



Jornal Brasileiro

Auditoria em Saúde

Acesso à saúde de forma ética e sustentável



Editorial

Por Goldete Prizskulnik

Começamos 2025 com muitas indefinições e desafios. Temos a impressão de que a palavra desafio e saúde suplementar estão interligadas.

Incorporações contínuas e variações no câmbio do dólar exercem uma pressão no aumento dos custos e as despesas assistenciais estão em uma tendência constante de alta.

Equilibrar custo com eficiência é uma equação possível, mas que requer muita tenacidade e conhecimento técnico do negócio saúde.

Decisões estratégicas estão sendo tomadas nas operadoras de planos de saúde e nos prestadores para que possam atravessar os períodos de incertezas com galhardia e perenidade.

NESTA EDIÇÃO

ESTUDO DE AVALIAÇÃO DA CUSTO-EFETIVIDADE DE “BRODALUMABE” DENTRE OS MEDICAMENTOS IMUNOBOLÓGICOS DISPONÍVEIS PARA O TRATAMENTO DA PSORÍASE EM PLACAS MODERADA A GRAVE EM ADULTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR NO BRASIL

RADIOFÁRMACOS E RADIOLIGANTES NO TRATAMENTO DO CÂNCER

O IMPACTO DO NOVO INDICADOR DO MONITORAMENTO DA GARANTIA DE ATENDIMENTO DA AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR – ANS, NAS OPERADORAS DE PLANOS DE SAÚDE

Nessa 1ª edição de 2025 temos três artigos originais:

·Radiofármacos e Radioligantes no tratamento do Câncer de Próstata.

·Estudo de avaliação da custo-efetividade de “brodalumabe” dentre os medicamentos imunobiológicos disponíveis para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos na Saúde Suplementar no Brasil.

·O impacto do novo indicador do monitoramento da garantia de atendimento da Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS, nas operadoras de planos de saúde.

Além do conteúdo científico publicado, o JBAS construiu um portfólio robusto onde temos vários temas para treinamentos “in company” para os diversos players do mercado, cursos de curta duração dos mais variados assuntos pertinentes ao sistema de saúde brasileiro, organização de lives com geração de comunicações breves no nosso site e, ainda a organização de “Advisory Board” com coordenação da temática e relatórios de finalização e fechamento.

Contribuam submetendo seu material para publicação pelo e-mail: jbas@jbas.com.br.

Boa leitura!

Goldete Priskulnik
Editora



GOLDETE PRISKULNIK

Editora Científica

Médica e Executiva em Gestão em Saúde Suplementar
Consultora Sênior para Assuntos de Gestão, Regulação e Auditoria em Saúde
Professora convidada dos Cursos do Programa de Educação Continuada da FGV-S.P. – GV Pec e GV in company
Vice Presidente da SBAM – Soc. Brasileira de Auditoria Médica

JOAO PAULO DOS REIS NETO

Publisher

Médico e Executivo em Gestão em Saúde Suplementar
Presidente da CAPESEP
Ex-Vice-Presidente da UNIDAS Nacional
Ex-professor de MBA em Auditoria
Sócio Diretor Analysis Auditoria e Consultoria e da Mobile Saúde



Artigo

Estudo de avaliação da custo-efetividade de brodalumabe dentre os medicamentos imunobiológicos disponíveis para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos no Sistema de Saúde Suplementar no Brasil

Por Paulo Antônio Oldani Felix e outros

Paulo Antônio Oldani Felix¹, Marcos Antônio dos Santos², Aline Maria Fortuna Magalhães³, Lucas Giglio Colli³, Daniel Henrique Oliveira Fonseca³, Giovana de Santana Gouveia³, Guilherme Muzy⁴

Recebido em: 29/03/2025. Aprovado para publicação em: 04/04/2025.

1. Serviço de Dermatologia, Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Departamento de Rádio-Oncologia, Grupo CONFIAR, Goiânia, GO, Brasil.
3. LEO Pharma Ltda, São Paulo, SP, Brasil
4. Clínica Muzy, São Paulo, SP, Brasil

Fontes de financiamento: Este trabalho foi financiado pela LEO Pharma LTDA. A LEO Pharma Ltda participou do design, condução do trabalho, interpretação dos dados, revisão e aprovação da publicação.

Autor para correspondência: Guilherme Muzy, Avenida Marquês de São Vicente, 2219, São Paulo, Brasil, CEP: 05036040 E-mail: guilherme@clinicamuzy.com.br

Resumo

Objetivos: Avaliar a custo-efetividade do brodalumabe em comparação a outros medicamentos imunobiológicos disponíveis para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos no Sistema de Saúde Suplementar no Brasil.

Métodos: Utilizou-se uma calculadora econômica de saúde para analisar a relação custo-efetividade dos biológicos com cobertura obrigatória para psoríase em placas na Saúde Suplementar. A análise de custo por respondedor foi baseada na resolução completa das lesões psoriásicas (PASI 100), utilizando dados de metanálises em rede e preços de medicamentos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Resultados: Foi observado que brodalumabe destacou-se como a molécula mais custo-efetiva dentre as drogas de primeira linha de tratamento biológico, de acordo com o atual Consenso Brasileiro de Psoríase de 2024, e a terceira opção mais custo-efetiva dentre todas as moléculas disponíveis na Saúde Suplementar no Brasil.

Conclusão: Brodalumabe demonstrou ser o mais custo-efetivo dentre os tratamentos biológicos de primeira linha para psoríase em placas, destacando-se como uma opção viável para otimizar desfechos clínicos e a utilização de recursos no Sistema de Saúde Suplementar no Brasil.

Introdução

A psoríase em placas é uma doença crônica, não contagiosa e imunomediada com repercussão sistêmica. Acomete ambos os sexos e caracteriza-se principalmente por lesões cutâneas eritematosas bem delimitadas e com escamas espessas branco-prateadas, podendo aparecer em qualquer região anatômica(1). A prevalência estimada da doença no Brasil é de 1,31% e varia entre as regiões brasileiras, com os maiores valores registrados nas regiões Sul e Sudeste(2). As consequências da psoríase vão além dos sintomas físicos, causando impacto na qualidade de vida comparável ao de doenças graves, como doenças cardíacas, diabetes e câncer. Cerca de 73% dos pacientes apresentam pelo menos uma comorbidade associada à doença, sendo que algumas das mais comuns são síndrome metabólica, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular. A visibilidade das lesões e o conhecimento limitado sobre a psoríase pela população tornam a condição estigmatizante, resultando em constrangimento, rejeição e impacto negativo nas interações sociais, autoimagem e autoestima. Isto afeta negativamente a qualidade de vida e a saúde mental do paciente. Indivíduos com psoríase têm uma incidência maior de doenças como suicídio, depressão e transtorno por uso de substâncias em comparação com a população em geral(3).

A etiologia da psoríase permanece incerta. Em indivíduos com predisposição genética, uma gama de fatores ambientais pode contribuir para o desenvolvimento de lesões psoriásicas(4). A formação dessas placas é atribuída à ativação excessiva dos queratinócitos e sua subsequente interação com células do sistema imunológico, predominantemente com linfócitos T do subtipo 17. Atualmente, a hipótese etiológica mais aceita é que a psoríase em placas é governada primariamente pela via “Fator de Necrose Tumoral (TNF)/interleucina (IL) 23/IL-17”, sendo esse eixo o principal responsável pela manutenção do estado inflamatório crônico observado nas lesões dermatológicas(5, 6).

Até o momento, os tratamentos para psoríase podem melhorar as lesões psoriásicas, mas não se constitui cura da doença. Agentes terapêuticos que inibem o TNF- α , IL-23 e a IL-17A, bem como receptores das IL-17, têm demonstrado eficácia no manejo dessa condição, podendo oferecer resolução completa das lesões (PASI 100) para os pacientes(7-9).

Apesar das várias opções disponíveis para o tratamento da psoríase, e a natureza crônica da doença, muitos pacientes têm dificuldade em encontrar uma terapia efetiva a longo prazo(10). Diversos fatores contribuem para a interrupção do tratamento, que podem incluir: perda de eficácia, eventos adversos e até a perda de acesso por parte de seguros de saúde(10, 11).

A avaliação da qualidade de vida é fator determinante tanto na escolha quanto na manutenção do tratamento, sendo que o DLQI (Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia ou Dermatology Life Quality Index, em inglês) de 0 ou 1 é considerado meta terapêutica por diferentes Guidelines Mundiais e pelo Consenso Brasileiro de Psoríase (CBP). Segundo o CBP, o paciente é candidato a terapia sistêmica quando: apresenta BSA ou PASI ou DLQI > 10; apresenta psoríase em áreas especiais; ou falhou às terapias tópicas. Adicionalmente, para ser candidato a terapia sistêmica biológica, deve ter apresentado falha ou contraindicação aos tratamentos sistêmicos orais. Sobre o tratamento imunobiológico, são recomendadas como primeira linha de tratamento as seguintes opções: bimequizumabe, brodalumabe, guselcumabe, ixequizumabe, risanquizumabe, secuquinumabe, tildrakizumabe e ustequinumabe. Os inibidores do TNF- α adalimumabe, certolizumabe-pegol, etanercepte e infliximabe são considerados segunda linha de tratamento biológico^{III}.

Atualmente, na saúde suplementar no Brasil, são oferecidos dez biológicos para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos: adalimumabe (anti TNF- α), brodalumabe (anti subunidade A dos receptores da família IL-17 [IL-17RA]), certolizumabe pegol (anti TNF- α), etanercepte (anti TNF- α), guselcumabe (anti IL-23), infliximabe (anti TNF- α), ixequizumabe (anti IL-17A), risanquizumabe (anti IL-23), secuquinumabe (anti IL-17A) e ustequinumabe (anti IL-12/23)(12). Tendo em vista a sustentabilidade do sistema de saúde suplementar e considerando-se o desenvolvimento e o registro de novos imunobiológicos, torna-se imprescindível a avaliação minuciosa de custo efetividade das moléculas por parte das operadoras de saúde, de forma a oferecer os melhores desfechos de eficácia e segurança para os usuários, com o menor custo possível.

Em julho de 2022, a ANVISA publicou a aprovação regulatória do brodalumabe, um imunobiológico com mecanismo de ação único e distinto daqueles aprovados anteriormente, e em setembro de 2024 esse medicamento foi incorporado no rol da ANS, passando a ser uma opção disponível para os pacientes que são atendidos pelo sistema de saúde suplementar. É um anticorpo monoclonal que visa o bloqueio da subunidade A dos receptores das IL-17 (anti IL-17RA), impedindo a sinalização de cinco citocinas da família IL-17 que são importantes na imunopatogênese da psoríase: IL-17A, IL-17A/F, IL-17F, IL-17C e IL-17E. Os demais biológicos que visam a via da IL-17 bloqueiam diretamente a IL-17 A, IL-17 A/F e IL-17F apenas. Nos estudos clínicos de brodalumabe para o tratamento da psoríase em placas em pacientes adultos, a maioria dos pacientes atingiu resolução completa das lesões e o perfil de segurança foi semelhante aos demais imunobiológicos aprovados(13, 14). Além disso, brodalumabe é aprovado fora do Brasil desde 2016 e foi recomendado por diversas Agências de Tecnologia em Saúde internacionais, como o CDA (Canadá)(15), NICE (Reino Unido)(16), IQWiG (Alemanha)(17) e pelo Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão(18). Ante o exposto, a molécula conta com estudos de vida real demonstrando sua efetividade e segurança(19-22), como uma terapia eficaz tanto em pacientes naïve como em pacientes com uso prévio de imunobiológicos, incluindo pacientes que apresentaram falha a uma ou mais anti IL-17A(23).

Sendo assim, este estudo avaliou a custo-efetividade do brodalumabe frente a terapias imunobiológicas incluídas na lista de cobertura obrigatória pela saúde suplementar utilizadas no tratamento da psoríase em placas moderada a grave no Brasil, por um período de dois anos, com objetivo de oferecer orientação para uma abordagem custo econômica no manejo da doença.

Materiais e Métodos

Para a presente análise foi utilizada uma calculadora econômica de saúde para investigar a relação de custo-efetividade dos biológicos, conforme critérios estabelecidos abaixo. Os cálculos foram realizados no software Microsoft Excel®.

Os agentes terapêuticos incluídos neste estudo para comparação foram os medicamentos biológicos aprovados no Brasil para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em pacientes adultos e que possuíam cobertura obrigatória no sistema de saúde suplementar, ou seja, listados na DUT 65.5 do rol da ANS (cut-off: dezembro de 2024), logo, foram avaliadas as seguintes moléculas: adalimumabe (anti TNF- α), brodalumabe (anti IL-17RA), certolizumabe-pegol (anti TNF- α), etanercepte (anti TNF- α), guselcumabe (anti IL-23), infliximabe (anti TNF- α), ixequizumabe (anti IL-17A), risanquizumabe (anti IL-23), secuquinumabe (anti IL-17A) e ustequinumabe (anti IL-12/23).

A avaliação da custo-efetividade foi conduzida por análise de custo por respondedor (CpR). Nessa análise foram usados dados oriundos de uma metanálise em rede (NMA), publicada recentemente pela Yasmeen e cols.(24), em virtude da inexistência de investigações comparativas diretas (head-to-head) englobando todos os tratamentos incluídos. Na NMA utilizada na ferramenta, foi conduzida uma revisão sistemática de literatura para identificar ensaios clínicos randomizados e extensões de longo prazo que avaliaram a eficácia a longo prazo de terapias biológicas em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave. Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE, MEDLINE In-Process, Embase e Cochrane Library, abrangendo o período de 1º de janeiro de 2000 a 23 de setembro de 2019, para artigos publicados em inglês. Extensões de longo prazo e ensaios clínicos randomizados que comparam intervenções de interesse aprovadas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em suas doses licenciadas com qualquer comparador, incluindo placebo, outra terapia biológica de interesse ou uma terapia sistêmica não biológica, foram considerados elegíveis para inclusão.

A definição de respondedor foi estabelecida por meio da resposta na pontuação do Índice de Gravidade da Psoríase pela Área (PASI), utilizando-se como meta a obtenção de PASI 100, que representa pele totalmente livre das lesões de psoríase. A resolução completa das lesões (PASI 100), atualmente, é a meta a ser perseguida de acordo com diferentes entidades de saúde tanto do Brasil como de outros países. Assim sendo, o presente estudo recorreu às taxas de resposta correspondentes ao escore PASI 100 (tabela 1), durante o ciclo de aproximadamente um ano, conforme documentado na NMA publicada por Yasmeen e cols.(24).

