. & Aiello, L. P. Telemedicine and Diabetic Retinopathy: Moving Beyond Retinal Screening. *Arch. Ophthalmol.* **129**, 236–242 (2011).
16. Ferreira-Da-Silva, A. L. *et al.* Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil. *Cad. Saúde Pública* **28**, 1223–1238 (2012).
17. Shi, L. *et al.* Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.* [bjophthalmol-2014-305631](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305631) (2015). doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305631
18. Escarião, P. H. G. *et al.* Epidemiology and regional differences of diabetic retinopathy in Pernambuco, Brazil. *Arq. Bras. Oftalmol.* **71**, 172–175 (2008).
19. Rosses, A. P. O. *et al.* Diagnostic performance of retinal digital photography for diabetic retinopathy screening in primary care. *Fam. Pract.* (2017). doi:10.1093/fampra/cmz020

20. Ávila, M., Alves, M. R. & Nishi, M. *As Condições de Saúde Ocular no Brasil - Conselho Brasileiro de Oftalmologia*. (2015).
21. Resnikoff, S. *et al.* Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull. World Health Organ.* **82**, 844–851 (2004).
22. CBO. Manual de Ajuste de Condutas 2012 / Conselho Brasileiro de Oftalmologia. (2012).
23. AAO. Diabetic Retinopathy PPP - Updated. *American Academy of Ophthalmology* (2016). Available at: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2016>. (Accessed: 25th February 2017)
24. The Royal College of Ophthalmologists. Diabetic Retinopathy Guidelines. (2012).
25. SIGTAP-SUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. (2017). Available at: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
26. OECD (2016), Purchasing power parities (PPP) (indicator). doi: 10.1787/1290ee5a-en (Accessed on 31 October 2016).
27. Porta, M. *et al.* Systematic screening of Retinopathy in Diabetes (REaD project): an Italian implementation campaign. *Eur. J. Ophthalmol.* **27**, 179–184 (2016).
28. Lian, J. X. *et al.* Systematic screening for diabetic retinopathy (DR) in Hong Kong: prevalence of DR and visual impairment among diabetic population. *Br. J. Ophthalmol.* **100**, 151–155 (2016).
29. K Facey *et al.* *Organisation of services for diabetic retinopathy screening. Health technology Board of Scotland. Report 1.* (Health Technology Board for Scotland, 2002).
30. Aoki, N. *et al.* Cost-effectiveness analysis of telemedicine to evaluate diabetic retinopathy in a prison population. *Diabetes Care* **27**, 1095–1101 (2004).
31. Tung, T.-H. *et al.* Economic Evaluation of Screening for Diabetic Retinopathy among Chinese Type 2 Diabetics: A Community-based Study in Kinmen, Taiwan. *J. Epidemiol.* **18**, 225–233 (2008).
32. Rachapelle, S. *et al.* The Cost–Utility of Telemedicine to Screen for Diabetic Retinopathy in India. *Ophthalmology* **120**, 566–573 (2013).
33. Kim, S.-W. & Kang, G.-W. Cost-Utility Analysis of Screening Strategies for Diabetic Retinopathy in Korea. *J. Korean Med. Sci.* **30**, 1723 (2015).
34. Kawasaki, R., Akune, Y., Hiratsuka, Y., Fukuhara, S. & Yamada, M. Cost-utility Analysis of Screening for Diabetic Retinopathy in Japan: A Probabilistic Markov Modeling Study. *Ophthalmic Epidemiol.* **22**, 4–12 (2015).
35. Scanlon, P. H. *et al.* Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol. Assess.* **19**, 1–116 (2015).
36. Scotland, G. *et al.* Modelling the cost-effectiveness of adopting risk-stratified approaches to extended screening intervals in the national diabetic retinopathy screening programme in Scotland. *Diabet. Med.* **33**, 886–895 (2016).
37. DATASUS. Available at: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>. (Accessed: 26th April 2017)

38. Macinko, J. & Harris, M. J. Brazil's Family Health Strategy — Delivering Community-Based Primary Care in a Universal Health System. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2177–2181 (2015).
39. Harris, M. I., Klein, R., Welborn, T. A. & Knudman, M. W. Onset of NIDDM occurs at Least 4–7 yr Before Clinical Diagnosis. *Diabetes Care* **15**, 815–819 (1992).
40. IBGE. Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 2000-2060. (2013). Available at: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm. (Accessed: 16th March 2017)

Table 1. Epidemiological data used in the model

Data	Value	Reference
Annual estimates of Brazilian population \geq 18 years		
2017	151,223,622	40
2018	153,424,622	
2019	155,633,541	
2020	155,777,008	
2021	159,852,605	
Prevalence DM \geq 18 years	6.20%	12
Percentage of DM2	90%	
Percentage of public health system user	70.1%	
Percentage of eye examination	35.6%	
Prevalence of DR and DME		
NoDR	75.80%	18
mi-NPDR	4.50%	
mo-NPDR	15.3%	
s-NPDR	1.80%	
PDR	2.45%	
Blindness	0.15%	20,21
NoDME	95.85%	
n-DME	1.80%	19
nci-DME	1.10%	18
ci-DME	1.10%	
Blindness	0.15%	20
Prevalence of retinal detachment and vitreous hemorrhage		
	2.0%	18

DM = diabetes mellitus. **DM2** = type 2 diabetes mellitus. **NoDR** = No Diabetic Retinopathy; **mi-NPDR**= mild non-proliferative diabetic retinopathy. **mo-NPDR** = moderate non-proliferative diabetic retinopathy. **s-NPDR** = severe non-proliferative diabetic retinopathy. **PDR** = proliferative diabetic retinopathy. **NoDME** = diabetic macular edema absent. **n-CSME** = not clinically significant macular edema or mild diabetic macular edema. **nci-CSME** = non-center-involving clinically significant macular edema or moderate diabetic macular edema. **ci-CSME** = center-involving clinically significant macular edema or severe diabetic macular edema.

Table 2. Estimated population in a scenario with 35.6% screening rate a year

Year	Target population	Screening rate	Screened population		
			Total	NoDR	Any DR
2017	5,915,233	35.6%	2,105,823	1,596,214	509,609
2018	6,001,327	35.6%	2,136,472	1,619,446	517,026
2019	6,087,730	35.6%	2,167,232	1,642,762	524,470
2020	6,093,342	35.6%	2,169,230	1,644,276	524,954
2021	6,252,763	35.6%	2,225,983	1,687,295	538,688

NoDR = diabetic retinopathy absent. Any DR = any level of diabetic retinopathy

Table 3. Estimated population in a scenario with 80% screening rate a year

Year	Target population	Screening rate	Screened population		
			Total	NoDR	Any DR
2017	5,915,233	80.0%	4,732,186	3,586,997	1,145,189
2018	6,001,327	80.0%	4,801,061	3,639,205	1,161,857
2019	6,087,730	80.0%	4,870,184	3,691,600	1,178,585
2020	6,093,342	80.0%	4,874,674	3,695,003	1,179,671
2021	6,252,763	80.0%	5,002,210	3,791,675	1,210,535

NoDR = diabetic retinopathy absent. Any DR = any level of diabetic retinopathy

Table 4. Estimated population in a scenario with progressive increase in screening rates

Year	Target population	Screening rate	Screened population		
			Total	NoDR	Any DR
2017	5,915,233	35.6%	2,105,823	1,596,214	509,609
2018	6,001,327	35.6%	2,136,472	1,619,446	517,026
2019	6,087,730	50.0%	3,043,865	2,307,250	736,615
2020	6,093,342	65.0%	3,960,672	3,002,190	958,483
2021	6,252,763	80.0%	5,002,210	3,791,675	1,210,535

NoDR = diabetic retinopathy absent. Any DR = any level of diabetic retinopathy

Table 5. Cost items list of each DR and DME stage per year in both screening strategies

Cost item list – NoDR and NoDME		Year 1	Follow-up
Based on ophthalmologist consultations	Ophthalmologist appointment	\$5.58	\$5.58
	Tonometry	\$1.88	\$1.88
	Gonioscopy	\$3.76	\$3.76
	Biomicroscopy	\$6.88	\$6.88
	Retinal mapping	\$13.52	\$13.52
	Total	\$31.62	\$31.62
Teleophthalmology	Digital retinal photography	\$8.55	0
Cost item list – mi-NPDR		Year 1	Follow-up
Based on ophthalmologist consultations	Ophthalmologist appointment	\$5.58	\$5.58
	Tonometry	\$1.88	\$1.88
	Gonioscopy	\$3.76	\$3.76
	Biomicroscopy	\$6.88	\$6.88
	Retinal mapping	\$13.52	\$13.52
	Total	\$31.62	\$31.62
Teleophthalmology	Digital retinal photography	\$8.55	0
	Ophthalmologist appointment	\$5.58	\$5.58
	Tonometry	\$1.88	\$1.88
	Gonioscopy	\$3.76	\$3.76
	Biomicroscopy	\$6.88	\$6.88
	Retinal mapping	\$13.52	\$13.52
	Total	\$40.17	\$31.62
Cost item list – mo-NPDR		Year 1	Follow-up
Based on ophthalmologist consultations	Ophthalmologist appointment	\$5.58	\$5.58
	Tonometry	\$1.88	\$1.88
	Gonioscopy	\$3.76	\$3.76
	Biomicroscopy	\$6.88	\$6.88
	Retinal mapping	\$13.52	\$13.52
	Color fundus photography	\$13.77	13.77
	Total	\$45.39	\$45.39
Teleophthalmology	Digital retinal photography	\$8.55	0
	Ophthalmologist appointment	\$5.58	\$5.58
	Tonometry	\$1.88	\$1.88
	Gonioscopy	\$3.76	\$3.76
	Biomicroscopy	\$6.88	\$6.88
	Retinal mapping	\$13.52	\$13.52
	Color fundus photography	\$13.77	\$13.77
	Total	\$53.94	\$45.39

NoDR = No Diabetic Retinopathy; mi-NPDR= mild non- proliferative diabetic retinopathy. mo-NPDR = moderate non-proliferative diabetic retinopathy. s-NPDR = severe non-proliferative diabetic retinopathy. PDR = proliferative diabetic retinopathy. NoDME = diabetic macular edema absent. n-CSME = not clinically significant macular edema or mild diabetic macular edema. nci-CSME = non-center-involving clinically significant macular edema or moderate diabetic macular edema. ci-CSME = center-involving clinically significant macular edema or severe diabetic macular edema.

cont.

Table 5. Cost items list of each DR and DME stage per year in both screening strategies

Cost item list – s-NPDR		Year 1	Follow-up
Based on ophthalmologist consultations	Ophthalmologist appointment	\$22.32	\$16.74
	Tonometry	\$7.52	\$5.64
	Gonioscopy	\$15.04	\$11.28
	Biomicroscopy	\$27.52	\$20.64
	Retinal mapping	\$54.08	\$40.56
	Fluorescein Angiography	\$71.40	0
	Panretinal photocoagulation	\$401.60	0
	Vitrectomy	\$18.07	0
	Total	\$617.55	\$94.86
Teleophthalmology	Digital retinal photography	\$8.55	0
	Ophthalmologist appointment	\$22.32	\$16.74
	Tonometry	\$7.52	\$5.64
	Gonioscopy	\$15.04	\$11.28
	Biomicroscopy	\$27.52	\$20.64
	Retinal mapping	\$54.08	\$40.56
	Fluorescein Angiography	\$71.40	0
	Panretinal photocoagulation	\$401.60	0
	Vitrectomy	\$18.07	0
Total	\$626.09	\$94.86	
Cost item list – PDR		Year 1	Follow-up
Based on ophthalmologist consultations	Ophthalmologist appointment	\$22.32	\$16.74
	Tonometry	\$7.52	\$5.64
	Gonioscopy	\$15.04	\$11.28
	Biomicroscopy	\$27.52	\$20.65
	Retinal mapping	\$54.08	\$40.56
	Fluorescein Angiography	\$71.40	0
	Panretinal photocoagulation	\$401.60	0
	Vitrectomy	\$18.07	0
	Total	\$617.55	\$94.86
Teleophthalmology	Digital retinal photography	\$8.55	0
	Ophthalmologist appointment	\$22.32	\$16.73
	Tonometry	\$7.52	\$5.64
	Gonioscopy	\$15.04	\$11.28
	Biomicroscopy	\$27.08	\$20.64
	Retinal mapping	\$54.08	\$40.56
	Fluorescein Angiography	\$71.40	0
	Panretinal photocoagulation	\$401.60	0
	Vitrectomy	\$18.07	0
Total	\$626.09	\$94.86	

NoDR = No Diabetic Retinopathy; **mi-NPDR**= mild non- proliferative diabetic retinopathy. **mo-NPDR** = moderate non-proliferative diabetic retinopathy. **s-NPDR** = severe non-proliferative diabetic retinopathy. **PDR** = proliferative diabetic retinopathy. **NoDME** = diabetic macular edema absent. **n-CSME** = not clinically significant macular edema or mild diabetic macular edema. **nci-CSME** = non-center-involving clinically significant macular edema or moderate diabetic macular edema. **ci-CSME** = center-involving clinically significant macular edema or severe diabetic macular edema.

cont.

Table 5. Cost items list of each DR and DME stage per year in both screening strategies

Cost item list – n-CSME		Year 1	Follow-up
Based on ophthalmologist consultations	Ophthalmologist appointment	\$16.74	\$16.74
	Tonometry	\$5.64	\$5.64
	Gonioscopy	\$11.28	\$11.28
	Biomicroscopy	\$20.64	\$20.64
	Retinal mapping	\$40.56	\$40.56
	Fluorescein Angiography	\$35.70	\$35.70
	Total	\$130.56	\$130.56
Teleophthalmology	Digital retinal photography	\$8.55	0
	Ophthalmologist appointment	\$16.74	\$16.74
	Tonometry	\$5.64	\$5.64
	Gonioscopy	\$11.28	\$11.28
	Biomicroscopy	\$20.64	\$20.64
	Retinal mapping	\$40.56	\$40.56
	Fluorescein Angiography	\$35.70	\$35.70
	Total	\$139.11	\$130.56
Cost item list – nci-CSME		Year 1	Follow-up
Based on ophthalmologist consultations	Ophthalmologist appointment	\$16.74	\$16.74
	Tonometry	\$5.64	\$5.64
	Gonioscopy	\$11.28	\$11.28
	Biomicroscopy	\$20.64	\$20.65
	Retinal mapping	\$40.56	\$40.56
	Fluorescein Angiography	\$107.10	\$35.70
	Focal laser photocoagulation	\$62.75	0
	Vitrectomy	\$18.07	0
	Total	\$282.78	\$130.56
Teleophthalmology	Digital retinal photography	\$8.55	0
	Ophthalmologist appointment	\$16.74	\$16.74
	Tonometry	\$5.64	\$5.64
	Gonioscopy	\$11.28	\$11.28
	Biomicroscopy	\$20.64	\$20.64
	Retinal mapping	\$40.56	\$40.56
	Fluorescein Angiography	\$107.10	\$35.70
	Focal laser photocoagulation	\$62.75	0
	Vitrectomy	\$18.07	\$0
	Total	\$291.32	\$130.56

NoDR = No Diabetic Retinopathy; **mi-NPDR** = mild non-proliferative diabetic retinopathy. **mo-NPDR** = moderate non-proliferative diabetic retinopathy. **s-NPDR** = severe non-proliferative diabetic retinopathy. **PDR** = proliferative diabetic retinopathy. **NoDME** = diabetic macular edema absent. **n-CSME** = not clinically significant macular edema or mild diabetic macular edema. **nci-CSME** = non-center-involving clinically significant macular edema or moderate diabetic macular edema. **ci-CSME** = center-involving clinically significant macular edema or severe diabetic macular edema.

cont.

