

Diana Cristina Soares Marques

Avaliação de Efetividade/Utilidade do Rastreamento Sistemático versus Rastreamento Ocasional da Retinopatia Diabética: Caso Português

Dissertação de Mestrado em Gestão e Economia da Saúde, apresentada à Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra para obtenção do grau de Mestre, sob orientação do Professor Doutor Óscar Lourenço

2 de Setembro de 2013



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



FEUC FACULDADE DE ECONOMIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Diana Cristina Soares Marques

Avaliação de Efetividade/Utilidade do Rastreio Sistemático versus Rastreio Ocasional da Retinopatia Diabética: O Caso Português

Tese de Mestrado em Gestão e Economia da Saúde

Apresentada à Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra para obtenção do grau de Mestre

Orientador: Professor Doutor Óscar Lourenço

Coimbra, 2013

Aos meus Pais e Irmã

AGRADECIMENTOS

O meu primeiro agradecimento só poderia ser dedicado ao meu orientador, Professor Doutor Óscar Lourenço, por todo o apoio e disponibilidade manifestados. Fez-me entender na plenitude a frase de Bernardo de Chartres: “Somos como anões sentados aos ombros de gigantes para podermos ver mais e mais longe do que eles, não pela penetração do próprio olhar ou pela estrutura do corpo, mas porque somos erguidos ao alto e somos alçados pela grandeza de gigantes”. De anã para gigante, o meu muito obrigado!

Uma palavra de especial apreço à investigadora Sally Brailsford por me ter disponibilizado o acesso às suas fontes, metodologia de trabalho e resultados publicados no artigo “*Using simulation modeling for Evaluating screening services for diabetic retinopathy*”.

Um sentido agradecimento à Enfermeira Mónica Marques, aos farmacêuticos João Franco e Joana Rodrigues e ainda ao investigador Jaime Louro pelo incansável apoio na pesquisa bibliográfica.

À minha família e amigos por compreenderem todas as ausências, sustentarem todas as dificuldades, revelando sempre o seu total apoio em todos os momentos. Sem vocês, nada me é possível.

Aos meus colegas de trabalho por terem sido um verdadeiro suporte durante toda esta caminhada.

Uma palavra de estima aos meus colegas de mestrado, pela sua singular motivação e dedicação a todos os projetos que desenvolvemos juntos.

RESUMO

A Retinopatia Diabética enquanto principal complicação da Diabetes Mellitus é a principal causa de novos casos de cegueira e de perda de acuidade visual nos países ocidentais. A sua deteção em estádios de desenvolvimento precoces é deveras relevante quer para o indivíduo, quer para a sociedade uma vez que esta patologia atinge sobretudo cidadãos na idade adulta.

A principal questão de investigação analisada nesta dissertação é a avaliação dos ganhos em saúde em anos de vida sem cegueira e em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ's), decorrentes da realização de um rastreio anual para deteta a retinopatia diabética face a nada fazer. Para atingir este propósito usou-se como modelo de decisão um Modelo de Markov, no qual entra um cohort de diabéticos tipo 2, com uma idade de entrada no modelo de 49 anos e que apenas saem deste quando há passagem para o estágio “morte”, uma vez que o horizonte temporal admitido foi o tempo de vida dos doentes. As probabilidades de transição e os ponderadores de qualidade atribuídos a cada estágio foram obtidos na literatura existente, uma vez que não existem dados publicados que reflitam a realidade nacional, enquanto que as taxas de mortalidade foram as obtidas através das tábuas de mortalidade auferidas para Portugal.

Os resultados obtidos revelaram que o rastreio anual permite aos doentes da população-alvo ganhar em média 2,5 anos de vida sem cegueira e 0,6 AVAQ face à evolução natural da doença. A análise de sensibilidade permitiu perceber que os *inputs* sujeitos a incerteza inseridos no modelo: probabilidades de transição, taxa de excesso de mortalidade, idade média e qualidade de vida associada ao estágio “cegueira” são robustos.

Palavras- chave: Diabetes mellitus, retinopatia diabética, análise de efetividade, AVAQ, anos de vida sem cegueira, modelo de Markov.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy, a major complication of Diabetes Mellitus, is the cause of blindness and visual acuity loss cases in Western countries. As this condition mainly affects adults in the most productive life-years, its detection in early stages of development is important for the individual and the society.

This master thesis measured the health gains in years of sight saved and quality-adjusted life-years (QALYs) when performing an annual screening for Diabetic Retinopathy and compared with existing practice. A Markov Model decision was developed with probability transition and quality data derived from published epidemiological and outcome studies and mortality rates were based on life tables published for the national reality. A 49-years-old individual with type 2 diabetes was used as a reference case subject, assuming patient lifetime as the time horizon.

The results demonstrated the annual screening may allow a gain of 2.5 years of sight saved and 0,6 QALYs compared with the standard disease evolution. The sensitivity analysis showed the inputs subject to uncertainty in the model – transition probabilities, excess mortality rate, average age and life quality in blindness – were robust.

Keywords: Diabetes mellitus, diabetic retinopathy, effectiveness analysis, QALY, years of sight saved, Markov model.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	12
2. DIABETES MELLITUS E RETINOPATIA DIABÉTICA	16
2.1 – Diabetes Mellitus	16
2.2 – Retinopatia Diabética	19
3. RASTREIO <i>versus</i> NÃO RASTREIO	23
3.1 – Importância do Rastreio	23
3.2 – Revisão Bibliográfica	25
3.3 – Metodologia de Rastreio	30
4.1 – Avaliação Económica	34
4.2 – Análise da efetividade/utilidade do Rastreio da RD para Portugal	38
5. RESULTADOS	48
5.1. Resultados gerais	48
5.2. Resultados da Análise de Sensibilidade	53
6. CONCLUSÕES E DISCUSSÃO	66
BIBLIOGRAFIA	70

ANEXOS

ANEXO I - Tabelas relevantes para a alternativa de não rastreio.

ANEXO II - Tabelas relevantes para a alternativa de rastreio.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Modelo de Markov.....39

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela nº 1 – Equivalência entre a escala ETDRS e a usada internacionalmente da AAO.13	20
Tabela nº 2 – Escala clínica internacional de severidade para RD.	21
Tabela nº 3 – Escala clínica internacional de severidade para EM.	22
Tabela nº 4 – Resumo dos estudos mais relevantes realizados internacionalmente	28
Tabela nº 5 – Opções mais comuns de tratamento para cada estágio da RD.	32
Tabela nº 6 – Probabilidades de transição anuais para a história natural da doença	42
Tabela nº 7 – Probabilidades de transição anuais, admitindo que o doente é submetido a rastreio.	43
Tabela nº 8 – Tábua Completa de Mortalidade para Portugal 2009-2011	44
Tabela nº 9 – Excesso de mortalidade na DM tipo 2 de acordo com o género e faixa etária	45
Tabela nº 10 – Valores de Utilidade nos diferentes estádios de RD.	46
Tabela nº 11 – Resultados para a alternativa de não rastreio	49
Tabela nº 12 – Resumo dos resultados obtidos com e sem rastreio anual.	50
Tabela nº 13 – Resumo dos resultados obtidos com e sem rastreio anual.	51
Tabela nº 14 – Excesso de mortalidade de 1,3.	54
Tabela nº 15 – Excesso de mortalidade de 3.	54
Tabela nº 16 – Diabéticos tipo 2 com idade média de 30 anos.	55
Tabela nº 17 – Diabéticos tipo 2 com idade média de 35 anos.	55
Tabela nº 18 -- Diabéticos tipo 2 com idade média de 40 anos	56
Tabela nº 19 -- Diabéticos tipo 2 com idade média de 45 anos	56
Tabela nº 20 -- Diabéticos tipo 2 com idade média de 55 anos	57
Tabela nº 21 – Probabilidade de transição Sem Rastreio de “RNPS” para “RD”: 0,0453.	58
Tabela nº 22 – Probabilidade de transição Sem Rastreio de “sem RD” para “EM”: 0,023	59
Tabela nº 23 – Probabilidade de transição Sem Rastreio de “RP” para “Cegueira”: 0,0633.	60

Tabela nº 24 – Probabilidade de transição Com Rastreio Anual de “RNPL” para “Cegueira”: 0,0427. __	61
Tabela nº 25 – Probabilidade de transição Com Rastreio Anual de “RP” para “EM”: 0,0033. _____	62
Tabela nº 26 – Probabilidade de transição Com Rastreio Anual de “sem RD” para “RP”: 0,0025. _____	63
Tabela nº 27 – Tabela nº 27 – Utilidade para o estágio “cegueira” de 0,39. _____	64
Tabela nº 28 – Utilidade para o estágio “cegueira” de 0,45. _____	64
Tabela nº 29 – Utilidade para o estágio “cegueira” de 0,69. _____	64

LISTA DE SIGLAS

AAO - *American Academy of Ophthalmologists*

ACB – Análise Custo-Benefício

ACE – Análise Custo-Efetividade

ACU – Análise Custo-Utilidade

AMC – Análise de Minimização de Custos

ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

ADA – *American Diabetes Association*

AVAQ – Anos de Vida Ajustados pela Qualidade

AVsC – Anos de Vida sem Cegueira

DGS – Direção Geral da Saúde

DM – Diabetes Mellitus

DM 1– Diabetes Mellitus tipo 1

DM 2 – Diabetes Mellitus tipo 2

EM – Edema Macular

OMS – Organização Mundial de Saúde

RD – Retinopatia Diabética

RICE – Rácio Incremental Custo-Efetividade

RNPL – Retinopatia Não Proliferativa Ligeira

RNPM – Retinopatia Não Proliferativa Moderada

RNPLS – Retinopatia Não Proliferativa Severa

RP – Retinopatia Proliferativa

UKPDS – *Unided Kingdom Prospective Diabetes Study Group*

WESDR – *Wisconsin Epidemiologic Study of DiabeticRretinopathy*

1. INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença de expressão global, com uma enorme incidência e prevalência nos países desenvolvidos e, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que em 2030 justificará em sétimo lugar os óbitos ocorridos (Drummond e Mason, 1995).

A Retinopatia Diabética (RD), sendo uma das suas principais complicações, é a principal causa de novos casos de cegueira e de perda de acuidade visual nos países ocidentais, estando a sua prevalência associada à duração do estado patológico de DM de forma assaz (OMS, 2005). Detetar a RD em estádios de desenvolvimento precoces é deveras relevante quer para o indivíduo, quer para a sociedade uma vez que esta patologia atinge sobretudo cidadãos na idade adulta e mais produtiva do ponto de vista de laboral, podendo assim as suas repercussões serem graves não só para o doente e para a sua família mas também para as economias dos países (ADA, 2012).

A principal questão de investigação analisada nesta dissertação é a avaliação, da forma o mais objetiva possível, dos ganhos em saúde decorrentes da realização de um rastreio anual para deteta a RD, face a nada fazer. Deve ter-se em linha de conta que a Direção-Geral de Saúde (DGS) já preconiza o seguimento dos diabéticos em rastreio anual, porém não se conhece para Portugal, os verdadeiros ganhos em saúde desse rastreio. Deste modo, com esta dissertação visa-se determinar qual a efetividade desta modalidade de diagnóstico para a população portuguesa. Para medir os ganhos em saúde adotaram-se duas unidades de medida: anos de vida ganhos sem cegueira (AVsC) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).

O facto da RD, com a conseqüente perda de visão associada à patologia, afetar cidadãos nos seus períodos mais produtivos acarreta elevados custos associados às perdas de dias de trabalho, impostos e subsídios que o Estado terá que pagar ao doente incapacitado (Klein *et al.* 1989).

É ainda de elevada importância pessoal a perda da acuidade visual uma vez que traz um enorme impacto para a qualidade de vida do doente e afetando não só a sua sociabilidade de forma evidente e o impede de realizar com destreza tarefas básicas do seu

quotidiano, como sejam, ler, conduzir, cuidados básicos de higiene pessoal, entre outros. Na população de diabéticos que têm necessidade de avaliar periodicamente os níveis de glicémia e/ou a administrar insulina, a perda de acuidade visual põe em causa esta capacidade (Shah C., 2008).

A forma mais eficiente de detetar casos de perda de acuidade visual é sob a forma de rastreio, podendo este realizar-se de forma ocasional ou programada (Tung et al. 2006).

Em Portugal, a DGS emitiu a Norma nº006/2011 na qual alvitra que com o objetivo de ser identificada a retinopatia diabética, todas as pessoas com diabetes do tipo I serão avaliadas anualmente, cinco anos após o diagnóstico e por sua vez os diabéticos tipo II começarão a ser avaliados todos os anos logo após o diagnóstico (DGS, 2011).

Desta forma, as autoridades portuguesas preconizam que o rastreio sistemático e anual da RD é um procedimento que beneficia a população diabética. Porém, não existe uma tradução destes benefícios em resultados em saúde. O objetivo desta dissertação será quantificar esses benefícios em anos vida sem cegueira (AVsC) e em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Para colmatar este desconhecimento desenvolveu-se um estudo de avaliação de eficácia e efetividade com o objetivo de comparar a opção de rastreio anual face a nada fazer.

A opção de rastreio anual permite detetar mais precocemente a patologia, intervir e assim, obter potenciais ganhos em saúde.

Para atingir este propósito usou-se como modelo de decisão um Modelo de Markov, cuja estrutura envolve uma série de “estádios” que um doente pode ocupar, num determinado intervalo temporal, a que se chama ciclo. A velocidade com que o doente vai progredindo entre estádios é determinada por um conjunto de probabilidades de transição. Estas refletem as possibilidades que indivíduo tem de permanecer no mesmo estágio ou transitar para outro (Drummond et al., 2005).

Assim sendo, programou-se em excel um Modelo de Markov, com ciclos de Markov anuais e as probabilidades de transição utilizadas foram obtidas na literatura existente, uma vez que não existem dados publicados que reflitam a realidade nacional.

Assumiu-se um cohort de 1000 diabéticos tipo 2, que entram no modelo aquando do diagnóstico da DM tipo 2 e saem no momento que transitam para o estágio “morte”, uma vez que se estabeleceu como horizonte temporal o desenrolar da história natural da doença, ou seja, o tempo de vida dos doentes. Não se previu uma taxa de atualização para aplicar às consequências.

Os resultados obtidos revelaram que o rastreio anual permite aos doentes da população-alvo ganhar em média 2,5 anos de vida sem cegueira face à evolução natural da doença e 0,6 anos de vida ajustados pela qualidade, para um diabético tipo 2 que inicia o rastreio aos 49 anos.

A análise de sensibilidade permitiu perceber que os *inputs* sujeitos a incerteza inseridos no modelo: probabilidades de transição, taxa de excesso de mortalidade, idade de entrada no rastreio e qualidade de vida associada ao estágio “cegueira” são robustos. Isto é, todos os parâmetros perturbados na análise de sensibilidade não sofreram significativas alterações nos resultados finais e podem ser assumidos como valores verdadeiros para cada variável.

Como já foi referido esta dissertação enfoca a medição de efetividade e utilidade. Ou seja trata-se de um estudo de avaliação económica que compara duas alternativas, contudo não são examinados simultaneamente os custos e consequências para cada hipótese (Drummond et al., 2005).

Deste modo, num estudo futuro, poder-se-á incorporar os custos associados a cada alternativa, uma vez que se trata de uma dimensão de fulcral interesse para a realização de uma avaliação económica completa custo-efetividade e custo- utilidade.

O capítulo 2 desta dissertação apresenta os prolegómenos sobre a patologia de origem, a Diabetes Mellitus e a sua complicação mais comum e génese de toda esta avaliação, a Retinopatia Diabética. Segue-se o capítulo 3 que enfoca a importância da realização do rastreio, a literatura existente que suporta esta hipótese e ainda qual foi a metodologia utilizada. O capítulo 4 explica o modelo de avaliação económica do rastreio da RD, explanando algumas considerações teóricas sobre o mesmo. Já no capítulo 5 são exibidos os resultados gerais e os resultados da análise de sensibilidade aos parâmetros

sujeitos a incerteza. Por último temos o capítulo 6 que ilustra a discussão realizada sobre os resultados obtidos e as conclusões a que se chegou no que diz respeito aos ganhos em saúde obtidos com a realização anual do rastreio.

2. DIABETES MELLITUS E RETINOPATIA DIABÉTICA

2.1 – Diabetes Mellitus

A Diabetes é uma patologia de grande expressão a nível mundial, atingindo cerca de 347 milhões de indivíduos (OMS, 2013).

No mundo ocidental aproximadamente 1% da população é diabética e há, pelo menos, 1% de casos por diagnosticar. Em Portugal, os dados colhidos pelo Observatório Nacional da Diabetes, referentes ao ano de 2010, revelavam que 12,4% da população, ou seja, 991.000 pessoas tinham DM, sendo que apenas 7% estavam diagnosticados (INSA, 2010).

