



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Odontologia

Izabel Monteiro D'Hyppolito

**Custo-efetividade das aplicações profissionais de verniz fluoretado
em pré-escolares: revisão sistemática**

Rio de Janeiro

2020

Izabel Monteiro D'Hyppolito

Custo-efetividade das aplicações profissionais de verniz fluoretado em pré-escolares: revisão sistemática

Dissertação apresentada, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Área de concentração: Odontopediatria.

Orientadores: Prof.^a Dra. Ana Paula Pires dos Santos

Prof.^a Dra. Branca Heloisa de Oliveira Martins Vieira

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBB

D535 D'Hyppolito, Izabel Monteiro.
Custo-efetividade das aplicações profissionais de verniz
fluoretado em pré-escolares: revisão sistemática / Izabel Monteiro
D'Hyppolito. – 2020.
81 f.

Orientadoras: Ana Paula Pires dos Santos, Branca Heloisa de
Oliveira Martins Vieira.
Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de
Janeiro, Faculdade de Odontologia.

1. Cárie dentária. 2. Pré-escolar. 3. Fluoretos tópicos. 4. Custos
e análise de custo. 5. Odontologia baseada em evidências. 6.
Revisão sistemática. I. Santos, Ana Paula Pires dos. II. Vieira,
Branca Heloisa de Oliveira Martins. III. Universidade do Estado do
Rio de Janeiro. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

CDU
616.314

Kárin Cardoso CRB/7 6287

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial
desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Izabel Monteiro D'Hyppolito

Custo-efetividade das aplicações profissionais de verniz fluoretado em pré-escolares: revisão sistemática

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Odontopediatria.

Aprovada em 17 de fevereiro de 2020.

Orientadores:

Prof.^a Dra. Ana Paula Pires dos Santos

Faculdade de Odontologia - UERJ

Prof.^a Dra. Branca Heloisa de Oliveira Martins Vieira

Faculdade de Odontologia - UERJ

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Fernanda Barja Fidalgo Silva de Andrade

Faculdade de Odontologia - UERJ

Prof.^a Dra. Adilis Kalina Alexandria de França

Faculdade de Odontologia - UERJ

Prof. Dr. Rodolfo de Almeida Lima Castro

Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2020

DEDICATÓRIA

A todos que acreditaram na realização desse sonho.

AGRADECIMENTOS

A Deus por todas as oportunidades, por guiar meus passos e me permitir chegar até aqui.

Aos meus pais Julio e Eunice, pelo carinho de sempre, sobretudo nesses dois últimos intensos anos. O apoio, a escuta e os conselhos me deram forças para seguir firme. Eu amo vocês.

Ao meu grande amor, André, que vem participando intensamente de todos os projetos em que mergulho. Seu amor, cuidado, colo e paciência me fazem segura e confiante. Juntos podemos sonhar.

Ao meu irmão Julinho e sua esposa Lays, que também é uma irmã. Os momentos de descontração e boas risadas trouxeram leveza à rotina intensa.

À professora Ana Paula, pelas incontáveis horas dedicadas a este trabalho. Seu suporte, otimismo, e paciência com minhas dúvidas, que não foram poucas, foram o pilar de sustentação desta dissertação. Certamente é uma das melhores pessoas, professoras e pesquisadoras que pude conhecer, uma grande inspiração. A senhora tem um lugar especial no meu coração.

À professora Branca, uma pessoa incrível, que inspira a mim e a tantas outras pessoas. Meu aprendizado com a senhora começou cedo, mais uma sorte grande que tirei na odontologia. Obrigada por todas as oportunidades que me deu de trabalhar, crescer e amadurecer com a senhora. Meu carinho e gratidão são imensuráveis.

À professora Fernanda Barja, mãe da Rafa, que adoro e que tanto me ensinou nos últimos anos. Obrigada por acreditar em mim e fazer de mim uma pessoa mais completa. Suas palavras e seu suporte clínico durante o primeiro ano do mestrado jamais serão esquecidos.

À professora Vera Soviero, pessoa sem igual e professora extraordinária com quem tive a chance de aprender e trabalhar.

À Lais, que ajudou a conduzir parte deste trabalho. Sua alegria foi fonte de boas risadas no dia a dia do mestrado.

À Patricia, também colega de mestrado, pelo carinho e preocupação sempre. É uma das pessoas mais doces que já conheci.

À Fernanda Santos, pela disponibilidade a ajudar com as buscas e complexa construção das planilhas. Você é sensacional.

À aluna de graduação Juliana Bigonha, pela contribuição na realização deste trabalho.

À banca desta defesa por ter aceito o convite e ter dedicado seu tempo para avaliação do trabalho.

Aos amigos Vanessa, Stella e Antonio, sempre dispostos a oferecer conselhos nos momentos difíceis e terem o dom de transformá-los em amenos. A amizade de vocês é um grande presente.

À equipe de Odontopediatria, à minha segunda casa UERJ e todos os seus funcionários, que juntos acolhem seus alunos com tanto carinho e generosidade.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

D'HYPOLITO, I. M. *Custo-efetividade das aplicações profissionais de verniz fluoretado em pré-escolares: revisão sistemática*. 2020. 81 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

O objetivo deste estudo foi realizar uma avaliação econômica da aplicação profissional de verniz fluoretado em pré-escolares através de uma revisão sistemática. Foram realizadas buscas eletrônicas nas bases de dados MEDLINE via pubmed, SCOPUS, EMBASE, CENTRAL, WEB OF SCIENCE, LILACS, BBO, BVS Economia em saúde, e uma busca manual em onze periódicos especializados e no Banco de Teses e dissertações BDTD. Os critérios de inclusão foram: estudos de avaliação econômica completa conduzidos através de modelagem econômica ou intervenção clínica direta, com crianças em idade pré-escolar, em que o verniz fluoretado fosse usado para o controle da cárie em comparação placebo, cuidado padrão ou nenhuma intervenção. Os registros foram importados para o programa EndNote Web e depois exportados para uma planilha Microsoft Excel®. Duas pesquisadoras realizaram a seleção e a extração de dados de forma independente. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado através das ferramentas “Drummond check-list 2005” (ensaios clínicos com avaliação econômica) e “Philips 2004” (modelagem). Após a remoção das duplicatas, restaram 2285 artigos, cujos títulos e resumos foram avaliados, tendo sido selecionados 168 artigos para leitura na íntegra. Ao final, 8 estudos foram incluídos, todos do tipo “custo-efetividade”, sendo cinco modelagens e três ensaios clínicos com avaliação econômica. Nenhum estudo apresentou baixo risco de viés. A comparação direta entre os resultados foi dificultada devido à grande heterogeneidade dos estudos incluídos. Três estudos encontram um resultado custo-efetivo para o verniz fluoretado em pré-escolares porém em um destes as outras intervenções tiveram resultados ainda mais custo-efetivos que o verniz. Os demais autores relataram um grande aumento nos custos provocados pela aplicação de verniz e/ou baixo custo-efetividade. Dados como esses põem em dúvida o uso do verniz fluoretado no controle de cárie como política de saúde pública e devem ser considerados ao se estabelecer prioridades na alocação de recursos para intervenções mais custo-efetivas.

Palavras-chave: Cárie Dentária. Pré-escolar. Verniz Fluoretado. Custos e Análise de Custo. Odontologia Baseada em Evidência. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

D'HYPPOLITO, I.M. *Cost-effectiveness of professional fluoride varnish applications in preschoolers: systematic review*. 2020. 81 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

The aim of this study was to conduct an economic evaluation of the professional fluoride varnish application in preschoolers through a systematic review. Electronic searches were performed in the MEDLINE databases via pubmed, SCOPUS, EMBASE, CENTRAL, WEB OF SCIENCE, LILACS, BBO, BVS Health economics, and a handsearch in eleven specialized journals and in the Thesis and Dissertation Bank BDTD. Inclusion criteria were: complete economic evaluation conducted through economic modeling or direct clinical intervention, with children of preschool age, in which fluoride varnish was used for caries control compared to placebo, standard care or no intervention. The records were imported into the EndNote Web program and then exported to a Microsoft Excel® spreadsheet. Two researchers independently performed the selection and data extraction independently. The risk of bias in the included studies was assessed using the “Drummond check-list 2005” (clinical trials with economic evaluation) and “Philips 2004” (modeling) tools. After removing duplicates, 2285 articles remained, whose titles and abstracts were evaluated, and 168 articles were selected for reading in full. At the end of the process, 8 studies were included, all of them “cost-effectiveness” type, with five models and three clinical trials with economic evaluation. No study had a low risk of bias. The direct comparison between the results was difficult due to the great heterogeneity of the included studies. Three studies found a cost-effective result for fluoride varnish in preschoolers, but in one of these, the other interventions had even more cost-effective results than varnish. The other authors reported a large increase in costs caused by the application of varnish and / or low cost-effectiveness. Data such as these question the use of fluoride varnish in caries control as a public health policy and should be considered when setting priorities in the allocation of resources for more cost-effective interventions.

Keywords: Dental Caries. Child, Preschool. Fluoride Varnish. Costs and Cost Analysis. Evidence-based Dentistry. Systematic Review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Tipos de avaliações econômicas.....	16
Figura 2 –	Representação gráfica da relação de custo-efetividade entre diferentes intervenções	16
Gráfico 1 –	Avaliação do risco de viés dos estudos de Modelagem.....	30
Gráfico 2 –	Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos com avaliação econômica.....	31
Quadro 1 –	Planilha para leitura de referências e seleção de estudos.....	58
Quadro 2 –	Ficha de extração de dados dos estudos incluídos.....	59
Quadro 3 –	Quadro dos estudos excluídos com razões para exclusão.....	66
Quadro 4 –	Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos com avaliação econômica.....	75
Quadro 5 –	Avaliação do risco de viés de estudos com modelagem.....	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais dos estudos incluídos.....	69
Tabela 2 – Características específicas dos estudos de Modelagem.....	72
Tabela 3 – Características específicas dos ensaios clínicos com avaliação econômica.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANZCTR	<i>Australia New Zealand Clinical Trials Registry</i>
BDTD	Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações
ceo-d	Número de dentes decíduos cariados, extraídos por cárie e obturados
CPO-D	Número de dentes permanentes cariados, extraídos por cárie e obturados
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
ICER	Taxa de custo-efetividade incremental
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
QALY	Ano de vida ajustado pela qualidade
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	13
1	OBJETIVOS.....	20
1.1	Objetivo geral.....	20
1.2	Objetivos específicos.....	20
2	METODOLOGIA.....	21
2.1	Desenho de estudo.....	21
2.2	Registro da revisão.....	21
2.3	Crêterios de elegibilidade dos estudos.....	21
2.3.1	<u>Participantes.....</u>	21
2.3.2	<u>Intervenções.....</u>	22
2.3.3	<u>Desfechos.....</u>	22
2.3.4	<u>Estudos.....</u>	23
3	ESTRATÉZIA DE BUSCA.....	24
3.1	Bases de dados.....	24
3.2	Identificação dos estudos.....	24
3.3	Busca manual.....	24
3.4	Coleta e análise de dados.....	25
3.4.1	<u>Manuseio das referências.....</u>	25
3.4.2	<u>Seleção de estudos.....</u>	26
3.4.3	<u>Extração de dados.....</u>	26
3.4.4	<u>Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos.....</u>	26
4	RESULTADOS.....	27
4.1	Buscas eletrônica e manual.....	27
4.2	Características dos estudos incluídos.....	27
4.2.1	<u>Características dos estudos de modelagem.....</u>	29
4.2.2	<u>Características dos ensaios clínicos com avaliação econômica.....</u>	29
4.3	Risco de viés dos estudos incluídos.....	30
5	DISCUSSÃO.....	32
	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
	REFERÊNCIAS.....	44

APÊNDICE A - Estratégias de busca.....	56
APÊNDICE B - Planilha para leitura de referências e seleção de estudos.....	58
APÊNDICE C - Ficha de extração de dados dos estudos incluídos.....	59
APÊNDICE D - Quadro dos estudos excluídos com razões para exclusão.....	66
APÊNDICE E - Fluxograma do processo de identificação, seleção, leitura e inclusão dos artigos.....	68
APÊNDICE F - Características dos estudos incluídos.....	69
APÊNDICE G - Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos com avaliação econômica.....	75
ANEXO A - Avaliação do risco de viés de estudos com modelagem.....	78

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A cárie dentária é um importante problema de saúde pública e a doença mais prevalente no mundo(1, 2). Uma estimativa global aponta que a cárie na dentição permanente acomete cerca de 2,3 bilhões de pessoas, enquanto a cárie na dentição decídua afeta aproximadamente 531 milhões de crianças(3).