Table 5. Cost items list of each DR and DME stage per year in both screening strategies

Cost item list – ci-CSME		Year 1	Follow-up
Based on ophthalmologist consultations	Ophthalmologist appointment	\$55.78	\$16.74
	Tonometry	\$18.80	\$5.64
	Gonioscopy	\$37.60	\$11.28
	Biomicroscopy	\$68.80	\$20.64
	Retinal mapping	\$135.20	\$40.56
	Optical coherence tomography (monocular)	\$949.77	0
	Anti-VEGF therapy	\$458.90	0
	Vitrectomy	\$18.07	0
Total	\$1,742.94	\$94.86	
Teleophthalmology	Digital retinal photography	\$8.55	0
	Ophthalmologist appointment	\$55.80	\$16.74
	Tonometry	\$18.80	\$5.64
	Gonioscopy	\$37.60	\$11.28
	Biomicroscopy	\$68.80	\$20.64
	Retinal mapping	\$135.20	\$40.56
	Optical coherence tomography (monocular)	\$949.77	0
	Anti-VEGF therapy	\$458.90	0
Vitrectomy	\$18.07	0	
Total	\$1,751.48	\$94.86	
Cost item list - blindness			
Based on ophthalmologist consultations	Ophthalmologist appointment	\$5.58	\$5.58
	Tonometry	\$1.88	\$1.88
	Gonioscopy	\$3.76	\$3.76
	Biomicroscopy	\$6.88	\$6.88
	Fundoscopy	\$1.88	\$1.88
	Focal laser photocoagulation	\$25.10	0
	Vitrectomy	\$18.07	0
	Total	\$63.15	\$19.98
Teleophthalmology	Digital retinal photography	\$8.55	0
	Ophthalmologist appointment	\$5.58	\$5.58
	Tonometry	\$1.88	\$1.88
	Gonioscopy	\$3.76	\$3.76
	Biomicroscopy	\$6.88	\$6.88
	Fundoscopy	\$1.88	\$1.88
	Focal laser photocoagulation	\$25.10	0
	Vitrectomy	\$18.07	0
Total	\$71.69	\$19.98	

NoDR = No Diabetic Retinopathy; **mi-NPDR**= mild non- proliferative diabetic retinopathy. **mo-NPDR** = moderate non-proliferative diabetic retinopathy. **s-NPDR** = severe non-proliferative diabetic retinopathy. **PDR** = proliferative diabetic retinopathy. **NoDME** = diabetic macular edema absent. **n-CSME** = not clinically significant macular edema or mild diabetic macular edema. **nci-CSME** = non-center-involving clinically significant macular edema or moderate diabetic macular edema. **ci-CSME** = center-involving clinically significant macular edema or severe diabetic macular edema.

Table 6. Professional cost per exam by teleophthalmology

	Month salary*	Salary/ week	Hour/ week	Exam number/ hour	Exam number/ week	Cost/ Exam
Nursing technician	1,312.88	328.22	40	4	160	2.05
Administrative technician	1,054.84	263.71	40	10	400	0.66
Ophthalmologist	6,833.12	1,708.28	40	10	400	4.27
Total cost per exam						6.98

*Average of month salary was based on data from National Employment System in 2016.

Table 7. Apportionment of equipment cost per exam by teleophthalmology in five-year time horizon

	Amount	Unitary cost	Total cost	Cost/ year	Cost/ week	Exam number/ week	Cost/ Exam
Retinographer	1	52,428.60	52,428.60	10,485.72	201.65	160	1.26
Computer	1	1,003.95	1,003.95	200.79	3.86	160	0.02
Printer	1	582.85	582.85	116.57	2.24	160	0.01
Sheets	166400	0.02	3,862.74	772.55	14.86	160	0.09
Envelopes	41600	0.16	6,728.71	1,345.74	25.88	160	0.16
Pen	100	0.39	39.04	7.81	0.15	160	0.001
Tag	41600	0.01	384.60	76.92	1.48	160	0.01
Proximetacaine hydrochloride eye drops (5mL)	12	0.80	10.02	2.00	0.04	160	0.0001
Tropicamide eye drops (5mL)	42	1.41	58.70	11.74	0.22	160	0.01
Phenylephrine eye drops (5mL)	42	1.00	41.53	8.30	0.16	160	0.001
Total cost per DRP							1.56

1 year = 52 weeks. 1 exam report = 4 sheets with images of two fields of the each eye + 1 envelope + 1 tag. It was estimated that 1 at each 8 patients required dilation. The dilation process dispenses 2 drops of proximetacaine (0.06 mL), 4 drops (0.2 mL) of tropicamide and 4 (0.2 mL) drops of phenylephrine. Proximetacaine = 1mL = 30 drops. 1 bottle = 5 mL. Tropicamide = 1mL = 34 drops. 1 bottle = 5mL. Phenylephrine = 1mL = 34 drops. 1 bottle = 10 mL¹⁹.

Table 8. Results of incremental budget impact analysis comparing systematic by teleophthalmology diabetic retinopathy screening and opportunistic based on ophthalmologist consultations strategy

	35.6% screening rate/year	80% screening rate/year	Incremental budget impact
DR			
	Screening based on ophthalmologist consultations	Screening by teleophthalmology	Teleophthalmology - Ophthalmologist consultations
2017	100,103,520.85	131,754,494.84	31,650,973.99
2018	101,560,488.00	133,672,129.39	32,111,641.40
2019	103,022,697.18	135,596,663.43	32,573,966.24
2020	103,117,666.16	135,721,659.92	32,603,993.76
2021	105,815,535.73	139,272,548.44	33,457,012.71
Total in five-years time horizon	513,619,907.93	676,017,496.02	162,397,588.10
DME			
2017	94,975,640.17	90,230,005.04	-4,745,635.13
2018	96,357,973.04	91,543,267.07	-4,814,705.97
2019	97,745,279.43	92,861,254.10	-4,884,025.32
2020	97,835,383.54	92,946,856.00	-4,888,527.54
2021	100,395,052.65	95,378,626.46	-5,016,426.19
Total in five-years time horizon	487,309,328.83	462,960,008.68	-24,349.15
DR + DME			
2017	195,079,161.02	221,984,499.88	26,905,338.86
2018	197,918,461.04	225,215,396.47	27,296,935.43
2019	200,767,976.61	228,457,917.53	27,689,940.92
2020	200,953,049.69	228,668,515.91	27,715,466.22
2021	206,210,588.38	234,651,174.90	28,440,586.52
Total in five-years time horizon	1,000,929,236.75	1,138,977,504.70	138,048,267.95

Table 9. Results of incremental budget impact analysis comparing teleophthalmology with progressive increase in screening rates a year and opportunistic based on ophthalmologist consultations screening strategy

	35.6% screening rate/year	Progressive screening rate/year	Incremental budget impact
DR	Screening based on ophthalmologist consultations	Screening by teleophthalmology	Teleophthalmology - Ophthalmologist consultations
2017	100,103,520.85	58,630,750.20	-41,472,770.65
2018	101,560,488.00	59,484,097.58	-42,076,390.42
2019	103,022,697.18	84,747,914.64	-18,274,782.54
2020	103,117,666.16	110,273,848.68	7,156,182.53
2021	105,815,535.73	139,272,548.44	33,457,012.71
Total in five-years time horizon	513,619,907.93	452,409,159.55	-61,210,748.37
DME			
2017	94,975,640.17	40,152,352.24	-54,823,287.93
2018	96,357,973.04	40,736,753.85	-55,621,219.20
2019	97,745,279.43	58,038,283.82	-39,706,995.61
2020	97,835,383.54	75,519,320.50	-22,316,063.04
2021	100,395,052.65	95,378,626.46	-5,016,426.19
Total in five-years time horizon	487,309,328.83	309,825,336.87	-177,483,991.96
DR + DME			
2017	195,079,161.02	98,783,102.45	-96,296,058.57
2018	197,918,461.04	100,220,851.43	-97,697,609.61
2019	200,767,976.61	142,786,198.46	-57,981,778.15
2020	200,953,049.69	185,793,169.18	-15,159,880.51
2021	206,210,588.38	234,651,174.90	28,440,586.52
Total in five-years time horizon	1,000,929,236.75	762,234,496.42	-238,694,740.34

Table 10. Results of incremental budget analysis comparing systematic diabetic retinopathy screening by teleophthalmology and systematic screening based on ophthalmology consultations

	80% screening rate/year scenario	80% screening rate/year scenario	Incremental budget impact
DR	Screening based on ophthalmologist consultations	Screening by teleophthalmology	Teleophthalmology - Ophthalmologist consultations
2017	224,951,732.25	131,754,494.84	-93,197,237.41
2018	228,225,815.73	133,672,129.39	-94,553,686.33
2019	231,511,679.07	135,596,663.43	-95,915,015.64
2020	231,725,092.49	135,721,659.92	-96,003,432.57
2021	237,787,720.75	139,272,548.44	-98,515,172.31
Total in five-years time horizon	1,154,202,040.28	676,017,496.02	-478,184,544.26
DME			
2017	213,428,404.87	90,230,005.04	-123,198,399.83
2018	216,534,770.88	91,543,267.07	-124,991,503.81
2019	219,652,313.32	92,861,254.10	-126,791,059.21
2020	219,854,794.47	92,946,856.00	-126,907,938.47
2021	225,606,859.89	95,378,626.46	-130,228,233.42
Total in five-years time horizon	1,095,077,143.43	462,960,008.68	-632,117,134.76
DR + DME			
2017	438,380,137.12	221,984,499.88	-216,395,637.24
2018	444,760,586.61	225,215,396.47	-219,545,190.14
2019	451,163,992.39	228,457,917.53	-222,706,074.85
2020	451,579,886.95	228,668,515.91	-222,911,371.04
2021	463,394,580.64	234,651,174.90	-228,743,405.73
Total in five-years time horizon	2,249,279,183.72	1,138,977,504.70	-1,110,301,679.02

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese buscou realizar uma avaliação econômica sobre as estratégias de rastreamento da retinopatia diabética no Sistema Único de Saúde com o objetivo de fornecer evidências aos gestores públicos para tomada de decisão em relação à organização do cuidado oferecido a essa população.

O primeiro estudo mostrou que valores de utilidade, elicitados pelo instrumento EQ-5D-3L, podem ser menores em pessoas com retinopatia diabética em risco de perda visual do que em pessoas sem retinopatia numa amostra de conveniência composta por pessoas com diabetes tipo 2 afiliadas a um serviço de atenção primária no sul do Brasil. Dado que os valores de utilidade compõem a medida desfecho das análises de custo-utilidade, é fundamental que essa métrica seja válida. Os valores de utilidade descritos no primeiro artigo são válidos para a população atendida naquele serviço e podem ser maiores do que os encontrados na população com diabetes atendida em outros serviços de atenção primária no Brasil. Assim, os valores podem ser utilizados em análises de custo-utilidade, mas tendo em vista que podem subestimar o impacto das intervenções avaliadas. Nesse sentido, o estudo aponta para a necessidade de se obter os valores de utilidade associados à retinopatia diabética em amostra que seja representativa da realidade da população brasileira.

Os valores de utilidade obtidos, no primeiro estudo, foram utilizados para o cálculo dos anos de vida ajustados por qualidade, medida que compõe o desfecho da análise de custo-utilidade sobre as estratégias de rastreamento da retinopatia diabética, tema do segundo artigo da presente tese. O principal resultado da análise foi a conclusão de que o rastreamento sistemático por teleoftalmologia,

provavelmente, é custo-efetivo em comparação ao rastreamento oportunístico baseado na consulta com oftalmologista considerando o limiar de disposição a pagar recomendado pela OMS. Também foi observado que a razão de custo-efetividade incremental foi maior no cenário em que o rastreamento por teleoftalmologia somente otimizaria o acesso à fotocoagulação a laser para os casos de risco de perda visual, comparado ao cenário em que o rastreamento possibilitaria o acesso ao tratamento para diabetes aliado à fotocoagulação. Assumindo que o acesso a qualquer rastreamento possa melhorar o nível de controle do diabetes e, assim, diminuir o desenvolvimento da retinopatia em pessoas com diabetes, o rastreamento sistemático por teleoftalmologia seria uma opção muito custo-efetiva comparada à estratégia atual por apresentar uma razão de custo-efetividade incremental abaixo do PIB *per capita* brasileiro e por, provavelmente, rastrear um maior número de pessoas a um menor custo. Dessa forma, o estudo trouxe à tona a discussão sobre a relação de custo-efetividade das intervenções preventivas ao nível populacional e em pessoas em alto risco de adoecimento. Os resultados estão alinhados com o conhecimento de que ações ao nível populacional, mesmo que em uma população de pessoas com diabetes sem complicações, podem reduzir o desenvolvimento dessas complicações, otimizar o uso de recursos e a melhorar qualidade de vida das pessoas, quando comparado a intervenções em indivíduos que já estão doentes, neste caso com retinopatia diabética avançada.

O terceiro artigo mostrou o custo adicional estimado do rastreamento sistemático por teleoftalmologia em relação à atual estratégia. Os resultados precisam ser avaliados à luz de que a estratégia alternativa poderia dobrar o número de pessoas rastreadas a um custo menor por pessoa rastreada e de que priorizaria o uso das

consultas oftalmológicas para pessoas em risco de perda visual. Provavelmente, a teleoftalmologia seria uma alternativa que reduziria os custos de rastreamento, dado um cenário com um aumento progressivo nas taxas de rastreio. Da mesma forma, provavelmente, o rastreamento sistemático por teleoftalmologia custaria menos quando comparada ao rastreio sistemático baseado na consulta com oftalmologista. Os resultados do terceiro artigo também apontam para a necessidade de um estudo de implementação do rastreamento sistemático por teleoftalmologia no SUS. Tendo em vista que o processo de tomada de decisão pela incorporação de uma tecnologia no SUS é complexo e depende de muitos fatores, espera-se que os resultados da presente tese possam ser utilizados como informações auxiliares nesse processo.

É importante ressaltar que ao adotar a perspectiva do Sistema Único de Saúde nesta avaliação econômica, o que implica na não inclusão dos gastos indiretos com retinopatia diabética nas análises realizadas, fica implícita a adoção da perspectiva da sociedade, dado que o sistema público de saúde brasileiro é resultado das escolhas da população em relação ao seu financiamento e prestação do cuidado em saúde no país.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aakvik, Arild, e Tor Helge Holmås. 2006. “Access to primary health care and health outcomes: The relationships between GP characteristics and mortality rates”. *Journal of Health Economics* 25 (6): 1139–53. doi:10.1016/j.jhealeco.2006.04.001.
- AAO. 2016. “Diabetic Retinopathy PPP - Updated”. *American Academy of Ophthalmology*. fevereiro 24. <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2016>.
- Andonegui, J, L Berástegui, L Serrano, A Eguzkiza, I Gaminde, e D Aliseda. 2008. “Agreement among ophthalmologists and primary care physicians in the evaluation of retinographies of diabetic patients”. *Arch Soc Esp Oftalmol* 83: 527–532.
- Antonetti, David A., Ronald Klein, e Thomas W. Gardner. 2012. “Diabetic Retinopathy”. *New England Journal of Medicine* 366 (13): 1227–39. doi:10.1056/NEJMra1005073.
- Antonini Ribeiro, Rodrigo, Jeruza Lavanholi Neyeloff, Alexander Itria, Vania Cristina Canuto Santos, Cid Manso de Mello Vianna, Everton Nunes da Silva, Flávia Tavares Silva Elias, et al. 2016. “Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil”. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* 8 (3): 174–84. doi:10.21115/JBES.v8.n3.p174-184.
- Aoki, Noriaki, Kim Dunn, Tsuguya Fukui, J. Robert Beck, William J. Schull, e Helen K. Li. 2004. “Cost-effectiveness analysis of telemedicine to evaluate diabetic retinopathy in a prison population”. *Diabetes care* 27 (5): 1095–1101.
- Baron, Jonathan, David A. Asch, Angela Fagerlin, Christopher Jepson, George Loewenstein, Jason Riis, Margaret G. Stineman, e Peter A. Ubel. 2003. “Effect of Assessment Method on the Discrepancy between Judgments of Health Disorders People Have and Do Not Have: A Web Study”. *Medical Decision Making* 23 (5): 422–34. doi:10.1177/0272989X03257277.
- Barton, Pelham, Stirling Bryan, e Suzanne Robinson. 2004. “Modelling in the Economic Evaluation of Health Care: Selecting the Appropriate Approach”. *Journal of Health Services Research & Policy* 9 (2): 110–18. doi:10.1258/135581904322987535.