Esta patologia envolve a insuficiente produção de insulina, sendo esta a responsável pelo metabolismo da glucose e a sua conversão em energia

Embora, como já foi referido, seja uma doença de expressão mundial, a sua prevalência tem aumentado sobretudo nos países mais desenvolvidos, associada a alterações na dieta, à maior ingestão de gorduras, estilos de vida sedentários e diminuição da atividade física (Williams *et al.* 2004).

Toda a população diabética está em risco de desenvolver RD. A duração da diabetes é o fator mais determinante para que ocorra o desenvolvimento da RD (Davis *et al.*, 1998).

O fator sistémico associado de maior realce no aumento da incidência da RD é o controlo glicémico, seguido da hipertensão e dislipidémia. Qualquer redução destes valores irá ajudar a reduzir o desenvolvimento e progressão de RD. Normalmente, os danos na vascularização da retina são mais graves, quanto maiores forem os níveis e as durações da hiperglicémia. Não obstante, este mecanismo ainda não está completamente desvendado (Shah C. *et al.* 2008).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define dois tipos principais de diabetes: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) e a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

A DM1 anteriormente denominada de "diabetes insulino-dependente" ou "juvenil" (uma vez que é mais frequente ocorrer em crianças ou adultos jovens) deve-se, normalmente, a uma destruição auto-imune das células β do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina. Daqui resulta uma deficiência absoluta de insulina, de modo que os diabéticos tipo 1 necessitam de insulina exógena para a prevenção de cetoacidose e, conseqüentemente, a sua sobrevivência.

O aparecimento da DM1 é, geralmente, repentino e dramático. Esta forma é menos frequente (menos de 10% dos casos), no entanto, a sua incidência está a aumentar e, embora os motivos não sejam completamente conhecidos, é provável que se relacionem com alterações nos fatores de risco ambiental.

A DM 2, anteriormente denominada de "diabetes não insulino-dependente" é caracterizada pela incapacidade do pâncreas produzir insulina suficiente ou quando o organismo não consegue utilizar eficazmente a insulina produzida. Diabéticos do tipo 2 não são dependentes de reposição de insulina exógena, mas podem requerer insulina se a glicose no sangue é inadequadamente controlada pela dieta ou por fármacos antidiabéticos orais. O seu diagnóstico ocorre geralmente após os 40 anos de idade contudo pode ocorrer mais cedo, associada à obesidade, principalmente em populações com elevada prevalência desta patologia. Esta forma de DM pode ser assintomática, sendo o seu diagnóstico muitas vezes efetuado devido à manifestação de complicações associadas à doença ou, acidentalmente, através de um resultado anormal dos valores de glicose no sangue ou urina (SPD, 2012).

Outros tipos de diabetes são relativamente incomuns e incluem diabetes secundária a outras desordens pancreáticas, diabetes gestacional e diabetes resultante de um síndrome genético (manifestação tardia auto-imune em adultos). A nível metabólico é mais parecida com a DM 1, uma vez que as células β -pancreáticas são destruídas por um processo auto-imune. No entanto, a sua manifestação clínica é geralmente mais lenta do que na DM 1 e a terapêutica com insulina não é normalmente necessária durante algum tempo após o diagnóstico (geralmente no primeiro ano). Embora estes doentes não tenham as características comuns à DM 2: obesidade abdominal, excesso de peso ou história

familiar da doença) desenvolvem a diabetes na idade adulta, tal como a maioria das pessoas com DM 2.

Outros fatores de risco para DM incluem a insuficiência renal, a gravidez e alguns genes já identificados de maior suscetibilidade.

Uma abordagem multidisciplinar deve ser realizada em todos os pacientes com diabetes para conseguir o controlo glicémico ideal e para controlar adequadamente a pressão arterial e os níveis lipídicos séricos (para diabéticos, o alvo HbA1c deve ser inferior a 7% e a meta para a pressão arterial sistólica deve ser inferior a 130 mmHg) (NHMRC, 2008).

A DM, enquanto doença metabólica, está associada a uma série de complicações, tais como a doença macrovascular, a neuropatia, a nefropatia, o pé diabético e a retinopatia (ADA, 2009).

Em praticamente todos os países desenvolvidos, a Diabetes é a principal causa de cegueira, insuficiência renal e amputação de membros inferiores. A Diabetes constitui, atualmente, uma das principais causas de morte, principalmente por implicar um risco significativamente aumentado de doença coronária e de acidente vascular cerebral (Li et al. 2010).

No que diz respeito às complicações oftálmicas, os diabéticos normalmente podem desenvolver glaucoma, neo-vascularização da íris, cataratas, neuropatias (das quais a mais frequente é a retinopatia, que quase sempre assintomática nos seus estados iniciais) (Javitt *et al.* 1994).

A Organização Mundial de Saúde estimava em 2002 que a Retinopatia Diabética era responsável por 5% dos casos de cegueira em todo o mundo, o que representa quase 5 milhões de cegos.

2.2 – Retinopatia Diabética

A complicação mais comum da diabetes mellitus é a retinopatia diabética. Num estudo realizado em 2008 os investigadores concluíram que a RD se expressa com uma taxa de 11,4% nos diabéticos tipo 2, podendo existir em Portugal 250 mil doentes com retinopatia desta índole em vários estádios de desenvolvimento e gravidade. Verificou-se ainda que 0,4% dos diabéticos do tipo 2 apresentavam cegueira total, sendo a percentagem mais elevada 0,6% no grupo 65-74 anos (Falcão *et al.* 2008).

Em Portugal os dados colhidos pelo Observatório Nacional da Diabetes, no estudo da Prevalência da Diabetes referentes a informação que reflete a realidade de 2010 revelam que 12,4% da população, entre os 20 e os 79 anos, ou seja, cerca de 991000 pessoas, tinham diabetes mas que apenas 7% fora diagnosticada a patologia (Henriques *et al.* 2012).

Existem dois tipos de retinopatia. Na DM tipo 1 a forma mais comum é a de retinopatia diabética proliferativa (RP) que se revela de uma forma mais repentina e provoca uma lancinante perda de visão. Na DM tipo 2 a forma mais comum é a de edema macular (EM).

Segundo a *Airlie House Classification* a RD era classificada de um modo simples em dois grupos: Retinopatia Diabética Não Proliferativa (RDNP) e Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP). Foi criado ainda um subgrupo denominado de Retinopatia Diabética Pré-proliferativa, subdivisão da RDNP, que se caracterizava pela associação de dilatações venosas, manchas algodinosas e hemorragias intrarretinianas extensas. Este subgrupo apresentava um risco elevado de progressão para RDP (Fong *et al.*, 2004).

O vazamento de fluido e proteínas que se acumulam na mácula, região central amarelada da retina, levam à diminuição da capacidade de visão do indivíduo e, no limite, à sua total perda. Esta condição é chamada edema macular, podendo ocorrer em qualquer fase da retinopatia diabética, embora a sua probabilidade de ocorrência aumente com a progressão da doença (Forrester *et al.* 2005).

Para melhorar o relacionamento entre os médicos oftalmologistas e os médicos dos cuidados de saúde primários na gestão e tratamento de doentes com DM, foi desenvolvida uma escala clínica internacional para os diferentes níveis de severidade da Retinopatia e Edema Macular em diabéticos.

Esta denomina-se escala internacional da *American Academy of Ophthalmologists* (AAO) que resulta de uma adaptação do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) que já tinha sido baseado na original *Airlie House Classification* (Wilkinson *et al.*, 2003).

Ocorrem consideráveis sobreposições entre as várias classificações, todas reconhecem os dois mecanismos que conduzem a total perda de visão: retinopatia e edema macular. As diferenças entre as classificações referem-se principalmente aos níveis de retinopatia e à terminologia utilizada (Forrester *et al.* 2005).

No decurso deste trabalho será utilizada a escala da *American Academy of Ophthalmologists* por ser esta, a mais unânime e utilizada internacionalmente.

Seguidamente será apresentada a tabela nº1 que aponta a equivalência entre a escala ETDRS e a escala da AAO usada correntemente pelos profissionais.

Tabela 1 – Equivalência entre a escala ETDRS e a usada internacionalmente da AAO.

ETDRS	AAO – Internacional
Ausência	Aparentemente sem RD
Existência apenas de microaneurismas	RD Não Proliferativa Ligeira
RD Não Proliferativa Ligeira	RD Não Proliferativa Moderada
RD Não Proliferativa Moderada	
RD Não Proliferativa Moderadamente Severa	
RD Não Proliferativa Severa	RD Não Proliferativa Severa
RD Não Proliferativa Muito Severa	
RD Proliferativa Ligeira a Moderada	RD Proliferativa
Proliferativa Avançada RD	

Fonte: Ciulla *et al.* 2003

As tabelas 2 e 3 apresentam as escalas clínicas para Retinopatia Diabética e Edema Macular e, conseqüente, a fisiopatologia de cada estágio de severidade.

Tabela 2 – Escala clínica internacional de severidade para RD.

Estádio da Retinopatia	Resultados Oftalmológicos
Sem RD	Sem anormalidades
RD não proliferativa ligeira	Presença de microaneurismas
RD não proliferativa moderada	Presença não apenas de microaneurismas mas menos grave que a RD não proliferativa severa
RD não proliferativa severa	Presença de pelo menos um dos seguintes sinais: mais de 20 hemorragias em cada um dos 4 quadrantes, vasos sanguíneos bloqueados em 2 ou mais quadrantes; presença de microvasos intra-retinais de crescimento anormal e ausência de retinopatia proliferativa.
RD proliferativa	Neovascularização ou hemorragia no humor vítreo

Fonte: Wilkinson et al. 2003

Tabela 3 – Escala clínica internacional de severidade para EM.

Edema Macular	Resultados Oftalmológicos
Ausência	Não há espessamento ou excesso de exsudato no pólo posterior
Presença	Ligeira – Espessamento ou vazamento de exsudato e proteínas no pólo posterior mas distante da mácula. Moderada – Espessamento ou vazamento acentuado de exsudato e proteínas na mácula mas não envolvendo a zona central. Severa – Espessamento ou vazamento de exsudato e proteínas envolvendo o centro da mácula.

Fonte: Wilkinson *et al.* 2003

3. RASTREIO *versus* NÃO RASTREIO

3.1 – Importância do Rastreio

O rastreio é um método de diagnóstico de elevada importância, dada a possibilidade de ser usado como instrumento de prevenção para várias patologias que não apresentam sintomas em estádios de desenvolvimento iniciais tais como o cancro do colo do útero, cancro da mama, cancro do cólon e recto e RD, entre outras.

Para se proceder à sua implementação a doença a rastrear deve ser grave, de prevalência elevada por forma a justificar os custos, deve ter uma história natural de desenvolvimento conhecida, com um período assintomático de longa duração e, ser passível de tratamento eficaz. O método de rastreio escolhido deve ser sensível e específico, reprodutível, fiável, de baixo custo e pouco invasivo (Tavares, 2009).

A vantagem de fazer um rastreio prende-se com o facto de que quando a doença é detetada precocemente, normalmente, nas fases iniciais pode ser tratável com custos mais baixos e não impõe grandes perdas de qualidade de vida ao doente. Por seu turno, sem a realização do rastreio, a mesma doença pode só ser detetada em fases mais avançadas, quando já não se pode fazer nada do ponto de vista médico e com encargos acrescidos.

A RD é suscetível à implementação de um rastreio devido às características da patologia, isto é, trata-se de uma doença de prevalência elevada, o que poderá justificar os custos, tem uma história natural conhecida com um período assintomático longo, é grave, embora seja passível de ser tratada eficazmente recorrendo aos atuais desenvolvimentos da medicina. Por outro lado, a metodologia de rastreio escolhida – geralmente retinografia por câmara de 45° digital não midriática – obedece aos critérios ser sensível e específica, reprodutível e fiável, económica, pouco invasiva e aceite pelos doentes. Por último, as características do tratamento – fotocoagulação a laser – satisfazem o preceito de ter uma acessibilidade adequada e uma disponibilidade efetiva (Tavares, 2009).

Uma vez que a perda de visão afeta a qualidade de vida do diabético ao dificultar ou impossibilitar o processo laboral, a execução de tarefas domésticas e/ou de lazer (ler, conduzir, viajar) entre muitas outras ações quotidianas torna-se fulcral identificar a RD em estádios menos agravados para acarretar não só poupanças no tratamento como na melhoria da qualidade de vida dos diabéticos, assim como assegurar que o tratamento tem um *outcome* positivo (Meads e Hyde 2003).

A importância do rastreio é reconhecida internacionalmente, tendo sido realizados noutros países variados estudos de avaliação económica de forma a estimar a relação custo-utilidade das alternativas rastreio sistemático *versus* a não realização de rastreio. (Jones e Edwards, 2009)

Apesar desta dissertação focar apenas os resultados em saúde, a revisão bibliográfica agregou estudos onde foram realizadas avaliações económicas completas (custo-efetividade e custo-utilidade) uma vez que a análise dos custos e utilidades associados a cada alternativa têm impacto nas escolhas tomadas pelos decisores e, conseqüentemente, interesse económico.

3.2 – Revisão Bibliográfica

James *et al* (2000) conduziram um estudo de avaliação económica custo-efetividade para o United Kingdom Health Service cuja medida de efetividade era a deteção de RD ou EM passíveis de tratamento. Os autores determinaram que embora o programa de rastreio sistemático fosse ligeiramente mais dispendioso (209 libras por caso real) que o ocasional, este revelava mais 157 casos rastreados com um custo incremental de 32 libras por caso detetado. A análise de sensibilidade revelou que o aumento da atividade anual para os 6.000 rastreios conduzia a uma melhoria no ratio custo-efetividade em 11% baixando o custo por rastreio de 26 para 23 libras, tornado assim o rastreio casual mais dispendioso que o sistemático. Contudo o estudo teve como limitação o facto de não usar como medida de efetividade algo mensurável a mais longo prazo como é o nº de anos sem desenvolvimento de cegueira ou a qualidade de vida associada a esta.

Sutton (2003) chegou a resultados congruentes com os de James *et al.* (2000), não obstante optou pelo modelo de avaliação custo-utilidade. Concluiu que o rastreio programado em diabéticos, tendo como horizonte temporal a história natural da doença, permite um ganho de 0,7 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), e que este é mais custo-efetivo que o ocasional, atribuindo o preço de 50000 dólares por AVAQ. Este estudo foi importante porque chamou a atenção dos investigadores para a importância de fatores como a adesão ao programa, a duração da doença, a idade, a etnia e os estilos de vida como fatores determinantes na otimização da frequência de rastreio.

Facey *et al.* (2002) no relatório para o National Health Service Scotland, na organização dos serviços de rastreio da RD usaram um Modelo de Markov para estudar o impacto da mudança de um sistema de rastreio ocasional para um sistemático nos novos doentes diagnosticados com diabetes em diferentes cohorts distribuídos por faixas etárias.

Os resultados foram consistentes com os de James *et al.* e Sutton. Concluíram ainda, que na Escócia, a forma mais custo-efetiva de rastreio seria uma combinação entre os realizados pelas unidades hospitalares e por unidades móveis usando fotografia digital não-midriática, dependendo das conjunturas locais. Uma das limitações deste estudo foi a não consideração da deteção do edema macular durante os rastreios.

Nenhum dos modelos preconiza que o rastreio salva vidas. Os benefícios são mensuráveis em casos de doença ocular detetada, em número de casos de prevenção de ter cegueira, anos de vida ganhos sem cegueira ou AVAQ's ganhos.

Uma outra perspectiva de análise utilizada em estudos é a aferição do intervalo de tempo mais custo-efetivo na deteção de casos de RD.

Vijan et al. (2000) desenvolveram um modelo de Markov no qual fazem uma análise custo-utilidade para identificar qual a melhor periodicidade para rastrear diabéticos tipo 2, atribuindo 0,69 como valor de utilidade do estágio “cegueira”. Este modelo é particularmente completo porque estratifica a população-alvo por faixa-etária e por nível de controlo glicémico (HbA_{1c}). Este estudo foi desenvolvido na perspectiva do terceiro pagador. Neste modelo, ao integrar dados para um diabético tipo 2 que entra no modelo com uma idade média de 45 anos, concluíram que se o rastreio fosse realizado de 5 em 5 anos, o indivíduo passaria 358 dias da sua vida cego, no entanto, se o rastreio fosse realizado anualmente, este período diminuía para os 21 dias. Ou seja, o rastreio anual permite o ganho de 237 dias sem cegueira, que correspondem a 0,7 anos evitados sem cegueira e 0,4 AVAQ's.