Desde os anos 90 no Brasil, há uma redução na prevalência de cárie entre crianças e adolescentes(4, 5). Segundo o último levantamento epidemiológico realizado, crianças de 12 anos de idade apresentavam em 2010, em média, 2,07 dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D); essa média representa uma redução de 25% em relação à média de 2003. Contudo, o ceo-d aos 5 anos foi de 2,43, com redução de apenas 13% em 7 anos, e uma proporção de 80% dos dentes não tratados(6, 7).

A cárie dentária interfere diretamente na qualidade de vida de pré-escolares(8-10). Dentre os prejuízos estão: dor, desconforto(9), dificuldade para dormir e se alimentar(10-12) e aulas perdidas na escola(13). A família também sofre o impacto negativo dessa doença tendo que arcar com os gastos para tratamento(13) e frequentemente sentindo-se culpada(10, 11). Além do ônus individual dessa condição, os impactos sociais com relação aos gastos financeiros são importantes(13-15). Seu ônus econômico envolve não só o tratamento, mas também custos intangíveis envolvidos em atividades sociais e familiares, como dor, problemas de oclusão, mastigação e alimentação, degustação, fala e expressão de emoções como sorrir (16). Neste sentido, estratégias de prevenção de cárie são fundamentais e consideradas mais acessíveis do que métodos curativos para a doença estabelecida(17).

O uso de fluoretos é comprovadamente eficaz no controle da cárie(18) e pode ser obtido por uso coletivo, através do consumo de água fluoretada(4), uso individual através do dentifrício fluoretado e bochechos, e da aplicação profissional de géis, espumas e verniz(18). O verniz fluoretado é uma resina com alta concentração de fluoreto. A maioria desses produtos contém 2,26% de fluoreto a partir de uma suspensão de 5% de fluoreto de sódio(19). Esses materiais foram criados na década de 60 para melhorar o efeito tópico do flúor, prolongando o tempo de contato com o esmalte sem aumentar o tempo de duração da consulta odontológica(20). Sua

facilidade de aplicação, aderência à estrutura dentária(21), endurecimento em contato com a saliva e boa tolerância pelas crianças, fazem com que esse veículo seja considerado a forma mais conveniente de aplicação profissional de fluoretos para pré-escolares(20).

A frequência de aplicação do verniz é de periodicidade variada(22). No Brasil, por exemplo, recomenda-se de duas a quatro aplicações anuais(4). Embora a efetividade do verniz já tenha sido intensamente investigada(20-31), uma revisão sistemática recente acerca da aplicação de verniz fluoretado em pré-escolares questiona o tamanho do efeito conferido por esse material e aponta que a redução no número de novas lesões de cárie foi de importância clínica questionável(32). Estes questionamentos mais recentes em relação ao benefício anticárie do verniz reforçam a importância de estudos de avaliação econômica sobre o uso deste material.

Os programas em saúde envolvem custos para serem realizados(33). Globalmente, as doenças dentárias representaram custos diretos de US\$ 356,80 bilhões e indiretos de US\$ 187,61 bilhões em 2015(34). Apesar desses dados, as pesquisas têm se concentrado majoritariamente em estudos sobre a eficácia de intervenções, negligenciando tanto as avaliações econômicas (35) como as doenças bucais de forma geral, que raramente são vistas como prioridade em políticas de saúde(36). As avaliações econômicas em saúde são técnicas de extrema importância cujo objetivo é maximizar a saúde e o bem-estar dos indivíduos, com os recursos disponíveis(37). Como os recursos disponíveis para saúde geralmente são escassos, é necessário fazer escolhas cuidadosas priorizando uma boa relação entre custo e desfecho(38). É evidente então a imprescindibilidade de estudos nesta área para decisão de alocação de recursos em programas de promoção de saúde e prevenção (39).

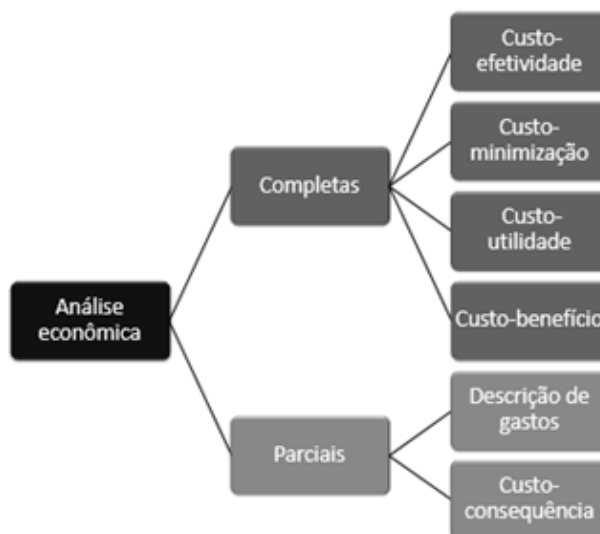
No Brasil, a Lei nº 12.401, de 28 de Abril de 2011, determina que as tecnologias em saúde em geral (medicamentos, equipamentos, procedimentos, dentre outros)(40) a serem incorporadas no Sistema Único de Saúde (SUS) devem ser avaliadas com base nas melhores evidências científicas disponíveis a partir de informações sobre eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade (41). A partir de então instituiu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS, cuja atribuição é avaliar as solicitações de incorporação dessas tecnologias com foco nas necessidades reais em saúde e gestão(42). Apesar disso,

tem-se observado que as novas tecnologias frequentemente não são substituídas e sim acumuladas em sua prática cotidiana, evento esse consequente da falta de avaliação econômica vinculada à avaliação de outros parâmetros relevantes(43).

As avaliações econômicas consideram o impacto na saúde e bem-estar de indivíduos e populações e os custos de diferentes intervenções e são divididas em duas modalidades: parciais e completas (Figura 1). Nas análises parciais, o relato contempla a análise dos custos relacionados a determinada intervenção, sem fazer comparação com métodos alternativos. Entre as análises parciais estão: estudos que relacionam os gastos despendidos para a realização de determinada intervenção e estudos de custo-consequência, que trazem informações sobre custos e desfechos em saúde, sem estabelecer uma relação de causa entre essas variáveis. Análises como estas, apesar de trazerem informações valiosas para o impacto orçamentário de estratégias de prevenção, não são consideradas decisivas na tomada de decisões sobre alocação de recursos, uma vez que são dotadas majoritariamente de descrições pontuais de gastos sem informações de benefícios associados(43).

Já as avaliações denominadas completas pressupõem uma comparação de custo e desempenho de determinada intervenção em relação a métodos alternativos. Os quatro tipos de avaliação completa são: custo-efetividade (desfecho em saúde é medido em benefício clínico), custo-minimização (assume equivalência de desfechos para diferentes intervenções a fim de determinar o menor custo), custo-utilidade (desfecho avaliado em anos de vida ajustados para qualidade) e custo-benefício (benefícios em saúde medidos em valor monetário)(39, 43).

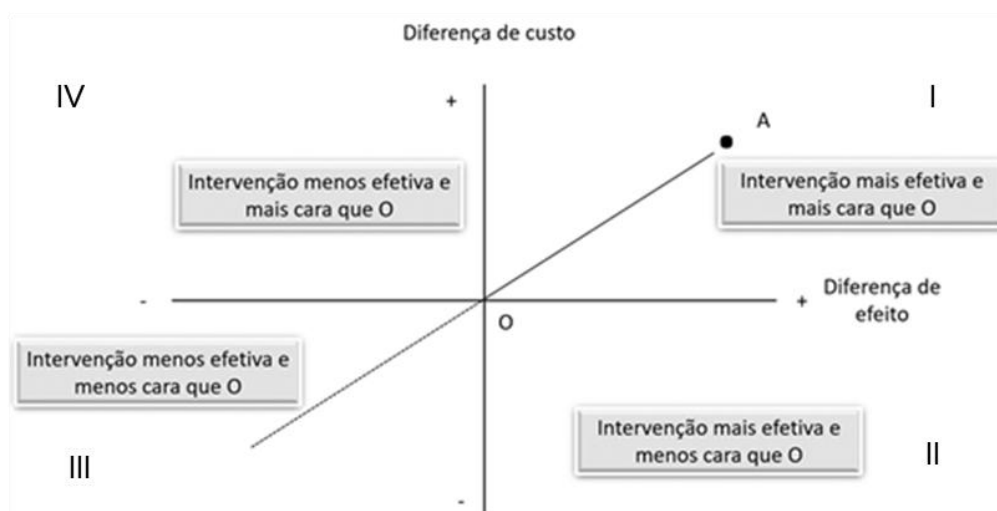
Figura 1 – Tipos de avaliações econômicas



Fonte: A autora, 2020.

Nas análises de custo-efetividade, os resultados geralmente são expressos em taxa de custo-efetividade incremental (ICER), onde o custo incremental é dividido pelos efeitos incrementais, que também pode ser representada e interpretada através do gráfico da figura 2(39, 43).

Figura 2 – Representação gráfica da relação de custo-efetividade entre diferentes intervenções



Fonte: Drummond (39).

Neste gráfico, o eixo horizontal representa a diferença de efeito entre a intervenção de interesse (A) e a alternativa relevante (O). Já o eixo vertical representa a diferença de custo e a inclinação da linha OA fornece a relação custo-efetividade. Quando o ponto A está nos quadrantes II ou IV, não há dúvidas na escolha entre os programas. No quadrante II, a intervenção de interesse é mais eficaz e menos onerosa do que a alternativa, ou seja, domina a alternativa. No quadrante IV, o oposto é verdadeiro. Nos quadrantes I e III, a escolha depende do valor máximo que se está disposto a pagar em uma relação de custo-efetividade(39).

Os estudos de custo-utilidade têm como vantagem marcante a possibilidade de comparação entre intervenções de diferentes áreas, uma vez que o desfecho em avaliação não é restrito a uma área clínica específica(43). Desta maneira, pode-se comparar, por exemplo, um determinado tratamento odontológico com o uso de um medicamento para hipertensão, em se tratando de um desfecho relacionado à qualidade de vida. Poder-se-ia comparar em ganho de qualidade de vida em relação ao uso de próteses de diferentes órgãos como próteses dentárias, oculares, de perna, entre outras.

Já nos estudos de custo-benefício, uma vez que o desfecho é apresentado em valor monetário, é possível fazer comparações não só entre intervenções da área da saúde (assim como pode ser feito através do custo-utilidade), mas também entre outras áreas, como segurança pública e educação, por exemplo. Isto porque neste caso, todos os desfechos seriam avaliados em termos monetários. Porém, não é um método simples de ser executado, uma vez que é necessário valorar desfechos em saúde, qualidade de vida, dentre outras variáveis ligadas à intervenção de interesse(43).