Tabela 1: Taxa de resposta absoluta para PASI 100 para cada medicamento analisado

MOLÉCULA	MECANISMO DE AÇÃO	PASI 100 (48 – 56 SEMANAS NMA)
ADALIMUMABE	ANTI-TNF	26%
BRODALUMABE	ANTI-IL17RA	53%
CERTOLIZUMABE-PEGOL	ANTI-TNF	28%
ETANERCEPTE	ANTI-TNF	17%
GUSELCUMABE	ANTI-IL-23	53%
INFLIXIMABE	ANTI-TNF	31%
IXEQUIZUMABE	ANTI-IL-17A	46%
RISANQUIZUMABE	ANTI-IL-23	59%
SECUQUINUMABE	ANTI-IL-17A	41%
USTEQUINUMABE	ANTI-IL12/23	33%

Para a determinação das quantidades de doses administradas no tratamento da psoríase, adotaram-se as posologias homologadas nas respectivas bulas de cada fármaco, conforme pode ser visto nas tabelas 2 e 3, sem considerar ajuste de dose devido ao peso ou resposta inadequada. Importante destacar que as dosagens aplicadas nesta análise são congruentes com as estipuladas também por Yasmeen e cols.(24).

Tabela 2: Quantidade de doses utilizadas no ano 1 (Semana 0 a Semana 51) para cada um dos medicamentos avaliados

ANO 1														TOTAL DOSES ANO 1
PERÍODO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
SEMANAS	0, 1, 2 e 3	4, 5, 6 e 7	8, 9, 10 e 11	12, 13, 14 e 15	16,17,18 e 19	20, 21, 22 e 23	24, 25, 26 e 27	28, 29, 30 e 31	32, 33, 34 e 35	36, 37, 38 e 39	40, 41, 42 e 43	44, 45, 46 e 47	48, 49, 50 e 51	
Adalimumabe	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	28
Brodalumabe	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	27
Certolizumabe-pegol	4	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	29
Etanercepte	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	52
Guselcumabe	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	7
Infliximabe	8,3	4,2	0	4,2	0	4,2	0	4,2	0	4,2	0	4,2	0	33,3
Ixequizumabe	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	17
Risanquizumabe	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	5
Secuquinumabe	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16
Ustequinumabe	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	5

Tabela 3: Quantidade de doses utilizadas no ano 2 (Semana 52 a Semana 103) para cada um dos medicamentos avaliados

ANO 2														TOTAL DOSES ANO 2
PERÍODO	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
SEMANAS	52, 53, 54 e 55	56, 57, 58 e 59	60, 61, 62 e 63	64, 65, 66 e 67	68, 69, 70 e 71	72, 73, 74 e 75	76, 77, 78 e 79	80, 81, 82 e 83	84, 85, 86 e 87	88, 89, 90 e 91	92, 93, 94 e 95	96, 97, 98 e 99	100, 101, 102 e 103	
Adalimumabe	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	26
Brodalumabe	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	26
Certolizumabe-pegol	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	26
Etanercepte	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	52
Guselcumabe	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	7
Infliximabe	4,2	0	4,2	0	4,2	0	4,2	0	4,2	0	4,2	0	4,2	29,2
Ixequizumabe	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	13
Risanquizumabe	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	5
Secuquinumabe	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	13
Ustequinumabe	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	5

O valor/preço de cada medicamento utilizado na análise foi o preço fábrica (PF) listado na Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED de dezembro de 2024 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2024) com acréscimo de 18% (PF18%), referente ao valor médio de ICMS (incidência do imposto sobre operações relativas à circulação de mercadorias e sobre prestações de serviços de transporte interestadual, intermunicipal e de comunicação) (tabela 4). Dentre os medicamentos que possuem biossimilares (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e ustequinumabe) foi incluída na análise a opção com menor preço unitário.

Tabela 4: Preço (PF18%) por embalagem e por unidade

MOLÉCULA	MECANISMO DE AÇÃO	PREÇO DA EMBALAGEM – PF 18%	# UNIDADES / EMBALAGEM	PREÇO / UNIDADE
ADALIMUMABE	ANTI-TNF	R\$ 2.261,43	2	R\$ 1.130,72
BRODALUMABE	ANTI IL-17RA	R\$ 6.680,91	2	R\$ 3.340,46
CERTOLIZUMABE-PEGOL	ANTI-TNF	R\$ 2.781,63	2	R\$ 1.390,82
ETANERCEPTE	ANTI-TNF	R\$ 3.261,84	4	R\$ 815,46
GUSELCUMABE	ANTI IL-23	R\$ 15.130,81	1	R\$ 15.130,81
INFLIXIMABE	ANTI-TNF	R\$ 2.078,11	1	R\$ 2.078,11
IXEQUIZUMABE	ANTI IL-17A	R\$ 7.111,52	1	R\$ 7.111,52
RISANQUIZUMABE	ANTI IL-23	R\$ 22.696,17	1	R\$ 22.696,17
SECUQUINUMABE	ANTI IL-17A	R\$ 9.075,37	1	R\$ 9.075,37
USTEQUINUMABE	ANTI IL-12/23	R\$ 13.011,90	1	R\$ 13.011,90

O modelo calculou o custo por paciente para diferentes biológicos em intervalos de 52 semanas (um ano), divididos em 13 períodos de 4 semanas. Custos de administração de medicamentos, monitoramento e eventos adversos não foram incluídos. A relação custo-efetividade foi estimada dividindo-se o custo total do tratamento pelo percentual de pacientes que respondem ao tratamento, conforme definido pelo critério PASI 100. O resultado é o custo por paciente que atingiu uma resposta específica, ou seja, o custo por respondedor. A análise de CpR avalia a relação custo-efetividade de diferentes medicamentos no tratamento de uma condição específica, comparando os custos para determinar qual oferece melhor valor.

Dado que as diferentes moléculas imunobiológicas no manejo da psoríase possuem posologia de indução distintas, decidiu-se pela utilização do período de dois anos, com o intuito de refletir de forma mais adequada os custos de indução e manutenção dos medicamentos.

Resultados

As taxas de resposta absoluta para PASI 100 para cada medicamento analisado da Metanálise em Rede publicado pela Yasmeen e colaboradores (2022) estão listadas na Tabela 1(24). Os preços por embalagem e por unidade de cada molécula podem ser encontrados na Tabela 4. O cálculo do custo total de tratamento imunobiológico para o período de um e dois anos (0-51 semanas e 52-103 semanas, respectivamente) está disposto na Tabela 5. Não foram considerados ajustes de dose ou redução da frequência de administração para as drogas cujas posologias em bula apresentam essa possibilidade: adalimumabe, certolizumabe-pegol, secuquinumabe e ustequinumabe.

Tabela 5: Custo total para o tratamento dos pacientes com psoríase moderada a grave com uso de biológicos para o período de dois anos

MOLÉCULA	MECANISMO DE AÇÃO	CUSTO DE TRATAMENTO ANO 1		CUSTO DE TRATAMENTO ANO 2		CUSTO DE TRATAMENTO ANO 1 + ANO 2
ADALIMUMABE	ANTI-TNF	R\$	31.660,02	R\$	29.398,59	R\$ 61.058,61
BRODALUMABE	ANTI IL-17RA	R\$	90.192,29	R\$	86.851,83	R\$ 177.044,12
CERTOLIZUMABE-PEGOL	ANTI-TNF	R\$	40.333,64	R\$	36.161,19	R\$ 76.494,83
ETANERCEPTE	ANTI-TNF	R\$	42.403,92	R\$	42.403,92	R\$ 84.807,84
GUSELCUMABE	ANTI IL-23	R\$	105.915,67	R\$	105.915,67	R\$ 211.831,34
INFLIXIMABE	ANTI-TNF	R\$	69.242,63	R\$	60.587,30	R\$ 129.829,92
IXEQUIZUMABE	ANTI IL-17A	R\$	120.895,84	R\$	92.449,76	R\$ 213.345,60
RISANQUIZUMABE	ANTI IL-23	R\$	113.480,85	R\$	113.480,85	R\$ 226.961,70
SECUQUINUMABE	ANTI IL-17A	R\$	145.205,92	R\$	117.979,81	R\$ 263.185,73
USTEQUINUMABE	ANTI IL-12/23	R\$	65.059,50	R\$	65.059,50	R\$ 130.119,00

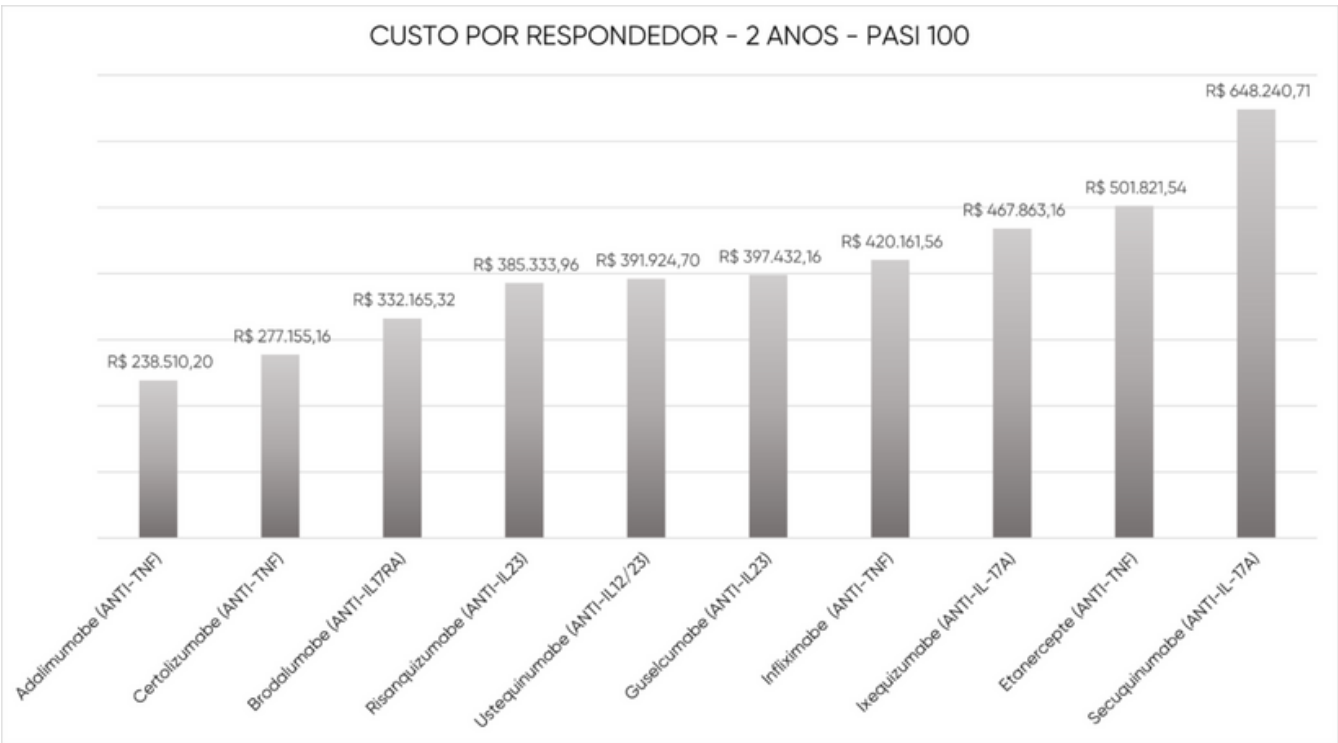
Em relação ao custo por resposta para PASI 100 no período de 2 anos, o presente estudo identificou que as três opções com menor custo por resposta são: adalimumabe (R\$ 238.510,20), certolizumabe-pegol (R\$ 277.155,16) e brodalumabe (R\$ 332.165,32), sendo esta última, a única anti-interleucina. Em seguida, tem-se risanquizumabe (R\$ 385.333,96), ustequinumabe (R\$ 391.924,70), guselcumabe (397.432,16), infliximabe (R\$ 420.161,56), ixequizumabe (R\$ 467.863,16), etanercepte (R\$ 501.821,54) e secuquinumabe (R\$ 648.240,71) (tabela 6 e gráfico 1).

Tabela 6: Custo por respondedor (PASI 100) considerando-se os dois primeiros anos de tratamento*

PASI 100 (48 – 56 SEMANAS NMA)			
MOLÉCULA	MECANISMO DE AÇÃO	CUSTO POR RESPONDEDOR – 2 ANOS	
ADALIMUMABE	ANTI-TNF	R\$	238.510,20
CERTOLIZUMABE-PEGOL	ANTI-TNF	R\$	277.155,16
BRODALUMABE	ANTI IL-17RA	R\$	332.165,32
RISANQUIZUMABE	ANTI IL-23	R\$	385.333,96
USTEQUINUMABE	ANTI IL-12/23	R\$	391.924,70
GUSELCUMABE	ANTI IL-23	R\$	397.432,16
INFLIXIMABE	ANTI-TNF	R\$	420.161,56
IXEQUIZUMABE	ANTI IL-17A	R\$	467.863,16
ETANERCEPTE	ANTI-TNF	R\$	501.821,54
SECUQUINUMABE	ANTI IL-17A	R\$	648.240,71

*A tabela foi construída em ordem crescente, ou seja, do menor para o maior valor de custo-efetividade

Gráfico 1: Custo por respondedor (PASI 100) considerando-se os dois primeiros anos de tratamento



Discussão

Este estudo inédito buscou avaliar a custo-efetividade de brodalumabe entre os medicamentos imunobiológicos disponíveis para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos no Sistema de Saúde Suplementar no Brasil. Os resultados demonstraram que brodalumabe foi considerado a molécula mais custo-efetiva dentre as drogas de primeira linha de tratamento biológico de acordo com o CBP, e a terceira opção mais custo-efetiva dentre todas as moléculas disponíveis na Saúde Suplementar no Brasil. Este desfecho foi obtido devido ao produto da sua alta eficácia na resolução completa das lesões e do seu custo de tratamento. De fato, foi demonstrado por meio de estudos clínicos e de vida real, valores elevados de PASI 100 com o uso dessa medicação(25). Em um estudo de vida real multicêntrico realizado na República Tcheca (BIOREP), que avaliou a efetividade de brodalumabe (anti IL-17RA), secuquinumabe (anti IL-17A) e ixequizumabe (anti IL-17A) em 949 pacientes com psoríase, foi observado que em 24 meses, 66% dos pacientes em uso de brodalumabe atingiram PASI 100, sendo que os valores de ixequizumabe e secuquinumabe ficaram abaixo dos 50%(26). Essa efetividade global do brodalumabe pode ser devido ao seu mecanismo de ação único que, por meio da ligação com a subunidade A dos receptores da IL-17, bloqueia a sinalização mediada de diversos membros da família IL-17(27).