- Bergman, Michael, Martin Buyschaert, Peter EH Schwarz, Ann Albright, KM Venkat Narayan, e Derek Yach. 2012. “Diabetes prevention: global health policy and perspectives from the ground”. *Diabetes management (London, England)* 2 (4): 309–21.
- Bertoldi, Andréa D., Panos Kanavos, Giovanni V. A. França, André Carraro, Cesar Augusto Ovieda Tejada, Pedro C. Hallal, Alessandra Ferrario, e Maria Inês Schmidt. 2013. “Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review”. *Globalization and Health* 9: 62. doi:10.1186/1744-8603-9-62.
- Birch, Stephen, e Cam Donaldson. 2003. “Valuing the benefits and costs of health care programmes: where’s the ‘extra’ in extra-welfarism?” *Social science & medicine* 56 (5): 1121–1133.
- Blas, E., A. Sivasankara Kurup, e World Health Organization. 2010. “Equity, Social Determinants and Public Health Programmes”. <http://www.who.int/iris/handle/10665/44289>.
- Bokhari, Farasat A. S., Yunwei Gai, e Pablo Gottret. 2007. “Government Health Expenditures and Health Outcomes”. *Health Economics* 16 (3): 257–73. doi:10.1002/hec.1157.
- Bragge, Peter, Russell L. Gruen, Marisa Chau, Andrew Forbes, e Hugh R. Taylor. 2011. “Screening for Presence or Absence of Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis”. *Archives of Ophthalmology* 129 (4): 435–44. doi:10.1001/archophthalmol.2010.319.
- Brouwer, Werner B. F., Anthony J. Culyer, N. Job A. van Exel, e Frans F. H. Rutten. 2008. “Welfarism vs. extra-welfarism”. *Journal of Health Economics* 27 (2): 325–38. doi:10.1016/j.jhealeco.2007.07.003.
- Brown, Melissa M., Gary C. Brown, Sanjay Sharma, e Brandon Busbee. 2003. “Quality of Life Associated with Visual Loss”. *Ophthalmology* 110 (6): 1076–81. doi:10.1016/S0161-6420(03)00254-9.
- Buchanan, James, e Sarah Wordsworth. 2015. “Welfarism Versus Extra-Welfarism: Can the Choice of Economic Evaluation Approach Impact on the Adoption Decisions Recommended by Economic Evaluation Studies?” *Pharmacoeconomics* 33 (6): 571–79. doi:10.1007/s40273-015-0261-3.

- Buxton, Martin J., Michael F. Drummond, Ben A. Van Hout, Richard L. Prince, Trevor A. Sheldon, Thomas Szucs, e Muriel Vray. 1997. “Modelling in Economic Evaluation: An Unavoidable Fact of Life”. *Health Economics* 6 (3): 217–27. doi:10.1002/(SICI)1099-1050(199705)6:3<217::AID-HEC267>3.0.CO;2-W.
- Byrne, Margaret M., Dorothy F. Parker, Stacey L. Tannenbaum, Manuel A. Ocasio, Byron L. Lam, Ingrid Zimmer-Galler, e David J. Lee. 2014. “Cost of a Community-Based Diabetic Retinopathy Screening Program”. *Diabetes Care* 37 (11): e236–37. doi:10.2337/dc14-0834.
- Campolina, Alessandro G., Luciana M. Rozman, Tassia C. Decimoni, Roseli Leandro, Hillegonda M. D. Novaes, e Patrícia Coelho De Soárez. 2016. “Many Miles to Go: A Systematic Review of the State of Cost-Utility Analyses in Brazil”. *Applied Health Economics and Health Policy*, outubro. doi:10.1007/s40258-016-0290-x.
- Campolina, Alessandro Gonçalves, Adriana Bruscatto Bortoluzzo, Marcos Bosi Ferraz, e Rozana Mesquita Ciconelli. 2011. “Validation of the brazilian version of the generic six-dimensional short form quality of life questionnaire (SF-6D Brazil)”. *Ciência & Saúde Coletiva* 16 (7): 3103–10. doi:10.1590/S1413-81232011000800010.
- Carreras, M., Manuel García-Goñi, Pere Ibern, J. Coderch, L. Vall-Llosera, e José María Inoriza. 2009. “Estimates of patient costs related with population morbidity: Can indirect costs affect the results?” Working Papers, Research Center on Health and Economics 1138. Department of Economics and Business, Universitat Pompeu Fabra. <https://ideas.repec.org/p/upf/upfses/1138.html>.
- CBO. 2012. “Manual de Ajuste de Condutas 2012 / Conselho Brasileiro de Oftalmologia.” <http://www.cbo.com.br/novo/cms/wp-content/uploads/2012/05/Manual-de-Ajuste-de-Condutas-2012.pdf>.
- CID-10. 2017. “Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. CID-10”. Acessado abril 23. <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>.
- Cochrane. 2017. “Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema | Cochrane”. Acessado abril 14. /CD007419/EYES_anti-vascular-endothelial-growth-factor-for-diabetic-macular-oedema.

- Cohen, Joshua T., Peter J. Neumann, e Milton C. Weinstein. 2008. “Does Preventive Care Save Money? Health Economics and the Presidential Candidates”. *New England Journal of Medicine* 358 (7): 661–63. doi:10.1056/NEJMp0708558.
- Cole, Emily Dawn, Eduardo Amorim Novais, Ricardo Noguera Louzada, e Nadia K Waheed. 2016. “Contemporary Retinal Imaging Techniques in Diabetic Retinopathy: A Review”. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 44 (4): 289–99. doi:10.1111/ceo.12711.
- CONITEC. 2012. “Relatório de recomendação da CONITEC - Tomografia de Coerência Óptica.” <http://conitec.gov.br/relatorios-de-recomendacao-da-conitec>.
- . 2015. “Relatório de recomendação da CONITEC - Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético.” outubro. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antiangiogenicos.pdf.
- Cruickshanks, Karen J., Linda L. Ritter, Ronald Klein, e Scot E. Moss. 1993. “The Association of Microalbuminuria with Diabetic Retinopathy”. *Ophthalmology* 100 (6): 862–67. doi:10.1016/S0161-6420(93)31562-9.
- Davis, M. D., M. R. Fisher, R. E. Gangnon, F. Barton, L. M. Aiello, E. Y. Chew, F. L. Ferris, e G. L. Knatterud. 1998. “Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: ETDRS Report Number 18.” *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 39 (2): 233–52.
- DECIT. 2007. “Decit communication and information: challenges for disseminating and monitoring promotion actions”. *Revista de Saúde Pública* 41 (2): 313–16. doi:10.1590/S0034-89102007000200022.
- Devleesschauwer, Brecht, Arie H. Havelaar, Charline Maertens de Noordhout, Juanita A. Haagsma, Nicolas Praet, Pierre Dorny, Luc Duchateau, Paul R. Torgerson, Herman Van Oyen, e Niko Speybroeck. 2014. “DALY Calculation in Practice: A Stepwise Approach”. *International Journal of Public Health* 59 (3): 571–74. doi:10.1007/s00038-014-0553-y.
- Do, Diana V, Xue Wang, Satyanarayana S Vedula, Michael Marrone, Gina Sleilati, Barbara S Hawkins, e Robert N Frank. 2015. “Blood pressure control for diabetic retinopathy”. *The Cochrane database of systematic reviews* 1 (janeiro): CD006127. doi:10.1002/14651858.CD006127.pub2.

- DRCR.net. 2012. “Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt vs Deferred Laser Treatment: 3-year Randomized Trial Results”. *Ophthalmology* 119 (11): 2312–18. doi:10.1016/j.ophtha.2012.08.022.
- . 2015. “Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema”. *The New England journal of medicine* 372 (13): 1193–1203. doi:10.1056/NEJMoa1414264.
- Drummond, M. F. 2005. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press.
- Drummond, M. F., e Alistair McGuire. 2001. *Economic Evaluation in Health Care: Merging Theory with Practice*. Oxford University Press.
- Drummond, Michael, e Corinna Sorenson. 2009. “Nasty or Nice? A Perspective on the Use of Health Technology Assessment in the United Kingdom”. *Value in Health* 12 (junho): S8–13. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00552.x.
- Du, Ye-Fong, Horng-Yih Ou, Elizabeth A Beverly, e Ching-Ju Chiu. 2014. “Achieving glycemic control in elderly patients with type 2 diabetes: a critical comparison of current options”. *Clinical Interventions in Aging* 9 (novembro): 1963–80. doi:10.2147/CIA.S53482.
- Duncan, Bruce Bartholow, Maria Inês Schmidt, Ewerton Cousin, Maziar Moradi-Lakeh, Valéria Maria de Azeredo Passos, Elisabeth Barboza França, Fátima Marinho, e Ali H. Mokdad. 2017. “The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015”. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 9: 18. doi:10.1186/s13098-017-0216-2.
- Echouffo-Tcheugui, J. B., M. K. Ali, G. Roglic, R. A. Hayward, e K. M. Narayan. 2013. “Screening Intervals for Diabetic Retinopathy and Incidence of Visual Loss: A Systematic Review”. *Diabetic Medicine* 30 (11): 1272–92. doi:10.1111/dme.12274.
- Edejer, Tessa Tan-Torres, e WHO, orgs. 2003. *Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis*. Geneva: World Health Organization.
- Escarião, Paulo Henrique Gonçalves, Tiago Eugênio Faria de Arantes, Natanael Cavalcanti Figueiroa Filho, Ricardo de Deus Urtiga, Telma Lúcia Tabosa Florêncio, e Ana Lúcia de Andrade Lima Arcoverde. 2008. “Epidemiology and regional differences of diabetic retinopathy in Pernambuco, Brazil”. *Arquivos brasileiros de oftalmologia* 71 (2): 172–175.

- ETDRS#7. 1991. “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Design and Baseline Patient Characteristics. ETDRS Report Number 7.” *Ophthalmology* 98 (5): 741–56. doi:10.1016/S0161-6420(13)38009-9.
- ETDRS#9. 1991. “Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy. ETDRS Report Number 9”. *Ophthalmology* 98 (5): 766–85. doi:10.1016/S0161-6420(13)38011-7.
- ETDRS#10. 1991. “Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs—An Extension of the Modified Airlie House Classification. ETDRS Report Number 10.” *Ophthalmology* 98 (5): 786–806. doi:10.1016/S0161-6420(13)38012-9.
- ETDRS#12. 1991. “Fundus Photographic Risk Factors for Progression of Diabetic Retinopathy. ETDRS Report Number 12.” *Ophthalmology* 98 (5): 823–33. doi:10.1016/S0161-6420(13)38014-2.
- ETDRS#19. 1995. “Focal Photocoagulation Treatment of Diabetic Macular Edema: Relationship of Treatment Effect to Fluorescein Angiographic and Other Retinal Characteristics at Baseline: ETDRS Report Number 19”. *Archives of Ophthalmology* 113 (9): 1144–55. doi:10.1001/archoph.1995.01100090070025.
- EuroQol Group. 1990. “EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life”. *Health policy* 16 (3): 199–208.
- Evans, Jennifer R, Manuele Michelessi, e Gianni Virgili. 2014. “Laser Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy”. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, organizado por The Cochrane Collaboration. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011234.pub2>.
- Ferreira-Da-Silva, Andre Luis, Rodrigo Antonini Ribeiro, Vânia Cristina Canuto Santos, Flávia Tavares Silva Elias, Alexandre Lemgruber Portugal d’Oliveira, e Carisi Anne Polanczyk. 2012. “Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil”. *Cadernos de Saúde Pública* 28 (7): 1223–38. doi:10.1590/S0102-311X2012000700002.
- Fleming, Alan D., Keith A. Goatman, Sam Philip, Gordon J. Prescott, Peter F. Sharp, e John A. Olson. 2010. “Automated Grading for Diabetic Retinopathy: A Large-Scale Audit Using Arbitration by Clinical Experts”. *British Journal of Ophthalmology* 94 (12): 1606–10. doi:10.1136/bjo.2009.176784.

- Fries, James F., C. Everett Koop, Carson E. Beadle, Paul P. Cooper, Mary Jane England, Roger F. Greaves, Jacque J. Sokolov, Daniel Wright, e the Health Project Consortium. 1993. “Reducing Health Care Costs by Reducing the Need and Demand for Medical Services”. *New England Journal of Medicine* 329 (5): 321–25. doi:10.1056/NEJM199307293290506.
- Gafni, A. 1994. “The standard gamble method: what is being measured and how it is interpreted.” *Health Services Research* 29 (2): 207–24.
- GDB. 2017. “GBD Publications”. Acessado abril 21. <http://www.healthdata.org/gbd/publications>.
- Germain, Natacha, Bodgan Galusca, Nilanjana Deb-Joardar, Luc Millot, Pierre Manoli, Gilles Thuret, Philippe Gain, e Bruno Estour. 2011. “No Loss of Chance of Diabetic Retinopathy Screening by Endocrinologists With a Digital Fundus Camera”. *Diabetes Care* 34 (3): 580–85. doi:10.2337/dc10-1373.
- Goh, James Kang Hao, Carol Y. Cheung, Shaun Sebastian Sim, Pok Chien Tan, Gavin Siew Wei Tan, e Tien Yin Wong. 2016. “Retinal Imaging Techniques for Diabetic Retinopathy Screening”. *Journal of Diabetes Science and Technology* 10 (2): 282–94. doi:10.1177/1932296816629491.
- Gray, Alastair, Philip M. Clarke, Jane L. Wolstenholme, e Sarah Wordsworth. 2010a. “Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare”. OUP Catalogue. Oxford University Press. <http://econpapers.repec.org/bookchap/oxpobooks/9780199227280.htm>.
- . 2010b. “Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare”. OUP Catalogue. Oxford University Press. <http://econpapers.repec.org/bookchap/oxpobooks/9780199227280.htm>.
- Gray, Alastair M., e Thomas Wilkinson. 2016. “Economic Evaluation of Healthcare Interventions: Old and New Directions: Table 1”: *Oxford Review of Economic Policy* 32 (1): 102–21. doi:10.1093/oxrep/grv020.
- Gray, J A Muir. 2004. “New concepts in screening.” *The British Journal of General Practice* 54 (501): 292–98.
- Guedes, Murielem Fernandes, Arlindo José Freire Portes, Couto Junior, Abelardo de Souza, Juliana dos Santos Nunes, e Regina Célia Coutinho Oliveira. 2009. “Prevalence of the diabetic retinopathy in a Family’s Health Program unity”. *Revista Brasileira de Oftalmologia* 68 (2): 90–95. doi:10.1590/S0034-72802009000200005.