De modo geral, as avaliações econômicas podem ser conduzidas paralelamente a ensaios clínicos, coletando-se as informações monetárias pertinentes, ou através de projeções. No primeiro caso, trata-se de estudos denominados *piggyback evaluations*(43). O segundo caso, refere-se a estudos desenvolvidos por técnicas de modelagem, que são de grande importância no âmbito de prevenção de doenças, onde deve-se considerar não só os custos de métodos preventivos, mas também a economia associada a desfechos indesejáveis prevenidos, cuja ocorrência estaria diretamente relacionada a novos gastos com

intervenções(44). A técnica de modelagem computadorizada têm por objetivo projetar as consequências futuras de determinada intervenção(43).

Quanto à aplicação de verniz fluoretado enquanto método de controle da cárie, deve-se considerar não só os custos de aplicação, mas também a economia associada às lesões de cárie prevenidas. Essa economia está relacionada aos métodos de tratamento convencionais para lesão de cárie: restaurações, as quais são susceptíveis a falhas e substituições, possíveis tratamentos endodônticos e colocação de coroa total ou exodontia(44). Esse tipo de avaliação é frequentemente realizada através de técnicas de modelagem. Assim, estudos nessa temática são importantes tanto para os clínicos como para os formuladores de políticas em saúde, para que sejam tomadas decisões eficientes sobre o uso e a alocação de recursos na área de saúde(45).

Dentro de estudos dessa natureza, é importante evidenciar conceitos como perspectiva e tipos de custo considerados, taxa de desconto e limiar de disposição a pagar, que são característicos de avaliações econômicas. A perspectiva refere-se ao ponto de vista adotado ao decidir quais tipos de custos serão considerados no estudo, e pode ser dos tipos: sociedade, sistema público de saúde ou entidades privadas. Geralmente a perspectiva do sistema público inclui apenas gastos referentes aos procedimentos realizados, medicamentos e custos em geral associados ao manejo da doença (os chamados custos diretos). Já o custo em uma perspectiva da sociedade é mais abrangente, uma vez que, além de incluir os gastos anteriormente citados, considera ainda a perda de produtividade do indivíduo em função da doença, tempo de deslocamento e espera para realização de tratamentos (os chamados custos indiretos), entre outras variáveis(43)

Já a taxa de desconto é um recurso importante utilizado em avaliações econômicas, visto que por vezes os custos ocorrem instantaneamente, enquanto o desfecho ocorre tardiamente. Portanto, as análises precisam ser ajustadas considerando o tempo de ocorrência dessas variáveis(46). O limiar de disposição a pagar é um parâmetro que estabelece o valor máximo que se decide pagar por determinado tratamento ou tecnologia em saúde, visando à minimização de riscos à saúde, ganho em qualidade de vida e outros desfechos associados a cada um dos tipos de avaliações econômicas(47). Na Inglaterra, por exemplo, a decisão sobre se uma intervenção é rentável é tomada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). O NICE geralmente está disposto a pagar (*willingness to pay*)

cerca de £20.000 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho por um novo tratamento(48). Este é um dado de grande importância para se determinar se uma intervenção ou programa em saúde específico deve ser implementado. Contudo, nem todos os países têm esses valores estabelecidos, como é o caso do Brasil(43).

Acerca das avaliações econômicas sobre o verniz fluoretado, já foram conduzidos estudos de custo-efetividade com crianças pré-escolares em países como Estados Unidos(49) e Irlanda do Norte(50). O estudo norte americano utilizou o desenho de estudo de modelagem econômica analisando uma população de baixa renda e alto risco de cárie em uma simulação dentro do programa de saúde social do país denominado *Medicaid*. Já o estudo irlandês, através de ensaio clínico controlado randomizado, avaliou o custo-efetividade do verniz fluoretado em crianças livres de cárie. Ambos os estudos apontaram como conclusão um benefício clínico e econômico questionável em relação à aplicação de verniz fluoretado nas populações em questão.

Na literatura, há relatos de revisões sistemáticas sobre avaliações econômicas na área de dentística(45) e de selantes de fósulas e fissuras(51), por exemplo. Contudo, estudos sobre avaliação econômica de aplicação de verniz fluoretado em pré-escolares ainda não foram revisados sistematicamente, e frente a sua recomendação mundial de uso, este tipo de estudo se faz necessário. A avaliação sistemática dos dados, junto à uma análise criteriosa, auxiliarão os profissionais de saúde no manejo de recursos de controle da cárie dentária(52).

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática sobre avaliações econômicas completas de aplicações profissionais de verniz fluoretado para redução de incidência de cárie em pré-escolares.

1.2 Objetivos específicos

Conhecer o resultado dos estudos de avaliação econômica de aplicações profissionais preventivas de verniz fluoretado para redução de incidência de cárie em pré-escolares em comparação ao placebo, cuidado padrão e/ou nenhuma intervenção.

2 METODOLOGIA

2.1 Desenho de estudo

Revisão sistemática.

2.2 Registro da revisão

O protocolo desta revisão sistemática está registrado na base PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*), sob o número CRD42016048599 e disponível em <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>.

2.3 Critérios de elegibilidade dos estudos

2.3.1 Participantes

Foram incluídos estudos com pré-escolares (até 71 meses de idade), independentemente do nível inicial de cárie dentária.

Estudos com participantes que tenham sido selecionados em função de condições especiais de saúde, tais como portadores de síndromes, deficiência física ou cognitiva, com múltiplas comorbidades ou fazendo uso de outras medicações concomitantes foram excluídos.

2.3.2 Intervenções

Foram incluídos estudos em que o verniz fluoretado tenha sido usado para o controle da cárie e que contemplasse dados sobre o custo da intervenção. Além disso, foram consideradas as seguintes comparações:

- a) aplicação profissional de verniz fluoretado versus placebo;
- b) aplicação profissional de verniz fluoretado versus cuidado padrão;
- c) aplicação profissional de verniz fluoretado versus nenhuma intervenção.

As intervenções acima descritas foram consideradas independentemente do número de aplicações do verniz, da concentração de fluoreto no verniz, do agente usado na formulação e da marca comercial.

Estudos cujas intervenções tenham sido associadas a outras medidas de aplicação profissional de fluoreto tópico (gel, espuma, diamino fluoreto de prata) ou aplicação de agentes não fluoretados (clorexidina, xilitol) foram excluídos para evitar o efeito de cointervenções.

Estudos realizados em áreas com água fluoretada e/ou que utilizaram dentifrícios fluoretados foram incluídos por se tratarem de condições consideradas habituais para o uso coletivo e individual de fluoretos, respectivamente.

2.3.3 Desfechos

Nas análises de custo-efetividade, o desfecho em saúde é medido em benefício clínico (considerando-se os níveis da superfície, do dente e do indivíduo). A mesma consideração foi empregada nos estudos de custo-minimização, que assume equivalência de desfechos para diferentes intervenções a fim de determinar o menor custo. Nas análises de custo-utilidade o desfecho avaliado equivale ao número de anos de vida ajustados para qualidade em relação aos gastos. Por fim, nas avaliações de custo-benefício, os benefícios em saúde avaliados são medidos em valor monetário como desfecho. Foram consideradas em todas as avaliações econômicas completas a relação incremental de custo-desfecho (exceto nas de

avaliações de custo-minimização, uma vez que se assume equivalência de desfecho entre as intervenções).

2.3.4 Estudos

Foram incluídos estudos de avaliação econômica completa (os quatro tipos foram considerados) realizados através de modelagem econômica ou intervenção clínica direta. Estudos de avaliação econômica parcial e ensaios clínicos com tempo de acompanhamento menor do que um ano foram excluídos. Estudos in vitro e laboratoriais, cartas, editoriais, diretrizes, relatos de casos, artigos de metodologia e revisões de literatura também foram excluídos.

3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

3.1 Bases de dados

Foram feitas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas (desde o ano disponível na Internet até a 2018): The Cochrane Library [Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e Economic evaluations]; MEDLINE via PubMed; WEB OF SCIENCE; EMBASE; SCOPUS; LILACS; BBO; BVS Economia em saúde.

3.2 Identificação dos estudos

A estratégia de busca foi desenvolvida para a base de dados MEDLINE via Pubmed e adaptada para as demais bases de dados selecionadas, considerando as normas para sintaxe e uso do vocabulário controlado e não fazendo restrição de idioma (APÊNDICE A).

3.3 Busca manual

Dois membros da equipe conduziram uma busca manual complementar em periódicos que tem grande probabilidade de publicar estudos relacionados ao tema em questão: *Caries Research*, *Community Dentistry & Oral Epidemiology*, *European Archives of Paediatric Dentistry*, *International Journal of Paediatric Dentistry*, *Journal of the American Dental Association*, *Journal of Dental Research*, *Journal of Dentistry for Children*, *Journal of Public Health Dentistry*, *Pediatric Dentistry*, *Pediatrics* e *The Journal of Pediatrics*. Também foi realizada uma busca manual on-line de resumos apresentados nos congressos da *International Association for Dental Research* (2001-2019) e da *European Organization for Caries Research* (1998-2019).

As bases *OpenGrey* e *EconoLit*, bem como os seguintes registros de ensaios clínicos foram consultados: Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC); *Current Controlled Trials*; *ClinicalTrials.gov*; *EU Clinical Register*; *Australia New Zealand Clinical Trials Registry* (ANZCTR).

Por fim, teses e dissertações (na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações – BDTD) e as referências bibliográficas dos artigos potencialmente elegíveis para a revisão também foram averiguadas.

3.4 Coleta e análise de dados

3.4.1 Manuseio das referências

Os registros obtidos através da busca eletrônica em casa base de dados foram importados para o software EndNote Web (Clarivate Analytics, Filadélfia, Pensilvânia, EUA), para exclusão das referências duplicadas e identificação dos artigos relevantes.

3.4.2 Seleção de estudos

Após a remoção das duplicatas, as demais referências foram exportadas para uma planilha Microsoft Excel® (Microsoft, Redmond, Washington, EUA) desenvolvida para este trabalho (APÊNDICE B). Dois revisores, de forma independente, examinaram o título e o resumo de cada uma das referências e, com base nos critérios de elegibilidade pré-definidos, selecionaram os estudos para serem lidos na íntegra. Quando os estudos aparentemente preenchiam os critérios de inclusão, mas não havia informação suficiente para confirmar a elegibilidade, os mesmo foram obtidos para leitura completa. Em casos de dúvida quanto à pertinência de um artigo, um terceiro membro da equipe foi consultado. Os artigos que preencheram os critérios de elegibilidade foram obtidos para leitura na íntegra e

aqueles de idioma diferente do português foram traduzidos.

3.4.3 Extração de dados

Dois revisores realizaram a extração de dados de forma independente, através de formulários de extração de dados (APÊNDICE C). Em caso de divergências, um terceiro revisor foi consultado. Autores de artigos cujos dados relevantes estivessem incompletos foram consultados.

3.4.4 Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

O risco de viés de avaliações econômicas e completas sem modelagem foi avaliado utilizando a ferramenta “Drummond *check-list* 2005”(39) (APÊNDICE G). Para os estudos de avaliação econômica completa com modelagem foi utilizada a ferramenta “Philips 2004”(53) (ANEXO A). O resultado dessas avaliações é apresentado em forma de gráfico de barra, de acordo com o cumprimento ou não cumprimento dos critérios avaliados.

4 RESULTADOS

4.1 Buscas eletrônica e manual

As buscas foram realizadas em julho de 2018 e resultaram em 4.146 referências. Após a remoção das duplicatas, restaram 2.285 artigos, cujos títulos e resumos foram avaliados por duas leitoras quanto ao preenchimento dos critérios de elegibilidade. Um artigo adicional foi identificado a partir da busca manual. Ao todo, 168 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Destes, 160 foram excluídos por não preencherem os critérios de elegibilidade (APÊNDICE D). Ao final da leitura e avaliação foram selecionados oito estudos para a síntese qualitativa (APÊNDICE E).