Do ponto de vista de custo efetividade, estudos realizados em outros países têm apresentado resultados consistentes com os aqui apresentados; de modo geral, brodalumabe é considerado um dos medicamentos biológicos mais custo-efetivo para o tratamento da psoríase em placas(28, 29). Egeberg e colaboradores (2021) investigaram a custo-efetividade de diversas sequências de tratamento na Espanha, incluindo a maioria dos medicamentos biológicos que foram utilizados na presente análise (e. g. brodalumabe, certolizumabe-pegol, guselcumabe, ixequizumabe, risanquizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe). Concluiu-se que o uso de brodalumabe como terapia inicial resultou na sequência de tratamento mais custo-efetiva(23). Em outro estudo realizado na Alemanha, foi observado que a custo-efetividade foi menor para adalimumabe e brodalumabe em curto-prazo (16 semanas, PASI 90), já após um ano de tratamento, o brodalumabe foi considerado o mais custo-efetivo(28).

Os custos associados à troca e descontinuação de biológicos podem ser altos em doenças inflamatórias crônicas, e de maneira geral, a troca de biológicos resulta em custos totais de saúde mais elevados do que permanecer com a mesma droga(30). Uma das causas de descontinuação do tratamento é a perda de eficácia, bem como a ocorrência de eventos adversos. Nesse sentido, em diversas análises de sobrevida da droga em pacientes com psoríase, os anti TNF têm menor desempenho em comparação com as anti-interleucinas. A taxa de sobrevida acumulada do adalimumabe em dois anos foi de 55,8% e em cinco anos foi de 32,2%; para o etanercepte, a taxa de sobrevida foi de 46,2% em dois anos e 30,3% em cinco anos. Já com as anti-interleucinas as taxas foram geralmente maiores, como por exemplo o ixequizumabe, cuja sobrevida acumulada de cinco anos foi de 59,4%(31). Um estudo conduzido no Brasil, que analisou adalimumabe, infliximabe, etanercepte, ustequinumabe e secuquinumabe no tratamento da psoríase confirmou os achados anteriores de maior sobrevida dos imunobiológicos anti-interleucina em comparação aos anti TNFs(32). Em relação ao brodalumabe, resultados de diferentes estudos sugerem que a droga tem uma taxa de sobrevida prevista na faixa de aproximadamente 84%-89% após um ano, 82%-86% após 16/18 meses e 80% após dois anos(33-38).

Existem limitações no modelo atual, visto que as taxas de resposta utilizadas foram baseadas em dados de ensaios clínicos e não refletem necessariamente a prática clínica no Brasil. Além disso, o modelo utiliza preços de lista publicados, de forma que quaisquer descontos confidenciais oferecidos em contratos individuais para as operadoras de saúde não foram considerados. Outras limitações do estudo foram os custos relacionados à administração das drogas, monitoramento e eventos adversos que não foram incluídos. Entretanto, frente a outras análises publicadas no cenário brasileiro em relação à custo-efetividade no tratamento da psoríase, a avaliação do presente estudo incluiu os medicamentos biossimilares e de menor custo, refletindo assim um cenário mais conservador(39, 40).

Conclusão

A análise de custo por respondedor demonstrou que o brodalumabe foi o mais custo-efetivo dentre as anti-interleucinas, que são a primeira linha de tratamento biológico para psoríase em placas em pacientes candidatos à terapia sistêmica, conforme estabelecido no Consenso Brasileiro de Psoríase (2024). Além disso, foi o terceiro mais custo-efetivo de maneira geral em um horizonte temporal de dois anos. Esse resultado aliado aos benefícios clínicos de brodalumabe, reforçam que a utilização desta droga pode ser uma importante opção na estratégia de tratamento da psoríase em placas moderada a grave no sistema de saúde suplementar.

Dentro do contexto do Sistema de Saúde Suplementar, onde os recursos são limitados, as avaliações econômicas de tratamentos de alto custo podem servir como um suporte aos gestores em sua tomada de decisão, principalmente no que se refere ao tratamento da psoríase em placas moderada a grave, que possui uma diversidade de opções disponíveis.

Referências

1. Goff KL, Karimkhani C, Boyers LN, Weinstock MA, Lott JP, Hay RJ, et al. The global burden of psoriatic skin disease. *Br J Dermatol*. 2015;172(6):1665-8.
2. Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil – a geographical survey. *International journal of dermatology*. 2017;56(8):e167-e8.
3. Romiti R, Carvalho AVE, Duarte GV. Consenso Brasileiro de Psoríase 2020 e Algoritmo de Tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese)*. 2021;96(6):778-81.
4. Thiers B. Immunopathogenesis of psoriasis Sabat R, Philipp S, Höflich C, et al (Univ Hosp Charité, Berlin; Schering AG, Berlin) *Exp Dermatol* 16: 779–798, 2007. *Year Book of Dermatology and Dermatologic Surgery*. 2008;2008:82-.
5. Sanchez APG ND, Swiczar BCC. Immunopathogenesis of Psoriasis. *Journal of Dermatology and Clinical Research*. 2020;8(2):1131.
6. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2018;55(3):379-90.

7. Dong Q, Li D, Xie BB, Hu LH, Huang J, Jia XX, et al. IL-17A and TNF- α inhibitors induce multiple molecular changes in psoriasis. *Frontiers in immunology*. 2022;13:1015182.
8. Batta S, Khan R, Zaayman M, Limmer A, Kivelevitch D, Menter A. IL-17 and -23 Inhibitors for the Treatment of Psoriasis. *EMJ Allergy Immunol*. 2023;10.
9. Liu T, Li S, Ying S, Tang S, Ding Y, Li Y, et al. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory skin diseases: from bench to bedside. *Frontiers in immunology*. 2020;11:594735.
10. Sutaria N, Au SC. Failure rates and survival times of systemic and biologic therapies in treating psoriasis: a retrospective study. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(6):617-20.
11. Yeung H, Wan J, Van Voorhees AS, Callis Duffin K, Krueger GG, Kalb RE, et al. Patient-reported reasons for the discontinuation of commonly used treatments for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1):64-72.
12. ANS. Verificar Cobertura de Plano – ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar 2025 [Available from: <https://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/verificar-cobertura-de-plano>]
13. Papp K, Menter A, Leonardi C, Soung J, Weiss S, Pillai R, et al. Long-term efficacy and safety of brodalumab in psoriasis through 120 weeks and after withdrawal and retreatment: subgroup analysis of a randomized phase III trial (AMAGINE-1). *Br J Dermatol*. 2020;183(6):1037-48.
14. Puig L, Lebwohl M, Bachelez H, Sobell J, Jacobson AA. Long-term efficacy and safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase 3 AMAGINE-2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):352-9.
15. CATDH. Summary Basis of Decision for Siliq – Drug and Health Products Portal 2025 [Available from: <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SBD00394>]
16. NICE. Recommendations | Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis | Guidance | NICE: NICE; 2025 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta511/chapter/1-Recommendations?utm>]
17. IQWiG. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brodalumab (Plaque-Psoriasis) 2025 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/310/?utm>]
18. Greig SL. Brodalumab: first global approval. *Drugs*. 2016;76:1403-12.
19. Caldarola G, Galluzzo M, Bernardini N, Botti E, De Luca E, De Simone C, et al. Long-term effectiveness of brodalumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a real-life multicenter study of up to 3 years in a real-life italian cohort. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2024;14(2):e2024152.
20. Lebwohl MG, Armstrong AW, Alexis AF, Lain EL, Jacobson AA. Efficacy of brodalumab in patients with psoriasis and risk factors for treatment failure: A review of post hoc analyses. *Dermatology and Therapy*. 2024;14(10):2709-26.
21. Rigopoulos D, Tampouratzi E, Angelakopoulos C, Apalla Z, Barkis I, Georgiou S, et al. Real-world data on the effectiveness of brodalumab in patients with moderate-to severe plaque psoriasis in the Greek clinical setting (the BrIDGE study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(6):1121-30.
22. Rompoti N, Politou M, Stefanaki I, Vavouli C, Papoutsaki M, Neofotistou A, et al. Brodalumab in plaque psoriasis: real-world data on effectiveness, safety and clinical predictive factors of initial response and drug survival over a period of 104 weeks. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023;37(4):689-97.

23. Kimmel G, Chima M, Kim HJ, Bares J, Yao CJ, Singer G, et al. Brodalumab in the treatment of moderate to severe psoriasis in patients when previous anti-interleukin 17A therapies have failed. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):857-9.
24. Yasmeen N, Sawyer LM, Malottki K, Levin L, Didriksen Apol E, Jemec GB. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):204-18.
25. Gargiulo L, Ibba L, Malagoli P, Balato A, Bardazzi F, Burlando M, et al. Drug survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 inhibitors for moderate-to-severe plaque psoriasis: a retrospective multicenter real-world experience on 5932 treatment courses—IL PSO (Italian landscape psoriasis). *Frontiers in Immunology*. 2024;14:1341708.
26. Kojanova M, Hugo J, Velackova B, Cetkovska P, Fialova J, Dolezal T, et al. Efficacy, safety, and drug survival of patients with psoriasis treated with IL-17 inhibitors—brodalumab, ixekizumab, and secukinumab: real-world data from the Czech Republic BIOREP registry. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022;33(6):2827-37.
27. Armstrong A, Fried R, Koo J, Gottlieb A, Jackson A. Mechanism of Action of Brodalumab May Correlate With Efficacy in Patients With Inflammatory Skin Diseases. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. 2023;22(10):994-1000.
28. Egeberg A, Danø A, Pedersen MH, Sohr A, Borg E, Notario J. Modeling the optimal sequence of biologic therapies in plaque psoriasis in Spain. *Journal of medical economics*. 2021;24(1):1134-42.
29. Augustin M, Wirth D, Mahlich J, Pepper AN, Druchok C. Cost per responder analysis of guselkumab versus targeted therapies in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in Germany. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022;33(2):976-82.
30. Yi E, Dai D, Piao OW, Zheng JZ, Park Y. Health care utilization and cost associated with switching biologics within the first year of biologic treatment initiation among patients with ankylosing spondylitis. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2021;27(1):27-36.
31. Ting S, Lowe P, Smith A, Fernández-Peñas P. Drug survival of biologics in psoriasis: An Australian multicentre retrospective study. *Australas J Dermatol*. 2024;65(4):350-7.
32. Lima EC, Boza JC, Palominos PE, Xavier RM, Cestari TF. Survival of immunobiological drugs in psoriasis: preliminary data from a Tertiary Hospital experience in Southern Brazil. *An Bras Dermatol*. 2021;96(3):376-9.
33. Bayaraa B, Imafuku S. Sustainability and switching of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis at Fukuoka University Psoriasis Registry. *J Dermatol*. 2019;46(5):389-98.
34. Dapavo P, Siliquini N, Mastorino L, Avallone G, Merli M, Agostini A, et al. Efficacy, safety, and drug survival of IL-23, IL-17, and TNF-alpha inhibitors for psoriasis treatment: a retrospective study. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(4):2352-7.
35. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):244-52.
36. Ohata C, Ohyama B, Katayama E, Nakama T. Real-world efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors for psoriasis: A single-center experience. *J Dermatol*. 2020;47(4):405-8.

37. Torres T, Puig L, Vender R, Lynde C, Piaserico S, Carrascosa JM, et al. Drug Survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis Treatment: A Retrospective Multi-Country, Multicentric Cohort Study. *American journal of clinical dermatology*. 2021;22(4):567-79.
38. Torres T, Chiricozzi A, Puig L. Authors' reply to Borg and Thoning: "Comment on: Drug Survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis Treatment: A Retrospective Multi-Country, Multicentric Cohort Study". *American journal of clinical dermatology*. 2021;22(6):903-4.
39. Fioratti C, Valencia-Mendoza A, Rachid ML, Rosim R, Junqueira M. Análise de custo por resposta de adalimumabe, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, secuquimumabe e ustekinumabe para tratamento de psoríase em placas moderada a grave sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2018;10(3):226-31.
40. Carvalho AV, Duarte G, Ianhez M, Silva B, Biella C, Santos R. Cost-effectiveness of moderate-to-severe psoriasis biologic treatments in Brazilian private healthcare system: cost-per-responder results derived from a network metanalysis. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2020;12(3):231-40.

[1]. O Consenso Brasileiro de Psoríase está disponível apenas para associados, em área restrita do sítio da Sociedade Brasileira de Dermatologia.



Artigo

Radiofármacos e Radioligantes no Tratamento do Câncer de Próstata

Por Dalton Alexandre dos Anjos e Marcos Santos

Dalton Alexandre dos Anjos MD PhD^{1,2}, Marcos Santos MD PhD³

1- Coordenador de Medicina Nuclear da DASA em São Paulo

2 – Diretor de Defesa Profissional e Ética da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear

3 – Médico Radio-Oncologista

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais comuns entre os homens no Brasil e uma das mais comuns ao redor do mundo. De acordo com as estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o triênio 2023-2025, são esperados cerca de 72.610 novos casos de câncer de próstata por ano no Brasil, o que corresponde a uma taxa de incidência de aproximadamente 66,12 casos por 100 mil homens. Este tipo de câncer representa cerca de 29,2% de todos os cânceres diagnosticados no sexo masculino, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma.

As taxas de incidência variam significativamente entre as diferentes regiões do Brasil. As regiões Sudeste e Sul apresentam as maiores taxas, com 89,34 e 82,50 casos por 100 mil homens, respectivamente. Essas altas taxas podem ser atribuídas ao melhor acesso a serviços de saúde e programas de rastreamento nessas áreas. Em contrapartida, as regiões Norte e Nordeste, embora apresentem menores taxas de incidência, registram maior mortalidade, o que indica dificuldades no acesso ao diagnóstico precoce e tratamento adequado.

Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de próstata incluem idade avançada, histórico familiar da doença e fatores genéticos. Aproximadamente 75% dos casos no Brasil são diagnosticados em homens com 65 anos ou mais. Além disso, hábitos de vida como dieta rica em gorduras, sedentarismo e obesidade também desempenham um papel significativo na etiologia da doença.

O impacto do câncer de próstata na mortalidade masculina é substancial. Em 2019, foram registrados cerca de 15.576 óbitos decorrentes desta neoplasia, o que equivale a uma taxa de mortalidade de 15,09 óbitos por 100 mil homens. A taxa de mortalidade varia conforme a região, sendo mais alta nas regiões Norte e Nordeste, refletindo disparidades no acesso a cuidados de saúde e tratamentos eficazes.