Vijan e os seus colaboradores demonstraram que quanto maior for a frequência do rastreio mais efetivo é, no entanto, para diabéticos com um bom um bom controlo glicémico e sem retinopatia o rastreio bienal ou até mesmo trienal poderá ser mais custo-efetivo, com um valor por Ano de Vida Ajustado pela Qualidade (AVAQ) de 50 000\$ sempre com a opção que o rastreio poderá ser realizado mais frequentemente. Estes investigadores alertaram ainda para o facto do valor atribuído à utilidade da cegueira ter um grande impacto na análise de sensibilidade e conseqüentemente um grande impacto na análise custo-efetividade. Quando se atribui o valor de 0,48 o rastreio torna-se mais custo-efetivo.

Por seu turno, Braisford *et al.* (2006) desenvolveram uma aplicação que permitiu otimizar a escolha da melhor política de rastreio da RD em diabéticos tipo 2. Concluíram que para a generalidade dos diabéticos, a forma mais custo-efetiva de rastreio implica iniciar o processo de rastreio aos 35 anos e concluí-lo quando os indivíduos atingirem os 60 anos. Este seria realizado com intervalos de 30 meses e permitiria um rácio incremental custo-efetividade (RICE)¹ de 1259£ face à não realização de rastreio.

Em suma, os cinco estudos indicam que existe proveito na realização do rastreio para determinação precoce dos estádios da RD. Tal foi exprimido no aumento 157 novos casos detetados por James *et al.* (2000); no ganho de 0,7 AVAQ no estudo de Sutton, (2003) e 0,4 AVAQ no de Vijan *et al.* (2000) e também pelo rácio custo-efetividade com o valor de 1259£ para opção rastreio de 30 em 30 meses face à não realização do mesmo calculado por Braisford *et al.* (2006) e, ainda, pelo resultado sempre positivo dos RICE obtidos para as várias modalidades de rastreio no estudo realizado por Facey *et al.* (2002).

¹ RICE – rácio incremental custo-efetividade. Este conceito será explicado mais detalhadamente no capítulo 4.1

Tabela nº4 - Resumo dos estudos mais relevantes realizados internacionalmente.

	Autores
Sutton	James et al
US/2003	UK/ 2000
US National Health Care	UK Health Service
Rastreio sistemático vs ocasional	Rastreio sistemático vs ocasional
Diabéticos	Diabéticos
ACU	ACE
AVAQ's	Deteção de qualquer estágio de RD ou EM passíveis de tratamento
0,7 AVAQ's ganhos Custo por AVAQ = 50000dólares O rastreio sistemático é custo-efetivo	O rastreio sistemático é custo-efetivo RS=209£ por caso real detetado; ICER = 32£
Conversão dos custos usados no UK para os US.	A medida de efetividade não é mensurável a longo prazo
	Local/ Ano
	Perspetiva
	Comparadores
	População-alvo
	Método de AE
	Medida de efetividade
	Resultados/Conclusões
	Limitações

Brailsford et al	Vijan et al	Facey et al
UK/2006	US/2000	Scotland/ 2002
Governo	Terceiro-pagador	NHS Scotland
Rastreio ocasional vs rastreio com intervalo ótimo de realização	Rastreio anual vs rastreios menos frequentes	Rastreio sistemático vs ocasional
Diabéticos Tipo 2	Diabéticos Tipo 2	Diabéticos
ACE	ACU	ACU
Anos de vida sem cegueira	AVAQ's, dias de vida sem cegueira	AVAQ's
RICE=1259£ por cada ano de vida ganho sem cegueira , para indivíduos entre os 35 e os 60 anos, com rastreios com intervalos de 30 meses.	Diabéticos de baixo risco têm uma relação melhor CE no rastreio com intervalos de 3 anos. O rastreio anual face ao de 5 em 5 anos permite num ganho de 0,4 AVAQ's.	O rastreio sistemático é custo-efetivo combinando diferentes estratégias na sua realização
A não atribuição de utilidade à cegueira		Não detetaram a presença de EM

3.3 – Metodologia de Rastreio

Normalmente a questão de investigação nestes estudos está relacionada ou com o modelo de rastreio a utilizar ou com o intervalo melhor custo-efetivo entre estes. Para a obtenção de resultados, a medida de efetividade utilizado em todos estes modelos foi a diminuição de casos de cegueira, normalmente, mensurada pelos anos de vida ganhos sem perda de visão ou anos de vida ajustados pela qualidade, usando uma determinada estratégia versus a prática corrente ou o “não fazer nada”.

Os estádios iniciais de retinopatia são assintomáticos mas as mudanças ocorridas a nível ocular podem ser detetadas precocemente e a terapia laser pode prevenir a perda de visão na maioria dos casos. O rastreio é assim universalmente reconhecido como uma forma efetiva para manter a visão (Brailsford et al. 2007).

Segundo a *American Academy of Ophthalmology* (2008) os primeiros exames para determinação da existência e/ou grau de gravidade da RD varia de acordo com o tipo de DM:

Adultos com DM I – devem fazer o primeiro rastreio três a cinco anos após o diagnóstico inicial.

Adultos com DM II – neste caso como é mais difícil o diagnóstico, podendo o doente padecer da doença, sem nunca ter revelado qualquer tipo de sintoma, o primeiro rastreio deve ser efetuado aquando do diagnóstico da DM.

Contudo, sabe-se que preditores como o controlo glicémico ou o nível de Hemoglobina A1c, têm demasiada importância no desenvolvimento da RD, devem ser tidos em conta para ponderar a frequência dos rastreios, de forma a aumentar a sua eficiência e o ratio de custo-efetividade dos mesmos (Vijan et al. 2000).

Em Portugal, a Direcção-Geral da Saúde emitiu a Norma nº006/2011 que preconiza que com o objetivo de ser identificada a retinopatia diabética, todas as pessoas com diabetes do tipo I serão avaliadas anualmente, cinco anos após o diagnóstico e por sua vez os diabéticos tipo II serão começarem a ser avaliados todos os anos logo após o diagnóstico (DGS, 2011).

Esta norma identifica ainda como método preferencial de diagnóstico a retinografia por câmara de 45° digital não midriática com orientação nos casos indicados para tratamento por fotocoagulação, por ser reconhecida internacionalmente como um método sensível, específico e eficaz (DGS,2011).

Assim sendo, a retinografia permite identificar os casos clínicos que necessitam de acompanhamento e/ou tratamento oftalmológico, revelando uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 90%, justificando os ganhos em saúde em termos de custo/benefício (DGS, 2011).

Este exame tem ainda a mais-valia de poder ser realizado próximo da zona de residência e/ou laboral dos diabéticos, permitindo uma maior adesão ao rastreio por parte destes.

Esta função poderá ser desempenhada por técnicos paramédicos treinados e só depois a informação será enviada via internet, para centros de leitura onde médicos oftalmologistas interpretarão os resultados (Henriques et al. 2012.).

Como método de tratamento preferencial é recomendada a fotocoagulação a laser, que em média são necessárias 4 sessões no caso de edema macular e 8 quando se trata de retinopatia proliferativa (DGS, 2011).

Quanto mais grave for o estágio de RD mais caro é o tratamento. A fotocoagulação é muito menos dispendiosa do que as novas formas de intervenção como a vitrectomia, uso de medicamentos inovadores tais como os corticoides intraoculares ou anti- VEGF's.

Tabela nº5 – Opções mais comuns de tratamento para cada estágio da RD.

Estádio de Retinopatia Diabética	Forma mais comum de Tratamento
RNPL ou M	Indicação para deteção precoce
EM	Laser, Esteroides intraoculares Anti-VEGF
RDNPS	Fotocoagulação a laser
RDP	Fotocoagulação a laser
Cegueira*	Esteroides intraoculares, Anti-VEGF Vitrectomia

Fonte: Medical Development Division, Ministry of Health Malasya (2011)

Múltiplos ensaios clínicos randomizados, incluindo os ETDRS, revelaram que a fotocoagulação reduz significativamente a perda severa de visão (cegueira) a partir do estágio RP em pelo menos 50% e reduz também em pelo menos 50% o risco de perda moderada de visão a partir do estágio EM (Australian NHMRC, 2008).

No caso da RDNPS ou em estádios mais precoces a panfotocoagulação é especialmente efetiva na redução da perda da acuidade visual severa nos doentes com diabetes tipo 2 (Aoki *et al.* 2004).

Todos os estudos aconselham os diabéticos a serem seguidos regularmente, mesmo após a intervenção cirúrgica.

As outras opções terapêuticas no tratamento deste tipo de afeção são a utilização de esteroides intraoculares, anticorpos monoclonais tais como os anti-VEGF e a prática da vitrectomia (ADA, 2002).

Esteroides intraoculares – Medicamentos com efeito simultaneamente anti-inflamatório, anti-edematoso e anti-angiogénico podem ter uma ação muito rápida após a sua administração, estão no entanto associados ao aparecimento de cataratas, glaucomas e endoftalmite.

Anti-VEGF – São fármacos (pegaptanib, ranibizumab e bevacizumab, por exemplo) administrados por via intravitreal e sem grandes efeitos graves secundários. Contudo são necessárias repetidas aplicações.

Vitrectomia – A opção cirúrgica foi inicialmente proposta por Lewis em 1992 e Harbour em 1999 e sucessivos estudos revelaram que esta intervenção está quase sempre associada uma melhoria do EM e da acuidade visual. No entanto um pior prognóstico funcional pós-operatório parece estar associado à presença de isquemia macular inicial pelo que é necessária uma seleção criteriosa dos utentes antes da cirurgia.

4. AVALIAÇÃO ECONÓMICA DO RASTREIO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

4.1 – Avaliação Económica

Nesta dissertação é proposta uma avaliação de efetividade/utilidade do rastreio anual da RD face a nada fazer, que embora seja uma forma de avaliação parcial, é um ponto de partida para uma avaliação económica mais completa (Drummond *et al.* 2005). Por este motivo, este capítulo compreenderá conceitos e métodos de avaliações económicas em saúde.

A avaliação económica de tecnologias e programas da saúde é a designação genérica de todo um conjunto de técnicas utilizadas para identificar, medir e valorizar custos e resultados de determinadas intervenções, permitindo a análise comparativa de ações alternativas tendo em conta as suas consequências e os respetivos custos consumidos (Drummond, 2005).

É após esta análise que os decisores retiram elementos que sustentam a decisão de optar por uma das alternativas em causa, tendo sempre em linha de conta que tão ou mais importante que os custos são os resultados em saúde que cada alternativa representa em termos de efetividade e utilidade (Muennig e Khan, 2002).

Para averiguar qual a alternativa mais vantajosa pode recorrer-se à utilização de qualquer método de avaliação económica reconhecido cientificamente e que se adapte às especificidades da questão de investigação em análise (Silva *et al.*, 1998).

Se for demonstrado que as consequências associadas a cada alternativa são análogas nas características relevantes para o estudo, admite-se a realização de uma análise de minimização de custos (AMC). Como de facto, é raro as consequências de diferentes opções terapêuticas serem exatamente as mesmas, torna-se importante os estudos apresentarem uma justificação pormenorizada e sustentada sempre que se opte por esta técnica. (Silva *et al.*, 1998)

Nas avaliações em que as consequências associadas às diferentes alternativas não são as mesmas pode optar-se pela análise custo-efetividade (ACE). Esta opção, que se apoia mais na análise de decisão do que na teoria económica, dá resposta a duas questões, que por um lado a alternativa escolhida permite atingir determinado nível de efetividade ao mais baixo custo e por outro lado, caso sejam os encargos pré-determinados se consiga atingir uma efetividade máxima. Podem ser utilizadas diversas medidas de efetividade, normalmente são unidades naturais como os anos de vida ganhos, unidades na redução de pressão arterial, mortes evitadas, anos de vida ganhos sem cegueira, entre muitas outras (Silva et al., 1998).

Se a diferenciação das alternativas apenas puder ser feita considerando um ou mais efeitos, não necessariamente comuns às várias alternativas, devem ser adotadas as análises custo-utilidade (ACU) ou custo-benefício (ACB).

Na ACU as consequências são medidas em termos de anos de vida ganhos ponderados pela qualidade relacionada com a saúde (AVAQ). Os benefícios são mensurados sobre a forma de utilidades. O conceito de utilidade reflete a associação de preferências individuais ou da sociedade em relação a determinado resultado em saúde, podendo esta ser determinada junto dos doentes ou da população em geral, obtida a partir de dados publicados ou estimada por painéis de peritos (Silva *et al.*, 1998).

Os AVAQ's são uma medida usada para avaliar o valor dos recursos (limitados) aplicados em cuidados de saúde (Barros,2009).

Esta medida de efetividade (AVAQ) combina genericamente morbilidade com mortalidade. Este resultado é conseguido em cada caso pelo ajustamento da duração de tempo afetado e valor de utilidade numa escala de 0 a 1 (em que o 0 corresponde à morte e o1 ao estado de perfeita saúde) (Torrance, 1986).

O valor de um resultado em saúde para determinado indivíduo é calculado como o produto de fatores: o aumento na utilidade do estado de saúde da pessoa vezes o número de anos em que se verifica essa melhoria (Barros, 2009).

A ACB difere dos outros métodos de avaliação económica por valorizar tanto os custos como as consequências em termos monetários. Os resultados são apresentados sob a

forma de rácio entre custos e benefícios ou então como uma soma (cujo resultado pode ser negativo) que represente o benefício líquido de uma alternativa sobre outra. Baseia-se na teoria económica do bem-estar e como tal tem a fundamentação teórica mais sólida, permitindo designadamente comparações com investimentos públicos noutros sectores que não o da saúde. (Lourenço e Silva, 2008)

Deve ter-se em conta que as técnicas de avaliação económica não são mutuamente exclusivas e que um estudo que apresente, nomeadamente, resultados baseados nos métodos ACE e ACU constituirá uma melhor base de decisão do que outro que contemple apenas uma destas técnicas.

Cada episódio de avaliação económica apresenta características muito próprias e, portanto, requer soluções criativas e inovadoras por parte dos investigadores. Geralmente as avaliações económicas, tendo de modelar a incerteza futura recorrem à especificação de modelos analíticos de decisão para sintetizar dados provenientes de diversas e múltiplas fontes, quer nacionais, quer internacionais. A maioria das avaliações económicas tem como principais técnicas de modelação as árvores de decisão ou os modelos de Markov. (Brennan et al, 2006)

As árvores de decisão representam as possibilidades individuais de progressão, seguindo uma série de intervenções. É o tipo mais simples de modelo e aplica-se a problemas de avaliação económica que considerem que há homogeneidade entre os indivíduos, usem horizontes temporais de curto prazo e cujo curso siga um processo sequencial relativamente linear e simples (Macedo, Reis 2011).

Por outro lado, os modelos de Markov são estruturados em diversos estádios que um individuo pode ocupar num determinado período de tempo, estádios esses que correspondem a diferentes estados de saúde, que induzem diferentes custos e qualidade de vida. A taxa de progressão dos indivíduos entre os diversos estádios que constituem o modelo é determinada por um conjunto de probabilidades de transição (Drummond *et al.* 2005).

No curso natural de uma avaliação económica, os modelos utilizados geram custos e consequências totais e incrementais. Assim sendo, além de se estimarem os valores totais imputados a cada variável, torna-se por vezes necessário descortinar um indicador que revele quais os proveitos de escolher uma alternativa em detrimento de outra. Este indicador tem o nome de Rácio Incremental Custo-Efetividade (RICE) (Lourenço e Silva, 2008).

O RICE define-se como sendo um resultado calculado com base num quociente que integra custos e consequências, no numerador encontra-se a diferença de custos das alternativas que se estão a comparar e no denominador a diferença total entre as consequências das mesmas. Este valor indica-nos qual o custo por unidade adicional de optar por uma alternativa preterindo a outra. A hipótese que está ser avaliada poderá ser ou não adotada, dependendo sempre de quanto os decisores estejam dispostos a pagar por unidade de efetividade adicional que esta escolha acarreta (Pereira, 2009).

4.2 – Análise da efetividade/utilidade do Rastreio da RD para Portugal

Tal como referido na introdução desta dissertação, a principal questão de investigação analisada neste trabalho é a avaliação, de forma o mais objetiva possível, de quais os ganhos em saúde da realização de rastreio anual face a nada fazer.

A população-alvo deste estudo serão os doentes diagnosticados com DM tipo II.

A diferenciação dos dois tipos de DM tem influência nas especificidades ligadas ao tratamento, no modo de apresentação e abordagem das manifestações clínicas.

Na DM tipo II a RD encontra-se em aproximadamente 20% dos casos quando se estabelece o diagnóstico da diabetes e, esta percentagem abrange 60 a 85% dos doentes após 15 anos. Uma vez estabelecido o diagnóstico, os doentes com DM tipo II têm maior probabilidade de desenvolver RD mais cedo relativamente aos doentes com DM tipo I (Henriques et al. 2012).