4.2 Características dos estudos incluídos

Os oito estudos incluídos (Apêndice F- Tabela 1) foram do tipo “custo-efetividade”, sendo cinco modelagens e três ensaios clínicos com avaliação econômica(54-56). Os estudos foram desenvolvidos em cinco países diferentes: Estados Unidos(49, 57-59), Chile(60), Suécia(54), Irlanda do Norte(55) e Turcomenistão(56) . Os artigos foram publicados em inglês e russo entre os anos de 1977 e 2019.

A faixa etária das populações dos estudos incluídos variou de 6 meses a 6 anos(56, 59) de idade. Ainda, o risco de cárie das populações foi de gravidade variada, englobando crianças de baixo(54, 55, 58-60), médio(58) e alto(49, 57-60) risco nos diferentes estudos.

Em relação às intervenções e os seus respectivos comparadores, tem-se que a aplicação de verniz foi de frequência heterogênea entre os estudos, variando de uma(57) a quatro aplicações ao ano(49, 58). Diferentes estratégias de controle da cárie foram avaliadas em comparação com o verniz: água fluoretada, selantes, dentifrício fluoretado, instrução/educação em saúde bucal, redução da transmissão

de bactérias para as crianças, restrição de consumo de açúcar, outras fontes de fluoreto e combinações das estratégias supracitadas.

A aplicação de verniz fluoretado foi feita (ou considerada como feita) por dentistas(54-57, 60), médico pediatra(49), técnico em saúde bucal(59) , profissionais da saúde(58) e assistentes de dentistas(54). O ambiente de realização dos procedimentos foram: hospital(57) , atenção primária(49, 58, 60), escola(60) e clínica odontológica(54, 55, 57). Dois estudos não relataram esta informação(56, 59).

Metade dos estudos apresentou seus resultados de custo-efetividade na forma de razão ICER(49, 54, 55, 57) e os demais apresentaram em formas particulares, associando custos a parâmetros variados. O horizonte temporal variou de 2 a 10 anos nos estudos de modelagem e de 2 a 3 anos nos ensaios clínicos.

Em relação especificamente às informações econômicas, a maioria dos estudos adotou uma perspectiva de pagador público(59) (49, 54, 55, 57-60). Apenas um artigo considerou também a sociedade na perspectiva(54), enquanto um artigo não especificou esta informação(56) . Metade dos autores incluíram apenas os custos diretos(49, 56-58), três incluíram na avaliação tanto custos diretos quanto indiretos(54, 55, 60) e um autor não especificou quais custos foram considerados(59) . Apenas quatro estudos citavam a moeda e seu respectivo ano de preço em que os custos eram avaliados, bem como que haviam utilizado taxas de desconto em suas análises(49, 54, 57, 60). No que se refere ao chamado “*willingness to pay*”, apenas dois estudos apresentaram valor determinado(54, 55).

Três estudos encontram um resultado custo-efetivo para o verniz fluoretado em pré-escolares(56, 57, 59) , porém em um destes as outras intervenções tiveram resultados ainda mais custo-efetivos que o verniz(57) . Os demais autores relataram um grande aumento nos custos provocados pela aplicação de verniz e/ou baixo custo-efetividade(49, 54, 55, 58, 60). Nenhum estudo relatou financiamento pela indústria.

4.2.1 Características dos estudos de modelagem

Nos cinco estudos que utilizaram a metodologia de modelagem (Apêndice F- Tabela 2), três tipos de modelos diferentes foram aplicados: Modelo de Markov(49, 60), Modelagem dinâmica do sistema(58) e uma ferramenta inédita baseada em planilha(57) . Em um dos estudos o tipo de modelo não foi especificado(59) . A duração, bem como os estados do ciclo utilizados no modelo, foram citados em, respectivamente, dois(49, 60) e três estudos(49, 57, 60).

Os dados empregados nos modelos e as informações sobre a efetividade do verniz fluoretado tiveram origem da literatura em geral (como ensaios clínicos, revisões sistemáticas, dentre outros), opinião de especialistas e dados sobre sistemas públicos de saúde.

Em quatro estudos foram empregadas análises de sensibilidade, considerando parâmetros variados. Dentre estes, a efetividade do verniz fluoretado foi a variável com maior frequência(49, 57, 58) dentre os estudos que executaram tais análises.

4.2.2 Características dos ensaios clínicos com avaliação econômica

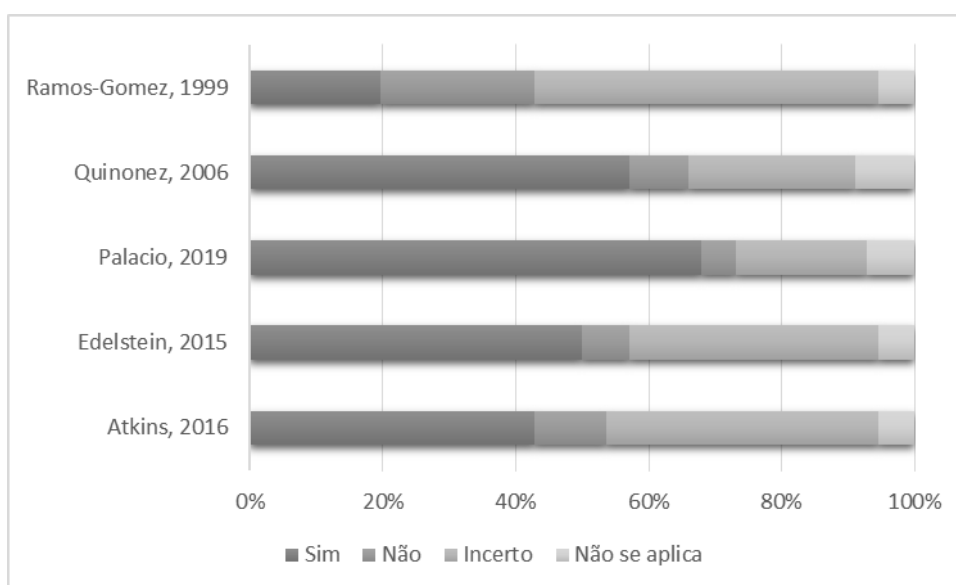
Nos três artigos que empregaram a metodologia de ensaio clínico (Apêndice F- Tabela 3), apenas um não relatou randomização no desenho de estudo(56). Todos os tamanhos amostrais iniciais foram superiores a 1.000 pacientes, sendo um deles superior a 3.000(54). Um estudo não relatou perda de seguimento durante o ensaio(56), enquanto a perda dos outros dois foi de 12%(55) e 25%(54), sendo balanceada entre os grupos de comparação.

A análise de sensibilidade foi empregada em dois dos três estudos, considerando diferentes parâmetros. Contudo não houve parâmetros comuns às duas análises.

4.3 Risco de viés dos estudos incluídos

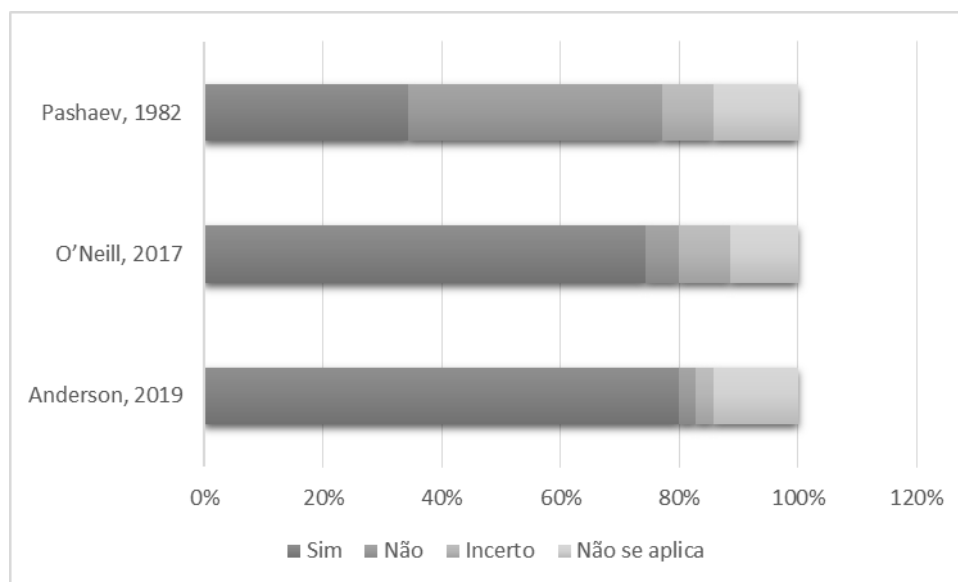
A avaliação do risco de viés dos estudos de modelagem e ensaios clínicos com avaliação econômica estão apresentadas, respectivamente, nos Gráficos 1 e 2, sob a forma de percentual de critérios atendidos das ferramentas utilizadas. Nenhum estudo atendeu a todos os critérios e foi classificado como tendo baixo risco de viés de forma global.

Gráfico 1 - Avaliação do risco de viés dos estudos de Modelagem através da ferramenta “Philips 2004”.



Fonte: A autora, 2020.

Gráfico 2 - Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos com avaliação econômica através da ferramenta “Drummond 2005”.



Fonte: A autora, 2020.

Nos estudos com metodologia de modelagem observa-se que Quinonez et al.(49), Palacio et al.(60) e Edelstein et al.(58) foram os estudos que cumpriram o maior número de critérios avaliados. Nos demais estudos, uma grande quantidade das questões foi avaliada como incerta. É importante destacar que Ramos-Gomez et al.(59) teve cerca de 20% apenas dos critérios avaliados caracterizados como atendido pelos autores.

Nos ensaios clínicos com avaliações econômicas, dois estudos(54, 55) se destacaram atendendo a uma grande quantidade dos critérios avaliados. O outro estudo avaliado(56) destacou-se por não atender a grande maioria dos critérios.

5 DISCUSSÃO

Esta revisão avaliou de forma qualitativa o custo-efetividade da aplicação profissional de verniz fluoretado em pré-escolares. Inicialmente, foi realizada uma busca bastante sensível visando incluir diferentes tipos de avaliação econômica, contudo apenas estudos de custo-efetividade foram encontrados. Como pode ser observado na conclusão dos autores, houve divergência a respeito do custo-efetividade do verniz fluoretado e para entender quais condições foram consideradas para que tais resultados fossem obtidos, é importante conhecer cada um dos parâmetros utilizados nos diferentes estudos.

Apenas estudos de custo-efetividade foram identificados durante o processo de busca. Apesar de este tipo de avaliação econômica completa fornecer informações valiosas e ser a mais escolhida na área odontológica, a mesma apresenta limitações. O custo-efetividade baseia-se em desfechos clínicos específicos, que apesar de estarem relacionados ao fator “qualidade de vida dos pacientes”, este não é explorado na análise(45).

Na área odontológica em geral, há revisões sistemáticas que identificaram estudos dos quatro tipos de avaliações econômicas completas: custo-efetividade(35, 45, 51, 61-65), custo-utilidade(35, 45, 62, 63, 65-67), custo-benefício(35, 45, 62, 65, 67) e custo-minimização(35, 63). Ainda se nota que o maior número de estudos concentra-se no custo-efetividade e custo-utilidade. Os estudos que consideraram a qualidade de vida do paciente ao analisar diferentes intervenções odontológicas foram realizados nas seguintes áreas: câncer bucal(66), prótese(66), controle de cárie(35, 45, 62, 65-67), doença periodontal(45, 66), profilaxia antibiótica(66), anomalia dentofacial(45, 66), prestação de serviços odontológicos(66), trauma(45) e endodontia(45).

Os estudos incluídos nesta revisão englobam tanto metodologia de modelagem quanto ensaios clínicos com análises econômicas (*piggyback evaluation*) e cada uma dessas metodologias tem suas vantagens e limitações. A grande vantagem dos estudos *piggyback* é a praticidade de coleta de dados econômicos em concomitância com o ensaio clínico(43). Contudo, ressalta-se que esse tipo de desenho de estudo é conduzido em condições controladas e com

populações específicas(68), e desta maneira a extrapolação dos seus resultados econômicos pode ser limitada em relação às condições reais da população(43).