A abordagem da epidemiologia do câncer de próstata no Brasil exige uma compreensão integrada dos fatores de risco e das disparidades regionais. Estratégias de prevenção, como a promoção de hábitos de vida saudáveis e a ampliação do acesso a programas de rastreamento e diagnóstico precoce, são essenciais para reduzir a incidência e a mortalidade associadas à esta doença(1).

ESTADIAMENTO AO DIAGNÓSTICO

No Brasil, cerca de 20% dos homens são diagnosticados com câncer de próstata já em estágio metastático, o que dificulta consideravelmente o tratamento e reduz as chances de cura. A evolução para metástase também é uma preocupação constante, pois aproximadamente 30% dos homens diagnosticados em estágios localizados ou regionais podem desenvolver metástases ao longo do tempo se não receberem tratamento adequado(2). A primeira opção para o paciente metastático é, normalmente, o bloqueio hormonal(3). Este texto focará nas opções de tratamento para tumores metastáticos em etapa posterior, já resistentes à castração e buscará trazer informações para que o gestor possa tomar as melhores decisões, objetivando o melhor resultado para o seu paciente assim como a sustentabilidade global de sua Operadora de Saúde e do Sistema de Saúde Privado Brasileiro.

CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO RESISTENTE À CASTRAÇÃO (mCRPC)

O câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) é uma forma avançada e agressiva do câncer de próstata, caracterizada pela progressão da doença apesar da terapia de privação androgênica (ADT). Aproximadamente 10-20% dos pacientes com câncer de próstata desenvolvem mCRPC dentro de cinco anos após o diagnóstico inicial, e cerca de 84% dos homens com mCRPC apresentam metástases ósseas, o que está associado a uma morbidade significativa e uma redução na qualidade de vida(4).

O mCRPC apresenta algumas características especiais, entre as quais merecem ser citadas(3):

- **Resistência à terapia hormonal:** apesar da ADT inicial ser eficaz na maioria dos casos de câncer de próstata, quase todos os pacientes acabam desenvolvendo resistência à castração. Isto se deve à capacidade das células tumorais de adaptarem-se e continuarem a crescer mesmo em níveis muito baixos de andrógenos.
- **Mecanismos de progressão:** a progressão para mCRPC pode envolver várias vias, incluindo a amplificação do receptor de andrógeno (AR), mutações que permitem a ativação do AR por outros ligantes além dos andrógenos e a ativação de vias de sinalização alternativas que promovem a sobrevivência e a proliferação celular.
- **Impacto na Qualidade de Vida:** A presença de metástases ósseas em mCRPC está associada a complicações graves, como dor óssea, fraturas patológicas, compressão da medula espinhal e necessidade de intervenções ortopédicas. Essas complicações podem levar a uma redução significativa na mobilidade e qualidade de vida dos pacientes.

O manejo do mCRPC inclui uma variedade de terapias sistêmicas, quimioterapia, inibidores de PARP para pacientes com mutações BRCA1/2 e radiofármacos, alguns dos quais serão melhor detalhados abaixo. Apesar das opções de tratamento avançadas, o prognóstico para pacientes com mCRPC continua sendo pobre, com uma sobrevida média variando de 12 a 36 meses após o desenvolvimento da resistência à castração.

PACIENTES COM mCRPC SEM TRATAMENTO PRÉVIO**Quimioterapia: Docetaxel****Estudo SWOG 99-16**

O estudo SWOG 9916 foi um ensaio clínico de fase III que investigou a eficácia e a segurança de um regime de quimioterapia combinada em pacientes com mCRPC. O estudo envolveu 770 pacientes, que foram randomizados para receber um dos dois tratamentos: mitoxantrona mais prednisona ou docetaxel mais estramustina. O grupo tratado com docetaxel e estramustina apresentou uma mediana de sobrevivência de 17,5 meses, comparado a 15,6 meses no grupo tratado com mitoxantrona e prednisona. Houve uma melhora significativa na taxa de resposta à dor e nos níveis de PSA no grupo docetaxel/estramustina. Os efeitos colaterais graves foram mais comuns no grupo tratado com docetaxel/estramustina. Assim, o estudo SWOG 9916 demonstrou que a combinação de docetaxel e estramustina proporciona uma vantagem de sobrevivência em comparação com mitoxantrona e prednisona em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração. No entanto, essa combinação também está associada a um aumento nos efeitos colaterais graves(5).

Estudo TAX 327

O estudo TAX 327 foi um ensaio clínico de fase III que avaliou a eficácia de diferentes regimes de quimioterapia em 1.006 homens com câncer de próstata metastático resistente à castração. Os pacientes foram randomizados para receber docetaxel a cada três semanas (75 mg/m²), docetaxel semanalmente (30 mg/m² por cinco semanas com uma semana de descanso) ou mitoxantrona a cada três semanas (12 mg/m²), todos em combinação com prednisona 5 mg duas vezes ao dia. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu docetaxel a cada três semanas teve uma sobrevida mediana de 18,9 meses, superior aos 16,5 meses do grupo mitoxantrona (hazard ratio para morte de 0,76; P=0,009). Além disso, este grupo apresentou maior redução nos níveis de PSA (45% vs. 32%; P<0,001), melhor controle da dor (35% vs. 22%; P=0,01) e melhoria na qualidade de vida (22% vs. 13%; P=0,009). Esses achados estabeleceram o docetaxel combinado com prednisona como o tratamento padrão para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração(6). Em 2008, uma atualização desses dados foi publicada no Journal of Clinical Oncology, após um seguimento mais prolongado. Essa análise confirmou que o tratamento com docetaxel a cada três semanas, combinado com prednisona, continuou a proporcionar uma sobrevida significativamente maior em comparação com mitoxantrona mais prednisona. Especificamente, a mediana de sobrevida foi de 19,2 meses no grupo docetaxel a cada três semanas, 17,8 meses no grupo docetaxel semanal e 16,3 meses no grupo mitoxantrona. Além disso, uma porcentagem maior de pacientes nos grupos de docetaxel sobreviveu por três anos ou mais em comparação com o grupo de mitoxantrona(7).

Novos agentes hormonais (ARPI): Abiraterona**Estudo COU-AA-302**

A eficácia da abiraterona antes da quimioterapia foi avaliada no estudo COU-AA-302. Foram incluídos 1.088 homens com mCPRC que não haviam recebido quimioterapia prévia.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber: abiraterona (1.000 mg) mais prednisona (5 mg duas vezes ao dia) ou placebo mais prednisona (5 mg duas vezes ao dia). O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS) e a sobrevida global (OS). A mediana de rPFS foi significativamente maior no grupo da abiraterona (16,5 meses) em comparação com o grupo do placebo (8,3 meses). Houve uma tendência de melhora na OS no grupo da abiraterona, com mediana de 34,7 meses versus 30,3 meses no grupo do placebo. 62% dos pacientes no grupo da abiraterona tiveram uma redução de 50% ou mais nos níveis de PSA, em comparação com 24% no grupo do placebo. O tempo até o uso de opiáceos foi mais longo no grupo da abiraterona (33,4 meses) em comparação com o grupo do placebo (23,4 meses). A abiraterona foi associada a melhorias significativas em várias medidas de qualidade de vida. No tocante aos efeitos adversos, a abiraterona foi bem tolerada, mas houve uma incidência maior de efeitos colaterais como hipertensão, hipocalcemia e retenção de líquidos em comparação com o placebo. Os eventos adversos mais comuns incluíram fadiga, hipertensão e níveis elevados de enzimas hepáticas(8).

Novos agentes hormonais (ARPI): Enzalutamida

Estudo PREVAIL

O estudo PREVAIL avaliou a eficácia da enzalutamida no mesmo contexto clínico do estudo COU-AA-302. Foram incluídos 1.717 homens, randomizados em uma proporção de 1:1 para receber enzalutamida (160 mg por dia) ou placebo. A enzalutamida reduziu significativamente o risco de morte em 29% comparado ao placebo. A mediana de sobrevida foi de 32,4 meses no grupo da enzalutamida (35,3 meses, em dados atualizados posteriormente)(9) versus 30,2 meses no grupo do placebo (31,3 meses nos dados atualizados). A enzalutamida reduziu também o risco de progressão da doença ou morte em 81% em comparação com o placebo. A mediana de rPFS foi de 20 meses no grupo da enzalutamida, enquanto foi de 5,4 meses no grupo do placebo (valores mantidos após atualização). 78% dos pacientes tratados com enzalutamida tiveram uma redução de 50% ou mais nos níveis de PSA, em comparação com 3,5% no grupo do placebo. A enzalutamida atrasou significativamente o tempo até o início da quimioterapia, com uma mediana de 28 meses versus 10,8 meses no grupo do placebo. Importante ressaltar que melhorias significativas na qualidade de vida foram observadas no grupo da enzalutamida, que também atrasou o tempo até o início da quimioterapia(10).

PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS COM DOCETAXEL

Quimioterapia: cabazitaxel

Estudo TROPIC

O estudo TROPIC foi um ensaio clínico de fase III projetado para avaliar a eficácia e a segurança do cabazitaxel em comparação com mitoxantrona em pacientes com mCRPC previamente tratados com docetaxel. Participaram do estudo 755 homens que progrediram durante ou após o tratamento com docetaxel.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber: cabazitaxel (25 mg/m²) mais prednisona (10 mg por dia) ou mitoxantrona (12 mg/m²) mais prednisona (10 mg por dia). O cabazitaxel melhorou significativamente a sobrevida global, com uma mediana de 15,1 meses em comparação com 12,7 meses no grupo da mitoxantrona. O risco de morte foi reduzido em 30% no grupo do cabazitaxel. A mediana de PFS foi de 2,8 meses no grupo do cabazitaxel versus 1,4 meses no grupo da mitoxantrona. 39,2% dos pacientes no grupo do cabazitaxel tiveram uma redução de 50% ou mais nos níveis de PSA, em comparação com 17,8% no grupo da mitoxantrona. O cabazitaxel foi associado a uma maior incidência de neutropenia febril (8% versus 1%) e diarreia (6% versus <1%) em comparação com a mitoxantrona. Outros eventos adversos comuns incluíram anemia, leucopenia e fadiga. O estudo TROPIC demonstrou que o cabazitaxel mais prednisona melhora significativamente a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em comparação com mitoxantrona mais prednisona em pacientes com CPRC metastático previamente tratados com docetaxel. No entanto, o cabazitaxel também está associado a um perfil de toxicidade mais importante, o que requer monitoramento cuidadoso dos pacientes durante o tratamento(11).

Estudo CARD

O estudo CARD foi um ensaio clínico de fase IV que comparou a eficácia e segurança do cabazitaxel em comparação com enzalutamida ou abiraterona em pacientes com mCRPC que haviam recebido previamente docetaxel e haviam progredido dentro de 12 meses de tratamento com um inibidor do receptor de androgênio (enzalutamida ou abiraterona). Participaram 255 homens, randomizados para receber cabazitaxel (25 mg/m² a cada três semanas) mais prednisona (10 mg por dia) e suporte com fator de crescimento, enzalutamida (160 mg por dia) ou abiraterona (1.000 mg por dia) mais prednisona (5 mg duas vezes ao dia). A mediana de rPFS foi significativamente maior no grupo do cabazitaxel (8,0 meses) comparado ao grupo da enzalutamida ou abiraterona (3,7 meses). A mediana de OS foi de 13,6 meses no grupo do cabazitaxel e 11,0 meses no grupo da enzalutamida ou abiraterona. 35,7% dos pacientes no grupo do cabazitaxel tiveram uma redução de 50% ou mais nos níveis de PSA, em comparação com 13,5% no grupo da enzalutamida ou abiraterona. A mediana de tempo até progressão da dor foi de 16,4 meses no grupo do cabazitaxel em comparação com 9,2 meses no grupo da enzalutamida ou abiraterona. Os efeitos adversos mais comuns foram neutropenia, diarreia e fadiga no grupo do cabazitaxel. A enzalutamida ou abiraterona apresentaram efeitos como fadiga, hipertensão e hipocalcemia. Neutropenia febril de grau III ou IV foi mais comum no grupo do cabazitaxel(12).

Novos agentes hormonais (ARPI): Abiraterona

Estudo COU-AA-301

O estudo COU-AA-301 foi um ensaio clínico de fase III desenhado para avaliar a eficácia e a segurança da abiraterona acetato em combinação com prednisona em comparação com placebo mais prednisona em pacientes com mCRPC, já tratados previamente com docetaxel. Foram incluídos 1.195 homens que foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber abiraterona (1.000 mg por dia) mais prednisona (5 mg duas vezes ao dia) ou placebo mais prednisona (5 mg duas vezes ao dia).

A abiraterona + prednisona melhorou significativamente a sobrevida global em comparação com o placebo. A mediana de sobrevida foi de 14,8 meses no grupo da abiraterona versus 10,9 meses no grupo comparador. Isso representou uma redução de 35% no risco de morte. A mediana de PFS foi significativamente maior no grupo da abiraterona, com 5,6 meses, em comparação com 3,6 meses no grupo do placebo. A abiraterona prolongou o tempo até a progressão do PSA, com uma mediana de 10,2 meses versus 6,6 meses no grupo do placebo. 29% dos pacientes no grupo da abiraterona tiveram uma redução de 50% ou mais nos níveis de PSA, em comparação com 6% no grupo do placebo. O tempo até o início do uso de opiáceos para dor relacionada ao câncer foi maior no grupo da abiraterona (16,7 meses) em comparação com o grupo do placebo (11,9 meses). Os efeitos colaterais mais frequentes no grupo da abiraterona incluíram retenção de líquidos, hipertensão, hipocalcemia e anormalidades nos testes de função hepática. A incidência de eventos adversos graves foi semelhante entre os grupos, mas eventos como insuficiência cardíaca e hipertensão foram mais comuns no grupo da abiraterona(13)

Novos agentes hormonais (ARPI): Enzalutamida

Estudo AFFIRM

O estudo AFFIRM investigou a eficácia da enzalutamida no mesmo contexto do estudo COU-AA-301. Participaram 1.199 homens com mCRPC, randomizados em uma proporção de 2:1 para receber: enzalutamida (160 mg por dia) ou placebo. A enzalutamida reduziu significativamente o risco de morte em 37% em comparação com o placebo. A mediana de sobrevida foi de 18,4 meses no grupo da enzalutamida versus 13,6 meses no grupo do placebo. A enzalutamida melhorou significativamente a PFS em comparação com o placebo. A mediana de PFS foi de 8,3 meses no grupo da enzalutamida versus 2,9 meses no grupo do placebo. 54% dos pacientes tratados com enzalutamida tiveram uma redução de 50% ou mais nos níveis de PSA, em comparação com 2% no grupo do placebo. A enzalutamida aumentou significativamente o tempo até a progressão do PSA, com uma mediana de 8,3 meses versus 3,0 meses no grupo do placebo. A enzalutamida foi associada, também, a melhorias significativas na qualidade de vida relacionada à saúde. Os efeitos colaterais mais frequentes no grupo da enzalutamida incluíram fadiga, diarreia, ondas de calor, dor de cabeça e hipertensão. Houve uma maior incidência de eventos adversos graves no grupo da enzalutamida, incluindo convulsões, que ocorreram em 0,6% dos pacientes(14).