As medidas de efetividade escolhidas para determinar quais os ganhos em saúde que o rastreio representa serão os anos de vida evitados sem cegueira e os AVAQ.

O horizonte temporal escolhido é o tempo de vida dos doentes, uma vez que os doentes podem ser rastreados em qualquer etapa da sua vida. E, desde que entram no modelo, o rastreio ocorre anualmente, até o doente entrar no estágio “morte”.

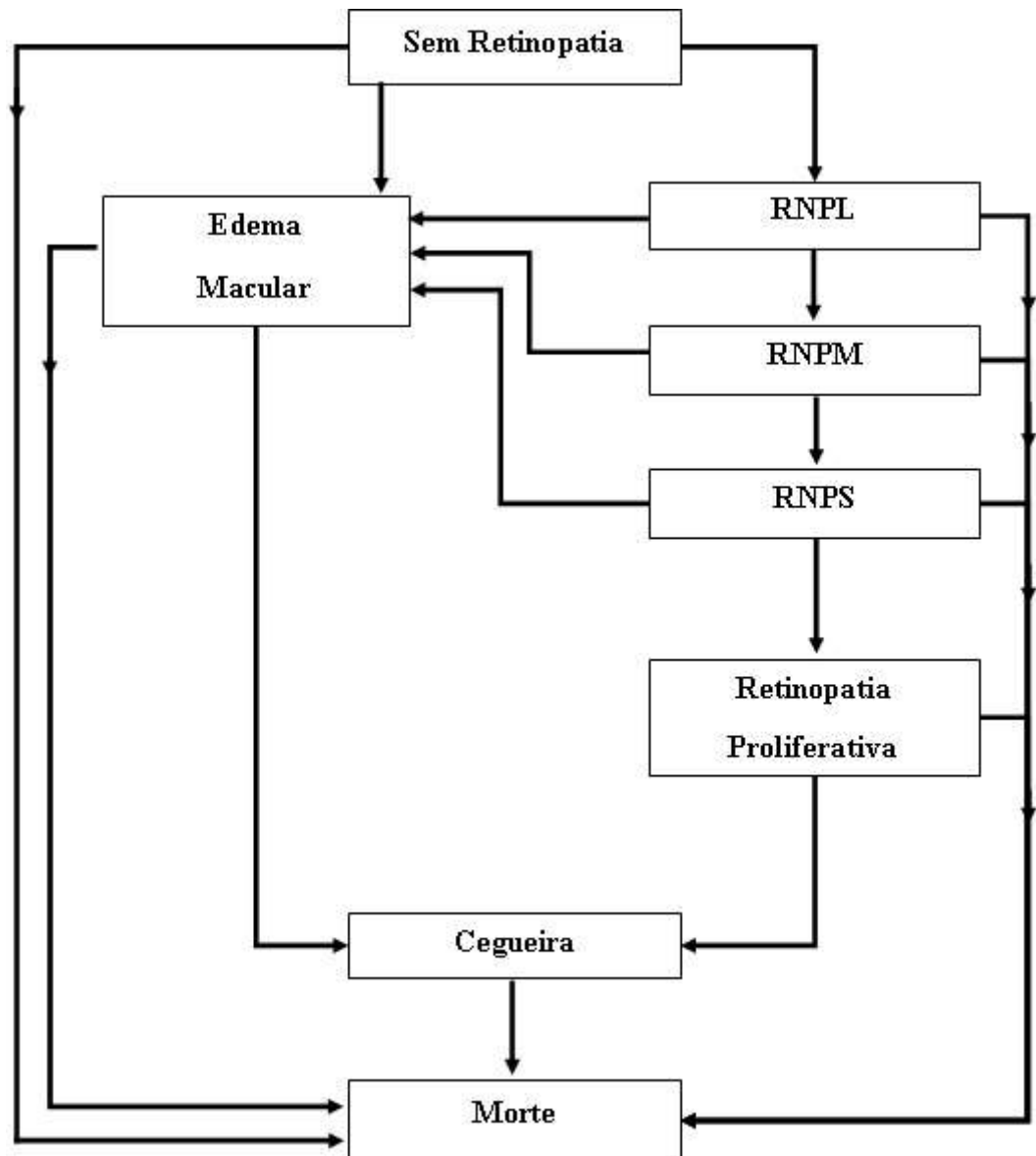
Como foi referido na secção anterior, o recurso a modelos analíticos de decisão para sintetizar informação dispersa por várias fontes é algo geralmente necessário para proceder a este tipo de estudos. As especificidades do problema de decisão em análise (medidas de efetividade, horizonte temporal, recorrência de eventos, etc.) levam-nos a considerar que a família de modelos analíticos de decisão mais adequados para investigar a nossa questão são os modelos de Markov.

Por forma a atingir os objetivos deste estudo, realizou-se uma pesquisa bibliográfica no sentido de identificar e adaptar modelos de Markov, que tenham sido usados com êxito na análise deste tipo de problemas.

O modelo de Markov foi adaptado para simular a evolução do doente através de um determinado número de estádios em que a RD pode evoluir. Este modelo depois de

receber os inputs e da programação em Excel fornece uma flexibilidade suficiente para estimar o efeito da realização do rastreio na qualidade de vida e nos anos evitáveis sem cegueira dos indivíduos.

A estrutura do modelo de Markov é apresentada na figura 1:



Modelo adaptado de Vijan *et al.* (2000)

A classificação dos estádios neste modelo seguiu a escala da *American Academy of Ophthalmologists*. Assim sendo os diabéticos tipo 2 foram ordenados nos estádios “sem retinopatia”, retinopatia não proliferativa que está subdividida em 3 estádios “RNPL”, “RNPM” e “RNPS” e, ainda, nos estádios “retinopatia proliferativa”, “edema macular”, “cegueira” – definida como uma acuidade visual inferior a 20/100 no melhor olho (Ting *et al.* 2007) e, por último no estágio “morte”.

O tempo que o indivíduo fica retido em cada estágio não depende da sua precedência. E, aquando do diagnóstico da DM, o doente já pode possuir um qualquer grau de perda de acuidade visual.

Os diabéticos entram no modelo aquando da deteção da DM e saem somente quando falecem, uma vez que se considerou como horizonte temporal, a história natural da doença.

Como em Portugal o intervalo de idades para os diabéticos tipo 2 situa-se entre os 20 e os 79 anos, considerou-se, no caso base, que o início do rastreio é feito aos 49 anos de idade. Na análise de sensibilidade analisaremos cenários alternativos a este

No modelo apresentado a dimensão de cada ciclo de Markov é de 1 ano. A cohort de doentes inicia o processo no estágio “sem retinopatia”. A evolução dos doentes ao longo do modelo apenas ocorre no sentido das setas. Desta forma, a cada ano que passa, os doentes podem permanecer nesse estágio ou evoluir para estádios nos quais se revele já alguma forma de retinopatia diabética.

Ocorrem duas formas distintas de progressão no modelo, dependendo se o indivíduo é ou não sujeito a rastreio.

No caso de não ser sujeito a rastreio, o avançar no modelo pode ocorrer de forma mais lenta, uma vez que os estádios iniciais da RD são assintomáticos. O diabético pode encontrar-se vários anos no estágio “sem retinopatia” exclusivamente por não ser avaliado por um médico oftalmologista. Quando começa a aperceber-se dos primeiros sinais da patologia e é visto em consulta da especialidade, normalmente, já se encontra em estádios mais severos como é o caso do “edema macula” ou “retinopatia proliferativa”. Estádios estes, nos quais há uma significativa descida na qualidade de vida do indivíduo e cujos

métodos de tratamento são mais dispendiosos e surtem resultados menos satisfatórios. Devido a estas lacunas no tratamento quer da “retinopatia proliferativa”, quer do “edema macular” a progressão para o estágio “cegueira” pode ocorrer de uma forma mais célere.

No que diz respeito ao cenário de rastreio anual, os indivíduos até podem ficar menos tempo no estágio “sem retinopatia” uma vez que como são rastreados mais precocemente, é-lhes mais facilmente detetado qualquer perda de acuidade visual. Deste modo, evoluem para estádios menos agressivos de retinopatia onde esta é geralmente controlada e suscetível de tratamento eficaz e pouco oneroso. Nestes estádios, o doente garante uma qualidade de vida razoável uma vez que nos estádios iniciais, a retinopatia é assintomática e, a progressão para estádios mais severos dá-se de forma mais lenta, uma vez que os diabéticos vão sendo orientados por especialistas na área.

Relativamente às probabilidades de transição anuais entre estádios, como não se conhecem estimativas destes valores para a população portuguesa, fizemos uma pesquisa bibliográfica para obter estes valores em outras realidades, nomeadamente as usadas por Ting *et al.* (2007). A adaptação destes resultados para o contexto português é exequível uma vez que a demografia, epidemiologia e as práticas clínicas correntes são transversais à população em geral (Drummond *et al.* 2005). Ou seja, a DM e, conseqüentemente, a RD são patologias que incidem a nível mundial sobre as mesmas faixas etárias e com taxas de prevalência e incidência idênticas. Por outro lado, as *guidelines* internacionais apresentam como método de rastreio preferencial a retinografia por câmara não-midriática (uma vez que tem uma especificidade não inferior a 90-95% e é sujeita a um erro técnico não superior a 5-10%) e que a sua frequência, se aquando do diagnóstico da DM não for detetado qualquer nível de retinopatia, seja no mínimo bienal ou no caso de se tratar de um doente de risco acrescido dever-se-á encurtar o intervalo de rastreio para um ano. É também universalmente aceite que o método preferencial de tratamento da RD é a fotocoagulação a laser (NHMRC 2008)

As probabilidades de transição admitidas por Ting *et al.* (2007) para o cohort de diabéticos tipo 2 na história natural da doença tiveram em conta dois fatores, a escolha do método de controlo da glicémia, consoante a gravidade do nível de glicose no sangue,

dados obtidos a partir do DiabCoSt Study (Colagiuri et al. 2003) e ainda, a adesão à terapêutica e o cumprimento das medições por parte dos diabéticos (Rubin, 2005).

As probabilidades anuais de transição utilizadas para a progressão dos diferentes estádios de RD foram obtidas por Ting et al (2007) que se basearam nos resultados do UK Prospective Diabetes Study Group 1998 (UKPDS) uma vez que este estudou diabéticos tipo 2, envolvendo um grande cohort com mais de 3800 participantes e foi conduzido durante um longo período de tempo, mais de 10 anos.

Já as probabilidades anuais de transição para o estágio EM basearam-se no The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) (Klein et al. 1995) uma vez que o UKPDS não incluía estes dados. O cohort de diabéticos no estudo WESDR é semelhante ao grupo de controlo no UKPDS.

As probabilidades anuais de transição entre estádios no modelo de decisão para o curso natural da doença e para a realização de um rastreio anual encontram-se descritas, respetivamente, nas tabelas 6 e 7.

Tabela nº6 – Probabilidades de transição anuais para a história natural da doença.

	Sem RD	RMPL	RNPM	RNPS	RP	EM	Ceg	Morte
Sem RD		0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	
RMPL	0		0,0259	0,013	0,0065	0,0288	0,0497	
RNPM	0	0		0,0302	0,0151	0,0496	0,0497	
RNPS	0	0	0		0,0453	0,0198	0,0497	
RP	0	0	0	0		0,022	0,0633	
EM	0	0	0	0	0		0,0908	
Ceg	0	0	0	0	0	0		
Morte	0	0	0	0	0	0	0	

Fonte: Ting et al. 2007

Tabela nº7 – Probabilidades de transição anuais, admitindo que o doente é submetido a rastreio.

	Sem RD	RMPL	RNPM	RNPS	RP	EM	Ceg	Morte
Sem RD		0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	
RMPL	0		0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	
RNPM	0	0		0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	
RNPS	0	0	0		0,0302	0,003	0,0427	
RP	0	0	0	0		0,0033	0,0544	
EM	0	0	0	0	0		0,0783	
Ceg	0	0	0	0	0	0		
Morte	0	0	0	0	0	0	0	1

Fonte: Ting et al. 2007

As probabilidades anuais de transição entre qualquer conjunto de estádios são sempre mais elevadas quando não se realiza o rastreio, ou seja, o indivíduo pode desenvolver mais facilmente qualquer estágio de RD, sobretudo os estádios mais graves.

Por exemplo as probabilidades de transição dos estádios “EM” e “RD” para a cegueira, no caso da evolução natural da doença, são respetivamente 0,0908 e 0,0633. Diminuindo estes valores na alternativa rastreio anual para 0,0783 e 0,0544.

Necessitamos ainda de conhecer, para cada idade, a probabilidade de morte. Neste estudo as taxas de mortalidade utilizadas baseiam-se nas tábuas completas de mortalidade para Portugal, incluindo ambos os sexos, obtidas através dos censos 2009-2011.

Tabela nº 8 – Tábua Completa de Mortalidade para Portugal 2009-2011

Idade (x)	Quociente de mortalidade (qx)	Idade (x)	Quociente de mortalidade (qx)	Idade (x)	Quociente de mortalidade (qx)	Idade (x)	Quociente de mortalidade (qx)
0	0,002957	26	0,000482	52	0,004191	78	0,040862
1	0,000246	27	0,000565	53	0,004650	79	0,044140
2	0,000150	28	0,000491	54	0,004908	80	0,052340
3	0,000159	29	0,000496	55	0,005202	81	0,059581
4	0,000121	30	0,000589	56	0,005243	82	0,067877
5	0,000110	31	0,000663	57	0,006017	83	0,079480
6	0,000123	32	0,000632	58	0,006332	84	0,094410
7	0,000089	33	0,000799	59	0,006152	85	0,113410
8	0,000129	34	0,000910	60	0,006967	86	0,132061
9	0,000118	35	0,000998	61	0,007841	87	0,152733
10	0,000095	36	0,001003	62	0,008407	88	0,174807
11	0,000123	37	0,001048	63	0,008731	89	0,198814
12	0,000108	38	0,001239	64	0,009771	90	0,226953
13	0,000126	39	0,001387	65	0,010226	91	0,254936
14	0,000143	40	0,001668	66	0,011322	92	0,285013
15	0,000185	41	0,001706	67	0,012224	93	0,317130
16	0,000239	42	0,001869	68	0,013296	94	0,351195
17	0,000299	43	0,002079	69	0,014597	95	0,387079
18	0,000368	44	0,002096	70	0,016764	96	0,424609
19	0,000369	45	0,002220	71	0,018800	97	0,463572
20	0,000430	46	0,002605	72	0,020053	98	0,503715
21	0,000494	47	0,002939	73	0,022646	99	0,544743
22	0,000472	48	0,003225	74	0,024421	100	0,586323
23	0,000518	49	0,003066	75	0,028116		
24	0,000494	50	0,003488	76	0,031971		
25	0,000459	51	0,003949	77	0,035678		

Tal como na generalidade da população, a taxa de mortalidade nos diabéticos tipo 2 aumenta com a idade. Contudo, os doentes com DM apresentam uma probabilidade de morte acrescida face à população em geral, pelo que temos de multiplicar estas mortalidades por um fator que representa esse excesso. Os diabéticos tipo 2 têm aproximadamente o dobro do risco de morte de um não diabético (Geiss *et al.* 1995).

Braislsford *et al* (1998) usando os dados estatisticamente obtidos pelo Office of National Statistics encontraram o excesso de mortalidade relacionada com a presença de DM tipo 2, com base no género e na faixa etária.

Tabela nº 9 – Excesso de mortalidade na DM tipo 2 de acordo com o género e faixa etária.

Faixa Etária	Género Feminino	Género masculino
20-29	3	2,8
30-40	2,72	2,13
40-65	2,72	1,98
66-70	2	1,5
70-75	1,5	1,3
>75	1	1

Assumiram também que a partir dos 75 anos o estado patológico de DM não influencia a mortalidade, uma vez que a iatrogenia presente nesta faixa etária é muito elevada.

Nesta dissertação considerar-se que o estado patológico da DM duplica a taxa de mortalidade, uma vez que é o mais consensual na literatura consultada. Não obstante os valores limiares obtidos por Braislsford *et al.* (1998) serão utilizados na análise de sensibilidade a esta unidade.

Um outro *input* essencial para o nosso estudo é a qualidade de vida dos doentes em cada estágio considerado no modelo de Markov. Tal como aconteceu com as

probabilidades de transição anuais, também não conhecemos valores de utilidade para Portugal, pelo que tivemos de recorrer à síntese de dados obtidos em fontes diversas na literatura existente.