Sob outra perspectiva, a metodologia de modelagem, quando bem conduzida, inclui dados que possibilitam a extrapolação dos resultados, de forma a potencializar a validade externa. Além disso, os estudos primários não abrangem todo o cenário relevante para uma análise econômica, como: população representativa, dados de efetividade sob condições reais e análises em períodos de tempo longos. Neste sentido, os modelos buscam representar a multiplicidade do mundo real da forma mais abrangente possível(69), e para isso os dados incorporados na sua construção devem ser selecionados com rigor em relação à qualidade metodológica e à representatividade dos resultados.

Na odontologia ainda não parece haver um consenso sobre qual tipo de metodologia utilizar; a escolha dependerá provavelmente dos objetivos do estudo e dos recursos disponíveis.

Diante de um questionamento sobre o custo-efetividade de uma dada intervenção a resposta sempre vai depender de quem a recebe e em que circunstâncias isso ocorre(70). A fim de entender a que tipo de população os resultados encontrados se referem, é fundamental o conhecimento das idades e do nível de cárie no *baseline*. A maioria dos estudos englobou faixas etárias, ao contrário de idades pontuais, e crianças consideradas como tendo alto risco de cárie (49, 57-60). A idade pode estar relacionada tanto a hábitos, sejam eles alimentares ou de higiene, o que por sua vez pode interferir no risco de cárie de cada grupo. Crianças com hábitos alimentares de consumo excessivo e frequente de açúcar tenderão a ter um maior risco de cárie(16, 71).

Um estudo de modelagem realizado na Alemanha em 2018(44) considerou pacientes entre 6 e 18 anos com diferentes riscos de cárie para aplicação de verniz fluoretado em ambiente clínico e concluiu que é improvável que a aplicação de verniz seja custo-efetiva para populações de baixo risco. Os autores ressaltam a necessidade de visar grupos de alto risco ou fornecer verniz fluoretado a custos mais baixos, possivelmente em ambientes não-clínicos. Esses achados enfatizam que a relação de custo-efetividade pode variar de acordo com o grupo populacional considerado nos estudos(70).

Diferentes métodos de controle de cárie, considerados como “cuidado padrão”, foram usados como comparadores em relação ao uso do verniz. Os

métodos de intervenção podem diferir entre países ou contexto(72) e por isso é importante avaliar quais métodos foram considerados nos estudos. Em relação a este parâmetro específico, os estudos de modelagem apresentam uma vantagem em relação aos ensaios clínicos, uma vez que os modelos geralmente englobam um maior número de comparadores(73), fato este observado na presente revisão. Em relação ao verniz é importante observar que não houve um consenso quanto ao número de aplicações por ano. A quantidade de aplicações assim como a implementação de uma triagem prévia ao procedimento, interferem diretamente nos recursos consumidos nas aplicações, consequentemente nos custos e possivelmente nos resultados obtidos.

A aplicação de selantes de fóssulas e fissuras é considerado um método efetivo para o controle da cárie (74, 75) e, portanto, é imprescindível que seja considerado nos estudos. A fluoretação da água é implementada em grande parte dos países(76), apesar de as evidências sobre sua efetividade serem consideradas limitadas, em razão principalmente da dificuldade de se realizar ensaios clínicos randomizados para testar esta intervenção(77, 78). O uso de dentifrício fluoretado em concentração padrão tem sua efetividade comprovada na literatura e é recomendado para todas as idades, inclusive pré-escolares(74). Tanto a água fluoretada quanto o dentifrício fluoretado são estratégias populacionais de controle da cárie que apresentam largo consumo em escala mundial, e são métodos já estabelecidos como custo-efetivos(79). Neste sentido, acredita-se que não haveria necessidade de esses dois métodos serem utilizados como comparadores com o verniz fluoretado.

A educação em saúde bucal, que engloba tanto a instrução de higiene oral quanto a importância da restrição do consumo de açúcar(16, 80), foi um método citado. Contudo, é importante destacar que a efetividade da educação em saúde não é comprovada na literatura ainda(81, 82) e, neste sentido, questiona-se se este método deveria de fato ser um candidato a comparador ao verniz fluoretado no que se refere ao custo-efetividade. As fontes suplementares de fluoretos, como as pastilhas de flúor, não são de uso tão marcante quanto as demais intervenções e sua efetividade na dentição decídua é uma incógnita(83). A estratégia de redução da transmissibilidade de bactérias como método de controle de cárie é ineficaz dado o caráter disbiótico da doença em questão(84). Deste modo, tanto as fontes

suplementares de flúor quanto a estratégia de redução de transmissibilidade bacteriana parecem não ser comparadores relevantes.

As informações sobre quem são os profissionais envolvidos na aplicação do material, bem como o ambiente em que a intervenção é feita são fundamentais em análises econômicas. Estes dados estão diretamente relacionados aos custos associados à execução do procedimento e à generalização e transferibilidade dos resultados encontrados, assim como outros parâmetros envolvidos em desenhos de estudo dessa temática(72). Um atendimento feito em clínica odontológica envolve equipamentos diferentes daqueles utilizados em atendimentos feitos em escolas, onde o cenário é adaptado e mais simples. É possível que em configurações de programas de saúde comunitários consiga-se alcançar custos mais baixos, principalmente através da aplicação em grandes grupos de pacientes(44).

Estudos que apontaram a “atenção primária” como local do procedimento não esclareceram se equipamentos odontológicos, tais como a cadeira odontológica, estariam incluídos no atendimento, o que dificulta o entendimento sobre as configurações nas quais o estudo foi planejado. O profissional envolvido no procedimento representa uma das maiores parcelas nos custos envolvidos de uma intervenção(85). Em países como Alemanha e outros, já é relatada a possibilidade de redução de custos de aplicação em locais clínicos por outros profissionais que não os dentistas, como auxiliares de saúde bucal, por exemplo(44). No Brasil essa flexibilização não é possível, por enquanto, já que as aplicações são feitas somente por dentistas.

Diferentes profissionais foram apontados nos artigos identificados: dentistas (54-57, 60), médico pediatra(49), técnico em saúde bucal(59) , profissionais da saúde(58) e assistentes de dentistas(54). O custo de cada um deles é variável e consequentemente implicará em diferença nos resultados. A substituição do dentista por outros profissionais, como higienistas e técnicos pode estar relacionada a uma economia de custos do procedimento dependendo de contextos como ritmo de trabalho e salários(86). Apenas um dos artigos considerou este como um dos fatores em sua análise de sensibilidade(55). O'Neill *et al*(55). considerou em suas análises de sensibilidade a substituição do dentista por enfermeiras ou auxiliares de saúde bucal na aplicação do verniz e, apesar de ter encontrado uma redução de custos, a relação de custo-efetividade não foi afetada substancialmente.

No que se refere às medidas de custo-efetividade utilizadas pelos autores, nota-se não haver uma uniformidade entre os relatos, fator este que junto a outras variáveis limitaram uma comparação direta entre os resultados apresentados. A forma mais tradicional de apresentação de resultados de estudos de custo-efetividade é a “razão incremental de custo-efetividade (ICER)” na qual o custo incremental é dividido pelos efeitos incrementais da intervenção(37). A ICER foi relatada apenas em metade dos artigos selecionados, os demais utilizaram formas alternativas de apresentação dos resultados atreladas a seus respectivos objetivos. A grande variabilidade na apresentação dos desfechos em estudos de custo-efetividade na área odontológica já foi descrita em outras revisões(79).

Outro parâmetro fundamental em avaliações econômicas é o horizonte temporal escolhido para o estudo. O horizonte temporal tem como referência o curso natural da doença sobre a qual o estudo está sendo feito, de modo que sua duração seja suficiente para contemplar desfechos e custos relevantes. No caso de doenças agudas, dada sua curta duração, um horizonte temporal pequeno é aceitável. Já no caso de doenças crônicas, como é o caso da cárie dentária(84) – tema central da presente pesquisa, é necessário um horizonte temporal mais longo, podendo-se considerar inclusive a expectativa de vida do paciente como referência(43). Claramente, em relação ao horizonte de escolha, os estudos baseados em modelagem apresentam vantagens sobre os ensaios clínicos, cujo custo e dificuldades inerentes a sua execução são fatores que limitam a duração dos estudos(43). Nos artigos selecionados os maiores horizontes temporais foram identificados nos estudos de modelagem.

A perspectiva adotada nos estudos e os custos incluídos estão estreitamente relacionados. Todos os estudos consideraram a perspectiva de pagador público (incluindo gastos diretos e/ou indiretos – especificados em cada um dos relatos) e um autor considerou também a perspectiva da sociedade(54). As perspectivas de pagador público normalmente incluem gastos dos sistemas de saúde, que por sua vez consideram custos diretos de assistência médica, da própria intervenção e do tratamento de acompanhamento. Já a perspectiva da sociedade estimará custos mais amplos, tais custos familiares e perdas de produtividade resultantes de problemas de saúde, por exemplo(72). Estas informações devem estar detalhadas de forma clara em cada um dos relatos para que se compreenda as configurações adotadas nas análises. Este parâmetro também impossibilitou a comparação direta

dos resultados, dada a heterogeneidade dos estudos identificados quanto aos custos considerados.

Visto que os estudos selecionados foram realizados em cinco países diferentes [Estados Unidos (49, 57-59), Chile(60), Suécia(54), Irlanda do Norte(55) e Turcomenistão(56)], cinco moedas diferentes foram utilizadas: dólar, pesos chilenos, euro, libra esterlina e rublos. Especificar a moeda e o ano em que os preços estão sendo considerados é fundamental devido à variabilidade destes parâmetros ao longo dos anos(72). Ainda, a fim de comparar estudos de diferentes países e moedas, informações como essas são essenciais para conversão dos valores em uma moeda única através de paridade de poder de compra(72) e uso de deflatores do produto interno bruto (PIB) (ou deflatores implícitos de preços para o PIB) para conversão das estimativas de custos para um ano de preço fixo. Conjuntos de dados contendo taxas de conversão de PPP e valores de deflator do PIB estão disponíveis no Fundo Monetário Internacional no Banco de Dados World Economic Outlook (atualizado semestralmente: www.imf.org/external/data.htm)(87). Para a realização de uma comparação direta entre os resultados, o relato de tais informações foi mais um fator limitante (junto aos outros parâmetros supracitados), uma vez que estas não estavam presentes em todos os artigos.

Ainda em relação às variáveis monetárias, tem-se a taxa de desconto, que idealmente deve ser aplicada em avaliações econômicas. Esta taxa permite uma comparação direta entre custo, que pode ocorrer em um momento imediato, e o desfecho, que geralmente ocorre tardiamente, como é o caso da cárie. É válido ressaltar que as taxas de desconto são universais e tendem a variar de acordo com a configuração, localização e perspectivas para as quais os estudos foram programados(88). Também é comum e recomendado que esta variável seja incluída em análises de sensibilidade(72). Dos oito estudos selecionados na presente revisão apenas quatro relataram taxa de desconto(49, 54, 57, 60) nos artigos e um estudo não aplicou e justificou esta escolha baseada na curta duração do estudo, segundo os autores(55).

Em muitos países a falta de informação sobre custos e efetividades de programas de saúde ainda prevalecem, em decorrência da pouca exploração de avaliações econômicas, o que por sua vez dificulta o estabelecimento de um limiar de disposição a pagar sobre uma intervenção(89). Dos estudos selecionados, apenas dois apresentaram essa informação. Contudo, é importante destacar ainda

que a escolha de um limiar de disposição a pagar é ainda assim uma decisão complexa e controversa de ser adotada. Este indicador apresenta limitações importantes que devem ser destacadas, tais como: é dependente do estrato econômico e social em que a pesquisa é realizada, assimetrias entre preferências de pacientes e profissionais da saúde devem ser consideradas, dentre outros(90). Estas condições dificultam as escolhas a serem feitas pelos tomadores de decisão em políticas de saúde.