- Haagsma, Juanita A., Suzanne Polinder, Alessandro Cassini, Edoardo Colzani, e Arie H. Havelaar. 2014. “Review of disability weight studies: comparison of methodological choices and values”. *Population Health Metrics* 12: 20. doi:10.1186/s12963-014-0020-2.
- Hailey, David. 2009. “The history of health technology assessment in Australia”. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 25 (S1): 61–67. doi:10.1017/S0266462309090436.
- Harris, Maureen I., Ronald Klein, Tim A. Welborn, e Matthew W. Knuiman. 1992. “Onset of NIDDM Occurs at Least 4–7 Yr Before Clinical Diagnosis”. *Diabetes Care* 15 (7): 815–19. doi:10.2337/diacare.15.7.815.
- He, F., X. Xia, X. F. Wu, X. Q. Yu, e F. X. Huang. 2013. “Diabetic Retinopathy in Predicting Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes and Renal Disease: A Meta-Analysis”. *Diabetologia* 56 (3): 457–66. doi:10.1007/s00125-012-2796-6.
- Heintz, E., A.-B. Wiréhn, B. Bourghardt Peebo, U. Rosenqvist, e L.-Å Levin. 2010. “Prevalence and Healthcare Costs of Diabetic Retinopathy: A Population-Based Register Study in Sweden”. *Diabetologia* 53 (10): 2147–54. doi:10.1007/s00125-010-1836-3.
- Heintz, Emelie, Ann-Britt Wiréhn, Beatrice Bourghardt Peebo, Ulf Rosenqvist, e Lars-Åke Levin. 2012. “QALY Weights for Diabetic Retinopathy—A Comparison of Health State Valuations with HUI-3, EQ-5D, EQ-VAS, and TTO”. *Value in Health* 15 (3): 475–84. doi:10.1016/j.jval.2011.11.031.
- Holman, Rury R., Sanjoy K. Paul, M. Angelyn Bethel, David R. Matthews, e H. Andrew W. Neil. 2008. “10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes”. *New England Journal of Medicine* 359 (15): 1577–89. doi:10.1056/NEJMoa0806470.
- Horsman, John, William Furlong, David Feeny, e George Torrance. 2003. “The Health Utilities Index (HUI®): concepts, measurement properties and applications”. *Health and Quality of Life Outcomes* 1 (outubro): 54. doi:10.1186/1477-7525-1-54.
- Hsiao, William C. 2007. “Why Is A Systemic View Of Health Financing Necessary?” *Health Affairs* 26 (4): 950–61. doi:10.1377/hlthaff.26.4.950.
- Hutchinson, A., A. McIntosh, J. Peters, C. O’keeffe, K. Khunti, R. Baker, e A. Booth. 2000. “Effectiveness of Screening and Monitoring Tests for Diabetic

- Retinopathy – a Systematic Review”. *Diabetic Medicine* 17 (7): 495–506. doi:10.1046/j.1464-5491.2000.00250.x.
- IBGE. 2013. “Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 2000-2060”. http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm.
- . , org. 2014. *Pesquisa nacional de saúde, 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da Federação*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pns/pnsqb.def>.
- Jacobs, Philip, e Konrad Fassbender. 1998. “The Measurement of Indirect Costs in the Health Economics Evaluation Literature: *A Review*”. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 14 (4): 799–808. doi:10.1017/S0266462300012095.
- James, Marilyn, David A. Turner, Deborah M. Broadbent, Jiten Vora, e Simon P. Harding. 2000. “Cost effectiveness analysis of screening for sight threatening diabetic eye disease”. *Bmj* 320 (7250): 1627–1631.
- Janghorbani, Mohsen, Raymond B. Jones, e Simon P. Allison. 2000. “Incidence of and Risk Factors for Proliferative Retinopathy and Its Association with Blindness among Diabetes Clinic Attenders”. *Ophthalmic Epidemiology* 7 (4): 225–41. doi:10.1076/oep.7.4.225.4171.
- Javitt, Jonathan C., Lloyd Paul Aiello, Yenpin Chiang, Frederick L. Ferris, Joseph K. Canner, e Sheldon Greenfield. 1994. “Preventive Eye Care in People With Diabetes Is Cost-Saving to the Federal Government: Implications for Health-Care Reform”. *Diabetes Care* 17 (8): 909–17. doi:10.2337/diacare.17.8.909.
- Jeng, Chi-Juei, Yi-Ting Hsieh, Chung-May Yang, Chang-Hao Yang, Cheng-Li Lin, e I.-Jong Wang. 2016. “Diabetic Retinopathy in Patients with Diabetic Nephropathy: Development and Progression”. *PLOS ONE* 11 (8): e0161897. doi:10.1371/journal.pone.0161897.
- Jones, Colin D., Richard H. Greenwood, Aseema Misra, e Max O. Bachmann. 2012. “Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy During 17 Years of a Population-Based Screening Program in England”. *Diabetes Care* 35 (3): 592–96. doi:10.2337/dc11-0943.

- Jost, Bárbara Sawitzki, Érica Hilgemberg, Eduardo Büchele Rodrigues, Alexandre Ferreira Daniotti, e Elcio Luiz Bonamigo. 2010. “Prevalence of diabetic retinopathy in patients affected by type 2 diabetes mellitus in the city of Luzerna - SC”. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 73 (3): 259–65. doi:10.1590/S0004-27492010000300010.
- K Facey, E Cummins, K Macpherson, A Morris, L Reay, e J Slattery. 2002. “Organisation of Services for Diabetic Retinopathy Screening. Health Technology Board of Scotland. Report 1”. Glasgow: Health Technology Board for Scotland.
- Kawasaki, Ryo, Yoko Akune, Yoshimune Hiratsuka, Shunichi Fukuhara, e Masakazu Yamada. 2015. “Cost-Utility Analysis of Screening for Diabetic Retinopathy in Japan: A Probabilistic Markov Modeling Study”. *Ophthalmic Epidemiology* 22 (1): 4–12. doi:10.3109/09286586.2014.988876.
- Ke, Xu, Priyanka Saksena, e Alberto Holly. 2011. “The determinants of health expenditure: a country-level panel data analysis”. *Geneva: World Health Organization*.
http://www.who.int/entity/health_financing/documents/report_en_11_deter-he.pdf?ua=1.
- Khalaf, S. S., M. D. Al-Bdour, e M. I. Al-Till. 2007. “Clinical Biomicroscopy versus Fluorescein Angiography: Effectiveness and Sensitivity in Detecting Diabetic Retinopathy”. *European Journal of Ophthalmology* 17 (1): 84–88.
- Kim, Sang-Won, e Gil-Won Kang. 2015. “Cost-Utility Analysis of Screening Strategies for Diabetic Retinopathy in Korea”. *Journal of Korean Medical Science* 30 (12): 1723. doi:10.3346/jkms.2015.30.12.1723.
- Kinyoun, James, Franca Barton, Marian Fisher, Larry Hubbard, Lloyd Aiello, e Frederick Ferris. 1989. “Detection of Diabetic Macular Edema”. *Ophthalmology* 96 (6): 746–51. doi:10.1016/S0161-6420(89)32814-4.
- Klein, R., B. E. Klein, S. E. Moss, e K. J. Cruickshanks. 1994. “The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIV. Ten-Year Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy”. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)* 112 (9): 1217–28.

- Klein, Ronald, Barbara E. K. Klein, Scot E. Moss, Matthew D. Davis, e David L. DeMets. 1984. “The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis Is 30 or More Years”. *Archives of Ophthalmology* 102 (4): 527–32. doi:10.1001/archophth.1984.01040030405011.
- . 1989. “The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: X. Four-Year Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis Is 30 Years or More”. *Archives of Ophthalmology* 107 (2): 244–49. doi:10.1001/archophth.1989.01070010250031.
- Köberlein, Juliane, Karolina Beifus, Corinna Schaffert, e Robert P. Finger. 2013. “The Economic Burden of Visual Impairment and Blindness: A Systematic Review”. *BMJ Open* 3 (11): e003471. doi:10.1136/bmjopen-2013-003471.
- Kohner, Eva M., Stephen J. Aldington, Irene M. Stratton, Susan E. Manley, Rury R. Holman, David R. Matthews, e Robert C. Turner. 1998. “United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: Diabetic Retinopathy at Diagnosis of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Associated Risk Factors”. *Archives of Ophthalmology* 116 (3): 297–303. doi:10.1001/archophth.116.3.297.
- Kuchenbecker, Ricardo, e Carisia A. Polanczyk. 2012. “Institutionalizing Health Technology Assessment in Brazil: Challenges Ahead”. *Value in Health Regional Issues* 1 (2): 257–61. doi:10.1016/j.vhri.2012.09.009.
- Kuo, Jane Z., Tien Y. Wong, e Jerome I. Rotter. 2014. “Challenges in elucidating the genetics of diabetic retinopathy”. *JAMA ophthalmology* 132 (1): 96–107. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.5024.
- Lawrence, Mary Gilbert. 2004. “THE ACCURACY OF DIGITAL-VIDEO RETINAL IMAGING TO SCREEN FOR DIABETIC RETINOPATHY: AN ANALYSIS OF TWO DIGITAL-VIDEO RETINAL IMAGING SYSTEMS USING STANDARD STEREOSCOPIC SEVEN-FIELD PHOTOGRAPHY AND DILATED CLINICAL EXAMINATION AS REFERENCE STANDARDS”. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 102 (dezembro): 321–40.
- Leasher, Janet L., Rupert R. A. Bourne, Seth R. Flaxman, Jost B. Jonas, Jill Keeffe, Kovin Naidoo, Konrad Pesudovs, et al. 2016. “Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-Analysis From 1990 to 2010”. *Diabetes Care* 39 (9): 1643–49. doi:10.2337/dc15-2171.

- Lee, Ryan, Tien Y. Wong, e Charumathi Sabanayagam. 2015. “Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss”. *Eye and Vision* 2 (setembro). doi:10.1186/s40662-015-0026-2.
- “LEI Nº 12.401”. 2011. abril 28. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm.
- Leiden, Hendrik A. van, Jacqueline M. Dekker, Annette C. Moll, Giel Nijpels, Robert J. Heine, Lex M. Bouter, Coen D. A. Stehouwer, e Bettine C. P. Polak. 2002. “Blood Pressure, Lipids, and Obesity Are Associated With Retinopathy”. *Diabetes Care* 25 (8): 1320–25. doi:10.2337/diacare.25.8.1320.
- Lewis, Karinya. 2015. “Improving patient compliance with diabetic retinopathy screening and treatment”. *Community Eye Health* 28 (92): 68–69.
- Lloyd, A., B. Nafees, S. Gavriel, M. D. Rousculp, K. S. Boye, e A. Ahmad. 2008. “Health Utility Values Associated with Diabetic Retinopathy: Original Article”. *Diabetic Medicine* 25 (5): 618–24. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02430.x.
- Macinko, James, e Matthew J. Harris. 2015. “Brazil’s Family Health Strategy — Delivering Community-Based Primary Care in a Universal Health System”. *New England Journal of Medicine* 372 (23): 2177–81. doi:10.1056/NEJMp1501140.
- Marques, Diana Cristina Soares. 2013. “Avaliação de efetividade/utilidade do rastreio sistemático versus rastreio ocasional da retinopatia diabética: o caso português”. <https://eg.sib.uc.pt/handle/10316/24781>.
- Marseille, Elliot, Bruce Larson, Dhruv S Kazi, James G Kahn, e Sydney Rosen. 2017. “WHO | Thresholds for the cost–effectiveness of interventions: alternative approaches”. *WHO*. Acessado abril 30. <http://www.who.int/bulletin/volumes/93/2/14-138206/en/>.
- Mayo Clinic. 2017. “Diabetic Retinopathy Symptoms”. *Mayo Clinic*. Acessado abril 3. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetic-retinopathy/basics/symptoms/con-20023311>.
- Meijer, Claudine de, Bram Wouterse, Johan Polder, e Marc Koopmanschap. 2013. “The Effect of Population Aging on Health Expenditure Growth: A Critical Review”. *European Journal of Ageing* 10 (4): 353–61. doi:10.1007/s10433-013-0280-x.
- Menon, Devidas, e Tania Stafinski. 2009. “Health Technology Assessment in Canada: 20 Years Strong?” *Value in Health* 12 (junho): S14–19. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00554.x.

- Modjtahedi, Bobeck S., Namrata Bose, Thanos D. Papakostas, Lawrence Morse, Demetrios G. Vavvas, e Amar U. Kishan. 2016. “Lipids and Diabetic Retinopathy”. *Seminars in Ophthalmology* 31 (1–2): 10–18. doi:10.3109/08820538.2015.1114869.
- Mogyorosz, Zsolt, e Peter Smith. 2005. “The main methodological issues in costing health care services: A literature review”. Working Paper 007cherp. Centre for Health Economics, University of York. <https://ideas.repec.org/p/chy/respap/7cherp.html#cites>.
- Morabia, A., e F. F. Zhang. 2004. “History of Medical Screening: From Concepts to Action”. *Postgraduate Medical Journal* 80 (946): 463–69. doi:10.1136/pgmj.2003.018226.
- Morrison, Julie L, Lauren AB Hodgson, Lyndell L Lim, e Salmaan Al-Qureshi. 2016. “Diabetic Retinopathy in Pregnancy: A Review”. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 44 (4): 321–34. doi:10.1111/ceo.12760.
- MS. 2005. “PORTARIA N° 2.510. Ministério da Saúde”. dezembro 19. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt2510_19_12_2005.html.
- . 2008. “PORTARIA N° 3.128. Ministério da Saúde”. dezembro 24. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt3128_24_12_2008.html.
- NHS. 2000. *Second Report of the UK National Screening Committee*. Department Health.
- . 2015. “Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme - GOV.UK”. <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme>.
- Nixon, John, e Philippe Ulmann. 2006. “The Relationship between Health Care Expenditure and Health Outcomes”. *The European Journal of Health Economics* 7 (1): 7–18. doi:10.1007/s10198-005-0336-8.
- Novaes, Hillegonda Maria Dutilh, e Flávia Tavares Silva Elias. 2013. “Uso Da Avaliação de Tecnologias Em Saúde Em Processos de Análise Para Incorporação de Tecnologias No Sistema Único de Saúde No Ministério Da Saúde”. *Cadernos de Saúde Pública* 29: s7–16. doi:10.1590/0102-311X00008413.

- OECD. 2015. “Health resources - Health spending - OECD Data”. *theOECD*. <http://data.oecd.org/healthres/health-spending.htm>.
- Oliveira, Michele Lessa de, Leonor Maria Pacheco Santos, Everton Nunes da Silva, Michele Lessa de Oliveira, Leonor Maria Pacheco Santos, e Everton Nunes da Silva. 2014. “Methodological foundations for cost-of-illness studies in Brazil”. *Revista de Nutrição* 27 (5): 585–95. doi:10.1590/1415-52732014000500007.
- Pasquel, Francisco J., Andrew M. Hendrick, Martha Ryan, Emily Cason, Mohammed K. Ali, e K. M. Venkat Narayan. 2016. “Cost-Effectiveness of Different Diabetic Retinopathy Screening Modalities”. *Journal of Diabetes Science and Technology* 10 (2): 301–7. doi:10.1177/1932296815624109.
- Patz, Arnall, Stuart Fine, Daniel Finkelstein, Thaddeus Prout, Lloyd Aiello, Robert Bradley, Jose C. Briones, et al. 1978. “Photocoagulation Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy: The Second Report of Diabetic Retinopathy Study Findings”. *Ophthalmology* 85 (1): 82–106. doi:10.1016/S0161-6420(78)35693-1.
- Polack, Sarah, Yasmene Alavi, Sudhir Rachapalle Reddi, Vaitheeswaran Kulothungan, e Hannah Kuper. 2015. “Utility Values Associated with Diabetic Retinopathy in Chennai, India”. *Ophthalmic Epidemiology* 22 (1): 20–27. doi:10.3109/09286586.2014.885057.
- Porter, Michael E. 2010. “What Is Value in Health Care?” *New England Journal of Medicine* 363 (26): 2477–81. doi:10.1056/NEJMp1011024.
- Pyne, Jeffrey M, John C Fortney, Shanti Tripathi, David Feeny, Peter Ubel, e John Brazier. 2009. “How Bad Is Depression? Preference Score Estimates from Depressed Patients and the General Population”. *Health Services Research* 44 (4): 1406–23. doi:10.1111/j.1475-6773.2009.00974.x.
- Rachapelle, Sudhir, Rosa Legood, Yasmene Alavi, Robert Lindfield, Tarun Sharma, Hannah Kuper, e Sarah Polack. 2013. “The Cost–Utility of Telemedicine to Screen for Diabetic Retinopathy in India”. *Ophthalmology* 120 (3): 566–73. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.002.
- Rasmussen, K. L., C. S. Laugesen, L. Ringholm, M. Vestgaard, P. Damm, e E. R. Mathiesen. 2010. “Progression of Diabetic Retinopathy during Pregnancy in Women with Type 2 Diabetes”. *Diabetologia* 53 (6): 1076–83. doi:10.1007/s00125-010-1697-9.