Os ponderadores de qualidade de vida foram obtidos através do estudo publicado por Brown *et al.* (1999) que determinaram valores de utilidade associados à RD e do estudo de Fong *et al.* (2002) que partilhou informação sobre diferentes graus de acuidade visual na RD, tendo por base os resultados obtidos com o pior olho.

Tabela nº10 – Ponderadores de qualidade nos diferentes estádios de RD.

Estádios de Progressão da RD	Valor de Utilidade
Sem RD	0,8402
RNPL	0,8360
RNPM	0,8182
RNPS	0,8182
RP	0,8137
EM	0,7800
Cegueira	0,6400

Fonte: Dados fornecidos pelos estudos de Brown *et al.* (1999) e Fong *et al.* (2002).

Não existe na literatura publicada um valor que conquiste o consenso dos investigadores para a utilidade atribuída à cegueira. Os valores variam entre 0,39 utilizados por Torrence e Feeny (1989), Javitt e Aiello(1996) consideraram o valor 0,45 e Vijan et al.(2000) utilizaram o valor 0,69 mas não referiram nenhuma literatura que justificasse tal valor.

Nesta dissertação utilizar-se-á o valor de 0,64 por ser aquele que resulta dos estudos de Brown et al. (1999) e Fong et al. (2002), uma vez que estes dois estudos compilam valores de utilidade para todos os estádios da RD.

Dada a falta de beneplácito relativamente a este valor, será sujeito a análise de sensibilidade.

5. RESULTADOS

5.1. Resultados gerais

Iniciamos a apresentação dos resultados do caso base que se descreve sinteticamente como tendo por população-alvo um cohort de diabéticos tipo 2, com uma idade de entrada no modelo de 49 anos e que apenas saem deste quando há passagem para o estágio “morte”, uma vez que o horizonte temporal admitido foi o tempo de vida dos doentes.

As probabilidades de transição e os ponderadores de qualidade atribuídos a cada estágio foram obtidos na literatura existente (encontram-se descritos nas tabelas 6, 7 e 10), uma vez que não existem dados publicados que reflitam a realidade nacional, enquanto que as taxas de mortalidade foram as obtidas através das tábuas de mortalidade auferidas para Portugal (tabela 8).

Na alternativa da não realização de rastreio, os principais resultados obtidos revelam que em média cada indivíduo se encontra 8,6 anos sem lhe ser detetada RD; 1,5 anos com RDNPL; 0,9 sujeitos à RDNPM; 0,7anos com RDNPS; 0,7 anos com RD; 2,7 anos portadores de EM e cerca de 10 anos cegos.

Isto é, sem a realização do rastreio anual os indivíduos passam um total de 25,2 anos no modelo, dos quais 15,1 são sem cegueira.

Como a evolução para estádios mais graves como o “EM” e a “RP” ocorre de uma forma menos controlada, destes 25, 2 anos no modelo cerca 13,5 anos (mais de metade do tempo) o indivíduo é vítima de uma grave perda de acuidade visual, cujo tratamento tem mais custos e menos eficácia.

No que diz respeito à qualidade de vida aquando da história natural da doença, há um ganho 18,95 AVAQ's, dos quais 9,1 estão afetados aos mesmos estádios mais severos de RD, EM e cegueira.

Tabela nº11 – Resultados para a alternativa de não rastreio

Estádio	Anos de Vida	AVAQ
Sem RD	8,593	7,220
RNPL	1,548	1,294
RNPM	0,906	0,741
RNPS	0,717	0,586
RP	0,668	0,543
EM	2,694	2,101
Cegueira	10,101	6,465
Total	25,23	18,95

Assumindo o cenário de rastreio anual, cada diabético tipo 2 está 11,7 anos sem que seja detetado qualquer estágio de RD; 2,1 anos com RDNPL; 1,4 no estágio RDNPM; 1 ano com RDNPS, 0,8 anos vítimas de RD e 0,6anos de EM e, ainda, 7,6 anos cegos.

Ou seja, a realização do rastreio permite uma diminuição de 4,5 anos em estádios mais agressivos como é o caso do “EM”, “RP” e cegueira, uma vez que o indivíduo transitará durante 9 anos nestes estádios (em vez dos 13,5 da opção de não rastreio).

Nesta conjuntura os indivíduos passam o mesmo total de 25,2 anos no modelo, com um ganho de 17,6 anos sem cegueira.

Para o cálculo dos AVAQ multiplicou-se a permanência em anos em cada um destes estádios pelo ponderador de qualidade atribuído a cada um, obtendo assim o número de anos ajustados pela qualidade associado aos ganhos com a realização do rastreio anual.

Deste modo o rastreio anual imputa um ganho de 19,55 AVAQ ou seja, o doente passa os mesmos 25,2 anos no modelo mas em estádios que lhe proporciona uma melhor qualidade de vida, uma vez que os estádios menos severos como são assintomáticos não interferem com o quotidiano, atividade de lazer e laborais do indivíduo.

Tabela nº12 – Resultados para a realização do rastreio anual.

Estádio	Anos	AVAQ
Sem RD	11,730	9,856
RNPL	2,127	1,778
RNPM	1,365	1,117
RNPS	0,997	0,815
RP	0,812	0,661
EM	0,560	0,437
Cegueira	7,635	4,887
Total	25,23	19,55

Em suma, o rastreio anual permite ao doente com DM tipo 2 ganhar 2,5 anos de vida sem cegueira face à evolução natural da doença. Na unidade AVAQ, os ganhos traduzem-se em 0,6 anos de vida ajustados pela qualidade.

O rastreio, como é evidente, não preconiza o incremento de tempo de vida dos doentes.

A tabela 13 apresenta um resumo dos resultados.

Tabela nº13 – Resumo dos resultados obtidos com e sem rastreio anual.

Medida de Efetividade	Sem Rastreio	Com Rastreio anual	Incremental
Anos de Vida	25,23	25,23	0
Anos de vida ganhos sem cegueira	15,12	17,59	2,47
AVAQ	18,95	19,55	0,60

Tal como era esperado a realização de um rastreio anual traz ganhos em saúde para os diabéticos. O ganho de 2,5 anos sem cegueira é uma grande benesse tendo em conta as limitações e obstáculos que a cegueira pode acarretar ao indivíduo.

No que diz respeito à medida de efetividade AVAQ, os resultados obtidos são congruentes com os revisitados na literatura. Sutton (2003) obteve o valor de 0,7 AVAQ mas o seu estudo envolvia diabéticos em geral e, não apenas diabéticos tipo 2.

Por seu turno, Vijan et al. (2000) teve como resultado 0,4 AVAQ, este estudo embora tivesse como população-alvo apenas os diabéticos tipo 2, foi usado como ponderador de qualidade 0,69 em vez dos 0,64 utilizados por nós. Como já foi dito, quanto menor é o valor atribuído ao ponderador de qualidade do estágio “cegueira” mais efetivo se

torna a alternativa em causa uma vez que os indivíduos privilegiam estádios com utilidades mais elevadas e, conseqüentemente, menos afetação na sua vida pessoal, social e profissional.

Quer Sutton (2003), quer Vijan et al. (2000) consideraram como horizonte temporal a história natural da doença (tempo de vida dos doentes) e propuseram como método preferencial de rastreio a retinografia não-midriática e como método de tratamento mais comum a fotocoagulação a laser. Pelo que é aceitável uma comparação daqueles resultados com os nossos.

5.2. Resultados da Análise de Sensibilidade

Uma vez que alguns inputs do modelo são estimados com base em dados sujeitos a incerteza, é necessário fazer uma análise univariada de forma a diminuir o grau de incerteza nos resultados finais e melhorar a fundamentação dos decisores (Óscar e Silva, 2008).

Para a análise de sensibilidade, optou-se por testar o valor de excesso de mortalidade, dado o seu aparente grau de incerteza. Para tal utilizou-se uma análise de sensibilidade de limiares, recorrendo aos valores obtidos por Braisford, nomeadamente, 1,3 para homens entre os 70 e os 75 anos e 3 para as mulheres entre os 20 e os 29 anos.

Os resultados da análise mostram que quando o excesso de mortalidade de 1,3 a diferença é de 0,5anos de vida sem cegueira (cerca de 6meses) e 0,1anos de vida ajustados pela qualidade (pouco mais de um mês).

No que diz respeito à taxa de 3 obteve-se uma diferença de 0,5 anos sem cegueira (um pouco mais de 5 meses e meio) e 0,1 anos de vida ajustados pela qualidade (pouco mais de um mês).

Diminuindo o excesso de mortalidade para 1,3 os doentes viveriam, como seria expectável, mais 3 anos e meio e aumentando a mesma taxa para 3 os diabéticos teriam um decréscimo no seu tempo de vida de pouco mais de 3 anos e quase cinco meses.

Tendo em conta estes resultados podemos aceitar a robustez da taxa de excesso de mortalidade utilizada, ou seja, o valor selecionado não altera substancialmente as principais conclusões face ao caso base.

Tabela nº 14 - Excesso de mortalidade de 1,3.

Medida de Efetividade	Sem Rastreio	Com Rastreio anual	Incremental
Anos de Vida	28,78	28,78	0
Anos de vida ganhos sem cegueira	16,30	19,28	2,98
AVAQ	21,43	22,14	0,71

Tabela nº 15 - Excesso de mortalidade de 3.

Medida de Efetividade	Sem Rastreio	Com Rastreio anual	Incremental
Anos de Vida	21,84	21,84	0
Anos de vida ganhos sem cegueira	13,83	15,82	1,99
AVAQ	16,55	17,05	0,49

Outro input sujeito a análise de sensibilidade é a idade com que os doentes iniciam o rastreio. Consideramos doentes entre os 20 e os 79 anos e, portanto, os valores apresentados foram os obtidos para um diabético “tipo” de 49 anos.

Modificou-se a idade média para 30, 35, 40, 45 e 55 anos para observar qual a sua influência nos resultados finais.

Tabela nº -16 Diabéticos tipo 2 com idade média de 30 anos.

Medida de Efetividade	Sem Rastreio	Com Rastreio anual	Incremental	Diferença relativamente ao caso-base
Anos de Vida	42,18	42,18	0	16,95
Anos de vida ganhos sem cegueira	18,89	23,74	4,85	2,38
AVAQ	30,46	31,55	1,10	0,5

Tabela nº 17 - Diabéticos tipo 2 com idade média de 35 anos.

Medida de Efetividade	Sem Rastreio	Com Rastreio anual	Incremental	Diferença relativamente ao caso-base
Anos de Vida	37,50	37,50	0	12,27
Anos de vida ganhos sem cegueira	18,12	22,36	4,23	1,76
AVAQ	27,33	28,30	0,97	0,37

Tabela nº 18 - Diabéticos tipo 2 com idade média de 40 anos.

Medida de Efetividade	Sem Rastreio	Com Rastreio anual	Incremental	Diferença relativamente ao caso-base
Anos de Vida	32,95	32,95	0	7,72
Anos de vida ganhos sem cegueira	17,20	20,80	3,59	1,12
AVAQ	24,26	25,10	0,84	0,24

Tabela nº19 – Diabéticos tipo 2 com idade média de 45 anos.

Medida de Efetividade	Sem Rastreio	Com Rastreio anual	Incremental	Diferença relativamente ao caso-base
Anos de Vida	28,58	28,58	0	3,35
Anos de vida ganhos sem cegueira	16,11	19,07	2,96	0,49
AVAQ	21,27	21,97	0,71	0,11

Tabela nº20 - Diabéticos tipo 2 com idade média de 55 anos.

Medida de Efetividade	Sem Rastreio	Com Rastreio anual	Incremental	Diferença relativamente ao caso-base
Anos de Vida	20,45	20,45	0	4,78
Anos de vida ganhos sem cegueira	13,43	15,20	1,77	0,70
AVAQ	15,60	16,04	0,45	0,15

Tal como era expectável, quanto maior for a idade de entrada no modelo, menor serão os ganhos em anos de vida sem cegueira e, conseqüentemente, em anos de vida ajustados pela qualidade.

Tal acontece porque quanto mais cedo for detetada a RD, maior é a probabilidade do doente ser “apanhado” em estádios menos agressivos da doença e como estes são mais facilmente tratáveis e controláveis, menor é a possibilidade de transitar para estádios mais severos.

Assim sendo, quanto mais cedo for detetável a diabetes tipo 2 e os doentes forem seguidos em rastreio, mais expressivos serão os ganhos em saúde.

Na análise de sensibilidade, algumas probabilidades de transição também foram sujeitas a perturbação, nomeadamente, usando para tal um intervalo de mais e menos 20% para cada valor.

Tabela nº21 – Probabilidade de transição Sem Rastreo de “RNPS” para “RD”: 0,0453.

Medida de Efetividade	Sem Rastreo a)	Incremental a)	Diferença quanto ao caso-base	Sem Rastreo b)	Incremental b)	Diferença quanto ao caso-base
Anos de Vida	25,23	0	0	25,23	0	0
Anos de vida ganhos sem cegueira	15,12	2,47	0	15,13	2,46	0,01
AVAQ	18,95	0,60	0	18,95	0,60	0

Legenda: a) valor acrescido de 20%; b) valor aditado de – 20%.

**Tabela nº22 – Probabilidade de transição Sem Rastreo de “sem RD” para “EM”:
0,023.**

Medida de Efetividade	Sem Rastreo a)	Incremental a)	Diferença quanto ao caso-base	Sem Rastreo b)	Incremental b)	Diferença quanto ao caso-base
Anos de Vida	25,23	0	0	25,23	0	0
Anos de vida ganhos sem cegueira	14,91	2,68	0,21	15,35	2,24	0,23
AVAQ	18,89	0,66	0,06	19,01	0,54	0,06

Legenda: a) valor acrescido de 20%; b) valor aditado de – 20%.

**Tabela nº23 – Probabilidade de transição Sem Rastreo de “RP” para “Cegueira”:
0,0633.**

Medida de Efetividade	Sem Rastreo a)	Incremental a)	Diferença quanto ao caso-base	Sem Rastreo b)	Incremental b)	Diferença quanto ao caso-base
Anos de Vida	25,23	0	0	25,23	0	0
Anos de vida ganhos sem cegueira	15,06	2,53	0,06	15,20	2,40	0,07
AVAQ	18,94	0,61	0,01	18,96	0,59	0,01

Legenda: a) valor acrescido de 20%; b) valor aditado de – 20%.

Naturalmente, ao mudar um valor de probabilidade de transição sem rastreo não se alteram os valores com rastreo anual e vice-versa.

Tabela n°24 – Probabilidade de transição Com Rastreo Anual de “RNPL” para “Cegueira”: 0,0427.

Medida de Efetividade	Sem Rastreo a)	Incremental a)	Diferença quanto ao caso-base	Sem Rastreo b)	Incremental b)	Diferença quanto ao caso-base
Anos de Vida	25,23	0	0	25,23	0	0
Anos de vida ganhos sem cegueira	15,12	2,30	0,17	15,12	2,65	0,18
AVAQ	18,95	0,57	0,03	18,95	0,63	0,03

Legenda: a) valor acrescido de 20%; b) valor aditado de – 20%.

**Tabela nº25 - Probabilidade de transição Com Rastreo Anual de “RP” para “EM”:
0,0033.**

Medida de Efetividade	Sem Rastreo a)	Incremental a)	Diferença quanto ao caso-base	Sem Rastreo b)	Incremental b)	Diferença quanto ao caso-base
Anos de Vida	25,23	0	0	25,23	0	0
Anos de vida ganhos sem cegueira	14,12	2,47	0	15,12	2,47	0
AVAQ	18,95	0,60	0	18,95	0,60	0

Legenda: a) valor acrescido de 20%; b) valor aditado de – 20%.

Tabela nº26 – Probabilidade de transição Com Rastreio Anual de “sem RD” para “RP”: 0,0025.

Medida de Efetividade	Sem Rastreio a)	Incremental a)	Diferença quanto ao caso-base	Sem Rastreio b)	Incremental b)	Diferença quanto ao caso-base
Anos de Vida	25,23	0	0	25,23	0	0
Anos de vida ganhos sem cegueira	15,12	2,44	0,03	15,12	2,49	0,02
AVAQ	18,95	0,59	0,01	18,95	0,61	0,01

Após a perturbação de todos estes valores de probabilidades de transição anuais quer para a história natural da doença, quer para a realização anual de rastreio verificou-se que mesmo usando uma variabilidade de mais ou menos 20% foi bastante limitado o intervalo de discrepância encontrado.

Para os anos de vida evitados sem cegueira, o enviesamento máximo encontrado foi de 0,23 anos (cerca de 3 meses) para a probabilidade de transição da história natural da doença, do estágio “sem RD” para “EM”. Também o valor superior determinado para os anos de vida ajustados pela qualidade concerne a esta mesma probabilidade de transição com uma diferença relativamente ao caso-base de 0,06 AVAQ’s (menos de um mês).