EVOLUÇÃO NO TRATAMENTO DE mCRPC

Inibidores de PARP (iPARP): Olaparibe

Os iPARP têm se mostrado promissores no tratamento do mCRPC, principalmente em pacientes com mutação BRCA 1/2. Estudos indicam que a combinação de iPARP com drogas direcionadas ao eixo do receptor de andrógeno pode melhorar a sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS) e, em alguns casos, também a sobrevida global.

A metanálise de Sayyid et al. demonstrou que a esta combinação resultou em uma melhoria de 35% na rPFS em comparação com placebo, com benefícios mais significativos em pacientes com mutações BRCA1/2. No entanto, essa combinação também foi associada a um aumento significativo nos eventos adversos de grau ≥ 3 , especialmente anemia(15).

Estudo PROfound

O estudo PROfound mostrou que o olaparibe melhorou a rPFS e a OS em pacientes com mCRPC que apresentavam mutações em genes de reparo de recombinação homóloga, como BRCA1, 2 e ATM, após progressão com agentes hormonais. No entanto, a eficácia dos iPARP não é uniforme em todas as mutações de genes de reparo de DNA, sendo mais pronunciada em mutações BRCA1/2(16).

Em resumo, os iPARP podem vir a ser uma opção de tratamento interessante para o tratamento do mCRPC, especialmente em pacientes com mutações BRCA1/2, e a combinação com inibidores do eixo de receptores de andrógenos pode oferecer benefícios adicionais, embora com um perfil de toxicidade aumentado. A seleção de pacientes com base em biomarcadores genéticos é crucial para otimizar os resultados do tratamento. Aguardam-se resultados mais maduros dos estudos supramencionados.

Imunoterapia: Pembrolizumabe

Até agora, a imunoterapia não teve grande importância no tratamento do câncer de próstata e não melhorou significativamente os resultados clínicos. Estudos têm avaliado esta estratégia de combinação em subgrupos específicos.

Estudo KEYNOTE 641

O estudo KEYNOTE-641, um ensaio clínico de fase 3, avaliou a eficácia da combinação de pembrolizumabe e enzalutamida em pacientes com mCRPC comparado ao uso de enzalutamida com placebo. Foram incluídos 1.244 pacientes, divididos igualmente entre os dois grupos. Os resultados mostraram que o tratamento com pembrolizumabe e enzalutamida não proporcionou melhorias significativas em rPFS (mediana de 10,4 meses contra 9,0 meses; HR 0,98) nem em OS (mediana de 24,7 meses contra 27,3 meses; HR 1,04) em comparação ao grupo controle. A taxa de resposta objetiva foi de 32,3% no grupo pembrolizumabe e 23,9% no grupo placebo, com taxas de resposta completa de 7,4% e 2,7%, respectivamente. Adicionalmente, não houve benefícios evidentes em análises de subgrupos estratificados por idade, raça, status de desempenho ECOG, e outros fatores. Os eventos adversos de grau 3 ou superior foram mais frequentes no grupo que recebeu pembrolizumabe (55,8% vs. 41,0%)(17).

Estudo KEYNOTE 921

O estudo KEYNOTE-921 foi um ensaio clínico de fase 3 que avaliou a eficácia e segurança do pembrolizumabe em combinação com docetaxel e prednisona em comparação com placebo mais docetaxel e prednisona em pacientes com mCRPC. A pesquisa incluiu 1.030 pacientes que foram randomizados para receber 200 mg de pembrolizumabe a cada três semanas por até aproximadamente dois anos, junto com 75 mg/m² de docetaxel a cada três semanas por 6 ciclos e 5 mg de prednisona duas vezes ao dia por até dez ciclos, ou placebo mais docetaxel e prednisona no mesmo esquema.

Os resultados mostraram que a adição de pembrolizumabe ao regime de quimioterapia não melhorou significativamente a sobrevida global ou a sobrevida livre de progressão radiográfica em comparação com o tratamento com docetaxel e prednisona sozinho. Portanto, o estudo não atingiu seus desfechos coprimários de eficácia. Além disso, outros desfechos secundários, como o tempo até a iniciação da primeira terapia subsequente contra o câncer, taxa de resposta do PSA, taxa de resposta objetiva e duração da resposta, também foram avaliados, mas não mostraram benefícios significativos com a adição de pembrolizumabe(18).

Radiofármacos

Rádio-223

O rádio-223 é um radiofármaco utilizado no tratamento do câncer de próstata resistente à castração com metástases ósseas. O mecanismo de ação do rádio-223 baseia-se especificamente na emissão de partículas alfa. Estas partículas possuem alta energia e um alcance muito curto (menos de 100 micrômetros), permitindo que elas causem danos significativos às células tumorais localizadas nas proximidades, ao mesmo tempo em que minimizam o dano ao tecido saudável circundante(19). Esta característica é entendida como crucial para a sua eficácia e segurança e é o principal diferencial desta tecnologia para outras, já disponíveis anteriormente e muito pouco utilizadas, como o estrôncio e o samário, emissores de partículas beta, que possuem maior alcance e, portanto, maior potencial de mielotoxicidade (20).

O rádio-223 mimetiza o cálcio devido à sua similaridade química, sendo incorporado de forma preferencial nas áreas de alta atividade osteoblástica, como é o caso das metástases ósseas. Uma vez incorporado ao osso, o rádio-223 emite partículas alfa que induzem quebras na dupla fita de DNA das células tumorais. Este tipo de dano é altamente citotóxico e dificilmente reparável, levando à morte celular e à redução do volume tumoral(19).

Estudo ALSYMPCA

O estudo ALSYMPCA foi um ensaio clínico de fase III destinado a avaliar a eficácia e a segurança do radiofármaco rádio-223 (Ra-223) no tratamento de pacientes com mCRPC que apresentavam metástases ósseas sintomáticas exclusivas. O estudo incluiu 921 pacientes com mCRPC e metástases ósseas sintomáticas, randomizados em uma proporção de 2:1 para receberem rádio-223 (50 kBq/kg por via intravenosa a cada 4 semanas, até um máximo de 6 injeções) ou placebo. Os critérios de inclusão garantiam que todos os pacientes apresentassem evidências radiográficas de metástases ósseas e sintomas relacionados, como dor óssea. Os resultados demonstraram que o tratamento proporcionou uma melhora significativa na sobrevivência global dos pacientes em comparação com o placebo. A mediana da sobrevivência global foi de 14,9 meses no grupo tratado com rádio-223, em comparação com 11,3 meses no grupo controle (hazard ratio [HR] = 0,70; $p < 0,001$). Os eventos adversos mais comuns foram mielossupressão leve a moderada, incluindo trombocitopenia e neutropenia. No entanto, esses eventos foram gerenciáveis e não resultaram em aumento significativo de complicações graves em comparação com o placebo(19).

Associação de radiofármaco com terapia sistêmica

Como a ação do rádio-223 dá-se exclusivamente em tecido ósseo, o próximo passo seria a investigação da eficácia da sua associação com alguma medicação que pudesse ocupar-se do tratamento de algum outro sítio de doença.

Estudo ERA-223

O estudo ERA-223 foi um ensaio clínico de fase 3 que avaliou a combinação de Ra-223 com abiraterona em pacientes com mCRPC. O objetivo era determinar a eficácia e segurança desta combinação comparada ao uso de abiraterona e prednisona/prednisolona isoladamente. Foram incluídos 806 homens que não haviam recebido quimioterapia anteriormente. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um recebeu a combinação de Ra-223 com abiraterona e prednisona, e o outro recebeu abiraterona e prednisona com placebo. O estudo tinha como desfecho primário a sobrevivência livre de eventos esqueléticos sintomáticos, que incluía fraturas ósseas patológicas, compressão da medula espinhal, necessidade de radioterapia externa para aliviar sintomas esqueléticos ou intervenções ortopédicas relacionadas ao tumor. Infelizmente, a combinação de Ra-223 com abiraterona e prednisona não alcançou uma melhora significativa neste desfecho primário em comparação ao grupo de controle. Além disso, houve um aumento na incidência de fraturas ósseas e mortes no grupo que recebeu Ra-223, levando à descontinuação precoce do estudo, por motivos de segurança. Neste estudo, os agentes protetores ósseos não foram administrados, o que pode em parte explicar a maior incidência de eventos esqueléticos(21).

Estudo REASSURE

O estudo REASSURE é um estudo observacional global e prospectivo que investigou o uso do radium-223 em combinação com enzalutamida em pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático (mCRPC). O objetivo principal era avaliar a segurança e eficácia desta combinação. O estudo incluiu 1.465 pacientes com mCRPC. Os pacientes foram divididos em dois subgrupos: aqueles que iniciaram Ra-223 e enzalutamida dentro de 30 dias um do outro e aqueles que começaram Ra-223 mais de 30 dias após iniciar enzalutamida, ou vice-versa. A combinação de Ra-223 e enzalutamida foi considerada segura, com perfis de toxicidade não sobrepostos. Com um seguimento mediano ainda inferior a 1 ano, os resultados da análise de interim foram publicados. Houve uma melhor resposta do PSA no grupo da combinação, sugerindo uma boa resposta óssea. Não houve, ainda, demonstração de diferença significativamente estatística em sobrevida global. Como observação importante, ressalta-se que o estudo identificou um risco elevado de fraturas, especialmente em pacientes que não usaram agentes protetores ósseos, destacando a importância destes compostos no manejo do mCRPC(22).

Estudo PEACE-3

O estudo PEACE-3 é um estudo prospectivo randomizado que investigou o uso do radium-223 em combinação com a enzalutamida em pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático (mCRPC). O desfecho principal era sobrevida livre de progressão radiológica. O estudo incluiu 446 pacientes com mCRPC assintomáticos ou levemente sintomáticos. Os pacientes foram divididos em dois subgrupos: aqueles que iniciaram Ra-223 em conjunto com enzalutamida e aqueles que trataram apenas com enzalutamida.

Os resultados demonstraram que a combinação de Ra-223 e enzalutamida proporcionou uma melhora significativa na sobrevivência livre de progressão dos pacientes em comparação com o grupo de pacientes que usou apenas enzalutamida. A mediana da sobrevida livre de progressão radiológica foi de 19,7 meses no grupo tratado com rádio-223 e enzalutamida, em comparação com 16,4 meses no grupo controle (hazard ratio [HR] = 0,69; $p = 0,0009$). A análise interina também mostrou uma tendência favorável à combinação, com uma mediana de SG de 42,3 meses no grupo de combinação versus 35,0 meses no grupo de enzalutamida isolada (HR = 0,69; $p = 0,0031$)(23).

Radioligantes

Vipivotida tetraxetana

Radioligantes são compostos que combinam radioisótopos com ligantes específicos que se acoplam diretamente às células cancerígenas, como o PSMA em células de câncer de próstata, oferecendo uma abordagem mais direcionada e potencialmente mais eficaz.

A vipivotida tetraxetana – 177-Lu-PSMA-617 (177-LU-PSMA-617) – é uma molécula pequena desenvolvida especificamente para se ligar ao Antígeno de Membrana Específico da Próstata (PSMA), uma proteína frequentemente superexpressa nas células do câncer de próstata, especialmente naqueles que são resistentes à castração (CRPC). Esta ligação permite que a terapia com partículas beta seja direcionada diretamente às células tumorais adjacentes, proporcionando um tratamento mais preciso e eficaz. O 177-LU-PSMA-617 funciona através da emissão de partículas beta, que têm a capacidade de danificar e destruir células cancerígenas ao seu redor. Este tipo de terapia é conhecido como terapia de radionuclídeo, que combina a especificidade da terapia direcionada com a eficácia da radioterapia. A molécula 177-LU-PSMA-617 se liga ao PSMA presente na superfície das células cancerígenas, permitindo que as partículas-beta emitidas pelo Lutetium-177 atinjam e destruam as células malignas que estejam próximas. Para garantir a eficácia do tratamento com 177-LU-PSMA-617, é essencial que os pacientes tenham lesões PSMA-positivas demonstradas por exame de PET/CT PSMA. Este exame diagnóstico é crucial para identificar a presença de PSMA nas células tumorais e confirmar que o paciente é um candidato adequado para a terapia molecular. Apenas os pacientes que apresentam um resultado positivo neste exame de PET scan são considerados para o tratamento com 177-LU-PSMA-617.

Estudo VISION

O estudo VISION foi um ensaio clínico de fase 3, randomizado e aberto, que avaliou a eficácia e segurança da vipivotida tetraxetana (177-LU-PSMA-617) em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC). O objetivo principal do estudo foi avaliar a sobrevida global (OS) e a sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS) em pacientes tratados com 177-LU-PSMA-617 combinado com o melhor tratamento padrão de cuidado, em comparação com o tratamento padrão de cuidado isolado. 831 pacientes com mCRPC positivo para PSMA foram incluídos. Todos tinham sido previamente tratados com inibidores da via do receptor de andrógeno e de uma a duas linhas de quimioterapia (com taxanos). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber 177-LU-PSMA-617 (7,4 GBq a cada 6 semanas por até 6 ciclos) mais o tratamento padrão de cuidado ou apenas o tratamento padrão de cuidado.

A positividade para PSMA foi determinada por PET/CT PMSA, sendo necessária uma captação maior do que no fígado em todas as lesões mensuráveis.

O tratamento com 177-Lu-PSMA-617 aumentou significativamente a OS, com uma mediana de 15,3 meses em comparação com 11,3 meses no grupo controle (HR, 0.62; $p < 0.001$). A mediana de rPFS foi de 8,7 meses no grupo que recebeu 177-Lu-PSMA-617, comparado a 3,4 meses no grupo controle. A taxa de resposta foi de 29,8% no grupo 177-LU-PSMA-617 contra 1,7% no grupo controle. Houve controle da dor em 89,0% dos pacientes do grupo experimental contra 66,7% no grupo controle. O tempo mediano até o primeiro evento sintomático foi de 11,5 meses no grupo 177-Lu-PSMA-617 comparado a 6,8 meses no grupo controle (HR, 0.50). Os efeitos colaterais mais comuns no grupo 177-Lu-PSMA-617 incluíram fadiga, supressão da medula óssea, boca seca e náusea/vômito. Houve uma maior taxa de eventos adversos graves no grupo experimental (9,3%) em comparação com o grupo controle (2,4%). O estudo VISION demonstrou que o 177-Lu-PSMA-617, combinado com o tratamento padrão de cuidado, melhora significativamente a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão radiográfica em pacientes com mCRPC positivo para PSMA(24, 25).