Em estudos de modelagem os pesquisadores identificam e combinam dados e informações para informar a estimativa dos parâmetros do modelo para um problema de decisão específico. Contudo, destaca-se que a ausência de diretrizes estabelecidas sobre quais dados podem ser utilizados e combinados resulta em diferentes abordagens utilizadas na metodologia(91). Apesar de alguns modelos, como o de Markov já serem bem estabelecidos e descritos na literatura(43), a falta de orientação sobre como estes devem ser conduzidos ainda é um entrave. Os modelos adotados para as projeções não foram homogêneos. O uso e/ou criação de novos modelos, como foi o caso de um dos estudos(57), deve ser bem justificados e detalhados para que a validade das informações não seja comprometida(43), o que não ocorreu de forma satisfatória no relato em questão.

Em modelos de projeção, os pacientes transitam entre estados de saúde (estados do ciclo), passando por desfechos clínicos e econômicos(43). O tempo é um aspecto importante da avaliação econômica da saúde, pois a duração dos eventos clínicos, intervenções e suas consequências afetam os custos e os efeitos estimados(92). Neste sentido, duas informações fundamentais para compreender as configurações do modelo em estudo são a duração e os estados do ciclo. O relato dessas informações nos estudos selecionados foi considerado deficiente.

Ainda em relação aos modelos, as fontes de dados usadas para projeção de recursos e custos são fundamentais. As fontes para a estimativa das quantidades de recursos e a data em que foram coletadas devem ser descritas. Tais fontes podem ser variadas, como: estudo clínico, banco de dados existente, fontes de rotina (prontuário de clínicas privadas e de instituições de ensino) ou uma literatura mais ampla, considerando protocolos de atendimentos e projetos de programas de saúde, por exemplo(72). Neste quesito o relato dos estudos selecionados foi considerado completo e aceitável.

Ainda dentro deste tópico, um destaque especial deve ser dado à fonte de informação selecionada para embasar a efetividade da intervenção em questão: a aplicação de verniz fluoretado. Em se tratando de estudos de custo-efetividade, esta informação terá um impacto importante nos resultados, bem como na conclusão descrita pelos autores. De modo geral, dentre os cinco estudos com metodologia de modelagem, fontes variadas foram utilizadas para a efetividade do verniz, desde revisões sistemáticas até ensaios laboratoriais. As revisões sistemáticas são um padrão de referência para síntese de informações, dado o seu rigor metodológico. Portanto, são fontes de evidência úteis para avaliações econômicas utilizando modelagem(93). Já os ensaios clínicos randomizados são considerados ferramentas rigorosas para examinar relações de causa-efeito de uma intervenção. É válido lembrar que esse desenho se aplica a uma população específica sob condições controladas(94). A opinião de especialistas e os dados de obtidos de atendimentos em clínicas são considerados fontes de informação mais limitadas e sujeitos a vieses importantes(68, 95). Por fim tem-se os estudos laboratoriais, que fazem parte da base da pirâmide de evidência; apesar de fornecerem informações preciosas precursoras de estudos mais completos, apresentam limitações importantes a serem consideradas ao se extrapolar seus resultados para uma intervenção no nível de indivíduo(96).

Dos cinco estudos de modelagem, três classificaram a aplicação do verniz como custo-efetiva(56, 57, 59) , porém em um deles havia outras intervenções com melhor relação de custo-efetividade(57) . É importante destacar que no artigo de Ramos-Gomes *et al* (59) os dados que embasaram a efetividade do verniz eram provenientes de ensaios laboratoriais e estudos microbiológicos que, como já discutido, não são consideradas fontes de informações ideais para construção do modelo. É provável que estes dados de efetividade tenham impactado aos resultados de modo a favorecer a aplicação do verniz, o que não foi observado nos demais estudos.

Como pôde ser constatado, a construção de modelos de análises econômicas depende de diversas variáveis, e neste sentido, não se pode deixar de considerar que as incertezas nas análises de custo-efetividade podem ser substanciais(97). A fim de reduzir as incertezas sobre o que está sendo avaliado, é essencial a realização de análises de sensibilidades. Esta, busca investigar como as mudanças em cada um dos parâmetros em um determinado modelo podem afetar

sistematicamente os resultados relatados. Ainda, permite uma aplicabilidade mais ampla dos resultados obtidos pelos formuladores de políticas ao tomar decisões, com diferentes conjuntos de características da população bem como da intervenção e as condições nas quais esta é realizada(53, 97, 98). Nesta etapa os autores devem identificar parâmetros que são passíveis de questionamento, adotar uma faixa aceitável de variação dos valores relacionados à incerteza e apresentar os diferentes resultados encontrados(43).

Dos estudos de modelagem selecionados, apenas um(59) não realizou análises de sensibilidade, o que por sua vez tende a comprometer a confiabilidade sobre a conclusão de que a aplicação do verniz fluoretado foi custo-efetiva. Os demais estudos apresentaram este tipo de análise, contudo não houve uma padronização sobre quais parâmetros foram selecionados para serem inseridos na análise. A necessidade de uniformizar as principais variáveis a serem consideradas em análises de sensibilidade é marcante.

Em relação às informações inerentes apenas aos ensaios clínicos, a ferramenta de avaliação do risco de viés desse tipo de estudo sugere que se avalie o tamanho amostral, a perda de seguimento, bem como se essas perdas foram balanceadas entre os grupos de comparação(87). Estes itens fornecem informações que auxiliam a verificar se os estudos foram bem conduzidos. Dos ensaios clínicos selecionados, apenas um caracterizou a aplicação de verniz como custo-efetiva(56). Contudo, este estudo não forneceu informações suficientes para que se pudesse verificar se o mesmo foi bem conduzido e se os vieses aos quais os resultados estão sujeitos foram minimizados. Há dúvida inclusive sobre a realização de randomização no estudo e análises de sensibilidade não foram mencionadas. Neste caso, deve-se questionar se a conclusão dos autores é válida e confiável. As informações fornecidas pelos demais ensaios (54, 55) indicam que estes foram bem conduzidos.

Em relação ao risco de viés dos estudos de modelagem, avaliado pela ferramenta Philips 2004(53), constatou-se que apenas três estudos atenderam a pouco mais que 50% dos critérios avaliados(49, 58, 60). O estudo de Atkins *et al.*(57) utilizou um modelo de projeção próprio, criado pelos autores, porém informações importantes sobre o mesmo não foram descritas no artigo. Destaca-se o estudo de Ramos-Gomes *et al.*(59) que atendeu apenas a 20% dos critérios, um desempenho considerado muito baixo. A ferramenta utilizada é bastante extensa e exige que os relatos apresentem sobretudo detalhes sobre a construção dos

modelos, o que ainda precisa ser melhorado. Para os ensaios clínicos utilizou-se a ferramenta Drummond 2005(39), cuja extensão é relativamente menor e concentra-se em informações acerca dos ensaios clínicos combinados a dados econômicos. Dois estudos se destacaram positivamente na avaliação(54, 55). O estudo de Pashaev *et al.*(56) não forneceu a maior parte das informações requisitadas pela ferramenta. É importante destacar que trata-se de um ensaio clínico publicado em 1982. De maneira geral, a qualidade de estudos de modelagens e de ensaios clínicos sobre a temática em questão precisa ser melhorada.

Além de todos os outros parâmetros já discutidos, esta é uma análise importante e que também deve ser considerada ao se avaliar a confiabilidade dos resultados apresentados pelos autores. Dentre os estudos que apontaram o verniz fluoretado como uma intervenção custo-efetiva, dois deles(56, 59) apresentaram desempenho muito limitado quanto ao risco de viés.

Apesar de a avaliação da qualidade do relato de avaliações econômicas não ser o foco da presente revisão, é importante que informações acerca desta questão sejam destacadas. A fim de nortear autores, editores e revisores no relato de estudos deste tipo, foi desenvolvida a ferramenta “*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards – CHEERS*”(72), uma lista de verificação de 24 itens. Autores discutem que ainda há necessidade de melhora na qualidade do relato de artigos de avaliações econômicas(35, 45, 66). Tem se observado falhas no relato de análises de sensibilidade, taxas de descontos e outros parâmetros(45), o que também foi constatado em nossa revisão.

A necessidade e a utilidade das avaliações econômicas na área da saúde são indiscutíveis. No entanto, ainda há de se melhorar os estudos em análises de sensibilidade, bem como qualidade dos relatos(89). Razões como esta devem nos levar a refletir e analisar cuidadosamente as conclusões apresentadas pelos autores. Dos oito artigos identificados, os dois(56, 59) estudos que endossam a aplicação do verniz fluoretado em pré-escolares como uma intervenção custo-efetiva têm limitações importantes, já discutidas, que não podem ser negligenciadas.

Dada tamanha heterogeneidade entre os estudos, a generalização dos resultados torna-se uma tarefa difícil. Há uma grande divergência entre as configurações adotadas nos desenhos de estudo e os custos considerados nas análises, além das diferenças demográficas e epidemiológicas(99, 100). Apesar de haver alternativas para contornar tais entraves, é necessário que o relato, bem como

a qualidade dos estudos, seja melhorada de maneira a fornecer informações suficientes para que se façam ajustes necessários e este recurso possa ser colocado em prática. Fica evidente então que a interpretação da conclusão descrita pelos autores nos estudos selecionados deve ser acompanhada das observações críticas sobre as configurações nas quais os estudos foram feitos, para que se defina até que ponto avaliações econômicas identificadas podem ser aplicáveis (ou transferíveis) a outras configurações de interesse(101). Comparando-se Estados Unidos e Brasil, tem-se uma diferença marcante entre as proporções de custos hospitalares e ambulatoriais, por exemplo, e nesse sentido não é recomendado que se utilize dados americanos extrapolados para o contexto brasileiro(43).

Apesar da crescente demanda por avaliações econômicas em odontologia, seu uso ainda é limitado. Nos últimos anos houve um aumento de estudos sobre tais avaliações, mas as falhas na qualidade das mesmas ainda são acentuadas(35). É fundamental que estudos dessa temática sejam mais explorados (poucos países foram contemplados nas análises dos estudos aqui selecionados, por exemplo) e tenham melhor qualidade na odontologia. Frente aos diferentes programas de saúde, estratégias de prevenção e tratamentos disponíveis, o que vem ocorrendo no Brasil, por exemplo, é que novas tecnologias são incorporadas ao SUS sem que avaliações econômicas sejam feitas, culminando em acúmulos de estratégias de mesmo objetivo que podem ter efetividade e custos variados(43).

Outra questão importante a ser destacada é que ainda persiste uma lacuna entre a pesquisa e a política. É de extrema importância a disseminação adequada dos resultados das pesquisas para que se facilite o uso na prática da evidência disponível por tomadores de decisão em políticas de saúde(102).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria das pesquisas selecionadas apresentou um resultado desfavorável ao custo-efetividade da aplicação profissional de verniz fluoretado em pré-escolares. Os autores que apresentaram dados favoráveis à intervenção apresentavam limitações importantes. Dados como esses põem em dúvida o amplo uso do verniz fluoretado no controle da cárie dentária como política de saúde pública e devem ser considerados ao se estabelecer prioridades na alocação de recursos para intervenções mais custo-efetivas. Deve-se ter cautela na tentativa de generalização das conclusões apresentadas, resguardando as configurações nas quais cada estudo foi realizado.