Estes deduções associados ao facto da maioria das perturbações afetarem os resultados de forma praticamente nula ou, até mesmo, não implicarem quaisquer tipo de alterações instigam a hipótese das probabilidades de transição utilizadas serem consistentes, conferindo robustez aos resultados obtidos.

Por último há a necessidade de aferir o valor de utilidade conferido ao estágio “cegueira” visto ser aquele que menos consenso encontra entre os investigadores e/ou literatura publicada.

Tabela nº 27 – Utilidade para o estágio “cegueira” de 0,39.

Medida de Efetividade	Sem Rastreio	Com Rastreio anual	Incremental	Diferença relativamente ao caso-base
AVAQ	16,43	17,64	1,22	0,62

Tabela nº 28 – Utilidade para o estágio “cegueira” de 0,45.

Medida de Efetividade	Sem Rastreio	Com Rastreio anual	Incremental	Diferença relativamente ao caso-base
AVAQ	17,03	18,10	1,07	0,47

Tabela nº 29 – Utilidade para o estágio “cegueira” de 0,69.

Medida de Efetividade	Sem Rastreio	Com Rastreio anual	Incremental	Diferença relativamente ao caso-base
AVAQ	19,46	19,93	0,48	0,12

A alteração no valor de utilidade é aquela que mais influencia o resultado final no que diz respeito aos anos de vida ajustados pela qualidade.

Tal acontece porque a relação direta entre os dados implica que quanto menor é o valor de utilidade atribuído à cegueira, maior é o ganho em qualidade de vida porque se está a evitar um estágio que o doente considera “mau”. Este ponto é particularmente sensível porque muitas vezes entre este tipo de doentes ocorre o fenómeno de adaptação, isto é, como o diabético já consegue ter algum grau de independência após ter perdido a acuidade visual, já não considera esse estágio com uma utilidade tão baixa e atribui-lhe valores mais elevados. Já os não cegos, como consideram todas as possíveis limitações imputadas à cegueira atribuem-lhe valores mais baixos. (Brown et al. 2003)

Seria assim importante conhecer estes valores para a população portuguesa para uma melhor interpretação dos resultados e aplicabilidade do modelo à realidade dos nossos doentes.

Após a realização da análise de sensibilidade a todos os inputs sujeitos a certeza, concluímos que as probabilidades de transição, o excesso de mortalidade e a idade de entrada no modelo são parâmetros com bastante robustez, uma vez que a perturbação nos valores usados no caso base não interferiram de forma significativa nos resultados finais.

No que diz respeito ao ponderador de qualidade de vida atribuído à cegueira, já houve uma maior variabilidade nos resultados mas tal já seria de prever uma vez que este input não reúne consenso internacional e não temos um valor que reflita a realidade portuguesa.

6. CONCLUSÕES E DISCUSSÃO

Este trabalho desenvolveu um estudo de avaliação de efetividade com o objetivo de comparar quais os ganhos em saúde, mensurados em anos de vida sem cegueira e AVAQ, da realização de rastreio da RD face a nada fazer.

Para tal adaptou-se um modelo de Markov, que recebeu probabilidades de transição e dados de utilidade obtidos em fontes diversas. O caso base analisado foi para um cohort de diabéticos tipo 2, com uma idade de entrada no modelo de 49 anos e que apenas saem deste quando há passagem para o estágio “morte”, uma vez que o horizonte temporal admitido foi o tempo de vida dos doentes.

Tal como esperado, a realização de rastreio traz ganhos em saúde ao indivíduo, que, se este se iniciar aos 49 anos, se traduzem em mais 2,5 anos de vida sem cegueira e em 0,6 anos de vida ajustados pela qualidade.

Estamos em crer que as probabilidades de transição utilizadas neste modelo podem ser transpostas, e são representativas da realidade portuguesa uma vez que os dados foram obtidos através de ensaios clínicos que envolveram um grande variabilidade individual de diabéticos tipo 2 (Drummond et al. 2005).

As faixas etárias sobre quais a diabetes incide não difere de país para país. A prática clínica, como foi referenciado anteriormente, é equivalente entre os sistemas de saúde e, as *guidelines* para deteção e tratamento da RD são homogéneas a nível mundial e, portanto, a extrapolação de dados também o será.

No que diz respeito à transferência de informação, a grande limitação neste estudo, é a equidade no acesso aos serviços de saúde, quer no que diz respeito ao financiamento, quer no que diz respeito à utilização.

Em Portugal, mesmo havendo um sistema de saúde, tendencialmente gratuito, disponível para todos os cidadãos, nem sempre a acessibilidade é a mesma. Tal deve-se a desigualdades geográficas na distribuição das infraestruturas clínicas e, por outro lado, as

populações com menores rendimentos não usufruem da mesma variabilidade de instrumentos/atos médicos (Barros, 2009).

Tendo em conta estas desigualdades , a realização do rastreio anual em Portugal poderia não acarretar benefícios tão expressivos de uma forma equitativa para todos os doentes.

As limitações inerentes ao modelo estão relacionadas com o facto de este não ter “memória” uma vez que as probabilidades de transição só dependem do estágio atual em que se encontra e não dos anteriores. Tal situação não é compatível com o desenrolar da doença num cenário real uma vez que o diabético pode ou não seguir um novo ciclo.

Outra das limitações que pode ser identificada reporta ao valor dos ponderadores de qualidade de vida atribuído ao estágio “cegueira” e aos estágios de retinopatia proliferativa ou edema macular. Estes valores não são consensuais na literatura existente e têm um enorme impacto na análise de efetividade da melhor alternativa de rastreio. Portanto, em futuros desenvolvimentos deste trabalho seria importante recolher dados desta natureza para a realidade portuguesa.

A utilidade pode variar dramaticamente de doente para doente e. Brown *et al.* concluíram que quando o grau de cegueira é já muito elevado, os diabéticos podem já ter aprendido a viver com esta limitação e portanto não consideram uma perda de acuidade visual como tendo um grande impacto na sua qualidade de vida. Medir os valores de ponderação da qualidade num grupo de não invisuais poderá refletir de uma forma mais clara a perda de utilidade atribuída ao estágio “cegueira”.

Outro ponto a ter em conta é a existência de subgrupos nesta população de diabéticos tipo 2. Isto é, diabéticos com níveis de glicémia mal controlados e hipertensos, por exemplo, têm um maior risco de evoluir mais rapidamente no modelo. Ironicamente, embora sejam os indivíduos mais difíceis de tratar, são também aqueles que mais beneficiam do rastreio programado, ganhando mais anos de vida sem cegueira e anos de vida ajustados pela qualidade.

O modelo embora não tenha em conta a variabilidade individual é a melhor forma de estimar num cohort de diabéticos tipo 2 quais as diferentes progressões para os estádios de RD, EM ou cegueira, incluindo os anos de vida ajustados pela qualidade e os anos de vida evitados sem cegueira.

O método de rastreio preferencial, a retinografia por câmara de 45° digital não midriática, tenha elevados índices de especificidade e sensibilidade está sujeito a erros como qualquer outra técnica. Deste modo poderá introduzir duas fontes de erro no modelo, ao detetar casos de desenvolvimento de um qualquer grau de RD que não existam (falsos positivos) e de forma antípoda poderá não detetar verdadeiros casos de desenvolvimento de perda de acuidade visual (falsos negativos).

As consequências não foram atualizadas uma vez que não são valorizadas monetariamente. Com efeito, a não atualização das consequências induz enviesamentos uma vez que favorece as alternativas cujo impacto se faz sentir no longo prazo em desfavor daquelas cujos resultados se verificam a mais curto prazo.

Tal como já foi referenciado, este modelo não preconiza que o rastreio salva vidas. Os benefícios são mensuráveis em anos de vida alcançáveis sem cegueira ou AVAQ's ganhos.

O rastreio anual permite um ganho face ao rastreio não programado de 2,5 anos de vida evitados sem cegueira e de 0,6anos de vida ajustados pela qualidade. Pelo que se conclui que o rastreio anual é efetivo para a população portuguesa.

Em Portugal, tal como já fora avaliado em outros países, a deteção precoce da RD devido a exames regulares é a chave para diminuir a perda de visão e a cegueira e, uma vez que, a DGS já preconiza o seguimento dos diabéticos em rastreio, este deveria ser uma prática de diagnóstico comum, uma vez que permite poupar recursos à sociedade, com uma obtenção de um maior número de anos de vida cegueira evitados, com mais anos ajustados

pela qualidade auferidos, tornando assim mais equitativo o acesso ao sistema de saúde pelos cidadãos.

Não obstante, o rastreio casual durante as consultas de seguimento dos diabéticos nos centros de saúde e hospitais deve ser mantido uma vez que permite a deteção de novos casos, nomeadamente, os doentes que faltam ou que não foram detetados durante o rastreio programado (falsos negativos).

BIBLIOGRAFIA

American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008

American Diabetes Association: Diabetes and employment. *Diabetes Care* 35 (Suppl. 1): S94-S98.2012

American Diabetes Association: Diabetes Retinopathy. *Diabetes Care* 25 (Suppl. 1): S90-S93. 2002

American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 32 (Suppl. 1): S13-S61. 2009

Amostra ECOS 2010; Departamento de Epidemiologia Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA)

Aoki, N., Dunn, K., Fukui, T., Beck, J., Schull, W., Li, H. Cost-effectiveness Analysis of Telemedicine to evaluate Diabetic Retinopathy in a Prison Population. *Diabetes Care* 27:1095-1101, 2004

Barros, P. Economia da Saúde – Conceitos e Comportamentos. 2ª edição. Edições Almedina, SA. Coimbra. 2009

Brailsford SC, Rauner MS, Gutjahr WJ, Zeppelzauer W. Combined discrete-event simulation and ant colony optimization approach for selecting optimal screening policies for diabetic retinopathy. *Comput Manage Sci* 2007,4: 59-83.

Brennan A, Chick SE, Davies R.A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ* 2006 Dec; 15 (12): 1295-310.

Brown, M., Brown, G., Sharma S, Shah, G.. Utility Values And Diabetic Retinopathy. *American Journal of Ophthalmology* 1999; 128(3): 324-330

Brown, M., Brown G., Sharma S., Busbee, B..Quality of Life Associated with Visual Loss: A time tradeoff Utility Analysis Comparison with Medical Health States. . *Ophthalmology* 110:1076-1081, 2003

- Ciulla, T., Amador, A., Zinman, B. Diabetic Retinopathy and Diabetic macular Edema: Pathophysiology, screening and novel therapies. *Diabetes Care* 26 (Number 9). 2003
- Colagiuri, S., R. Colagiuri, B. Conway, et al. DiabCo\$ Australia: Assessing the burden of Type 2 Diabetes in Australia. *Diabetes Australia*. Canberra 2003
- Davis M., Fisher M., Gangnon R., Barton F., Aiello L., Chew E., Ferris III F., Knatterud G. Risk Factors for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy and Severe Vision Loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 18 (ETDRS 18). *JOVS* 39 (2): 233-252, 1998
- Direcao Geral de Saude: Circular normativa no 6 de 27/01/2011. DGS /2011.
- Drummond, M., Mason, J. Screening for Diabetic Retinopathy by Optometrists: effectiveness and cost-effectiveness. Centre for Health Economics, York Health Economics Consortium, NHS Centre for Reviews & Dissemination. University of York. 1995
- Drummond, M., Sculpher, M., Torrance, G., O'brien, B., Stoddart, G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Third Edition. New York: Oxford University Press. 2005
- Facey K, Cummins E, Macpherson K, Morris A, Reay L, Slattery J. Health Technology Assessment Report 1: Organization of Services for Diabetic Retinopathy Screening. Health Technology Board for Scotland, NHS Scotland: 88–121, 2002
- Falcão, I. *et al.* Estudo da prevalência da Diabetes e das suas complicações numa coorte de diabéticos portugueses: um estudo na Rede Médicos-Sentinela. Direcção-Geral da Saúde. Lisboa. 2008
- Fong, D. et al. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 27. 2004
- Fong, D. et al. Vision Loss Among diabetics in a Group Model Health Maintenance Organization (HMO). *American Journal of Ophthalmology*. 2002

Forrester, J., Burden, F., Hamilton, A., Harding, S., Wong, S., Talbot, J., Vora, J., Williams, R. – Guidelines for diabetic retinopathy: executive Summary. London: The Royal College of Ophthalmologists, 2005

Geiss LS, Herman WH, Smith PJ. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. In: National Diabetes Data Group, editors. Diabetes in America, 2nd ed. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995. NIH Publication No. 95-1468. p. 233–257.

Henriques J, Nascimento J, Silva F, coordenadores. 25 Perguntas e respostas: Retinopatia Diabética - novo paradigma de cuidados. Lisboa: Grupo de Estudos da Retina, Portugal. 2012

International Diabetes Federation and World Health Organization. The Western Pacific Declaration on Diabetes, Kuala Lumpur, June 2000. Manila: WHO; 2000

James M, Turner D, Broadbent D, Vora J, Harding SP. Cost-effectiveness analysis for sight-threatening diabetic eye disease. *Br Med J* 320: 1627–1631, 2000

Javitt JC, Aiello LP: Cost effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 124:164–169, 1995

Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, Ferris FL 3rd, Canner JK, Greenfield S: Preventative eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government: implications for healthcare reform. *Diabetes Care* 17:909–917, 1994

Jones S, Edwards R. Diabetic Retinopathy screening: a systematic review of the economic evidence. *Diabetic Medicine* 27:249-256, 2010

Klein R, Moss SE, Klein BEK, Davies MD, DeMets LD (1989) The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 96: 1501–1510

Li R, Zhang P, Chowdhury F, Barker L, Zhang X. Cost-Effectiveness of Interventions to Prevent and Control Diabetes Mellitus: a Systematic Review. *Diabetes Care* 33:1872-1894, 2010

- Lourenço, O., Silva, V. Avaliação económica de programas de saúde – Essencial sobre conceitos, metodologia, dificuldades e oportunidades. *Revista Portuguesa de Clínica Geral* 24:729-752. 2008
- Lueder GT, Silverstein J. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology and Section on Endocrinology. Screening for retinopathy in the pediatric patient with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005 Jul;116(1):270-3
- Macedo, A., Reis, A. A saúde não tem preço mas tem custos. 1ª edição. Edições Sílabo. Lisboa. 2011
- Meads C, Hyde C. What is the cost of blindness?. *Br J Ophthalmol* 87:1201-1204, 2003
- Medical Development Division, Ministry of Health Malaysia. Clinical Practice guidelines: Screening of Diabetic Retinopathy. 2011
- Muennig, P., Khan, K. Designing and conducting cost-effectiveness analyses in Medicine Health Care. 1ª edição. Jossey-Bass. San Francisco. 2002
- National Institute for Clinical Excellence. Management of Type 2 diabetes. Retinopathy screening and early management. London: NICE; 2002.
- O.M.S. Prevention of Blindness from Diabetes Mellitus. WHO Press. Switzerland. 2005
- Norma nº006/2011 de 27/01/2011: diagnóstico e tratamento da retinopatia diabética- DGS
- Pereira, E. Avaliação económica das tecnologias da saúde. *Salutis Scientia – Revista de Ciências da Saúde da ESSCVP* 1:32-40. 2009
- Rubin, R. R. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine* 2005; 118(5, Supplement 1): 27-34
- Shah CA. Diabetic retinopathy: A comprehensive review. *Indian J Med Sci* 2008;62:500-19
- Silva, E. A., Pinto, C. G., Pereira, J. A., Drummond, M., Trindade, R. Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos. Lisboa: Infarmed. 1998

Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD). Relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes: Diabetes: Factos e Números 2011. Lisboa. 2012

Sutton BS. A Cost-Effectiveness and Probabilistic Sensitivity Analysis of Opportunistic Screening Versus Systematic Screening for Sight-Threatening Diabetic Eye Disease. (Thesis). Saint Louis University USA. 2003

Tavares, F. (coordenador). Programas de rastreio da região Norte: Rastreio da Retinopatia Diabética. ARS Norte. 2009

The Australian Diabetes society for the Department of Health and Ageing. Guidelines for the Management of Diabetes Retinopathy. Canberra: NHMRC; 2008

Ting, J., Martin, D., Haas, M. A Markov model of Diabetic Retinopathy Progression for the Economic Evaluation of a novel DR prognostic device. Centre for Health Economics, Research and Evaluation (CHERE). University of Technology. Sydney. 2007

Tung T, Chen S, Shih H, Chou P, Li A, Shyong M, Lee F, Liu J. Assessing the Natural Course of Diabetic Retinopathy: A population-based Study in Kinmen, Taiwan. *Ophthalmic Epidemiology* 13:327-333, 2006

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood- glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352:837-853.