- REBRATS. 2013. “Diretriz de Avaliação Econômica. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde”. <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/VacinaHepatite-final.pdf>.
- Robinson, R. 1993. “Cost-utility analysis.” *BMJ: British Medical Journal* 307 (6908): 859–62.
- Rodrigues, Gustavo B., Ricardo Y. Abe, Camila Zangalli, Savio L. Sodre, Flavia A. Donini, Danilo C. Costa, Andre Leite, et al. 2016. “Neovascular glaucoma: a review”. *International Journal of Retina and Vitreous* 2: 26. doi:10.1186/s40942-016-0051-x.
- Roglic, Gojka, e Nigel Unwin. 2010. “Mortality Attributable to Diabetes: Estimates for the Year 2010”. *Diabetes Research and Clinical Practice* 87 (1): 15–19. doi:10.1016/j.diabres.2009.10.006.
- Rose, Geoffrey. 1985. “Sick individuals and sick populations”. *International Journal of Epidemiology* 30: 32–38. doi:10.1093/ije/30.3.427.
- Rosses, Ana P. O., Ângela J. Ben, Camila Furtado de Souza, Adriana Skortika, Aline Lutz de Araújo, Gabriela de Carvalho, Franciele Locatelli, e Cristina R. Neumann. 2017. “Diagnostic performance of retinal digital photography for diabetic retinopathy screening in primary care”. *Family Practice*, março. doi:10.1093/fampra/cmz020.
- Royle, Pamela, Hema Mistry, Peter Auguste, Deepson Shyangdan, Karoline Freeman, Noemi Lois, e Norman Waugh. 2015. *The Landmark Trials: Diabetic Retinopathy Study and Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*. NIHR Journals Library. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305100/>.
- Salomon, Joshua A, Juanita A Haagsma, Adrian Davis, Charline Maertens de Noordhout, Suzanne Polinder, Arie H Havelaar, Alessandro Cassini, et al. 2015. “Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study”. *The Lancet Global Health* 3 (11): e712–23. doi:10.1016/S2214-109X(15)00069-8.
- Salomon, Joshua A, Theo Vos, Daniel R Hogan, Michael Gagnon, Mohsen Naghavi, Ali Mokdad, Nazma Begum, et al. 2012. “Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010”. *The Lancet* 380 (9859): 2129–43. doi:10.1016/S0140-6736(12)61680-8.

- Sampson, Christopher J, Jonathan C Tosh, Christopher P Cheyne, Deborah Broadbent, e Marilyn James. 2015. "Health State Utility Values for Diabetic Retinopathy: Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis". *Systematic Reviews* 4 (1): 15. doi:10.1186/s13643-015-0006-6.
- Scanlon, Peter H, Stephen J Aldington, Jose Leal, Ramon Luengo-Fernandez, Jason Oke, Sobha Sivaprasad, Anastasios Gazis, e Irene M Stratton. 2015. "Development of a Cost-Effectiveness Model for Optimisation of the Screening Interval in Diabetic Retinopathy Screening". *Health Technology Assessment* 19 (74): 1–116. doi:10.3310/hta19740.
- Scanlon, Peter H, Stephen J Aldington, e Irene M Stratton. 2013. "Epidemiological Issues in Diabetic Retinopathy". *Middle East African Journal of Ophthalmology* 20 (4): 293–300. doi:10.4103/0974-9233.120007.
- Schellini, Silvana Artioli, Geraldo Miranda de Carvalho, Fabricio Salles Rendeiro, Carlos Roberto Padovani, e Flavio Eduardo Hirai. 2014. "Prevalence of Diabetes and Diabetic Retinopathy in a Brazilian Population". *Ophthalmic Epidemiology* 21 (1): 33–38. doi:10.3109/09286586.2013.868004.
- Scotland, G., P. McKeigue, S. Philip, G. P. Leese, J. A. Olson, H. C. Looker, H. M. Colhoun, e M. Javanbakht. 2016. "Modelling the Cost-Effectiveness of Adopting Risk-Stratified Approaches to Extended Screening Intervals in the National Diabetic Retinopathy Screening Programme in Scotland". *Diabetic Medicine* 33 (7): 886–95. doi:10.1111/dme.13129.
- Sculpher, Mark J., Karl Claxton, Mike Drummond, e Chris McCabe. 2006. "Whither Trial-Based Economic Evaluation for Health Care Decision Making?" *Health Economics* 15 (7): 677–87. doi:10.1002/hec.1093.
- Sen, Amartya. 1985. *Commodities and Capabilities*. Amsterdam; New York; New York, N.Y., U.S.A.: North-Holland; Sole distributors for the U.S.A. and Canada, Elsevier Science Pub. Co.
- Sharma, S, G C Brown, M M Brown, H Hollands, R Robins, e G K Shah. 2002. "Validity of the time trade-off and standard gamble methods of utility assessment in retinal patients". *The British Journal of Ophthalmology* 86 (5): 493–96.
- Sheetz, Matthew J., e George L. King. 2002. "Molecular Understanding of Hyperglycemia's Adverse Effects for Diabetic Complications". *JAMA* 288 (20): 2579–88. doi:10.1001/jama.288.20.2579.

- Shi, Lili, Huiqun Wu, Jiancheng Dong, Kui Jiang, Xiting Lu, e Jian Shi. 2015. “Telemedicine for Detecting Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *British Journal of Ophthalmology*, janeiro, bjophthalmol-2014-305631. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305631.
- SIGTAP-SUS. 2017. “SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.” <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
- Silva, André Luis Ferreira da, Rodrigo Antonini Ribeiro, Vânia Cristina Canuto Santos, Flávia Tavares Silva Elias, Alexandre Lemgruber Portugal d’Oliveira, e Carisi Anne Polanczyk. 2012. “Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil”. *Cadernos de saúde pública. Rio de Janeiro. Vol. 28, n. 7 (jul. 2012), p. 1223-1238.* <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/131992>.
- Silva, Hudson P., Clarice A. Petramale, e Flavia T. S. Elias. 2012. “Advances and challenges to the Brazilian policy of health technology management”. *Revista de Saúde Pública* 46 (dezembro): 83–90. doi:10.1590/S0034-89102012005000060.
- Silva, Paolo S., Jerry D. Cavallerano, Lloyd M. Aiello, e Lloyd Paul Aiello. 2011. “Telemedicine and Diabetic Retinopathy: Moving Beyond Retinal Screening”. *Archives of Ophthalmology* 129 (2): 236–42. doi:10.1001/archophthalmol.2010.365.
- Soárez, Patrícia Coelho de, Marta Oliveira Soares, Hillegonda Maria Dutilh Novaes, Patrícia Coelho de Soárez, Marta Oliveira Soares, e Hillegonda Maria Dutilh Novaes. 2014. “Decision modeling for economic evaluation of health technologies”. *Ciência & Saúde Coletiva* 19 (10): 4209–22. doi:10.1590/1413-812320141910.02402013.
- Sonnenberg, Frank A., e J. Robert Beck. 1993. “Markov models in medical decision making a practical guide”. *Medical decision making* 13 (4): 322–338.
- Sorenson, Corinna, Michael Drummond, e Beena Bhuiyan Khan. 2013. “Medical technology as a key driver of rising health expenditure: disentangling the relationship”. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR* 5 (maio): 223–34. doi:10.2147/CEOR.S39634.
- Spanakis, Elias K., e Sherita Hill Golden. 2013. “Race/Ethnic Difference in Diabetes and Diabetic Complications”. *Current diabetes reports* 13 (6). doi:10.1007/s11892-013-0421-9.

- Speechley, Mark. 2017. "Screening in Public Health and Clinical Care: Similarities and Differences in Definitions, Types, and Aims – A Systematic Review". *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. doi:10.7860/JCDR/2017/24811.9419.
- Squirrell, D M, e J F Talbot. 2003. "Screening for diabetic retinopathy". *Journal of the Royal Society of Medicine* 96 (6): 273–76.
- Sreelatha, Omana Kesary, e Sathyamangalam VenkataSubbu Ramesh. 2016. "Teleophthalmology: improving patient outcomes?" *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 10 (fevereiro): 285–95. doi:10.2147/OPHTH.S80487.
- Starfield, Barbara, e Leiyu Shi. 2002. "Policy Relevant Determinants of Health: An International Perspective". *Health Policy* 60 (3): 201–18. doi:10.1016/S0168-8510(01)00208-1.
- Starfield, Barbara, Leiyu Shi, e James Macinko. 2005. "Contribution of Primary Care to Health Systems and Health". *The Milbank Quarterly* 83 (3): 457–502. doi:10.1111/j.1468-0009.2005.00409.x.
- Stewart, Michael W. 2016. "Treatment of diabetic retinopathy: Recent advances and unresolved challenges". *World Journal of Diabetes* 7 (16): 333–41. doi:10.4239/wjd.v7.i16.333.
- Stratton, I. M., E. M. Kohner, S. J. Aldington, R. C. Turner, R. R. Holman, S. E. Manley, D. R. Matthews, e others. 2001. "Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis: UKPDS 50". *Diabetologia* 44 (2): 156–163.
- Tarr, Joanna M., Kirti Kaul, Mohit Chopra, Eva M. Kohner, e Rakesh Chibber. 2013. "Pathophysiology of Diabetic Retinopathy". *ISRN Ophthalmology* 2013 (janeiro). doi:10.1155/2013/343560.
- Telo, Gabriela H., Felipe Vogt Cureau, Martina S. de Souza, Thais S. Andrade, Fabiana Copês, e Beatriz D. Schaan. 2016. "Prevalence of diabetes in Brazil over time: a systematic review with meta-analysis". *Diabetology & Metabolic Syndrome* 8 (1). doi:10.1186/s13098-016-0181-1.
- Thomas, R. L., F. Dunstan, S. D. Luzio, S. Roy Chowdury, S. L. Hale, R. V. North, R. L. Gibbins, e D. R. Owens. 2012. "Incidence of Diabetic Retinopathy in People with Type 2 Diabetes Mellitus Attending the Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales: Retrospective Analysis". *BMJ* 344 (fevereiro): e874. doi:10.1136/bmj.e874.

- Ting et al. 2007. “A Markov model of Diabetic Retinopathy Progression for the Economic Evaluation of a novel DR prognostic device”.
- Torrance, George W., Warren H. Thomas, e David L. Sackett. 1972. “A Utility Maximization Model for Evaluation of Health Care Programs”. *Health Services Research* 7 (2): 118–33.
- Tufail, Adnan, Venediktos V. Kapetanakis, Sebastian Salas-Vega, Catherine Egan, Caroline Rudisill, Christopher G. Owen, Aaron Lee, et al. 2016. *An observational study to assess if automated diabetic retinopathy image assessment software can replace one or more steps of manual imaging grading and to determine their cost-effectiveness*. NIHR Journals Library. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401891/>.
- Tung, Tao-Hsin, Hui-Chuan Shih, Shih-Jen Chen, Pesus Chou, Chi-Ming Liu, e Jorn-Hon Liu. 2008. “Economic Evaluation of Screening for Diabetic Retinopathy among Chinese Type 2 Diabetics: A Community-based Study in Kinmen, Taiwan”. *Journal of Epidemiology* 18 (5): 225–33. doi:10.2188/jea.JE2007439.
- UKPDS#33. 1998. “Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33”. *The Lancet* 352 (9131): 837–853.
- UKPDS#38. 1998. “Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38”. *BMJ: British Medical Journal* 317 (7160): 703–13.
- UKPDS#69. 2004. “Risks of Progression of Retinopathy and Vision Loss Related to Tight Blood Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus: UKPDS 69”. *Archives of Ophthalmology* 122 (11): 1631–40. doi:10.1001/archophth.122.11.1631.
- Verma, Lalit, Gunjan Prakash, Hem K. Tewari, Sanjeev K. Gupta, G. V. S. Murthy, e Nisha Sharma. 2003. “Screening for Diabetic Retinopathy by Non-Ophthalmologists: An Effective Public Health Tool”. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 81 (4): 373–77. doi:10.1034/j.1600-0420.2003.00004.x.
- Viegas Andrade, Mônica, Kenya Noronha, Paul Kind, Ana Carolina Maia, Renata Miranda de Menezes, Carla De Barros Reis, Michelle Nepomuceno Souza, et al. 2013. “Societal Preferences for EQ-5D Health States from a Brazilian Population Survey”. *Value in Health Regional Issues* 2 (3): 405–12. doi:10.1016/j.vhri.2013.01.009.

- Vijan, Sandeep, Timothy P. Hofer, e Rodney A. Hayward. 2000. “Cost-Utility Analysis of Screening Intervals for Diabetic Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus”. *JAMA* 283 (7): 889–96. doi:10.1001/jama.283.7.889.
- Virgili, Gianni, Francesca Menchini, Andrea F. Dimastrogiovanni, Emilio Rapizzi, Ugo Menchini, Francesco Bandello, e Raffaella Gortana Chiodini. 2007. “Optical Coherence Tomography versus Stereoscopic Fundus Photography or Biomicroscopy for Diagnosing Diabetic Macular Edema: A Systematic Review”. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 48 (11): 4963–73. doi:10.1167/iovs.06-1472.
- Vujosevic, Stela, e Edoardo Midena. 2016. “Diabetic Retinopathy in Italy: Epidemiology Data and Telemedicine Screening Programs”. *Journal of Diabetes Research* 2016. doi:10.1155/2016/3627465.
- Wailoo, Allan, Jon Tosh, e Pippa Hemingway. 2009. “REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT - THE INCORPORATION OF HEALTH BENEFITS IN COST UTILITY ANALYSIS USING THE EQ-5D”. <http://www.nicedsu.org.uk/PDFs%20of%20reports/DSU%20EQ5D%20final%20report%20-%20submitted.pdf>.
- Wald, Nicholas J. 2001. *The definition of screening*. SAGE Publications. <http://msc.sagepub.com/content/8/1/1.short>.
- Ware Jr, John E., e Cathy Donald Sherbourne. 1992. “The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection”. *Medical care*, 473–483.
- Weinstein, Milton C., George Torrance, e Alistair McGuire. 2009. “QALYs: The Basics”. *Value in Health* 12 (março): S5–9. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00515.x.
- WHO. 2014. “Global Health Expenditure Database”. http://apps.who.int/nha/database/Country_Profile/Index/en.
- . 2017. “WHO | Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY)”. *WHO*. Acessado abril 21. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/.