REFERÊNCIAS

1. Organization WH. The World Oral Health Report 2003 - Continuous improvement of oral health in the 21st century – the approach of the WHO Global Oral Health Programme. Geneva: World Health Organization; [Internet]. 2003. [citado em 8 de Agosto de 2018] p. 45. Disponível em: http://archives.who.int/oral_health/media/en/orh_report03_en.pdf
2. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, et al. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. J Dent Res. [Internet]. 2017[citado em em 8 de Agosto de 2018];96(4):380-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5912207/>
3. Collaborators GDallaP. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. [Internet]. 2018 [citado em 1 de Dezembro de 2018];392(10159):1789-858. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6227754/>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia de recomendações para o uso de fluoretos no Brasil. Brasília - DF : Ministério da Saúde [Internet em 8 de Agosto de 2018]. 2009 [citado em]. p. 58. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/guia_fluoretos.pdf
5. Narvai PC, Frazão P, Roncalli AG, Antunes JL. [Dental caries in Brazil: decline, polarization, inequality and social exclusion]. Rev Panam Salud Publica. [Internet]. 2006 [citado em 5 de Julho de 2019];19(6):385-93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16968593/>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais. Brasília – DF; [Internet]. 2012 [citado em 10 de Agosto de 2018]. p. 116. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_nacional_saude_bucal.pdf
7. Roncalli AG. National oral health survey in 2010 shows a major decrease in dental caries in Brazil. Cad Saude Publica. [Internet]. 2011[citado em 12 de Agosto de 2018] ;27(1):4-5. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/csp/v27n1/01.pdf>
8. Abanto J, Panico C, Bönecker M, Frazão P. Impact of demographic and clinical variables on the oral health-related quality of life among five-year-old children: a population-based study using self-reports. Int J Paediatr Dent. [Internet] 2018 [citado em 12 de Agosto de 2018];28(1):43-51. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ipd.12300>

9. Sheiham A. Oral health, general health and quality of life. *Bull World Health Organ.* [Internet] 2005 [citado em 12 de Agosto de 2018];83(9):644. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2626333/pdf/16211151.pdf>
10. Fernandes IB, Pereira TS, Souza DS, Ramos-Jorge J, Marques LS, Ramos-Jorge ML. Severity of Dental Caries and Quality of Life for Toddlers and Their Families. *Pediatr Dent.* [Internet] 2017 [citado em 19 de Agosto de 2018];39(2):118-23. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/openurl?genre=article&issn=&volume=39&issue=2&spage=118&aualast=Fernandes>
11. Abanto J, Carvalho TS, Mendes FM, Wanderley MT, Bönecker M, Raggio DP. Impact of oral diseases and disorders on oral health-related quality of life of preschool children. *Community Dent Oral Epidemiol.* [Internet] 2011 [citado em 19 de Agosto de 2018];39(2):105-14. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1600-0528.2010.00580.x>
12. Martins-Júnior PA, Vieira-Andrade RG, Corrêa-Faria P, Oliveira-Ferreira F, Marques LS, Ramos-Jorge ML. Impact of early childhood caries on the oral health-related quality of life of preschool children and their parents. *Caries Res.* [Internet]. 2013 [citado em 19 de Agosto de 2018];47(3):211-8. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/345534>
13. Casamassimo PS, Thikkurissy S, Edelstein BL, Maiorini E. Beyond the dmft: the human and economic cost of early childhood caries. *J Am Dent Assoc.* [Internet]. 2009 [citado em 26 de Agosto de 2018];140(6):650-7. Disponível em: [https://jada.ada.org/article/S0002-8177\(14\)62842-7/pdf](https://jada.ada.org/article/S0002-8177(14)62842-7/pdf)
14. Listl S, Galloway J, Mossey PA, Marcenes W. Global Economic Impact of Dental Diseases. *J Dent Res.* [Internet] 2015 [citado em 26 de Agosto de 2018];94(10):1355-61. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0022034515602879?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
15. Meier T, Deumelandt P, Christen O, Stangl GI, Riedel K, Langer M. Global Burden of Sugar-Related Dental Diseases in 168 Countries and Corresponding Health Care Costs. *J Dent Res.* [Internet]. 2017 [citado em 26 de Agosto de 2018];96(8):845-54. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0022034517708315?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
16. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet.* [Internet]. 2019 [citado em 21 de Julho de 2018];394(10194):249-60. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31146-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31146-8/fulltext)

17. Prevention CfDCA. The Power of Prevention: Chronic disease . . . the public health Challenge of the 21st Century. [Internet]. 2009 [citado em 27 de Agosto de 2018]. p. 18. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5509>
18. Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. [Internet] 2003 [citado em 2 de Setembro de 2018] (4):CD002782. Disponível em: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002781.pub2/pdf/CDSR/CD002781/CD002781_abstract.pdf
19. Vaikuntam J . Fluoride varnishes: should we be using them? : Journal of Pediatric Dentistry; [Internet]. 2000 [citado em 2 de Setembro de 2018]. p. 513-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11132514/>
20. Carvalho DM, Salazar M, Oliveira BH, Coutinho ES. Fluoride varnishes and decrease in caries incidence in preschool children: a systematic review. Rev Bras Epidemiol. [Internet]. 2010 [citado em 2 de Setembro de 2018];13(1):139-49. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbepid/v13n1/13.pdf>
21. Mishra P, Fareed N, Battur H, Khanagar S, Bhat MA, Palaniswamy J. Role of fluoride varnish in preventing early childhood caries: A systematic review. Dent Res J (Isfahan). [Internet]. 2017 [citado em 5 de Setembro de 2018];14(3):169-76. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5504868/>
22. Marinho VC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. [Internet]. 2013(7) [citado em 5 de Setembro de 2018]:CD002279. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002279.pub2/epdf/full>
23. Azarpazhooh A, Main PA. Fluoride varnish in the prevention of dental caries in children and adolescents: a systematic review. J Can Dent Assoc. [Internet]. 2008 [citado em 10 de Setembro de 2018];74(1):73-9. Disponível em: <http://www.cda-adc.ca/jcda/vol-74/issue-1/73.pdf>
24. Chou R, Cantor A, Zakher B, Mitchell JP, Pappas M. Preventing dental caries in children <5 years: systematic review updating USPSTF recommendation. Pediatrics. [Internet]. 2013 [citado em 10 de Setembro de 2018];132(2):332-50. Disponível em: <https://pediatrics.aappublications.org/content/132/2/332>
25. Gao SS, Zhang S, Mei ML, Lo EC, Chu CH. Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment - a systematic review. BMC Oral Health. [Internet]. 2016 [citado em 10 de Setembro de 2018];16:12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4736084/>

26. Lenzi TL, Montagner AF, Soares FZ, de Oliveira Rocha R. Are topical fluorides effective for treating incipient carious lesions?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* [Internet]. 2016 [citado em 16 de Setembro de 2018];147(2):84-91.e1. Disponível em: [https://jada.ada.org/article/S0002-8177\(15\)00701-1/pdf](https://jada.ada.org/article/S0002-8177(15)00701-1/pdf)
27. Petersson LG, Twetman S, Dahlgren H, Norlund A, Holm AK, Nordenram G, et al. Professional fluoride varnish treatment for caries control: a systematic review of clinical trials. *Acta Odontol Scand.* [Internet]. 2004 [citado em 16 de Setembro de 2018];62(3):170-6. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00016350410006392>
28. Rozier RG. Effectiveness of methods used by dental professionals for the primary prevention of dental caries. *J Dent Educ.* [Internet]. 2001 [citado em 16 de Setembro de 2018];65(10):1063-72. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.0022-0337.2001.65.10.tb03450.x?sid=nlm%3Apubmed>
29. Strohmer L, Brambilla E. The use of fluoride varnishes in the prevention of dental caries: a short review. *Oral Dis.* [Internet]. 2001 [citado em 21 de Setembro de 2018];7(2):71-80. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1601-0825.2001.70202.x?sid=nlm%3Apubmed>
30. Twetman S, Dhar V. Evidence of Effectiveness of Current Therapies to Prevent and Treat Early Childhood Caries. *Pediatr Dent.* [Internet]. 2015 [citado em 21 de Setembro de 2018];37(3):246-53. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/openurl?genre=article&issn=&volume=37&issue=3&spage=246&aulast=Twetman>
31. Weyant RJ, Tracy SL, Anselmo TT, Beltrán-Aguilar ED, Donley KJ, Frese WA, et al. Topical fluoride for caries prevention: executive summary of the updated clinical recommendations and supporting systematic review. *J Am Dent Assoc.* [Internet]. 2013 [citado em 6 de Outubro de 2018];144(11):1279-91. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4581720/pdf/nihms-719256.pdf>
32. de Sousa FSO, Dos Santos APP, Nadanovsky P, Hujoel P, Cunha-Cruz J, de Oliveira BH. Fluoride Varnish and Dental Caries in Preschoolers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Caries Res.* [Internet]. 2019 [citado em 12 de Novembro de 2019];53(5):502-13. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/499639>
33. Morgan M, Mariño R, Wright C, Bailey D, Hopcraft M. Economic evaluation of preventive dental programs: what can they tell us? *Community Dent Oral Epidemiol.* [Internet]. 2012 [citado em 6 de Outubro de 2018];40 Suppl 2:117-21. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1600-0528.2012.00730.x>

34. Righolt AJ, Jevdjevic M, Marcenés W, Listl S. Global-, Regional-, and Country-Level Economic Impacts of Dental Diseases in 2015. *J Dent Res*. [Internet]. 2018 [citado em 17 de Outubro de 2018];97(5):501-7. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034517750572>
35. Mariño RJ, Khan AR, Morgan M. Systematic review of publications on economic evaluations of caries prevention programs. *Caries Res*. [Internet]. 2013 [citado em 2 de Setembro de 2019];47(4):265-72. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4813796/pdf/nihms-766559.pdf>
36. Benzian H, Hobdell M, Holmgren C, Yee R, Monse B, Barnard JT, et al. Political priority of global oral health: an analysis of reasons for international neglect. *Int Dent J*. [Internet]. 2011 [citado em 2 de Setembro de 2019];61(3):124-30. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1875-595X.2011.00028.x>
37. Listl S, Weyant R. For careful consideration: the reporting of health economic evaluations in dentistry. *J Public Health Dent*. [Internet]. 2019 [citado em 2 de Setembro de 2019];79(4):273-4. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jphd.12344>
38. Birch S, Listl S. The Economics of Oral Health and Health Care In: Listl S, editor. Max Planck Institute for Social Law and Social Policy Discussion [Internet]. 2015 [citado em]. Disponível em: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2611060
39. Drummond MF. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. In: SCULPHER MJ, editor. 4ª ed: OUP Oxford; [Livro] 2005 [citado em 28 de Outubro de 2018]. p. 464.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Saúde e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília - DF; [Internet]. 2009 [citado em 28 de Outubro de 2018]. p. 145. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf
41. Brasil. Lei nº12.401, de 28 de abril de 2011. [Internet] [citado em 17 de Setembro de 2019]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm
42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Saúde. e Tecnologia. Entendendo a Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS : como se envolver. Brasília : Ministério da Saúde. [Internet]. 2016 [citado em 23 de Setembro de 2019]. p. 34. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/pdf/evento/COMO_SE_ENVOLVER_NO_PROCESSO_DE_INCORPORA%C3%87%C3%83O_DAS_TS_ALINE.pdf