Vijan, S., T. Hofer and R. Hayward Cost-Utility Analysis of Screening Intervals for Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of the American Medical Association* 2000; 283(7): 889-896

Wilkinson CP, Ferris FL III, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110:1679-80

Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)*. Oct 2004;18(10):963-83

Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet* 2003; 361:195-200.

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html> consultado em Março de 2013

ANEXO I

Tabelas relevantes para a alternativa de não rastreio.

Após a introdução de todos os *inputs* relevantes no modelo em *excel*, obtemos as seguintes tabelas.

Admite-se que a cohort dos diabéticos tipo 2, entram no modelo com 49 anos e saem aquando da passagem pra o estágio 8 que corresponde à “morte”. Estes têm um excesso de mortalidade associada à patologia que duplica a probabilidade de morte.

Nesta os números correspondem aos seguintes estádios: 1.”sem retinopatia”, 2.”RNPL”, 3.”RNPM”, 4.”RNPS”, 5.”retinopatia proliferativa”, 6.”edema macular”, 7.”cegueira” e 8. “morte”.

Nas colunas a azul encontram-se as probabilidades de permanecer no mesmo estágio e, nas a amarelo as probabilidades de transição para o estágio “morte”. As restantes células representam as probabilidades de transição entre estágio que foram incorporadas no modelo, por exemplo, “1--7” indica a probabilidade anual de transição do estágio “sem retinopatia” para o estágio “cegueira”.

49								2
idade	1--1	1--2	1--3	1--4	1--5	1--6	1--7	1--8
50	0,904724	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,006976
51	0,903802	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,007898
52	0,903318	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,008382
53	0,9024	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,0093
54	0,901884	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,009816
55	0,901296	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,010404
56	0,901214	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,010486
57	0,899666	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,012034

58	0,899036	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,012664
59	0,899396	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,012304
60	0,897766	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,013934
61	0,896018	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,015682
62	0,894886	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,016814
63	0,894238	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,017462
64	0,892158	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,019542
65	0,891248	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,020452
66	0,889056	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,022644
67	0,887252	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,024448
68	0,885108	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,026592
69	0,882506	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,029194
70	0,878172	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,033528
71	0,8741	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,0376
72	0,871594	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,040106
73	0,866408	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,045292
74	0,862858	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,048842
75	0,855468	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,056232
76	0,847758	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,063942
77	0,840344	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,071356
78	0,829976	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,081724
79	0,82342	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,08828
80	0,80702	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,10468
81	0,792538	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,119162
82	0,775946	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,135754
83	0,75274	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,15896
84	0,72288	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,18882
85	0,68488	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,22682
86	0,647578	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,264122

87	0,606234	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,305466
88	0,562086	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,349614
89	0,514072	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,397628
90	0,457794	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,453906
91	0,401828	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,509872
92	0,341674	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,570026
93	0,27744	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,63426
94	0,20931	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,70239
95	0,137542	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,774158
96	0,062482	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,849218
97	-0,01544	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	0,927144
98	-0,09573	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	1,00743
99	-0,17779	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	1,089486
100	-0,26095	0,0242	0,0121	0,0061	0,003	0,023	0,0199	1,172646

						2
2--2	2--3	2--4	2--5	2--6	2--7	2--8
0,873524	0,022	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,006976
0,868202	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,007898
0,867718	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,008382
0,8668	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,0093
0,866284	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,009816
0,865696	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,010404
0,865614	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,010486
0,864066	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,012034
0,863436	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,012664
0,863796	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,012304
0,862166	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,013934
0,860418	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,015682
0,859286	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,016814

0,858638	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,017462
0,856558	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,019542
0,855648	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,020452
0,853456	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,022644
0,851652	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,024448
0,849508	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,026592
0,846906	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,029194
0,842572	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,033528
0,8385	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,0376
0,835994	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,040106
0,830808	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,045292
0,827258	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,048842
0,819868	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,056232
0,812158	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,063942
0,804744	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,071356
0,794376	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,081724
0,78782	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,08828
0,77142	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,10468
0,756938	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,119162
0,740346	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,135754
0,71714	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,15896
0,68728	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,18882
0,64928	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,22682
0,611978	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,264122
0,570634	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,305466
0,526486	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,349614
0,478472	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,397628

0,422194	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,453906
0,366228	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,509872
0,306074	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,570026
0,24184	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,63426
0,17371	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,70239
0,101942	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,774158
0,026882	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,849218
-0,051044	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	0,927144
-0,13133	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	1,00743
-0,213386	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	1,089486
-0,296546	0,026	0,013	0,007	0,0288	0,0497	1,172646

				2				2
4--4	4--5	4--6	4--7	4--8	5--5	5--6	5--7	5--8
0,878224	0,0453	0,0198	0,0497	0,006976	0,907724	0,022	0,063	0,006976
0,877302	0,0453	0,0198	0,0497	0,007898	0,906802	0,022	0,063	0,007898
0,876818	0,0453	0,0198	0,0497	0,008382	0,906318	0,022	0,063	0,008382
0,8759	0,0453	0,0198	0,0497	0,0093	0,9054	0,022	0,063	0,0093
0,875384	0,0453	0,0198	0,0497	0,009816	0,904884	0,022	0,063	0,009816
0,874796	0,0453	0,0198	0,0497	0,010404	0,904296	0,022	0,063	0,010404
0,874714	0,0453	0,0198	0,0497	0,010486	0,904214	0,022	0,063	0,010486
0,873166	0,0453	0,0198	0,0497	0,012034	0,902666	0,022	0,063	0,012034
0,872536	0,0453	0,0198	0,0497	0,012664	0,902036	0,022	0,063	0,012664
0,872896	0,0453	0,0198	0,0497	0,012304	0,902396	0,022	0,063	0,012304
0,871266	0,0453	0,0198	0,0497	0,013934	0,900766	0,022	0,063	0,013934
0,869518	0,0453	0,0198	0,0497	0,015682	0,899018	0,022	0,063	0,015682
0,868386	0,0453	0,0198	0,0497	0,016814	0,897886	0,022	0,063	0,016814
0,867738	0,0453	0,0198	0,0497	0,017462	0,897238	0,022	0,063	0,017462
0,865658	0,0453	0,0198	0,0497	0,019542	0,895158	0,022	0,063	0,019542
0,864748	0,0453	0,0198	0,0497	0,020452	0,894248	0,022	0,063	0,020452
0,862556	0,0453	0,0198	0,0497	0,022644	0,892056	0,022	0,063	0,022644
0,860752	0,0453	0,0198	0,0497	0,024448	0,890252	0,022	0,063	0,024448
0,858608	0,0453	0,0198	0,0497	0,026592	0,888108	0,022	0,063	0,026592

0,856006	0,0453	0,0198	0,0497	0,029194	0,885506	0,022	0,063	0,029194
0,851672	0,0453	0,0198	0,0497	0,033528	0,881172	0,022	0,063	0,033528
0,8476	0,0453	0,0198	0,0497	0,0376	0,8771	0,022	0,063	0,0376
0,845094	0,0453	0,0198	0,0497	0,040106	0,874594	0,022	0,063	0,040106
0,839908	0,0453	0,0198	0,0497	0,045292	0,869408	0,022	0,063	0,045292
0,836358	0,0453	0,0198	0,0497	0,048842	0,865858	0,022	0,063	0,048842
0,828968	0,0453	0,0198	0,0497	0,056232	0,858468	0,022	0,063	0,056232
0,821258	0,0453	0,0198	0,0497	0,063942	0,850758	0,022	0,063	0,063942
0,813844	0,0453	0,0198	0,0497	0,071356	0,843344	0,022	0,063	0,071356
0,803476	0,0453	0,0198	0,0497	0,081724	0,832976	0,022	0,063	0,081724
0,79692	0,0453	0,0198	0,0497	0,08828	0,82642	0,022	0,063	0,08828
0,78052	0,0453	0,0198	0,0497	0,10468	0,81002	0,022	0,063	0,10468
0,766038	0,0453	0,0198	0,0497	0,119162	0,795538	0,022	0,063	0,119162
0,749446	0,0453	0,0198	0,0497	0,135754	0,778946	0,022	0,063	0,135754
0,72624	0,0453	0,0198	0,0497	0,15896	0,75574	0,022	0,063	0,15896
0,69638	0,0453	0,0198	0,0497	0,18882	0,72588	0,022	0,063	0,18882
0,65838	0,0453	0,0198	0,0497	0,22682	0,68788	0,022	0,063	0,22682
0,621078	0,0453	0,0198	0,0497	0,264122	0,650578	0,022	0,063	0,264122
0,579734	0,0453	0,0198	0,0497	0,305466	0,609234	0,022	0,063	0,305466
0,535586	0,0453	0,0198	0,0497	0,349614	0,565086	0,022	0,063	0,349614
0,487572	0,0453	0,0198	0,0497	0,397628	0,517072	0,022	0,063	0,397628
0,431294	0,0453	0,0198	0,0497	0,453906	0,460794	0,022	0,063	0,453906
0,375328	0,0453	0,0198	0,0497	0,509872	0,404828	0,022	0,063	0,509872
0,315174	0,0453	0,0198	0,0497	0,570026	0,344674	0,022	0,063	0,570026
0,25094	0,0453	0,0198	0,0497	0,63426	0,28044	0,022	0,063	0,63426
0,18281	0,0453	0,0198	0,0497	0,70239	0,21231	0,022	0,063	0,70239
0,111042	0,0453	0,0198	0,0497	0,774158	0,140542	0,022	0,063	0,774158
0,035982	0,0453	0,0198	0,0497	0,849218	0,065482	0,022	0,063	0,849218
-0,04194	0,0453	0,0198	0,0497	0,927144	-0,01244	0,022	0,063	0,927144
-0,12223	0,0453	0,0198	0,0497	1,00743	-0,09273	0,022	0,063	1,00743
-0,20429	0,0453	0,0198	0,0497	1,089486	-0,17479	0,022	0,063	1,089486
-0,28745	0,0453	0,0198	0,0497	1,172646	-0,25795	0,022	0,063	1,172646

		2		2	2
6--6	6--7	6--8	7--7	7--8	8--8
0,902224	0,091	0,006976	0,993024	0,006976	1
0,901302	0,091	0,007898	0,992102	0,007898	1
0,900818	0,091	0,008382	0,991618	0,008382	1
0,8999	0,091	0,0093	0,9907	0,0093	1
0,899384	0,091	0,009816	0,990184	0,009816	1
0,898796	0,091	0,010404	0,989596	0,010404	1
0,898714	0,091	0,010486	0,989514	0,010486	1
0,897166	0,091	0,012034	0,987966	0,012034	1
0,896536	0,091	0,012664	0,987336	0,012664	1
0,896896	0,091	0,012304	0,987696	0,012304	1
0,895266	0,091	0,013934	0,986066	0,013934	1
0,893518	0,091	0,015682	0,984318	0,015682	1
0,892386	0,091	0,016814	0,983186	0,016814	1
0,891738	0,091	0,017462	0,982538	0,017462	1
0,889658	0,091	0,019542	0,980458	0,019542	1
0,888748	0,091	0,020452	0,979548	0,020452	1
0,886556	0,091	0,022644	0,977356	0,022644	1
0,884752	0,091	0,024448	0,975552	0,024448	1
0,882608	0,091	0,026592	0,973408	0,026592	1
0,880006	0,091	0,029194	0,970806	0,029194	1
0,875672	0,091	0,033528	0,966472	0,033528	1
0,8716	0,091	0,0376	0,9624	0,0376	1
0,869094	0,091	0,040106	0,959894	0,040106	1
0,863908	0,091	0,045292	0,954708	0,045292	1
0,860358	0,091	0,048842	0,951158	0,048842	1
0,852968	0,091	0,056232	0,943768	0,056232	1
0,845258	0,091	0,063942	0,936058	0,063942	1
0,837844	0,091	0,071356	0,928644	0,071356	1
0,827476	0,091	0,081724	0,918276	0,081724	1
0,82092	0,091	0,08828	0,91172	0,08828	1
0,80452	0,091	0,10468	0,89532	0,10468	1

0,790038	0,091	0,119162	0,880838	0,119162	1
0,773446	0,091	0,135754	0,864246	0,135754	1
0,75024	0,091	0,15896	0,84104	0,15896	1
0,72038	0,091	0,18882	0,81118	0,18882	1
0,68238	0,091	0,22682	0,77318	0,22682	1
0,645078	0,091	0,264122	0,735878	0,264122	1
0,603734	0,091	0,305466	0,694534	0,305466	1
0,559586	0,091	0,349614	0,650386	0,349614	1
0,511572	0,091	0,397628	0,602372	0,397628	1
0,455294	0,091	0,453906	0,546094	0,453906	1
0,399328	0,091	0,509872	0,490128	0,509872	1
0,339174	0,091	0,570026	0,429974	0,570026	1
0,27494	0,091	0,63426	0,36574	0,63426	1
0,20681	0,091	0,70239	0,29761	0,70239	1
0,135042	0,091	0,774158	0,225842	0,774158	1
0,059982	0,091	0,849218	0,150782	0,849218	1
-0,01794	0,091	0,927144	0,072856	0,927144	1
-0,09823	0,091	1,00743	-0,00743	1,00743	1
-0,18029	0,091	1,089486	-0,08949	1,089486	1
-0,26345	0,091	1,172646	-0,17265	1,172646	1

Matriz do Ciclo de Markov

utilid.	7219,6379	1294,1618	741,22697	586,28784	543,17694	2101,2117	6464,79212	
anos de vida	8593	1548	906	717	668	2694	10101	
1000	1	2	3	4	5	6	7	8
Idade	saudável	RMPL	RNPM	RNPS	RP	EM	Ceg	Morte
50	904,7	24,2	12,1	6,1	3,0	23,0	19,9	7,0
51	817,7	42,9	21,8	11,6	6,1	43,0	42,1	14,8
52	738,6	57,0	29,5	16,3	9,1	60,2	66,1	23,1
53	666,5	67,3	35,4	20,4	12,0	74,8	91,4	32,2
54	601,1	74,4	39,7	23,9	14,7	87,0	117,4	41,7
55	541,8	79,0	42,8	26,7	17,3	96,9	143,8	51,6
56	488,3	81,5	44,7	29,0	19,6	104,9	170,4	61,6
57	439,3	82,2	45,7	30,7	21,7	110,9	196,5	72,9
58	394,9	81,6	46,0	31,9	23,5	115,2	222,1	84,6
59	355,2	80,1	45,7	32,7	25,1	118,2	247,1	95,9
60	318,9	77,6	44,8	33,1	26,4	119,8	271,0	108,5
61	285,7	74,5	43,5	33,1	27,3	120,1	293,3	122,5
62	255,7	70,9	41,9	32,8	28,0	119,3	314,2	137,2
63	228,7	67,1	40,0	32,2	28,5	117,6	333,7	152,3
64	204,0	63,0	37,9	31,3	28,7	115,1	351,1	168,8
65	181,8	58,8	35,8	30,3	28,7	111,9	366,8	185,8
66	161,6	54,6	33,5	29,1	28,4	108,1	380,3	204,3
67	143,4	50,4	31,2	27,8	28,0	103,8	391,7	223,7
68	126,9	46,3	28,9	26,3	27,3	99,1	400,8	244,4
69	112,0	42,3	26,6	24,8	26,5	94,0	407,3	266,4
70	98,4	38,3	24,3	23,1	25,5	88,5	410,8	291,0
71	86,0	34,5	22,1	21,4	24,3	82,7	411,2	317,7
72	74,9	31,0	19,9	19,8	23,1	76,9	409,4	345,0
73	64,9	27,5	17,9	18,1	21,7	71,0	404,3	374,7
74	56,0	24,3	15,9	16,4	20,2	65,1	396,8	405,3
75	47,9	21,3	14,0	14,7	18,7	59,0	385,6	438,7
76	40,6	18,5	12,2	13,1	17,0	53,0	370,9	474,6
77	34,1	15,8	10,6	11,5	15,4	47,1	353,3	512,1
78	28,3	13,4	9,0	10,0	13,7	41,3	332,3	552,0

ANEXO II

Tabelas relevantes para a alternativa de rastreio.

Após a introdução de todos os *inputs* relevantes no modelo em *excel*, obtemos as seguintes tabelas.

Admite-se que a cohort dos diabéticos tipo 2, entram no modelo com 49 anos e saem aquando da passagem pra o estágio 8 que corresponde à “morte”. Estes têm um excesso de mortalidade associada à patologia que duplica a probabilidade de morte.