<i>Druga</i>	<i>Estudo</i>	<i>Indicação</i>	<i>SG (m)</i>	<i>SLP (m)</i>	<i>EA ≥ 3</i>	<i>Descont.</i>
<i>Docetaxel</i>	SWOG 9916	mCRPC 1ª linha	17,5	6,3	66%	17%
	TAX 327	mCRPC 1ª linha	19,2	6,3	54%	9%
<i>Abiraterona</i>	COU-AA-301	mCRPC pós QT	14,8	5,6	42%	9%
	COU-AA-302	mCRPC 1ª linha	34,7	16,5	48%	8%
<i>Enzalutamida</i>	Prevail	mCRPC 1ª linha	35,3	20,0	43%	6%
	Affirm	mCRPC pós QT	18,4	8,3	45%	6%
<i>Cabazitaxel</i>	Tropic	mCRPC pós QT	15,1	2,8	57,4%	18%
	Card	mCRPC pós QT + ARPI	13,6	8,0	56,3%	19,8%
<i>Olaparibe</i>	PROfound	mCRPC mutado pós ARPI	19,1	7,4	51%	16%
<i>Pembrolizumabe</i>	Keynote 641	mCRPC 1ª linha ou tratado	24,7**	10,4**	31,2%	Sem dados
	Keynote 921	mCRPC (+ docet) pós ARPI	19,6**	8,6**	43,2	Sem dados
<i>Radio 223</i>	Alsympca	mCRPC meta óssea excl., 1ª linha ou pós QT	14,9	Sem dados	56%	16%
	ERA-223	mCRPC + abi, meta óssea exclusiva, 1ª linha ou pós enza	30,7	22,3	56%	33%
	Peace-3*	mCRPC + enza 1ª linha	42,3	19,4	65,6	Sem dados
<i>Vipivotida tetraxetana</i>	Vision	mCRPC PSMA+ pós QT + ARPI	15,3	8,7	52,7%	11,9%

Tabela 1: Resumo dos resultados dos estudos

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; EA ≥ 3: percentual de efeitos adversos grau 3 ou mais; descont.: percentual de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a efeitos adversos; ARPI: inibidor da via de receptor do androgênio (do inglês: androgen receptor pathway inhibitor); excl.: exclusiva

* estudos ainda em andamento

** sem diferenças estatísticas quando comparado ao grupo controle

Vipivotida tetraxetana: Aprovação no mercado brasileiro e cobertura pelos planos de Saúde Segundo o parecer técnico nº 29 /GCITS/GGRAS/DIPRO/2024 publicado pela Agência Nacional de Saúde em 30 de agosto de 2024:

O Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde atualmente previsto no anexo I da RN n.º 465/2021, vigente a partir de 1º/4/2021, estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde contratados a partir de 1º/1/1999 e naqueles adaptados, conforme previsto no art. 35 da Lei n.º 9.656, de 3 de junho de 1998, respeitando-se, em todos os casos, as segmentações assistenciais contratadas.

Conforme este documento, é obrigatória a cobertura de radiofármacos quando utilizados em quimioterapia oncológica ambulatorial entendida como aquela baseada na administração de medicamentos para tratamento do câncer que, independentemente da via de administração e da classe terapêutica, necessitem, conforme prescrição do médico assistente, ser administrados sob intervenção ou supervisão direta de profissionais de saúde dentro de estabelecimento de Saúde (art. 18, inciso X, da RN n.º 465/2021).

É importante ressaltar que a cobertura dos radiofármacos será obrigatória quando estiverem regularizados e/ou registrados e suas indicações constarem da bula/manual perante à ANVISA ou disponibilizado pelo fabricante, conforme disposto no artigo 8º, inciso III, da RN n.º 465/2021, à exceção do disposto no artigo 24, da mesma resolução[1].

Logística: principais desafios no Brasil

A logística de distribuição do Lutécio-177 PSMA no Brasil apresenta um conjunto de desafios técnicos e operacionais que afetam diretamente a acessibilidade do tratamento para os pacientes com neoplasia de próstata metastática resistente à castração. Abaixo estão detalhados alguns dos principais pontos críticos:

Transporte e Armazenamento

O Lutécio-177 PSMA é um medicamento radioativo que exige cuidados rigorosos em sua manipulação, transporte e armazenamento.

Esse tipo de radiofármaco requer controle preciso de temperatura e condições específicas de segurança para evitar degradações que possam comprometer sua eficácia. Além disso, a logística de transporte precisa ser ágil, pois a eficácia do medicamento é altamente dependente do tempo. Cada etapa — desde o armazenamento em instalações especializadas até a entrega no local de tratamento — deve ser acompanhada por profissionais capacitados e com tecnologia que garanta o monitoramento de condições ideais.

Importante ressaltar que a vipivotida tetraxetana, assim como os demais radiofármacos utilizados em tratamento ou diagnóstico, deve ser armazenada e manipulada pelos Serviços de Medicina Nuclear licenciados pela CNEN. O licenciamento ocorre de acordo com radioisótopo e a capacidade de cada serviço, por cotas.

Distribuição Geográfica e Acesso Regional

A desigualdade na distribuição de serviços de saúde é um problema histórico no Brasil. Em regiões metropolitanas, há maior disponibilidade de infraestrutura e de profissionais capacitados para lidar com medicamentos especializados; já em áreas mais afastadas, esse acesso é severamente limitado. Como consequência, pacientes fora dos grandes centros frequentemente precisam deslocar-se grandes distâncias para ter acesso ao tratamento, o que aumenta os custos e o tempo envolvidos.

Essas barreiras regionais na distribuição também colocam desafios adicionais para as operadoras de saúde, que precisam balancear o custo elevado de transporte com a necessidade de atender pacientes de forma equitativa em diversas regiões. Estratégias de centralização e parcerias com centros de referência poderiam ser alternativas para minimizar essas barreiras, mas exigem planejamento e investimento.

A fabricante está credenciando, para a aplicação de vipivotida tetraxetana, apenas os serviços já aptos e licenciados a trabalhar com Lutécio, portanto não é necessário nenhum tipo de adaptação de estrutura ou investimento pelo serviço, não havendo impacto no custo para o prestador. A logística até o centro de medicina nuclear está inclusa no pedido e é, também, responsabilidade da fabricante. O pedido é realizado na plataforma deste, com a data de aplicação do paciente. A entrega ocorre diretamente no serviço, na véspera da aplicação, por transportador qualificado para o transporte de radiofármacos. O monitoramento de temperatura e de rota (GPS) é realizado pela fabricante, de forma individualizada, não havendo incremento de custo para o prestador. O armazenamento é realizado em temperatura ambiente, até a aplicação.

E sobre o acesso regional, dadas as barreiras descritas anteriormente, a fabricante vem, progressivamente, credenciando serviços em todo território nacional, além de oferecer transporte através do Programa de Suporte ao Paciente do local de moradia até o centro de infusão, durante todo o tratamento, reduzindo o custo da operadora com o transporte do paciente.

Protocolos de Autorização e Auditoria

A gestão eficiente do uso do 177-Lu-PSMA-617 requer a implementação de protocolos rígidos de autorização, que garantam que o medicamento seja prescrito apenas a pacientes que realmente se beneficiarão do tratamento.

No caso da neoplasia de próstata metastática resistente à castração, é essencial que o paciente atenda a critérios clínicos específicos para que o tratamento seja seguro e eficaz. Nesse cenário, o papel dos auditores médicos torna-se fundamental. Eles avaliam os pedidos de autorização com base em diretrizes clínicas e evidências científicas para assegurar que o medicamento está sendo utilizado de acordo com o protocolo.

Os auditores também desempenham uma função estratégica no monitoramento de resultados e na detecção de possíveis excessos ou uso inadequado, contribuindo para a racionalização de custos. Esse controle é especialmente relevante em tratamentos de alto custo como o 177-Lu-PSMA-617, onde é necessário garantir que o investimento feito pelas operadoras de saúde suplementar gere um retorno real em termos de benefícios clínicos para o paciente.

Seguem, abaixo, os critérios de elegibilidade para a utilização da vipivotida tetraxetana, de uma forma objetiva, para o trabalho do auditor (para maior detalhamento, buscar o estudo pivotal)(25):

- Diagnóstico de câncer de próstata metastático, resistente à castração (apresentaram progressão de doença após bloqueio hormonal)
- ECOG entre 0 e 2
- Expectativa de vida superior a 6 meses
- Função de órgãos vitais e medula óssea classificada como adequadas
- Pelo menos uma lesão metastática, positiva ao exame de PET-PSMA
- Progressão de doença após a utilização de um ou mais bloqueadores de receptores da via do receptor de androgênio
- Progressão de doença após a utilização de pelo menos um regime com taxanos
- Ausência de lesão PSMA negativa
 - Captação de PSMA igual ou inferior à do parênquima hepático em:
 - Qualquer linfonodo com menor eixo de pelo menos 2,5 cm
 - Qualquer lesão metastática de órgão sólido com menor eixo de pelo menos 1,0 cm
 - Qualquer lesão metastática óssea com componente de tecido mole de pelo menos 1,0 cm no menor eixo

Custos e Sustentabilidade Financeira

O custo do 177-Lu-PSMA-617 é um dos fatores mais impactantes para as operadoras de saúde. Sendo um medicamento de alta tecnologia e elevado custo de produção, sua aquisição representa um desafio significativo para a sustentabilidade financeira das operadoras. O alto valor agregado do medicamento exige que as operadoras façam uma análise rigorosa de custo-benefício para avaliar os impactos a longo prazo de sua inclusão nos planos de cobertura.

Estratégias de negociação com fornecedores e modelos de compartilhamento de risco podem ser exploradas para reduzir os custos iniciais e tornar o acesso ao Lutécio-177 PSMA viável dentro do sistema suplementar. Esse tipo de negociação permite que o custo do medicamento seja atrelado aos resultados clínicos obtidos, gerando um retorno financeiro mais compatível com os benefícios reais do tratamento. Além disso, políticas de coparticipação também podem ser consideradas para balancear a equação financeira sem comprometer o acesso dos pacientes ao tratamento.

CONCLUSÕES

Diante dos desafios logísticos e financeiros para disponibilizar o 177-Lu-PSMA-617 no mercado de saúde suplementar brasileiro, é evidente que estratégias inovadoras e colaborativas são essenciais. Parcerias com distribuidores, uso de tecnologias de rastreamento e a criação de centros de referência regionalizados podem desempenhar um papel fundamental para garantir que esse tratamento avançado chegue de maneira eficaz e sustentável aos pacientes que mais precisam.

O 177-Lu-PSMA-617 representa um avanço importante no tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração, oferecendo uma alternativa inovadora para pacientes que já esgotaram outras linhas de terapia. Estudos clínicos demonstram que o 177-Lu-PSMA-617 pode contribuir para a redução da carga tumoral e proporcionar uma melhora na qualidade de vida, fatores essenciais para pacientes em estágios avançados da doença. No entanto, é preciso avaliar esses benefícios em uma perspectiva mais ampla. Embora o tratamento ofereça vantagens promissoras, o ganho em sobrevida global, ainda que positivo, é relativamente modesto, o que levanta dúvidas sobre o custo-benefício de sua aplicação em larga escala. Este é um ponto crítico especialmente para o mercado de saúde suplementar, que deve balancear a inovação com a sustentabilidade financeira.

O 177-Lu-PSMA-617 possui um custo elevado, além de exigir uma infraestrutura especializada para logística e administração segura do medicamento, fatores que impactam diretamente as operadoras de saúde suplementar. Esse alto custo, somado à complexidade de armazenamento e transporte do medicamento, implica um desafio considerável para as operadoras, que precisam avaliar com cautela a viabilidade financeira e o potencial retorno em termos de resultados clínicos e valor agregado aos pacientes. Dado o cenário atual, em que poucas opções alternativas estão disponíveis para pacientes em estágio avançado, é inegável a relevância 177-Lu-PSMA-617 no arsenal terapêutico. Entretanto, para que o investimento se justifique, é essencial que os ganhos terapêuticos oferecidos pelo 177-Lu-PSMA-617 correspondam a um valor real tanto para os pacientes quanto para a sustentabilidade do sistema de saúde suplementar. Isso exige uma análise cuidadosa de todos os desdobramentos clínicos e financeiros que o medicamento traz para o setor.

É, em resumo, de suma importância que os fluxos de avaliação da solicitação de vipivotida tetraxetana para o paciente com mCRPC sejam ágeis, como forma de garantir o paciente certo, dentro da elegibilidade, garantindo assim previsibilidade e o desfecho de acordo com os estudos clínicos apresentados.

REFERÊNCIAS

1. Inca. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil 2023 [updated 2023-02-01. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
2. Maluf F, Soares A, Avanço G, Hada AL, Cardoso APG, Carneiro A, et al. Consensus on diagnosis and management of non-metastatic castration resistant prostate cancer in Brazil: focus on patient, selection, treatment efficacy, side effects and physician's perception according to patient comorbidities. *International braz j urol*. 2021;47:359-73.
3. Posdzich P, Darr C, Hilser T, Wahl M, Herrmann K, Hadaschik B, et al. Metastatic prostate cancer—a review of current treatment options and promising new approaches. *Cancers*. 2023;15(2):461.
4. He L, Fang H, Chen C, Wu Y, Wang Y, Ge H, et al. Metastatic castration-resistant prostate cancer: Academic insights and perspectives through bibliometric analysis. *Medicine*. 2020;99(15):e19760.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara Jr PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1513-20.
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(15):1502-12.
7. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(2):242-5.
8. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, De Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(2):138-48.
9. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Lortol Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *European urology*. 2017;71(2):151-4.
10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Lortol Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(5):424-33.
11. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
12. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(26):2506-18.
13. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The lancet oncology*. 2012;13(10):983-92.
14. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(13):1187-97.
15. Sayyid RK, Klaassen Z, Berlin A, Roy S, Brandão LR, Bernardino R, et al. Poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor combinations in first-line metastatic castrate-resistant prostate cancer setting: a systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2023;132(6):619-30.

16. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 2020;382(22):2091-102.