- Wilkinson, C.P, Frederick L Ferris, Ronald E Klein, Paul P Lee, Carl David Agardh, Matthew Davis, Diana Dills, Anselm Kampik, R Pararajasegaram, e Juan T Verdaguer. 2003. “Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales”. *Ophthalmology* 110 (9): 1677–82. doi:10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
- Wilson, J.M.G, e G. Jungner. 1966. “The principles and practice of screening for disease”. World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/208882>.
- Wolowacz, Sorrel E., Andrew Briggs, Vasily Belozeroff, Philip Clarke, Lynda Doward, Ron Goeree, Andrew Lloyd, e Richard Norman. 2016. “Estimating Health-State Utility for Economic Models in Clinical Studies: An ISPOR Good Research Practices Task Force Report”. *Value in Health* 19 (6): 704–19. doi:10.1016/j.jval.2016.06.001.
- Wong, Tien Y., Mkaya Mwamburi, Ronald Klein, Michael Larsen, Harry Flynn, Marisol Hernandez-Medina, Gayatri Ranganathan, Barbara Wirostko, Andreas Pleil, e Paul Mitchell. 2009. “Rates of Progression in Diabetic Retinopathy During Different Time Periods”. *Diabetes Care* 32 (12): 2307–13. doi:10.2337/dc09-0615.
- Yau, Joanne W. Y., Sophie L. Rogers, Ryo Kawasaki, Ecosse L. Lamoureux, Jonathan W. Kowalski, Toke Bek, Shih-Jen Chen, et al. 2012. “Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy”. *Diabetes Care* 35 (3): 556–64. doi:10.2337/dc11-1909.
- Younis, Naveed, Deborah M. Broadbent, Jiten P. Vora, Simon P. Harding, e Liverpool Diabetic Eye Study. 2003. “Incidence of Sight-Threatening Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: A Cohort Study”. *Lancet (London, England)* 361 (9353): 195–200.
- Zheng, Yingfeng, Mingguang He, e Nathan Congdon. 2012. “The worldwide epidemic of diabetic retinopathy”. *Indian Journal of Ophthalmology* 60 (5): 428–31. doi:10.4103/0301-4738.100542.

9. ANEXOS

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



PROJETO DE PESQUISA

**ANÁLISE ECONÔMICA DA FOTOGRAFIA DIGITAL PARA RASTREAMENTO
SISTEMÁTICO DE RETINOPATIA DIABÉTICA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA**

Doutoranda: Ângela Jornada Ben

Orientador: Prof^a. Dr^a.Cristina Rolim Neumann

Porto Alegre, abril de 2015

1. Justificativa

Este projeto de pesquisa de doutorado foi desenvolvido para avaliar a diferença de custo-efetividade entre duas estratégias de rastreamento de retinopatia diabética (RD). Essa complicação do diabetes é assintomática nos estágios iniciais e considerada a principal causa de cegueira em pessoas em idade produtiva. Por outro lado, há tecnologias de rastreamento com sensibilidade acima de 80% e tratamento efetivo para prevenir perda visual permanente.

No Brasil, o Ministério da Saúde sugere como estratégia de rastreamento o encaminhamento para consulta com oftalmologista todas as pessoas com diabetes tipo 2 no momento do diagnóstico e com diabetes tipo 1 após 5 anos do diagnóstico ou ao entrar na adolescência no caso de crianças. Esse rastreamento é oferecido às pessoas que procuram atendimento nas unidades básicas de saúde do SUS sendo, portanto, caracterizado como oportunístico. A periodicidade do rastreamento oferecido é anual para os pacientes sem retinopatia e individualizado para os com retinopatia, dependendo do estágio.

A forma alternativa seria realizar um rastreamento sistemático, ou seja, equipes de Saúde da Família convidariam a população de diabéticos residentes em sua área de abrangência para realizar o exame de fundo de olho com fotografia digital de retina (FDR). As fotografias seriam obtidas por profissional treinado e enviadas ao oftalmologista para estadiamento. Vale ressaltar que, neste cenário, os pacientes não são encaminhados diretamente à consulta com oftalmologista, apenas fotografias para análise. Os casos então identificados com risco de perda visual seriam encaminhados para tratamento especializado. Os pacientes sem retinopatia (RD) seriam convidados a realizar novamente a FDR a cada dois anos e os com RD leve a moderada reavaliados anualmente. Não há estudo no Brasil comparando a custo-efetividade dessas duas estratégias de rastreamento.

Assim, este projeto propõe a realização de análise econômica das duas estratégias de rastreamento da retinopatia diabética: oportunístico, onde todos os diabéticos são encaminhados ao oftalmologista com longa lista de espera; e sistemático utilizando FDR, onde apenas casos em risco de perda visual chegam ao oftalmologista. Por conseguinte, espera-se que este estudo seja utilizado para embasar a tomada de decisão dos gestores públicos sobre qual estratégia de rastreamento incorporar no Sistema Único de Saúde (SUS) para prevenir cegueira por retinopatia diabética no Brasil.

2. Revisão de literatura

2.1 Retinopatia diabética

A retinopatia diabética (RD) é uma das principais complicações do diabetes mellitus. Ela envolve a microcirculação retiniana, resultando em danos na retina como isquemia, neovascularização, hemorragia e edema macular, sendo a principal causa de cegueira em pessoas em idade produtiva. Aproximadamente 40% das pessoas apresentam algum grau de RD no momento do diagnóstico de diabetes tipo 2 [1]. A prevalência estimada de RD, segundo revisão sistemática, em diabéticos adultos norte-americanos, europeus, australianos e asiáticos é de 34,6% [2]. Estudos norte-americanos estimam que em 2020 haverá, aproximadamente, 6 milhões de pacientes com RD e 1,3 milhões em risco de desenvolvê-la [3].

2.2 Tratamento

Dois grandes estudos, o Diabetic Retinopathy Study (DRS) e o Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), mostraram grande benefício da fotocoagulação a laser (FC) na redução de risco de perda visual[4,5]. Esse tratamento reduz em 50% o risco de perda visual permanente nos pacientes com retinopatia diabética proliferativa [4]. Com base nessas evidências de efetividade clínica, a partir da década de 1990 a *American Academy of Ophthalmology* e a *American Diabetes Association* passaram a recomendar avaliações oftalmológicas anuais para todos os pacientes com diabetes [6].

2.3 Técnicas utilizadas no rastreamento

Diferentes técnicas têm sido utilizadas para a detecção de RD incluindo, oftalmoscopia direta e indireta, angiografia fluoresceínica, fotografia digital de retina e fotografia estereoscópica – esta última considerada padrão-ouro pelo nível de detalhe que proporciona em 3 dimensões. Ao longo da última década, a fotografia digital da retina (FDR) estabeleceu-se como uma alternativa de baixo custo, principalmente em ambientes que não tenham acesso a oftalmologistas. As imagens são obtidas por um técnico treinado em uma unidade de saúde, e avaliadas remotamente por um oftalmologista. Os pacientes com evidência de RD que ameace a visão são encaminhados para um especialista para avaliação completa e tratamento. A fotografia digital da retina tem mostrado melhor sensibilidade (98%) e especificidade (86%) na detecção de RD quando comparada a oftalmoscopia indireta usualmente utilizada no rastreamento pelos oftalmologistas [7].

2.4 Métodos de rastreamento

Alguns países têm avaliado as dificuldades de implantação do rastreamento da retinopatia diabética com o objetivo de identificar a estratégia mais adequada a ser incorporada aos seus sistemas de saúde. Os 29 países da União Européia, por exemplo, criaram o grupo de estudos intitulado “Screening for DR in Europe” que se reuniu entre 2005 e 2011. Este grupo sugeriu a implementação de um programa de rastreamento sistemático com fotografia digital de retina, com intuito de atingir pelo menos 80% da

população de diabéticos dos países envolvidos, utilizando profissionais especialmente treinados para essa finalidade.

Atualmente, no Brasil, o rastreamento é realizado de forma oportunística, ou seja, todas aqueles que procuram atendimento para tratamento de diabetes nas unidades de atenção primária devem também ser encaminhados para avaliação do oftalmologista, que é o responsável por diagnosticar RD. A espera por atendimento oftalmológico pode ser superior a um ano, como no caso da cidade de Porto Alegre, RS.

2.5 Intervalos de rastreamento

Outra questão importante é o intervalo de rastreamento. A partir de 2015, a American Diabetes Association recomenda que, em caso de não haver evidência de retinopatia no primeiro exame oftalmológico, pode ser considerada realização avaliação biannual. Porém, se houver evidência de retinopatia diabética deverá ser seguida rotina anual ou, dependendo da classificação, exames ainda mais frequentes. Essa recomendação foi baseada em estudos sobre as baixas probabilidades de desenvolvimento de retinopatia diabética em diabéticos sem RD quando atingidas as metas de controle glicêmico, de pressão arterial e de dislipidemia.

2.6 Análise econômica

As avaliações econômicas em saúde são definidas como técnicas analíticas formais para comparar diferentes alternativas de ações propostas, levando em consideração custos e consequências para a saúde, positivas e negativas [20]. As análises econômicas podem ser parciais, quando comparam os custos das tecnologias avaliadas, e as completas que comparam além dos custos, também a efetividade dessas tecnologias.

A análise de impacto orçamentário (AIO) é uma análise econômica parcial a qual pode ser definida como a avaliação dos custos da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos [21].

A análise de custo-utilidade (ACE) é um tipo de análise econômica completa que compara duas ou mais tecnologias em saúde em relação aos seus custos e desfechos em saúde. Esses desfechos são medidos em unidades de utilidade ou preferências, frequentemente, como um ano de vida ajustado a qualidade (QALY ou AVAQ).

A AIO deve ser vista como um complemento à ACE, e não como uma alternativa ou um estudo com papel de substituição àquela[21]. Enquanto que a ACE estima, preferencialmente em um horizonte temporal que compreende todo o período de vida do indivíduo, os custos e os benefícios de uma nova intervenção, em nível individual (unidades monetárias gastas para que um indivíduo tenha um ano de vida salvo, por exemplo), a AIO projeta os gastos que a incorporação da tecnologia em questão irá acarretar para o sistema, em nível populacional, para um horizonte de tempo geralmente mais curto (de 1 a 5 anos). Para as análises de custo-efetividade, geralmente todos os custos diretos e indiretos são incluídos, em curto e longo prazos. Para as AIO, devem ser incluídas as consequências diretas sobre o sistema de saúde (sob a perspectiva do gestor), que resultam em mudanças práticas quando da incorporação ou retirada de uma tecnologia.

Alguns estudos avaliaram a custo-efetividade do rastreamento da RD em cenários de atenção primária em outros países. Khan et al. [15] realizou estudo de custo-efetividade na África do Sul, sob a perspectiva do gestor, comparando o rastreamento com FDR na atenção primária com o modelo habitual de rastreamento em um centro de referência especializado. O estudo mostrou uma razão de custo incremental de 1.206 dólares para cada caso evitado de cegueira usando FDR. Essa estratégia resultou em um custo adicional menor que o limiar de disposição a pagar pela incorporação de novas tecnologias no sistema de saúde do país – 9.125 dólares – e também menor do que o gasto com cegueira anual referido de 1.393 dólares.

Tung TH et al. [16] obteve razão custo-efetividade de 699 dólares para cada ano de vida com visão preservada no rastreamento anual com FDR na atenção primária em Taiwan e 731 dólares por QALY, evidenciando maior efetividade e menor custo em relação a não rastrear. O limiar de disposição a pagar pela incorporação da tecnologia no país era de 1.045 dólares.

Rein et al. [17], usando simulação, comparou o custo-efetividade do rastreamento com FDR em pacientes atendidos pelo Medicare (plano de saúde norte-americano) contra o custo-efetividade do encaminhamento ao oftalmologista de todos os diabéticos que apresentassem sintomas visuais. O estudo constatou uma razão de custo incremental de 3.343 dólares por QALY, abaixo do limiar de disposição a pagar do Medicare, que apesar de não ser descrito no estudo, é usualmente estabelecido em 50.000 dólares por QALY [18].

Davies et al. [19] simulou o custo-efetividade do rastreamento com FDR em corte de diabéticos no Reino Unido utilizando câmera móvel. Esse estudo mostrou que o rastreamento com FDR obteve custo menor de 2.842 libras por ano de visão ganho em relação ao rastreamento realizado por optometrista, oftalmologista ou médico de família e comunidade.

Tendo em vista a limitação em relação à generalização dos dados internacionais para o cenário brasileiro e em não havendo estudo sobre o assunto no Brasil, pretende-se realizar análise econômica, para avaliar o impacto orçamentário e a custo-utilidade do rastreamento da retinopatia diabética na atenção primária utilizando a fotografia digital de retina (FDR), realizado de forma sistemática em relação ao rastreamento habitual oportunístico.

3 Objetivos

Objetivo geral:

- Realizar análise econômica sobre rastreamento de retinopatia diabética na Atenção Primária com fotografia digital de retina realizado de forma sistemática em relação ao rastreamento oportunístico atualmente disponível no SUS.

Objetivos específicos:

- Realizar análise de impacto orçamentário do rastreamento sistemático com fotografia digital de retina e do rastreamento oportunístico.
- Realizar estudo sobre os valores médios de utilidade na população com retinopatia diabética.
- Realizar estudo de custo utilidade do rastreamento sistemático com fotografia digital de retina em relação ao rastreamento oportunístico.

4 Métodos

Desenho do estudo

Será realizada análise de impacto orçamentário e estudo de custo-utilidade para avaliar a diferença de custo e de custo-efetividade entre duas estratégias de rastreamento de retinopatia diabética (RD).

O rastreamento oportunístico inclui o encaminhamento anual de todos os pacientes diabéticos com diagnóstico de diabetes do tipo 2 e após 5 anos do diagnóstico em pacientes com diabetes do tipo 1 que procurarem atendimento nas unidades básicas de saúde do SUS que não tenham RD diagnosticada. Diabéticos sem retinopatia são avaliados anualmente pelo oftalmologista e os com retinopatia tem seguimento individualizado conforme estágio.

A forma alternativa é realizar o rastreamento sistemático da população de diabéticos, residente da área de abrangência das equipes de saúde da família. O intervalo de rastreamento será bianual para os diabéticos sem retinopatia diabética, anualmente para os com RD não proliferativa leve e encaminhamento ao oftalmologista para os casos identificados com RD não proliferativa moderada e grave, proliferativa ou com edema macular.

Participantes

Será avaliada uma coorte hipotética de 1.000 pacientes diabéticos tipo 2 maiores de 18 anos não diagnosticados previamente para retinopatia diabética e que será acompanhada ao longo de um período de 50 anos por uma equipe de atenção primária no município de Porto Alegre. A unidade básica de saúde (UBS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) será o local de realização do projeto e abrange uma área de aproximadamente 40.000 habitantes com 780 pacientes diabéticos cadastrados.

Perspectiva da análise econômica

Será realizada análise econômica sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Principais desfechos

Custo e Custo por ano de vida com qualidade de vida (QALY).

A seguir será descrita a metodologia utilizada para realização da análise de impacto orçamentário e de custo-utilidade.

4.1 Análise de impacto orçamentário

Para análise de impacto orçamentário será elaborada árvore de decisão simples com as estratégias de rastreamento oportunístico e sistemático com FDR sob perspectiva do SUS. O horizonte temporal será de 5 anos. O cálculo do impacto orçamentário incremental (IOI) será realizado utilizando a fórmula abaixo:

$IOI = (NiNt \times CtNt) - (NtA \times CttA)$, onde:

NiNt = número de indivíduos abrangidos pelo rastreamento sistemático com FDR.

CtNt = custo total do rastreamento sistemático com FDR.

NtA = número de indivíduos abrangidos pelo rastreamento oportunístico.

CttA = custo total do rastreamento oportunístico.

O número de indivíduos abrangidos pelo rastreamento oportunístico será igual ao número de diabéticos que fizeram o exame de fundo de olho dentre as pessoas que consultaram no último ano. O

percentual obtido será utilizado para estimar a população do ano seguinte. Também nos anos subsequentes serão descontados os indivíduos que foram diagnosticados com RD no ano anterior.