Nesta tabela os números correspondem aos seguintes estádios: 1.”sem retinopatia”, 2. “RNPL”, 3.”RNPM”, 4.”RNPS”, 5.”retinopatia proliferativa”, 6.”edema macular”, 7.”cegueira” e 8. “morte”.

Nas colunas a azul encontram-se as probabilidades de permanecer no mesmo estágio e, nas a amarelo as probabilidades de transição para o estágio “morte”. As restantes células representam as probabilidades de transição entre estágio que foram incorporadas no modelo, por exemplo, “1--7” indica a probabilidade anual de transição do estágio “sem retinopatia” para o estágio “cegueira”.

49								2
idade	1--1	1--2	1--3	1--4	1--5	1--6	1--7	1--8
50	0,935024	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,006976
51	0,934102	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,007898
52	0,933618	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,008382
53	0,9327	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,0093
54	0,932184	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,009816
55	0,931596	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,010404

56	0,931514	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,010486
57	0,929966	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,012034
58	0,929336	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,012664
59	0,929696	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,012304
60	0,928066	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,013934
61	0,926318	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,015682
62	0,925186	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,016814
63	0,924538	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,017462
64	0,922458	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,019542
65	0,921548	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,020452
66	0,919356	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,022644
67	0,917552	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,024448
68	0,915408	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,026592
69	0,912806	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,029194
70	0,908472	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,033528
71	0,9044	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,0376
72	0,901894	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,040106
73	0,896708	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,045292
74	0,893158	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,048842
75	0,885768	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,056232
76	0,878058	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,063942
77	0,870644	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,071356
78	0,860276	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,081724
79	0,85372	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,08828
80	0,83732	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,10468
81	0,822838	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,119162
82	0,806246	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,135754

83	0,78304	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,15896
84	0,75318	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,18882
85	0,71518	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,22682
86	0,677878	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,264122
87	0,636534	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,305466
88	0,592386	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,349614
89	0,544372	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,397628
90	0,488094	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,453906
91	0,432128	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,509872
92	0,371974	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,570026
93	0,30774	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,63426
94	0,23961	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,70239
95	0,167842	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,774158
96	0,092782	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,849218
97	0,014856	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	0,927144
98	-0,06543	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	1,00743
99	-0,14749	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	1,089486
100	-0,23065	0,02	0,01	0,005	0,0025	0,0034	0,0171	1,172646

						2
2--2	2--3	2--4	2--5	2--6	2--7	2--8
0,908424	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,006976
0,907502	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,007898
0,907018	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,008382
0,9061	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,0093
0,905584	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,009816
0,904996	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,010404
0,904914	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,010486
0,903366	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,012034
0,902736	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,012664
0,903096	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,012304
0,901466	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,013934

0,899718	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,015682
0,898586	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,016814
0,897938	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,017462
0,895858	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,019542
0,894948	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,020452
0,892756	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,022644
0,890952	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,024448
0,888808	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,026592
0,886206	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,029194
0,881872	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,033528
0,8778	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,0376
0,875294	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,040106
0,870108	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,045292
0,866558	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,048842
0,859168	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,056232
0,851458	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,063942
0,844044	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,071356
0,833676	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,081724
0,82712	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,08828
0,81072	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,10468
0,796238	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,119162
0,779646	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,135754
0,75644	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,15896
0,72658	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,18882
0,68858	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,22682
0,651278	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,264122
0,609934	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,305466
0,565786	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,349614
0,517772	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,397628
0,461494	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,453906
0,405528	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,509872
0,345374	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,570026
0,28114	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,63426

0,21301	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,70239
0,141242	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,774158
0,066182	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,849218
-0,011744	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	0,927144
-0,09203	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	1,00743
-0,174086	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	1,089486
-0,257246	0,0215	0,0107	0,0054	0,0043	0,0427	1,172646

					2					2
3--3	3--4	3..5	3--6	3--7	3--8	4--4	4--5	4--6	4--7	4--8
0,905324	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,006976	0,917124	0,0302	0,003	0,0427	0,006976
0,904402	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,007898	0,916202	0,0302	0,003	0,0427	0,007898
0,903918	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,008382	0,915718	0,0302	0,003	0,0427	0,008382
0,903	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,0093	0,9148	0,0302	0,003	0,0427	0,0093
0,902484	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,009816	0,914284	0,0302	0,003	0,0427	0,009816
0,901896	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,010404	0,913696	0,0302	0,003	0,0427	0,010404
0,901814	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,010486	0,913614	0,0302	0,003	0,0427	0,010486
0,900266	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,012034	0,912066	0,0302	0,003	0,0427	0,012034
0,899636	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,012664	0,911436	0,0302	0,003	0,0427	0,012664
0,899996	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,012304	0,911796	0,0302	0,003	0,0427	0,012304
0,898366	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,013934	0,910166	0,0302	0,003	0,0427	0,013934
0,896618	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,015682	0,908418	0,0302	0,003	0,0427	0,015682
0,895486	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,016814	0,907286	0,0302	0,003	0,0427	0,016814
0,894838	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,017462	0,906638	0,0302	0,003	0,0427	0,017462
0,892758	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,019542	0,904558	0,0302	0,003	0,0427	0,019542

0,891848	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,020452	0,903648	0,0302	0,003	0,0427	0,020452
0,889656	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,022644	0,901456	0,0302	0,003	0,0427	0,022644
0,887852	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,024448	0,899652	0,0302	0,003	0,0427	0,024448
0,885708	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,026592	0,897508	0,0302	0,003	0,0427	0,026592
0,883106	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,029194	0,894906	0,0302	0,003	0,0427	0,029194
0,878772	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,033528	0,890572	0,0302	0,003	0,0427	0,033528
0,8747	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,0376	0,8865	0,0302	0,003	0,0427	0,0376
0,872194	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,040106	0,883994	0,0302	0,003	0,0427	0,040106
0,867008	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,045292	0,878808	0,0302	0,003	0,0427	0,045292
0,863458	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,048842	0,875258	0,0302	0,003	0,0427	0,048842
0,856068	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,056232	0,867868	0,0302	0,003	0,0427	0,056232
0,848358	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,063942	0,860158	0,0302	0,003	0,0427	0,063942
0,840944	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,071356	0,852744	0,0302	0,003	0,0427	0,071356
0,830576	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,081724	0,842376	0,0302	0,003	0,0427	0,081724
0,82402	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,08828	0,83582	0,0302	0,003	0,0427	0,08828
0,80762	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,10468	0,81942	0,0302	0,003	0,0427	0,10468
0,793138	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,119162	0,804938	0,0302	0,003	0,0427	0,119162
0,776546	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,135754	0,788346	0,0302	0,003	0,0427	0,135754
0,75334	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,15896	0,76514	0,0302	0,003	0,0427	0,15896
0,72348	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,18882	0,73528	0,0302	0,003	0,0427	0,18882
0,68548	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,22682	0,69728	0,0302	0,003	0,0427	0,22682
0,648178	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,264122	0,659978	0,0302	0,003	0,0427	0,264122
0,606834	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,305466	0,618634	0,0302	0,003	0,0427	0,305466
0,562686	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,349614	0,574486	0,0302	0,003	0,0427	0,349614
0,514672	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,397628	0,526472	0,0302	0,003	0,0427	0,397628
0,458394	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,453906	0,470194	0,0302	0,003	0,0427	0,453906
0,402428	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,509872	0,414228	0,0302	0,003	0,0427	0,509872
0,342274	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,570026	0,354074	0,0302	0,003	0,0427	0,570026
0,27804	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,63426	0,28984	0,0302	0,003	0,0427	0,63426
0,20991	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,70239	0,22171	0,0302	0,003	0,0427	0,70239
0,138142	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,774158	0,149942	0,0302	0,003	0,0427	0,774158
0,063082	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,849218	0,074882	0,0302	0,003	0,0427	0,849218
-0,01484	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	0,927144	-0,00304	0,0302	0,003	0,0427	0,927144
-0,09513	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	1,00743	-0,08333	0,0302	0,003	0,0427	1,00743
-0,17719	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	1,089486	-0,16539	0,0302	0,003	0,0427	1,089486
-0,26035	0,0251	0,0125	0,0074	0,0427	1,172646	-0,24855	0,0302	0,003	0,0427	1,172646

			2			2		2	2
5--5	5--6	5--7	5--8	6--6	6--7	6--8	7--7	7--8	8--8
0,935324	0,0033	0,0544	0,006976	0,914724	0,0783	0,006976	0,993024	0,006976	1
0,934402	0,0033	0,0544	0,007898	0,913802	0,0783	0,007898	0,992102	0,007898	1
0,933918	0,0033	0,0544	0,008382	0,913318	0,0783	0,008382	0,991618	0,008382	1
0,933	0,0033	0,0544	0,0093	0,9124	0,0783	0,0093	0,9907	0,0093	1
0,932484	0,0033	0,0544	0,009816	0,911884	0,0783	0,009816	0,990184	0,009816	1
0,931896	0,0033	0,0544	0,010404	0,911296	0,0783	0,010404	0,989596	0,010404	1
0,931814	0,0033	0,0544	0,010486	0,911214	0,0783	0,010486	0,989514	0,010486	1
0,930266	0,0033	0,0544	0,012034	0,909666	0,0783	0,012034	0,987966	0,012034	1
0,929636	0,0033	0,0544	0,012664	0,909036	0,0783	0,012664	0,987336	0,012664	1
0,929996	0,0033	0,0544	0,012304	0,909396	0,0783	0,012304	0,987696	0,012304	1
0,928366	0,0033	0,0544	0,013934	0,907766	0,0783	0,013934	0,986066	0,013934	1
0,926618	0,0033	0,0544	0,015682	0,906018	0,0783	0,015682	0,984318	0,015682	1
0,925486	0,0033	0,0544	0,016814	0,904886	0,0783	0,016814	0,983186	0,016814	1
0,924838	0,0033	0,0544	0,017462	0,904238	0,0783	0,017462	0,982538	0,017462	1
0,922758	0,0033	0,0544	0,019542	0,902158	0,0783	0,019542	0,980458	0,019542	1
0,921848	0,0033	0,0544	0,020452	0,901248	0,0783	0,020452	0,979548	0,020452	1
0,919656	0,0033	0,0544	0,022644	0,899056	0,0783	0,022644	0,977356	0,022644	1
0,917852	0,0033	0,0544	0,024448	0,897252	0,0783	0,024448	0,975552	0,024448	1
0,915708	0,0033	0,0544	0,026592	0,895108	0,0783	0,026592	0,973408	0,026592	1
0,913106	0,0033	0,0544	0,029194	0,892506	0,0783	0,029194	0,970806	0,029194	1
0,908772	0,0033	0,0544	0,033528	0,888172	0,0783	0,033528	0,966472	0,033528	1
0,9047	0,0033	0,0544	0,0376	0,8841	0,0783	0,0376	0,9624	0,0376	1
0,902194	0,0033	0,0544	0,040106	0,881594	0,0783	0,040106	0,959894	0,040106	1
0,897008	0,0033	0,0544	0,045292	0,876408	0,0783	0,045292	0,954708	0,045292	1
0,893458	0,0033	0,0544	0,048842	0,872858	0,0783	0,048842	0,951158	0,048842	1
0,886068	0,0033	0,0544	0,056232	0,865468	0,0783	0,056232	0,943768	0,056232	1
0,878358	0,0033	0,0544	0,063942	0,857758	0,0783	0,063942	0,936058	0,063942	1
0,870944	0,0033	0,0544	0,071356	0,850344	0,0783	0,071356	0,928644	0,071356	1
0,860576	0,0033	0,0544	0,081724	0,839976	0,0783	0,081724	0,918276	0,081724	1
0,85402	0,0033	0,0544	0,08828	0,83342	0,0783	0,08828	0,91172	0,08828	1
0,83762	0,0033	0,0544	0,10468	0,81702	0,0783	0,10468	0,89532	0,10468	1
0,823138	0,0033	0,0544	0,119162	0,802538	0,0783	0,119162	0,880838	0,119162	1
0,806546	0,0033	0,0544	0,135754	0,785946	0,0783	0,135754	0,864246	0,135754	1
0,78334	0,0033	0,0544	0,15896	0,76274	0,0783	0,15896	0,84104	0,15896	1
0,75348	0,0033	0,0544	0,18882	0,73288	0,0783	0,18882	0,81118	0,18882	1

0,71548	0,0033	0,0544	0,22682	0,69488	0,0783	0,22682	0,77318	0,22682	1
0,678178	0,0033	0,0544	0,264122	0,657578	0,0783	0,264122	0,735878	0,264122	1
0,636834	0,0033	0,0544	0,305466	0,616234	0,0783	0,305466	0,694534	0,305466	1
0,592686	0,0033	0,0544	0,349614	0,572086	0,0783	0,349614	0,650386	0,349614	1
0,544672	0,0033	0,0544	0,397628	0,524072	0,0783	0,397628	0,602372	0,397628	1
0,488394	0,0033	0,0544	0,453906	0,467794	0,0783	0,453906	0,546094	0,453906	1
0,432428	0,0033	0,0544	0,509872	0,411828	0,0783	0,509872	0,490128	0,509872	1
0,372274	0,0033	0,0544	0,570026	0,351674	0,0783	0,570026	0,429974	0,570026	1
0,30804	0,0033	0,0544	0,63426	0,28744	0,0783	0,63426	0,36574	0,63426	1
0,23991	0,0033	0,0544	0,70239	0,21931	0,0783	0,70239	0,29761	0,70239	1
0,168142	0,0033	0,0544	0,774158	0,147542	0,0783	0,774158	0,225842	0,774158	1
0,093082	0,0033	0,0544	0,849218	0,072482	0,0783	0,849218	0,150782	0,849218	1
0,015156	0,0033	0,0544	0,927144	-0,00544	0,0783	0,927144	0,072856	0,927144	1
-0,06513	0,0033	0,0544	1,00743	-0,08573	0,0783	1,00743	-0,00743	1,00743	1
-0,14719	0,0033	0,0544	1,089486	-0,16779	0,0783	1,089486	-0,08949	1,089486	1
-0,23035	0,0033	0,0544	1,172646	-0,25095	0,0783	1,172646	-0,17265	1,172646	1

Matriz do Ciclo de Markov

utilidade	9855,587	1777,827	1116,94	815,4474	660,57	437,174	4886,5548	
anos de vida	11730	2127	1365	997	812	560	7635	
1000	1	2	3	4	5	6	7	8
Idade	saudável	RMPL	RNPM	RNPS	RP	EM	Ceg	Morte
50	935,0	20,0	10,0	5,0	2,5	3,4	17,1	7,0
51	873,4	36,9	18,8	9,7	5,1	6,5	34,9	14,8
52	815,4	50,9	26,5	14,1	7,6	9,2	53,1	23,1
53	760,6	62,4	33,2	18,2	10,2	11,7	71,6	32,2
54	709,0	71,7	38,9	22,0	12,7	13,8	90,2	41,7
55	660,5	79,1	43,7	25,4	15,2	15,7	108,8	51,6
56	615,2	84,8	47,7	28,4	17,5	17,4	127,4	61,6
57	572,2	88,9	51,0	31,1	19,7	18,7	145,5	72,9
58	531,7	91,7	53,5	33,4	21,8	19,9	163,3	84,6
59	494,3	93,4	55,4	35,5	23,8	20,9	180,8	95,9
60	458,8	94,1	56,7	37,1	25,6	21,6	197,5	108,5
61	425,0	93,9	57,5	38,5	27,2	22,2	213,4	122,5
62	393,2	92,8	57,7	39,5	28,6	22,5	228,4	137,2
63	363,5	91,2	57,6	40,2	29,9	22,8	242,5	152,3
64	335,3	89,0	57,0	40,6	30,9	22,8	255,5	168,8
65	309,0	86,4	56,1	40,7	31,8	22,7	267,4	185,8
66	284,1	83,3	54,9	40,6	32,4	22,5	278,0	204,3
67	260,7	79,9	53,4	40,2	32,8	22,1	287,2	223,7
68	238,6	76,2	51,6	39,6	33,0	21,7	295,0	244,4
69	217,8	72,3	49,6	38,7	33,0	21,1	301,1	266,4
70	197,9	68,1	47,3	37,6	32,7	20,4	305,0	291,0
71	179,0	63,8	44,8	36,2	32,2	19,5	306,8	317,7
72	161,4	59,4	42,2	34,7	31,5	18,7	307,0	345,0
73	144,7	54,9	39,5	33,0	30,5	17,7	304,9	374,7
74	129,3	50,5	36,8	31,2	29,4	16,7	301,0	405,3
75	114,5	45,9	33,8	29,2	28,1	15,5	294,2	438,7
76	100,5	41,4	30,8	27,0	26,5	14,3	284,8	474,6
77	87,5	37,0	27,8	24,8	24,8	13,1	273,0	512,1