17. Graff JN, Liang LW, Kim J, Stenzl A. KEYNOTE-641: a Phase III study of pembrolizumab plus enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer. Future Oncology. 2021;17(23):3017-26.

18. Petrylak DP, Ratta R, Gafanov R, Facchini G, Piulats JM, Kramer G, et al. KEYNOTE-921: Phase III study of pembrolizumab plus docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer. Future Oncology. 2021;17(25):3291-9.

19. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle S, O'Sullivan J, Fossa S, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Eng J Med. 2013;213-23.

20. Dickie GJ, Macfarlane D. Strontium and samarium therapy for bone metastases from prostate carcinoma. Australas Radiol. 1999;43(4):476-9.

21. Smith M, Parker C, Saad F, Miller K, Tombal B, Ng QS, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019;20(3):408-19.

22. Higano CS, George DJ, Shore ND, Sartor O, Miller K, Conti PS, et al. Clinical outcomes and treatment patterns in REASSURE: planned interim analysis of a real-world observational study of radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer. EClinicalMedicine. 2023;60.

23. Gillessen S, Choudhury A, Saad F, Gallardo E, Soares A, Lortet Y, et al. LBA1 A randomized multicenter open label phase III trial comparing enzalutamide vs a combination of Radium-223 (Ra223) and enzalutamide in asymptomatic or mildly symptomatic patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): First results of EORTC-GUCG 1333/PEACE-3. Annals of Oncology. 2024;35:S1254.

24. Rohith G. VISION trial: (177)Lu-PSMA-617 for progressive metastatic castration-resistant prostate cancer. Indian J Urol. 2021;37(4):372-3.

25. Sartor O, De Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. New England Journal of Medicine. 2021;385(12):1091-103.

[1]. https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/transparencia-institucional/pareceres-tecnicos-da-ans/2024/parecer-tecnico-no-29_2024_radiofarmacos-medicamentos-radiofarmacos-e-radioisotopos.pdf



Artigo

O impacto do novo indicador do monitoramento da garantia de atendimento da Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS nas operadoras de planos de saúde

Por Gislaine Pires Villas Boas e Goldete Prizskulnik

Gislaine Pires Villas Boas

Advogada e Psicopedagoga. Pós-graduada em Direito Contratual pela PUC/SP e pós-graduada em Psicopedagogia Baseada na Análise do Comportamento Aplicada – ABA pelo Centro Universitário Celso Lisboa em parceria com Cbi of Miami. Membro do GNT Saúde Suplementar da AIDA-Brasil. Acadêmica da Academia Nacional de Seguros e Previdência – Setor Saúde Suplementar (ANSP).

Goldete Prizskulnik, MSc, MBA, MD

Médica. Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. MBA em Gestão de Planos de Saúde. Executiva em Gestão em Saúde Suplementar e Consultora Sênior para Assuntos de Gestão, Regulação e Auditoria em Saúde. Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica (SBAM). Diretora de Assuntos Institucionais da ISPOR – Capítulo Brasil.

Resumo: O presente artigo trata-se de uma reflexão sobre o atual cenário das Operadoras de Planos de Saúde em relação ao novo cálculo adotado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS no monitoramento das garantias assistenciais por intermédio das NOTIFICAÇÕES DE INTERMEDIACÃO PRELIMINAR – NIPs. Em apertada síntese, iniciamos o presente artigo com breve explanação sobre este instrumento, explicando o novo indicador, a perspectiva da Agência Reguladora com esta ampliação da base de cálculo e o impacto técnico, regulatório e jurídico nas Operadoras de Saúde.

Palavras-Chave: Ajuste do indicador no monitoramento assistencial. Abordagem técnica, regulatória e jurídica das NIPS. Novas regras da ANS.

Abstract: This article is a reflection on the current scenario of Health Insurance Operators in relation to the new calculation adopted by the National Supplementary Health Agency – ANS in monitoring assistance guarantees through PRELIMINARY INTERMEDIATION NOTIFICATIONS – NIPs. In short, we begin this article with a brief explanation of this instrument, explaining the new indicator, the Regulatory Agency's perspective with this expansion of the calculation base and the technical, regulatory and legal impact on Health Operators.

Key words: Adjustment of the indicator in assistance guarantees monitoring. Technical, regulatory and legal approach to NIPS. New ANS rules.

Introdução

A atuação na Saúde Suplementar está se tornando cada vez mais profissional e desafiadora para as Operadoras de Planos de Saúde (OPSS) e os beneficiários/consumidores devido a regulação e fiscalização da Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS.

Em 2024, a ANS aprovou e publicou um ajuste no indicador do monitoramento das garantias de atendimento advindos das Notificações de Intermediação Preliminar, as NIPs, que decorrem sobre negativas de cobertura assistencial ou demora no tempo de atendimento e/ou realização de procedimentos, chamada de garantia do atendimento.

A Instrução Normativa ANS nº 36 de 11 de julho de 2024 traz o novo indicador no cálculo do monitoramento em que deve ser considerado 50% do total de demandas informadas como não resolvidas pelos beneficiários no período referente a cada ciclo como base de cálculo do numerador.

Para compreender o efeito que esta determinação causou e o novo cenário que as OPSS passaram a ser monitoradas pela ANS no mercado de Saúde Suplementar é necessário entender inicialmente o instituto das Notificações de Intermediação Preliminar (NIPs), o monitoramento da garantia de atendimento e a atualização do cálculo assistencial, a pretensão da ANS na adoção da nova medida e os impactos técnicos, regulatórios e jurídicos nas OPSS.

1. DA NOTIFICAÇÃO DE INTERMEDIAÇÃO PRELIMINAR – NIP

Conhecida como NIP, a Notificação de Intermediação Preliminar é um instrumento adotado pela ANS automatizado para que a OPS e o seu beneficiário possam dirimir seus conflitos solucionando a demanda extrajudicialmente, sendo dividida em:

- NIP Assistencial, que trata da restrição ao acesso à cobertura assistencial (realização consultas, exames, cirurgias etc.) e,
- NIP Não Assistencial decorrentes de temas não relacionados a cobertura assistencial, entretanto, o beneficiário está diretamente ligado na conduta que lhe foi apresentada (carências, mensalidades, reajustes, dentre outros).

Aberta a demanda NIP pelo beneficiário na Agência Reguladora, seja pelo disque ANS ou pelo formulário eletrônico disponível no próprio site da ANS, a OPS apresenta a solução do referido conflito, observado o prazo estipulado para cada modalidade de demanda NIP (NIPs assistenciais em até 05 dias úteis e NIPs não assistenciais em até 10 dias úteis), devendo eletronicamente no Portal da Operadora – Espaço NIP disponível no site da ANS protocolar em até 10 dias úteis para análise da fiscalização, a sua resposta e, ainda, as evidências comprobatórias da solução do conflito, documentações que identifiquem a elegibilidade e o contato com o beneficiário e outros comprovantes que corroborem a análise da solução da demanda.

Importante esclarecer que como a NIP atua para conciliar questão entre as duas partes, o relato do beneficiário já é o suficiente para que a ANS peça esclarecimentos à OPS. Essa particularidade torna o instituto da NIP muito favorável ao beneficiário que não necessita de documentos comprobatórios para a abertura da demanda, precisando somente de um número de protocolo emitido pela OPS que comprove que antes de cientificar a ANS para abertura de NIP o usuário procurou uma possível conciliação com a OPS, sendo que em casos de urgência ou emergência esse protocolo é dispensado.

O que temos visto na prática diária da Regulação Médica, é que o beneficiário entra em contato com a OPS para ter em mãos o número do protocolo necessário e aciona a ANS antes mesmo dos prazos regulamentares se esgotarem, prazos esses que estão estabelecidos pela RN nº 566 de 29 de dezembro de 2022, que dispõe sobre a garantia de atendimento dos beneficiários de plano privado de assistência à saúde. Isto acontece porque o beneficiário por vezes, desconhece ou não quer aguardar até vinte e um (21) dias úteis para uma internação eletiva, ou dez (10) dias úteis para uma liberação de quimioterapia oral, por exemplo.

Dentro das OPSs os prazos estabelecidos pela ANS são utilizados para que a Regulação Médica possa verificar, através da Auditoria Médica o cumprimento das regras de cobertura assistencial. É importante salientar que é preciso analisar se o procedimento está contemplado pelo Rol de Procedimento e Eventos em Saúde, se possui uma Diretriz de Utilização (DUT) e se o procedimento solicitado requer algum Dispositivo Médico Implantável (DMI) ou se precisa de uma Órtese, Prótese ou Material Especial (OPME) que também necessita ser verificado, analisado e eventualmente cotado financeiramente.

Os prazos da ANS proporcionam a oportunidade de em casos de divergências entre a OPS e o médico assistente, que se proceda a Junta Médica, conforme determinado pela RN nº 424 de 26 de junho de 2017, que dispõe sobre critérios para a realização de Junta Médica ou Odontológica formada para dirimir divergência técnico-assistencial sobre procedimento ou evento em saúde a ser coberto pelas operadoras de planos de assistência à saúde. O cumprimento expresso do rito da Junta Médica, isentará a OPS de sanções junto a ANS em casos de negativas totais ou parciais de procedimentos, inclusive de OPMEs e DMIs.

Decorrido o prazo da OPS, o beneficiário recebe da ANS comunicação automática para que até 10 dias úteis responda se o conflito foi solucionado ou não. Uma vez informada a solução ou ausência de resposta do beneficiário no referido período, no intuito de monitorar o ciclo fiscalizatório, a ANS altera o status da NIP para demanda inativa (em que pese essa NIP ter a possibilidade de ser reaberta a qualquer tempo).

Caso o beneficiário entenda que a demanda NIP não foi solucionada e, ato contínuo, comunique a ANS, esta será classificada como não resolvida e será submetida para análise fiscalizatória NIP que concluirá por:

- Não procedente: Não há conduta infrativa;
- Reparação Voluntária e Eficaz (RVE): Houve a reparação da Operadora com a solução do conflito dentro do prazo estabelecido no artigo 10 da RN 483/2022[1];
- Não se Aplica: Demandas abertas em duplicidade, beneficiário não é da Operadora etc.;
- Não resolvida: Demandas que não foram resolvidas ou foram resolvidas fora do prazo legal do artigo 10 da RN 483/2022.

Essa classificação das reclamações realizadas pela Agência Reguladora é de extrema importância para o monitoramento da garantia de atendimento, pois, atualmente, as demandas NIPs assistenciais que são configuradas como “Não resolvida” nos termos da RN 483/22 são computadas no cálculo deste monitoramento e, não obstante, direcionadas ao núcleo fiscalizatório para autuação.

2. DO NOVO INDICADOR NO MONITORAMENTO DA GARANTIA DE ATENDIMENTO E PERSPECTIVAS DA AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR – ANS.

Na Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS discussões técnicas e regulatórias foram amplamente debatidas para conclusão do ajuste no indicador do monitoramento das garantias de atendimento. Estabelecida em 2012, o monitoramento da garantia de atendimento busca como principal objetivo avaliar o cumprimento dos prazos máximos de atendimento estabelecidos no artigo 3º da Resolução Normativa nº 566 de 2022[2], bem como avaliar se as reclamações relacionadas a cobertura assistencial ao beneficiário vêm sendo cumpridas pelas OPSs.

[1] Art. 10. Recebida a demanda de reclamação pela ANS, a operadora será notificada para que adote as medidas necessárias para a solução da demanda junto ao beneficiário nos seguintes prazos: I – até 5 (cinco) dias úteis na NIP assistencial; e II – até 10 (dez) dias úteis na NIP não assistencial. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp104/3normativo483.pdf>

Com o processamento dessas informações de maneira periódica, a ANS passa a classificar as OPSs em faixas, devendo ser considerado um pior resultado no indicador a OPS que atingir na metodologia do cálculo uma faixa superior. Os resultados são divulgados trimestralmente no site da ANS, possibilitando uma análise comparativa entre elas, conforme ilustra em seu portal[3]:



Para acompanhar esse monitoramento, a ANS aplica o método de cálculo disponível no anexo da Instrução Normativa ANS nº 31 de 19/12/2022[4]:

NIPs Assistenciais¶

$$x = \frac{\sum \text{NIPs Assistenciais}}{\bar{x} \text{ beneficiários}} \times 10.000¶$$

Onde:¶

$\sum$ NIPs Assistenciais: → reclamações que tenham como referência toda e qualquer restrição de acesso à cobertura assistencial, processadas no âmbito NIP.¶

$\bar{x}$ beneficiários: → média da quantidade de beneficiários dos últimos três meses informados pela operadora no SIB/ANS.¶

No que se refere à metodologia aplicada pela Instrução Normativa ANS nº 31 de 19/12/2022, o novo indicador apresentado na Instrução Normativa ANS nº 36 de 11/07/2024, traz a alteração do cômputo de reclamações geradas no período de avaliação e classificadas como Reparação Voluntária e Eficaz – RVE ou encaminhadas para abertura de processo administrativo sancionador para o cômputo do quantitativo a 50% (cinquenta por cento) das demandas geradas no período de avaliação e indicadas como “Não resolvidas”, após retorno do beneficiário para informar sobre a solução da demanda.

Assim, dispõe o artigo 6º[5]:

“Art. 6º O cálculo do indicador terá como fontes:

I – o quantitativo referente a cinquenta por cento das demandas de reclamações mencionadas no art. 4º, geradas no período de avaliação e indicadas como “Não resolvidas” após retorno do beneficiário para informar sobre a solução da demanda; (grifo nosso)

II – o número médio de beneficiários no período de avaliação, de acordo com as mais recentes informações disponíveis, prestadas pela operadora de plano de assistência à saúde ao Sistema de Informações de Beneficiários – SIB da ANS”.

[2] Disponível em: <https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=textoLei&format=raw&id=NDM0MQ==>

[3] Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/informacoes-e-avaliacoes-de-operadoras/monitoramento-de-garantia-de-atendimento>

[4] Disponível em: <https://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/in/ANEXO.pdf>

Nesse sentido, para melhor entendimento da mudança do indicador, a ANS divulgou o seguinte quadro comparativo em seu portal[6]:

Antes do ajuste no indicador	Depois do ajuste no indicador
Tipo de demanda	
- Demandas assistenciais classificadas como Núcleo e RVE*	- Demandas assistenciais informadas como não resolvidas pelo beneficiário
Quantidade de demandas	
- Todas as demandas analisadas/classificadas como Núcleo e RVE até a data do processamento do Monitoramento da Garantia de Atendimento	- 50% das demandas assistenciais informadas como não resolvidas pelo beneficiário durante o período avaliativo do ciclo do Monitoramento da Garantia de Atendimento

Importante esclarecer que esta nova abordagem da metodologia iniciou seu 1º ciclo com base nas demandas NIPs assistenciais recebidas entre 01/10/2024 e 31/12/2024 e a apuração e o resultado das OPSS por faixa de classificação terá sua publicação em fevereiro de 2025 no portal da ANS. Para a ANS, a mudança de comportamento das OPSS será importante, visto que a ampliação no uso de um número maior de demandas assistenciais registradas pelos beneficiários será alcançada, uma vez que será considerado 50% do total de demandas informadas como não resolvidas pelos beneficiários no período referente a cada ciclo.