O número de indivíduos abrangidos pelo rastreamento sistemático com FDR será igual ao número de diabéticos inscritos no programa Hiperdia da UBS HCPA no primeiro ano de rastreamento. Nos anos subsequentes serão descontados os indivíduos que forem diagnosticados com RD no ano anterior.

Para calcular os custos referentes a cada estágio de RD, em ambas as estratégias de rastreamento, será utilizado o número estimado de pessoas nos diferentes estágios de retinopatia conforme dados de prevalência de RD do estudo “Acurácia da Fotografia de Retina para Rastreamento da Retinopatia Diabética na Atenção Primária” da mestranda Ana Paula Oliveira Rosses sob orientação da Prof^a Dr^a. Cristina Rolim Neumann.

O custo direto total do rastreamento oportunístico está apresentado na tabela 1 e o do rastreamento sistemático com FDR está descrito na tabela 2.

Tabela 1. Custos diretos do rastreamento oportunístico

Descrição do custo	Custo ano	Custo ano	Custo Ano	Custo ano	Custo ano
	1	2	3	4	5
Consulta c/ médico de família					
Consulta c/ oftalmologista					
Oftalmoscopia indireta					
Angiografia fluoresceínica					
Fotocoagulação					

Tabela 2. Custos diretos do rastreamento sistemático com fotografia digital de retina

Descrição do custo	Custo ano 1	Custo ano 2	Custo Ano 3	Custo ano 4	Custo ano 5
Profissional técnico para obtenção da fotografia digital de retina - 40 horas					
Funcionário do setor administrativo - 40 horas					
Fotografia digital de retina (SIGTAP)					
Oftalmologista 20h					
Retinógrafo					
Impressão da foto					
Impressão do laudo					
Envelope do laudo					
Colírios midriático					
Colírio anestésico					
Oftalmoscopia indireta					
Angiografia fluoresceínica					
Fotocoagulação					

4.2 Análise de Custo utilidade

Um modelo de Markov, com uma análise de coorte probabilística, será elaborado para calcular os custos incrementais por QALY para ambas as estratégias de rastreamento: oportunístico e sistemático com fotografia digital de retina.

A partir de cada alternativa de rastreamento partirá um nó de chance com os estados de saúde nos quais o paciente poderá transitar. A coorte de diabéticos com rastreamento positivo em ambas as estratégias transitará por 5 estados de retinopatia: não proliferativa leve sem edema macular; não proliferativa moderada sem edema macular; não proliferativa grave sem edema macular; retinopatia proliferativa sem edema macular e edema macular. O ciclo clínico será de 1 ano. Ou seja, a cada ano, os diabéticos poderão permanecer no seu estado de saúde ou migrar para outros conforme as probabilidades de transição. A construção desse modelo prevê a escolha de um conjunto de estados de saúde mutuamente exclusivos; determinação das possíveis transações entre estes estados de saúde e a extensão do ciclo clínico. Os modelos markovianos são particularmente úteis para doenças nas quais os eventos podem ocorrer repetidamente ao longo do tempo como no caso da retinopatia diabética que é uma doença que ocorre em estágios progressivos. A doença em questão é dividida em um conjunto finito de estados de saúde, e os indivíduos podem se mover entre os estados ao longo de um período de tempo de acordo com uma probabilidade de transição. Será utilizado o software TreeAge Pro 2009 (TreeAge Software Inc, Williamstown, MA) para análise dos dados conforme modelo de Markov.

Serão utilizados 5 parâmetros no modelo Markov descritos a seguir:

1) Prevalência de RD na população diabética atendida na UBS HCPA

A prevalência de retinopatia e de seus diferentes estágios será obtida do estudo “Acurácia da Fotografia de Retina para Rastreamento da Retinopatia Diabética na Atenção Primária” da mestranda Ana Paula Oliveira Rosses sob orientação da Prof^a Dr^a. Cristina Rolim Neumann.

2) Probabilidades de transição

As probabilidades de desenvolvimento dos diferentes níveis de retinopatia diabética serão obtidas de estudos específicos identificados em busca na literatura.

3) Medidas de utilidade para o cálculo do QALY dos pacientes com RD

A medida de utilidade relacionada aos pacientes com retinopatia diabética em seus diferentes estágios será estimada a partir de uma amostra de conveniência de pacientes diabéticos que será entrevistada com questionário EQ-5D-3L, disponível nos anexos. A amostra dos pacientes entrevistados foi calculada conforme a média estimada dos valores de utilidade da população com retinopatia diabética encontrada na literatura de 0,77 com desvio padrão de 0,23; com precisão de 0,05; com intervalo de confiança de 95% considerando perda de 20% resultando em 144 pacientes [13]. O EQ-5D-3L é um instrumento genérico criado pelo grupo EUROQOL (www.euroqol.org) que permite comparar os efeitos ou benefícios gerados por uma intervenção em qualquer doença. Utilizado em cerca de 150 países, o EQ-5D-3L, possibilita a estimativa indireta de preferências (*utility*) da população por estados de saúde. No EQ-5D-3L o estado de saúde é avaliado considerando 5 dimensões do estado de saúde: mobilidade, atividades habituais, cuidados pessoais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão. Cada uma dessas dimensões apresenta três níveis de gravidade o que resulta em 243 estados de saúde. Esse questionário produz uma sequência de 5 números que são convertidos em um valor de utilidade validado para a população brasileira em 2013 por Andrade *et al* [14].

Essas preferências são utilizadas na construção do QALY ou AVAQ (*Quality Adjusted Life Years* ou Anos de Vida Ajustados à Qualidade), principal métrica de resultados presentes em avaliações de custo-efetividade. Para o cálculo do QALY, consideramos que a expectativa média de vida de uma pessoa com diabetes tipo 2 é reduzida em aproximadamente 10 anos em relação a expectativa de vida média da população segundo estudos no Reino Unido. A expectativa média de vida dos brasileiros é de 75 anos. Assim, essa população teria uma média de expectativa de vida de 65 anos. Por exemplo, se a corte de pacientes com RD apresentar um valor de utilidade de 0,77 (77% da qualidade de vida da população brasileira) com uma sobrevida estimada de 5 anos, terá $5 \times 0,77 =$ aproximadamente 4 QALY. Ou seja, quatro anos de vida ganhos com qualidade de vida.

Para classificação do estágio da RD na mostra de pacientes diabéticos, foram realizadas as fotografias digitais de retina em dois campos de cada olho (um campo centrado na mácula e outro no campo disco óptico), utilizando retinógrafo não midriático Canon CR-2 Digital Retinal Camera, sem midríase medicamentosa por duas bolsistas e por duas médicas de família e comunidade treinadas. As duas fotografias ou retinografias digitais de 45° proporcionam documentação fotográfica do disco óptico, da mácula e de áreas substanciais das arcadas vasculares temporais. Foi realizada midríase apenas nas pessoas as quais as fotos obtidas foram consideradas de má qualidade. Para midríase, foi instilada em cada olho uma gota de colírio anestésico proximetacaína 5mg/ml, seguido de uma gota dos colírios

midriáticos tropicamida 0,5% e fenilefedrina 10%. Após 10 minutos foi realizada reaplicação dos colírios midriáticos e, após 15 minutos, realizadas novas fotos dos dois campos da retina. As fotos foram postadas em repositório virtual sendo avaliadas e classificadas pelas duas oftalmologistas do projeto conforme a Classificação Internacional Clínica para a Retinopatia Diabética sendo preenchido laudo padronizado disponível nos anexos. A equipe do projeto disponibiliza o laudo impresso em 3 semanas da realização das fotos para retirada pelo paciente na recepção da UBS HCPA e digita o resultado da avaliação no prontuário eletrônico do paciente. As pessoas identificadas com RD não proliferativa moderada e grave, RD proliferativa ou edema macular são encaminhadas ao oftalmologista especialista em retina do SUS.

Classificação Internacional Clínica para a Retinopatia Diabética e Edema Macular*		
Nível de Gravidade da RD	Achado oftalmoscópico	Seguimento
Sem RD	Sem anormalidades	2 em 2 anos (APS)
RD não proliferativa leve	Somente microaneurismas	Annual (APS)
RD não proliferativa moderada	Mais que somente aneurismas, mas menos que a grave RD não proliferativa.	4 - 6 meses Oftalmologista
RD não proliferativa grave	Sem sinais de proliferação vascular, mas com qualquer um dos seguintes achados: <ul style="list-style-type: none"> • Mais que 20 hemorragias intra-retinianas em cada um dos 4 quadrantes • Definidas veias em rosário em 2 ou mais quadrantes • Proeminentes anormalidades intraretinianas microvasculares em um ou mais quadrantes 	3-4 meses Oftalmologista
RD Proliferativa	Um ou mais dos seguintes <ul style="list-style-type: none"> • Neovascularizações • Hemorragia vítrea ou pré-retinianas 	Imediato/ Urgente Oftalmologista
Edema de Mácula	Achado oftalmológico	
Clinicamente significativo (pelo menos um dos 3 achados)	<ul style="list-style-type: none"> • espessamento da retina numa área de até 500 micra centrada na fóvea; • exsudados duros associados a edema da retina numa área de até 500 micra centrada na fóvea; • uma área de pelo menos 1 disco de diâmetro de espessamento da retina estando uma parte dela incluída numa área de um disco de diâmetro centrada no centro da área macular 	Imediato/ Urgente Oftalmologista
*adaptada de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS, 1987) [22, 23]		

A FDR é uma imagem bidimensional produzida por equipamento designado Retinógrafo e vem sendo utilizada para detectar pacientes com retinopatia diabética que necessitam de avaliação por oftalmologista. Os principais Retinógrafos disponíveis são fabricados pelas empresas: Canon®, Topcon®, Nidek®, Kowa®, Zeiss® e foram registrados na Anvisa. A FDR tem se mostrado conveniente para os pacientes, pois emite pouca quantidade de flash, não causa borramento visual após o exame, sua realização leva apenas alguns minutos podendo ser realizada em unidades de atenção primária por profissionais treinados possibilitando maior adesão ao rastreamento pelos pacientes. Raramente, requer dilatação pupilar medicamentosa, sendo essa necessária para pacientes acima de 70 anos ou para pacientes com pupilas menores que 4mm de diâmetro. Entre as vantagens da FDR estão a facilidade na obtenção das fotos, no arquivamento e na transmissão das imagens. O profissional treinado pode obter fotografias de um ou mais campos visuais, sob midríase ou não, e repeti-las no momento do exame se as fotos não apresentarem qualidade satisfatória. Após obtenção da imagem, pode-se avaliar cada fotografia através de um monitor de alta resolução ou as mesmas podem ser transferidas eletronicamente a um centro de classificação para a avaliação.

As características da amostra dos diabéticos moradores da área adscrita à unidade básica de saúde do HCPA serão utilizadas no modelo e coletadas em ficha clínica específica, disponibilizada nos anexos, no momento da realização das fotografias digitais de retina. As variáveis coletadas para análise descritiva da coorte são: sexo, idade, cor da pele autoreferida, tempo de diabetes (em anos), hipertensão arterial sistêmica, hemoglobina glicada, nefropatia, presença de retinopatia diabética classificada conforme a Classificação Internacional Clínica para a Retinopatia Diabética. Os dados clínicos, coletados dos registros dos prontuários da unidade de saúde, foram incluídos no estudo apenas se tivessem sido realizados até dois anos antes da data da realização da fotografia da retina. Para avaliação do controle pressórico, foi considerado o registro da pressão arterial medida na consulta mais recente registrada em prontuário eletrônico e a aferição da pressão arterial antes da realização da fotografia digital de retina. A Hipertensão é classificada como ausente, se níveis pressóricos normais, sem história de hipertensão, nem uso de anti-hipertensivos; controlada, quando houvesse história de hipertensão, uso de medicamentos e pressão arterial sistólica abaixo de 140 mmHg e, diastólica abaixo 90 mmHg; e não controlada, quando a pressão arterial apresentasse valores superiores ao referido anteriormente. Para dosagem da hemoglobina glicada o laboratório de referência utiliza o método de cromografia catiônica de alta resolução (HPLC). Foi considerado diabetes controlado se o valor de hemoglobina glicada estiver abaixo de 7%. Para a avaliação da nefropatia consideramos como valor de referência a albuminúria abaixo de 30 mg normal, de 30 até 300mg microalbuminúria e acima de 300mg macroalbuminúria. Na falta desse exame e, quando há somente creatinina sérica, realizamos apenas o cálculo para estimativa da função renal a partir da equação CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Considerou-se insuficiência renal crônica quando a filtração glomerular foi abaixo de 60 ml/min/m² ou creatinina sérica igual ou acima de 2 mg/dL. Outras comorbidades auto relatadas e verificadas em prontuário foram: IAM ou angina; acidente vascular cerebral, diálise; amputação; úlcera em membros inferiores. Comorbidades oftalmológicas: RD já em tratamento; glaucoma; catarata; toxoplasmose ocular; problemas de refração. Além disso, o paciente é questionado sobre a realização de fotografia digital de retina no último ano e se o faz acompanhamento com oftalmologista. A ficha clínica para coleta das informações está em anexo.

Serão incluídos na análise da média dos valores de utilidade, diabéticos que não realizaram exame de fundo de olho no último do ano ou que tenham realizado há mais de um ano. Serão excluídos da análise os diabéticos que já tenham realizado fundo de olho no último ano, aqueles que já estejam em tratamento para retinopatia diabética com oftalmologista, pacientes com doenças que impossibilitem a visualização do fundo de olho como catarata em estágio avançado ou com cegueira já estabelecida e aqueles que se recusarem a participar da pesquisa.

3) Taxa de adesão às duas estratégias de rastreamento

Como explicado anteriormente no item desenho do estudo, o rastreamento oportunístico acontece quando as pessoas espontaneamente procuram a UBS para realizar consulta com médico de família e comunidade, quando, então, são encaminhados ao oftalmologista para realização do exame de fundo de olho. Nota-se, na prática, que um número considerável de diabéticos não realiza o exame, seja por uma falha no encaminhamento, ou pelo longo período de espera pela consulta com o especialista ou ainda por outros motivos. Neste caso, calculamos a taxa de adesão ao programa de rastreamento

oportunistico dividindo o número de diabéticos que fizeram o exame de fundo de olho em relação aos que consultaram no último ano.

No rastreamento sistemático, os diabéticos que consultaram na UBS no ano anterior e que não fizeram o exame de fundo de olho serão convidados por telefone ou carta para realizarem a FDR. Neste caso, a taxa de adesão é calculada usando o número de diabéticos que compareceram ao exame dentre os que foram chamados.

4) Sensibilidade e especificidade da fotografia digital de retina

A acurácia da FDR avaliada pelo oftalmologista será obtida de estudos específicos identificados em busca na literatura.

5) Fontes de dados de custos

Os custos médicos diretos serão estimados conforme valor de reembolso da tabela de procedimentos do SUS consultado no site do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e conforme preços de mercado do retinógrafo (máquina Canon CR-2 Digital Retinal Camera).

6) Cronograma

	2014	2015	2016												2017		
			Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar
Revisão bibliográfica	X																
Especialização em ATS	X	X	X														
Elaboração Projeto		X															
Submissão do projeto ao comitê de ética	X	X				X											
Coleta de dados		X	X	X	X												
Digitação dos dados e limpeza do banco				X	X	X	X	X									
Análise									X	X	X	X					
Elaboração da tese e 3 artigos												X	X	X	X	X	X
Defesa																	X

7) Questões éticas

O projeto de pesquisa foi submetido em 24/04/2015 ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA como emenda ao projeto “Acurácia da Fotografia de Retina para Rastreamento da Retinopatia Diabética na Atenção Primária” da mestrandia Ana Paula Oliveira Rosses sob orientação da Profª Drª. Cristina Rolim Neumann e foi aprovado em 14/05/2015.