A pretensão é permitir que a ANS tenha uma melhor eficiência na identificação das OPSS que venham enfrentando problemas nas garantias de atendimento de sua operação, haja vista que deixa de depender de análise manual do agente regulador para apuração de demandas assistenciais existentes.

E uma vez mantida as questões relacionadas ao atendimento do beneficiário e identificadas as irregularidades apresentadas para sua intervenção, há uma consequente melhora da auditoria interna da ANS na apuração do Monitoramento da Garantia de Atendimento a qual é pertencente o monitoramento do Risco Assistencial em conjunto com o Mapeamento do Risco Assistencial, que também adota faixas de classificação quanto a qualidade da OPS no mercado de saúde suplementar.

O interesse da ANS é prevenir anormalidades que impeçam a continuidade ou a qualidade do atendimento à saúde prestado pelas operadoras e proteja os beneficiários destes riscos assistenciais identificados.

[5] Disponível em: <https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=textoLei&format=raw&id=NDMyOA==>

[6] Disponível em: Nesse sentido, para melhor entendimento da mudança do indicador, a ANS divulgou o seguinte quadro comparativo em seu portal[6]:

3. Dos impactos técnicos, regulatórios e jurídicos nas Operadoras de Planos de Saúde neste novo cenário.

A análise de fiscalização do Monitoramento das Garantias de Atendimento é realizada de acordo com os seguintes períodos de avaliação:

- 01 de janeiro a 31 de março;
- 01 de abril a 30 de junho;
- 01 de julho a 30 de setembro; e
- 01 de outubro a 31 de dezembro.

De acordo com a avaliação de cada período estabelecido, as OPSs poderão obter as seguintes posições:

- Faixa 0: operadoras que não tenham registro de demandas de reclamações classificadas nos termos do inciso I do art. 6º[7], da Instrução Normativa ANS nº 31/2022;
- Faixa 1: resultado menor que a mediana;
- Faixa 2: resultado maior ou igual a mediana e menor ou igual a cinquenta por cento acima da mediana; ou
- Faixa 3: resultado maior que cinquenta por cento acima da mediana.

Assim, uma vez que a OPS é classificada na faixa 3 – pior resultado, seja pelo enquadramento do método de cálculo atual aplicado, seja pela ausência do envio dos dados cadastrais dos beneficiários ao SIB no período de avaliação, passa a ser monitorada e, uma vez reiterado sequencialmente este mesmo resultado para o próximo trimestre, passa a apresentar risco à assistência à saúde, havendo a suspensão de comercialização dos planos de saúde envolvidos, bem como a suspensão do ingresso de novos beneficiários vedados temporariamente.

Essa medida é adotada para que a OPS possa rever sua operação e providencie melhorias nas garantias assistenciais requeridas pelos seus beneficiários e para que possa no trimestre subsequente ser reavaliada e, uma vez que deixa de apresentar risco na garantia de atendimento aos seus beneficiários, pelo monitoramento, volte a oferecer os planos de saúde envolvidos no ciclo fiscalizatório para novas comercializações ou ingresso de novos beneficiários no referido plano de saúde.

[7] Art. 6º O cálculo do indicador terá como fontes:

I – o quantitativo referente a cinquenta por cento das demandas de reclamações mencionadas no art. 4º, geradas no período de avaliação e indicadas como “Não resolvidas” após retorno do beneficiário para informar sobre a solução da demanda. Disponível em: [6] Disponível em: Nesse sentido, para melhor entendimento da mudança do indicador, a ANS divulgou o seguinte quadro comparativo em seu portal[6]:

Não obstante, caso permaneça na pior faixa (faixa 3), a OPS está sujeita ainda a direção fiscal, conforme dispõe ao artigo 16 da Instrução Normativa ANS nº 31 de 2022[8]:

“Art. 16. Constatado, na consolidação de avaliações, risco à qualidade ou à continuidade do atendimento à saúde dos beneficiários, a ANS poderá se valer de critérios decorrentes da sua discricionariedade técnica para adotar quaisquer das medidas administrativas previstas no artigo 12-A da Resolução Normativa nº 259, de 2011 ou norma que vier a sucedê-la, quais sejam:

I – suspensão da comercialização de parte ou de todos os produtos da operadora de planos de assistência à saúde; e

II – decretação do regime especial de direção técnica, respeitando o disposto na Resolução Normativa nº 485, de 2022, ou norma que vier a sucedê-la, com a possibilidade de determinação do afastamento dos dirigentes da operadora, na forma do disposto no § 2º do art. 24, da Lei nº 9.656, de 1998.

§ 1º As medidas administrativas previstas no caput são independentes entre si e podem ocorrer de forma simultânea.

§ 2º A adoção das medidas administrativas mencionadas no caput ocorrerá sem prejuízo da aplicação das penalidades estabelecidas na legislação e na regulamentação aplicáveis para cada caso”. (grifo nosso).

Assim, muito embora a intenção da ANS tenha como interesse identificar de maneira mais clara, possíveis anormalidades na operação da garantia de atendimentos das OPSs, a mera insatisfação do beneficiário como indicador do cálculo do Monitoramento da Garantia de Atendimento traz a insegurança técnica, regulatória e jurídica praticadas ao consumidor.

E isso porque, quando se trata de identificação de condutas de infração praticadas pelas OPSs, durante todo o período do Monitoramento da Garantia de Atendimento, as questões técnicas, regulatórias e jurídicas, com a nova mudança do indicador, deixaram de ser apuradas no momento da classificação do resultado no período selecionado, prevalecendo em muitos casos apenas uma opinião subjetiva do consumidor.

Em se tratando de irregularidades não configuradas pela OPS, mas sim, de mero dissabor do consumidor, o aumento significativo da judicialização poderá, conseqüentemente, ser a nova realidade para se evitar medidas punitivas às OPSs como suspensão de planos, direção fiscal, multas administrativas, danos reputacionais dentre outros prejuízos que possam decorrer da aplicação deste novo indicador no método de cálculo do Monitoramento da Garantia de Atendimento.

[8] Disponível em: <https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=textoLei&format=raw&id=NDMyOA==>

4. Do painel de Taxa de Intermediação Resolvida – TIR.

Paralelo a este novo cenário que envolve as NIPs, a ANS lançou em março de 2025 uma nova ferramenta que divulga a capacidade de resolução de conflitos entre beneficiários e Operadoras de Saúde e Administradora de benefícios, apurados pela Agência Reguladora mensalmente, denominado Painel de Taxa de Intermediação Resolvida – TIR[9].

Este painel possui a finalidade de demonstrar à sociedade, por meio da intermediação da ANS, o comportamento das Operadoras de Saúde e Administradora de benefícios frente as reclamações registradas pelos seus consumidores via Notificação de Intermediação Preliminar (NIP).

Essa nova ferramenta traz um panorama de diversos assuntos que a sociedade poderá visualizar da Taxa de Intermediação Resolvida – TIR, que são:

- a) Visão geral da evolução da TIR: possibilidade de analisar o período selecionado, por tema de reclamação de cobertura de atendimento assistencial tais como prazos, carências, rede credenciada, etc. ou de cobertura de atendimento não assistencial tais como contratos, portabilidades, reajustes, mensalidades, etc., por modalidade de ente regulado como Operadora, Seguradora, Administradora, Autogestão, dentre outros.
- b) Visão geral por Região e UF: possibilidade de analisar o período selecionado, pela natureza assistencial ou não assistencial da NIP, por modalidade de ente regulado da TIR Geral.
- c) Visão geral por Região e UF série histórica: possibilidade de analisar o período selecionado, pela natureza assistencial ou não assistencial da NIP, por tema de reclamação como a cobertura de atendimento assistencial ou cobertura de atendimento não assistencial, por modalidade de ente regulado, com demonstração em percentual para a análise comparativa.
- d) Visão por Operadora: possibilidade de analisar a TIR de ente regulado específico em comparação com o setor, conforme período selecionado, pela natureza assistencial ou não assistencial da NIP, por tema de reclamação como a cobertura de atendimento assistencial ou cobertura de atendimento não assistencial, com demonstração em percentual para a análise comparativa.
- e) Ranking Geral das Operadoras e Administradoras: possibilidade de analisar a TIR por ranking dos entes reguladoras, conforme período selecionado, pela natureza assistencial ou não assistencial da NIP, por porte das empresas, que são divididas em pequeno, médio e grande porte.

E para que seja possível acompanhar esse novo painel pelas Operadoras de Saúde e Administradora de benefícios, a ANS divulgou que o cálculo é baseado na seguinte métrica[10]:

$$\frac{\text{Soma das Demandas NIP Classificadas como Inativas}}{\text{Soma das Demandas NIP Classificadas como Inativa, RVE, NP, Núcleo ou Em Andamento}} \times 100$$

[9] Disponível em <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/sobre-ans/ans-lanca-painel-sobre-taxa-de-intermediacao-resolvida>

Cabe lembrar que esse novo painel trata de um reporte da TIR, entretanto, caso o problema não seja resolvido pela NIP em decorrência da insatisfação do beneficiário, será instaurado o processo administrativo sancionador, que pode resultar na imposição de sanções à operadora, dentre elas, a aplicação de multa prevista da Resolução Normativa n. 489 de 29/03/2022.

Conclusão:

O novo indicador aplicado na metodologia do cálculo do Monitoramento da Garantia de Atendimento fiscalizada pela ANS traz novos desafios às OPSs para manter seus resultados em nível de excelência. Em que pese o interesse da ANS em trazer o beneficiário como principal autor no novo indicador a ser aplicado na metodologia do cálculo do Monitoramento das Garantias de Atendimento para que possam ser melhor identificadas possíveis anormalidades na operação de uma OPS é importante esclarecer que o beneficiário muitas vezes desconhece a Regulação Médica, o Rol e as respectivas DUTs e as normas que são praticadas pela ANS.

Como resultado, este novo indicador traz a preocupação de um possível aumento significativo e negativo no resultado da OPS, piorando sua performance e consequentemente expondo-a a faixas de pior colocação, em decorrência direta de uma insatisfação de consumidor que por vezes não é legítima por desconhecimento do normativo que rege a Saúde Suplementar principalmente no tocante às garantias de atendimento e seus prazos.

Em muitos casos de abertura de demanda NIP pelos beneficiários é possível identificar que a reclamação trata de uma mera insatisfação, um dissabor, mas não irregularidade, o que resulta em uma interpretação errônea do efetivo desempenho da OPS naquele trimestre, uma vez que ausência de irregularidade não é passível de infração.

Diante de todo o exposto, fica aqui a reflexão se, de fato, a metodologia será benéfica ao beneficiário, uma vez que a OPS passa a ter o risco significativo de não cometer irregularidades, entretanto, em razão da metodologia atual aplicada, sua classificação na ANS não corresponderá com a realidade do cumprimento da obrigação legal avaliada no monitoramento da garantia de atendimento.

[10] Disponível em: [https://app.powerbi.com/view?](https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiODU3OGFjMTAtMzlhNS00YzNhLWFkZmItMzM2NTg0MTE0Mzc4IiwidCI6IjlkYmE0ODBjLTRmYTctNDJmNCliYmEzLTBmYjEzNzVmYmU1ZiI9)

[r=eyJrIjoiODU3OGFjMTAtMzlhNS00YzNhLWFkZmItMzM2NTg0MTE0Mzc4IiwidCI6IjlkYmE0ODBjLTRmYTctNDJmNCliYmEzLTBmYjEzNzVmYmU1ZiI9](https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiODU3OGFjMTAtMzlhNS00YzNhLWFkZmItMzM2NTg0MTE0Mzc4IiwidCI6IjlkYmE0ODBjLTRmYTctNDJmNCliYmEzLTBmYjEzNzVmYmU1ZiI9)

Bibliografia:

ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. **Resolução Normativa nº 483 de 29 de março de 2022.** Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp104/3normativo483.pdf> Acessado em 03 jan 2025.

ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. **Resolução Normativa nº 566 de 29 de dezembro de 2022.** Disponível em: <https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=textoLei&format=raw&id=NDM0MQ==> Acessado em 03 jan 2025.

ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. **Resolução Normativa nº 424 de 26 de junho de 2017.** Disponível em: <https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=MzQzOQ==> Acessado em 03 jan 2025

Monitoramento da Garantia de Atendimento. In ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/informacoes-e-avaliacoes-deoperadoras/monitoramento-de-garantia-de-atendimento>. Acessado em 03 jan 2025.

ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. **INSTRUÇÃO NORMATIVA ANS Nº 31, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2022.** Disponível em: <https://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/in/ANEXO.pdf> . Acessado em 04 jan. 2025 e 13 jan 2025.

ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. **INSTRUÇÃO NORMATIVA ANS Nº 31, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2022.** Disponível em: <https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=textoLei&format=raw&id=NDMyOA==> . Acessado em 04 jan. 2025 e 13 jan 2025.

ANS aprova ajuste no indicador do Monitoramento da Garantia de Atendimento. In ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/beneficiario/ans-aprova-ajuste-no-indicador-do-monitoramento-da-garantia-de-atendimento>. Acessado em 04 jan 2025 e 14 Jan 2025.

ANS lança painel sobre Taxa de Intermediação Resolvida. In ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/sobre-ans/ans-lanca-painel-sobre-taxa-de-intermediacao-resolvida>. Acessado em 09 de mar 2025.

Painel TIR. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiODU3OGFjMTAtMzlhNS00YzNhLWFkZmItMzM2NTg0MTE0Mzc4IiwidCI6IjlkYmE0ODBjLTRmYTctNDJmNCliYmEzLTBmYjEzNzVmYmUiZiJ9>. Acessado em 09 mar 2025.

GISLAINE PIRES VILLAS BOAS

Advogada e Psicopedagoga. Pós-graduada em Direito Contratual pela PUC/SP e pós-graduada em Psicopedagogia Baseada na Análise do Comportamento Aplicada – ABA pelo Centro Universitário Celso Lisboa em parceria com Cbi of Miami. Membro do GNT Saúde Suplementar da AIDA-Brasil. Acadêmica da Academia Nacional de Seguros e Previdência – Setor Saúde Suplementar (ANSP).