CAAE: 24733613.4.0000.5327.

Para as entrevistas aos pacientes foi elaborado termo de consentimento livre e esclarecido de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

8) Orçamento

O projeto “Acurácia da Fotografia de Retina para Rastreamento da Retinopatia Diabética na Atenção Primária” da mestrandia Ana Paula Oliveira Rosses sob orientação da Profª Drª. Cristina Rolim Neumann foi contemplado na Chamada MCTI/CNPq/CT Saúde/MS/SCTIE/Decit N ° 57/2013 – Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde: Pesquisa de Efetividade Comparativa (PEC-REBRATS) e recebeu financiamento. Este financiamento também foi utilizado para os custos relacionados ao projeto de análise econômica anteriormente apresentado.

Orçamento	
Item	Custo (R\$)
Custeio	
Material de consume	20.000,00
Toner para Impressora Laser (850,00 cada)	8.500,00
Manutenção do retinógrafo, peças de reposição, limpeza de lentes, manutenção do software	10.000,00
Custo de serviços de terceiros prepara o material em EAD para o treinamento dos médicos de família e comunidade em aquisição das imagens e avaliação das fotos	5.000,00
Total de custeio	43.500,00
Passagens e diárias	
	14.000,00
Material Permanente	
Material Bibliográfico	
Computadores desktop tipo IBM PCs, processador intel I7, 8GB RAM, 1TB Windows 8 + Monitor LED 18,5" para as 6 ESF e 1 UBS do projeto (3500,00 cada)	24.000,00
Impressora Laser monocromática para as 6 unidades de ESF	6.000,00
1 multifuncional laser colorida com qualidade fotográfica	3.200,00
Total material permanente	53.200,00
Bolsa	
Bolsa extensão no país A para o oftalmologista- 10 meses X 3000,00	3.000

9) Referências bibliográficas

- [1] Jones S, Edwards RT. Diabetic retinopathy screening: a systematic review of the economic evidence. *Diabet Med*. 2010 Mar, 27(3):249-56. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02870.x. Review.
- [2] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, et al. (2012) Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35: 556–564.
- [3] DIABETIC RETINOPATHY PPP - UPDATED OCTOBER 2012. AAO Retina/Vitreous PPP Panel, Hoskins Center for Quality Eye Care. <http://one.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp--september-2008-4th-print> (acessado em outubro 2013).
- [4] [Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study \(DRS\) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1981 Jul;88\(7\):583-600.](#)
- [5] Klein, R; Klein BEK, Moss, KJ. The Wisconsin epidemiological Study of diabetic retinopathy. *Arch ophthalmol*; 1994; 112: 1217-29
- [6] Rein, D. B., Wittenborn, J. S., Zhang, X., Allaire, B. A., Song, M. S., Klein, R., Saaddine, J. B. and for the Vision Cost-Effectiveness Study Group (2011), The Cost-Effectiveness of Three Screening Alternatives for People with Diabetes with No or Early Diabetic Retinopathy. *Health Services Research*, 46: 1534–1561. doi: 10.1111/j.1475-6773.2011.01263.x
- [7] Moss, S., R. Klein, S. Kessler, and K. Richie. 1985. “Comparison between Ophthalmoscopy and Fundus Photography in Determining Severity of Diabetic Eye Disease.” *Ophthalmology* 92: 62–7.
- [8] Pinho, Micaela Moreira; Veiga, Paula Alexandra Correia Veloso. Avaliação de custo-utilidade como mecanismo de alocação de recursos em saúde: revisão do debate. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 25(2):239-250, fev, 2009 239
- [9] Rachapelle S, Legood R, Alavi Y, Lindfield R, Sharma T, Kuper H, Polack S. The cost-utility of telemedicine to screen for diabetic retinopathy in India. *Ophthalmology*. 2013 Mar;120(3):566-73. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.002. Epub 2012 Dec 1.
- [10] Campolina, A G; Bortoluzzo, A B; Ferraz, M B; Ciconelli, R M. Validação da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida short-form 6 dimensions (SF-6D Brasil). [Ciênc. saúde coletiva](#);16(7):3103-3110, jul. 2011.
- [11] Kind P. The performance characteristics of EQ-5D, a measure of health related quality of life for use in technology assessment. *Annual Meeting of International Society of Technology Assessment in Health Care* 1997; 13(5):81.
- [12] Mizrachi Y, Knyazer B, Lifshitz T, Belfair N, Klemperer I. Evaluation of diabetic retinopathy screening using a non-mydratic retinal digital camera in primary care settings in south Israel. *Int Ophthalmol*. 2014: p. 831–837.
- [13] [Sharma S, Oliver-Fernandez A, Bakal J, Hollands H, Brown GC, Brown MM](#). Utilities associated with diabetic retinopathy: results from a Canadian sample. [Br J Ophthalmol](#). 2003 Mar;87(3):259-61.
- [14] Andrade MV et al. Societal Preferences for EQ-5D Health States from a Brazilian Population Survey. *Value in Health Regional Issues*, Volume 2, Issue 3, 2013. Pages 405-412.

- [15] Khan T, Bertram MY, Jina R, Mash B, Levitt N, Hofman K. Preventing diabetes blindness: Cost effectiveness of a screening programme using digital non-mydratic fundus photography for diabetic retinopathy in a primary healthcare setting in South Africa. *Diabetes Research and Clin Pract.* 2013: p. 170 - 176.
- [16] Tung TH, Shih HC, Chen SJ, Chou p, Liu CM, Liu JH. Economic Evaluation of Screening for Diabetic Retinopathy among Chinese Type 2 Diabetics: A Community-based Study in Kinmen, Taiwan. *J Epidemiol.* 2008: p. 225-233.
- [17] Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, Allaire BA, Song MS, Klein R, et al. The CostEffectiveness of Three Screening Alternatives for People with Diabetes with No or Early Diabetic Retinopathy. *Health Services Research.* 2011 Oct: p. 1534–1561.
- [18] Weinstein MC. How Much Are Americans Willing to Pay for a Quality-Adjusted Life Year? *Medical Care.* 2008 April: p. 343-345.
- [19] R. Davies et al. The evaluation of screening policies for diabetic retinopathy using simulation. *Diabet. Med.* 2002: p. 762–770. 29.
- [20] Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.: il. ISBN 978-85-334-2182-0
- [21] Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 76 p.: il. ISBN 978-85-334-1945-2
- [22] Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol.* 1985 Dec;103(12):1796-80.
- [23] Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1987 Jul;94(7):761-74.

10) Anexos

RASTREAMENTO DE RETINOPATIA DIABÉTICA - FICHA CLÍNICA

DATA DO EXAME:

DADOS CADASTRAIS:

Nome completo (sem abreviações):		
Prontuário individual:	Prontuário família:	Data de nascimento:
Sexo: <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Cor pele: <input type="checkbox"/> branco <input type="checkbox"/> negro <input type="checkbox"/> pardo <input type="checkbox"/> amarelo <input type="checkbox"/> indígena <input type="checkbox"/> ignorado		
Escolaridade: <input type="checkbox"/> Analfabeto <input type="checkbox"/> 1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) <input type="checkbox"/> 4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) <input type="checkbox"/> 5ª à 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) <input type="checkbox"/> Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) <input type="checkbox"/> Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) <input type="checkbox"/> Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) <input type="checkbox"/> Educação superior incompleta <input type="checkbox"/> Educação superior completa)		
Endereço:		
Contato telefônico atualizado:		

DADOS CLÍNICOS:

Tipo de Diabetes: <input type="checkbox"/> tipo 1 <input type="checkbox"/> tipo 2 <input type="checkbox"/> outro (especificar):
Ano do diagnóstico de diabetes :
Tratamento Diabetes (considerar o tratamento mais intensivo (ex: se utiliza hipoglicemiante oral e insulina marcar insulina): <input type="checkbox"/> Somente dieta <input type="checkbox"/> Hipoglicemiante oral <input type="checkbox"/> Insulina
Comorbidades (Caso paciente não tenha comorbidade, digitar em "Outro" nenhuma) <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> Doença arterial coronariana (IAM ou angina) <input type="checkbox"/> Acidente vascular cerebral <input type="checkbox"/> Diálise <input type="checkbox"/> Amputação <input type="checkbox"/> Úlcera em membro inferior <input type="checkbox"/> Outro (especificar):
<input type="checkbox"/> Retinopatia diabética já em tratamento <input type="checkbox"/> Aumento da pressão intraocular ou glaucoma <input type="checkbox"/> Catarata <input type="checkbox"/> Toxoplasmose ocular <input type="checkbox"/> Problema de refração (precisa lentes corretivas - óculos)
Fotografia prévia da retina realizada na UBS (sim, não, quando?):
Faz acompanhamento com oftalmologista pelo SUS? (sim, não, quando?)
PA1 (prontuário): PA2 (no dia da foto):

DADOS LABORATORIAIS (até 1 ano atrás):

EXAME:	DATA:	RESULTADO:
Hba1c		
Colesterol total		
HDL		
Triglicerídeos		
Creatinina		
DCE (CKD-Epi)		
Microalbuminúria em amostra		

Necessidade de dilatação: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

**Nome do Paciente:**

Assinale com uma cruz (assim) , um quadrado de cada um dos seguintes grupos, indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde **hoje**.

Mobilidade

- Não tenho problemas em andar
- Tenho alguns problemas em andar
- Estou limitado/a a ficar na cama

Cuidados Pessoais

- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais
- Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a

Atividades Habituais (*ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer*)

- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

Dor / Mal Estar

- Não tenho dores ou mal-estar
- Tenho dores ou mal-estar moderados
- Tenho dores ou mal-estar extremos

Ansiedade / Depressão

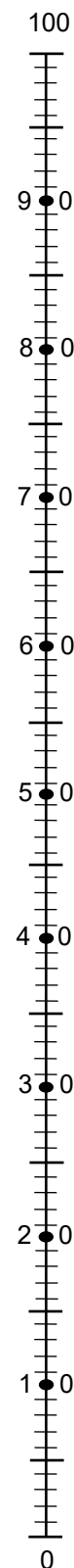
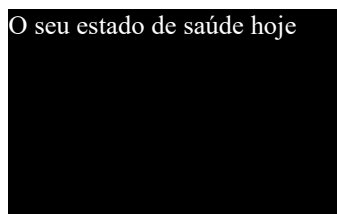
- Não estou ansioso/a ou deprimido/a
- Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a
- Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a

O melhor estado de saúde imaginável

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde **hoje**. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado de saúde hoje



O pior estado de saúde imaginável

LAUDO
Camera®

Retinógrafo Canon CR-2 Digital Non-Mydriatic Retinal

Nome do paciente:

Data de nascimento:

Data do exame:

Olho Direito	Olho Esquerdo
Somente Microaneurismas	Somente Microaneurismas
< 20 hemorragias intrarretinianas em cada um dos 4 quadrantes	< 20 hemorragias intrarretinianas em cada um dos 4 quadrantes
≥ 20 hemorragias intrarretinianas em cada um dos 4 quadrantes	≥ 20 hemorragias intrarretinianas em cada um dos 4 quadrantes
Hemorragia vítrea	Hemorragia vítrea
Anormalidades Intrarretinianas microvasculares em 1 ou mais quadrantes	Anormalidades Intrarretinianas microvasculares em 1 ou mais quadrantes
Veias em rosário em 2 ou mais quadrantes	Veias em rosário em 2 ou mais quadrantes
Neovascularização de retina	Neovascularização de retina
Sinais sugestivos de edema macular	Sinais sugestivos de edema macular
Sinais de degeneração macular relacionada com idade	Sinais de degeneração macular relacionada com idade
Atrofia ou cicatrizes coriorretinianas	Atrofia ou cicatrizes coriorretinianas
Lesões de coróide	Lesões de coróide
Membrana epirretiniana	Membrana epirretiniana
Sinais Sugestivos de glaucoma	Sinais Sugestivos de glaucoma
Êmbolo de retina	Êmbolo de retina
Lesões sugestivas de retinopatia hipertensiva, doença renal ou aterosclerose	Lesões sugestivas de retinopatia hipertensiva, doença renal ou aterosclerose
Outras:	Outras:

Conclusão:

Sem Retinopatia Diabética	Sem Retinopatia Diabética
Retinopatia Diabética Não Proliferativa Leve	Retinopatia Diabética Não Proliferativa Leve
Retinopatia Diabética Não Proliferativa Moderada	Retinopatia Diabética Não Proliferativa Moderada
Retinopatia Diabética Não Proliferativa Grave	Retinopatia Diabética Não Proliferativa Grave
Retinopatia Diabética Proliferativa	Retinopatia Diabética Proliferativa
Não foi possível avaliar	Não foi possível avaliar
Edema Macular	
Edema macular diabético não clinicamente significativo	Edema macular diabético não clinicamente significativo
Edema macular diabético clinicamente significativo	Edema macular diabético clinicamente significativo
Não foi possível avaliar	Não foi possível avaliar

Nova avaliação em 2 anos
Nova avaliação em 1 ano
Consulta com oftalmologista em 4 a 6 meses
Consulta com oftalmologista em 3 a 4 meses
Consulta com oftalmologista em até 2 meses
Consulta com oftalmologista urgente
Observações:

Oftalmologista Responsável: _____

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de Acurácia e Análise Econômica da Fotografia Digital para Rastreamento de Retinopatia Diabética na Atenção Primária

Pesquisador: Cristina Rolim Neumann

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 24733613.4.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.083.244

Data da Relatoria: 06/05/2015

Apresentação do Projeto:

Emenda adicionada em 24/04/2015 visa modificar metodologia, incluindo nova versão do projeto e TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da presente emenda é modificar a metodologia do projeto, incluindo análise de impacto orçamentário do uso da fotografia digital de retina para o rastreamento da retinopatia diabética na Atenção Primária e avaliar custo-utilidade do rastreamento de retinopatia diabética na Atenção Primária com fotografia digital de retina realizado por oftalmologista, por médico de família e comunidade ou por software.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A presente emenda não altera a avaliação de riscos e benefícios do projeto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificativa apresentada pelos pesquisadores:

. A emenda trata-se do projeto de doutorado da aluna Ângela Jornada Ben sob orientação da Professora Doutora Cristina Rolim Neumann no Programa de Pós-Graduação de Epidemiologia da UFRGS.

O projeto acima citado está em fase de finalização e as análises preliminares sugerem realização

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51)359-7640 **Fax:** (51)359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 1.063.244

de análise econômica sobre a incorporação do rastreamento da retinopatia diabética com fotografia digital de retina no Sistema Único de Saúde. Para embasar a tomada de decisão sobre sua incorporação, propõe-se a realização de estudo de impacto orçamentário e de custo-utilidade que utilizará dados dos pacientes já participantes do projeto dos quais também serão coletadas medidas de utilidade para compor o modelo da análise econômica. Assim, apontamos abaixo enumeradas as modificações realizadas no projeto original, incluindo reformulação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Essas modificações estão também apontadas no arquivo emenda_projeto_2015 e TCLE_modificado_emenda_2015 postados na Plataforma Brasil grifadas em vermelho.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram incluídas nova versão do projeto e nova versão do TCLE contemplando as mudanças propostas.

Recomendações:

As seguintes modificações devem ser incorporadas ao TCLE:

- Incluir o tempo médio para responder ao questionário sobre qualidade de vida adicionado (além do tempo descrito para as fotografias);
- Complementar as informações do CEP: informar que o Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone 33597640, das 8h às 17h, de segunda à sexta.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda não apresenta pendências e está em condições de aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Emenda adicionada em 24/04/2015 aprovada, inclui nova versão do projeto e TCLE incluindo as Recomendações deste parecer.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)359-7640 **Fax:** (51)359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.063.244

PORTO ALEGRE, 14 de Maio de 2015

Assinado por:
José Roberto Goldim
(Coordenador)