43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Saúde, Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª ed: Brasília – DF; [Internet] 2014 [citado em 23 de Setembro de 2019]. p. 132. Disponível em: <https://www.rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas?download=4:diretrizes-metodologicas-diretriz-de-avaliacao-economica-2-edicao>
44. Schwendicke F, Splieth CH, Thomson WM, Reda S, Stolpe M, Foster Page L. Cost-effectiveness of caries-preventive fluoride varnish applications in clinic settings among patients of low, moderate and high risk. *Community Dent Oral Epidemiol.* [Internet]. 2018 [citado em 29 de Outubro de 2018];46(1):8-16. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cdoe.12320>
45. Tonmukayakul U, Calache H, Clark R, Wasiak J, Faggion CM. Systematic Review and Quality Appraisal of Economic Evaluation Publications in Dentistry. *J Dent Res.* [Internet]. 2015 [citado em 2 de Novembro de 2018];94(10):1348-54. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0022034515589958?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
46. Attema AE, Brouwer WBF, Claxton K. Discounting in Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics.* [Internet]. 2018 [citado em 28 de Setembro de 2019];36(7):745-58. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5999124/>
47. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Linertová R, et al. On the Estimation of the Cost-Effectiveness Threshold: Why, What, How? *Value Health.* [Internet]. 2016 [citado em 28 de Setembro de 2019];19(5):558-66. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098-3015\(16\)00069-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098-3015(16)00069-3)
48. York. Willingness-to-Pay [online]. (2016). York; York Health Economics Consortium; [Internet]. 2016 [citado em 28 de Setembro de 2019]. Disponível em: <https://yhec.co.uk/glossary>.
49. Quiñonez RB, Stearns SC, Talekar BS, Rozier RG, Downs SM. Simulating cost-effectiveness of fluoride varnish during well-child visits for Medicaid-enrolled children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* [Internet]. 2006 [citado em 2 de Novembro de 2018];160(2):164-70. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/204457>
50. Tickle M, O'Neill C, Donaldson M, Birch S, Noble S, Killough S, et al. A randomised controlled trial to measure the effects and costs of a dental caries prevention regime for young children attending primary care dental services: the Northern Ireland Caries Prevention In Practice (NIC-PIP) trial. *Health Technol Assess.* [Internet 2 de Novembro de 2018]. 2016 [citado em];20(71):1-96. Disponível em: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta20710/#/abstract>

51. Akinlotan M, Chen B, Fontanilla TM, Chen A, Fan VY. Economic evaluation of dental sealants: A systematic literature review. *Community Dent Oral Epidemiol*. [Internet]. 2018 [citado em 2 de Novembro de 2018];46(1):38-46. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cdoe.12326>
52. Qu Z, Zhang S, Krauth C, Liu X. A systematic review of decision analytic modeling techniques for the economic evaluation of dental caries interventions. *PLoS One*. [Internet]. 2019 [citado em 30 de Setembro de 2019];14(5):e0216921. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6519822/>
53. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess*. [Internet]. 2004 [citado em 8 de Novembro de 2018];8(36):iii-iv, ix-xi, 1-158. Disponível em: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta8360#/abstract>
54. Anderson M, Davidson T, Dahllöf G, Grindefjord M. Economic evaluation of an expanded caries-preventive program targeting toddlers in high-risk areas in Sweden. *Acta Odontol Scand*. [Internet]. 2019 [citado em 4 de Outubro de 2019];77(4):303-9. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00016357.2018.1548709>
55. O'Neill C, Worthington HV, Donaldson M, Birch S, Noble S, Killough S, et al. Cost-Effectiveness of Caries Prevention in Practice: A Randomized Controlled Trial. *J Dent Res*. [Internet]. 2017 [citado em 4 de Outubro de 2019];96(8):875-80. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0022034517708968?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
56. Pashaev KP. [Economic effectiveness of dental caries prevention with fluorine preparations]. *Stomatologiya (Mosk)*. [Internet]. 1982 [citado em 4 de Outubro de 2019];61(1):82-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6461106/>
57. Atkins CY, Thomas TK, Lenaker D, Day GM, Hennessy TW, Meltzer MI. Cost-effectiveness of preventing dental caries and full mouth dental reconstructions among Alaska Native children in the Yukon-Kuskokwim delta region of Alaska. *J Public Health Dent*. [Internet]. 2016 [citado em 4 de Outubro de 2019];76(3):228-40. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5010502/pdf/nihms759201.pdf>
58. Edelstein BL, Hirsch G, Frosh M, Kumar J. Reducing early childhood caries in a Medicaid population: a systems model analysis. *J Am Dent Assoc*. [Internet]. 2015 [citado em 4 de Outubro de 2019];146(4):224-32. Disponível em: [https://jada.ada.org/article/S0002-8177\(15\)00221-4/fulltext](https://jada.ada.org/article/S0002-8177(15)00221-4/fulltext)
59. Ramos-Gomez FJ, Shepard DS. Cost-effectiveness model for prevention of early childhood caries. *J Calif Dent Assoc*. [Internet]. 1999 [citado em 4 de Outubro de 2019];27(7):539-44. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10530112/>

60. Palacio R, Shen J, Vale L, Vernazza CR. Assessing the cost-effectiveness of a fluoride varnish programme in Chile: The use of a decision analytic model in dentistry. *Community Dent Oral Epidemiol*. [Internet]. 2019 [citado em 4 de Outubro de 2019];47(3):217-24. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cdoe.12447>
61. Davenport C, Elley K, Salas C, Taylor-Weetman CL, Fry-Smith A, Bryan S, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine dental checks: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. [Internet]. 2003 [citado em 17 de Outubro de 2019];7(7):iii-v, 1-127. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56807/>
62. Källestål C, Norlund A, Söder B, Nordenram G, Dahlgren H, Petersson LG, et al. Economic evaluation of dental caries prevention: a systematic review. *Acta Odontol Scand*. [Internet]. 2003 [citado em 17 de Outubro de 2019];61(6):341-6. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00016350310007815>
63. Tonmukayakul U, Sia KL, Gold L, Hegde S, de Silva AM, Moodie M. Economic Models of Preventive Dentistry for Australian Children and Adolescents: A Systematic Review. *Oral Health Prev Dent*. [Internet]. 2015 [citado em 17 de Outubro de 2019];13(6):481-94. Disponível em: <https://ohpd.quintessenz.de/index.php?doc=abstract&abstractID=35005/>
64. Griffin SO, Naavaal S, Scherrer C, Patel M, Chattopadhyay S, Force CPST. Evaluation of School-Based Dental Sealant Programs: An Updated Community Guide Systematic Economic Review. *Am J Prev Med*. [Internet]. 2017 [citado em 18 de Outubro de 2019];52(3):407-15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5870866/>
65. Leo M, Cerroni L, Pasquantonio G, Condò SG, Condò R. Economic evaluation of Dental Sealants: A systematic review. *Clin Ter*. [Internet]. 2016 [citado em 18 de Outubro de 2019];167(1):e13-20. Disponível em: http://www.seu-roma.it/riviste/clinica_terapeutica/apps/autos.php?id=1538
66. Hettiarachchi RM, Kularatna S, Downes MJ, Byrnes J, Kroon J, Laloo R, et al. The cost-effectiveness of oral health interventions: A systematic review of cost-utility analyses. *Community Dent Oral Epidemiol*. [Internet]. 2018 [citado em 21 de Outubro de 2019];46(2):118-24. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cdoe.12336>
67. Ran T, Chattopadhyay SK, Force CPST. Economic Evaluation of Community Water Fluoridation: A Community Guide Systematic Review. *Am J Prev Med*. [Internet]. 2016 [citado em 21 de Outubro de 2019];50(6):790-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6171335/>
68. Medronho RA, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia*. Atheneu, São Paulo, [Livro]. 2002 [citado em 24 de Outubro de 2019], 493 pp.2002.

69. Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T, et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Econ.* [Internet]. 1997 [citado em 24 de Outubro de 2019];6(3):217-27. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/%28SICI%291099-1050%28199705%296%3A3%3C217%3A%3AAID-HEC267%3E3.0.CO%3B2-W>
70. Coyle D, Buxton MJ, O'Brien BJ. Stratified cost-effectiveness analysis: a framework for establishing efficient limited use criteria. *Health Econ.* [Internet]. 2003 [citado em 24 de Outubro de 2019];12(5):421-7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hec.788>
71. Fejerskov O NB, Kidd E. Dental caries: the disease and its clinical management. . Copenhagen: Blackwell Monksgaard; [Livro] 2003. [citado em 24 de Outubro de 2019].
72. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)-- explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health.* [Internet]. 2013 [citado em 28 de Outubro de 2019];16(2):231-50. Disponível em: <https://www.valueinhealthjournal.com/action/showPdf?pii=S1098-3015%2813%2900022-3>
73. Sculpher MJ, Claxton K, Drummond M, McCabe C. Whither trial-based economic evaluation for health care decision making? *Health Economic.* [Internet]. 2006 [citado em 28 de Outubro de 2019];15(7):677-87. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hec.1093>
74. Santos AP, Oliveira BH, Nadanovsky P. Effects of low and standard fluoride toothpastes on caries and fluorosis: systematic review and meta-analysis. *Caries Res.* [Internet]. 2013 [citado em 28 de Outubro de 2019];47(5):382-90. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/348492>
75. Ahovuo-Saloranta A, Forss H, Hiiri A, Nordblad A, Makela M. Pit and fissure sealants versus fluoride varnishes for preventing dental decay in the permanent teeth of children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2016(1) [citado em 28 de Outubro de 2019]:CD003067. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003067.pub4/epdf/full>
76. Whelton HP, Spencer AJ, Do LG, Rugg-Gunn AJ. Fluoride Revolution and Dental Caries: Evolution of Policies for Global Use. *J Dent Res.* [Internet]. 2019 [citado em 1 de Novembro de 2019];98(8):837-46. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0022034519843495?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

77. Iheozor-Ejiofor Z, Worthington HV, Walsh T, O'Malley L, Clarkson JE, Macey R, et al. Water fluoridation for the prevention of dental caries. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2015(6) [citado em 1 de Novembro de 2019]:CD010856. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010856.pub2/epdf/full>
78. Rugg-Gunn AJ, Spencer AJ, Whelton HP, Jones C, Beal JF, Castle P, et al. Critique of the review of 'Water fluoridation for the prevention of dental caries' published by the Cochrane Collaboration in 2015. *Br Dent J*. [Internet]. 2016 [citado em 1 de Novembro de 2019];220(7):335-40. Disponível em: <http://eprints.whiterose.ac.uk/98365/>
79. Ladewig NM, Camargo LB, Tedesco TK, Floriano I, Gimenez T, Imparato JCP, et al. Management of dental caries among children: a look at the cost-effectiveness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. [Internet]. 2018 [citado em 1 de Novembro de 2019];18(2):127-34. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737167.2018.1414602>
80. Stein C, Santos NML, Hilgert JB, Hugo FN. Effectiveness of oral health education on oral hygiene and dental caries in schoolchildren: Systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol*. [Internet]. 2018 [citado em 5 de Novembro de 2019];46(1):30-7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cdoe.12325>
81. Cooper AM, O'Malley LA, Elison SN, Armstrong R, Burnside G, Adair P, et al. Primary school-based behavioural interventions for preventing caries. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2013(5) [citado em 5 de Novembro de 2019]:CD009378. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009378.pub2/epdf/full>
82. Soldani FA, Lamont T, Jones K, Young L, Walsh T, Lala R, et al. One-to-one oral hygiene advice provided in a dental setting for oral health. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2018 [citado em 11 de Novembro de 2019];10:CD007447. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007447.pub2/epdf/full>
83. Tubert-Jeannin S, Auclair C, Amsallem E, Tramini P, Gerbaud L, Ruffieux C, et al. Fluoride supplements (tablets, drops, lozenges or chewing gums) for preventing dental caries in children. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2011(12) [citado em 11 de Novembro de 2019]:CD007592. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007592.pub2/full>
84. Simón-Soro A, Mira A. Solving the etiology of dental caries. *Trends Microbiol*. [Internet]. 2015 [citado em 16 de Novembro de 2019];23(2):76-82. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/25435135>

85. Tagliaferro EP, Marinho DS, Pereira CC, Pardi V, Ambrosano GM, Meneghim MeC, et al. [Cost-effectiveness analysis of preventive methods for occlusal surface according to caries risk: results of a controlled clinical trial]. *Cad Saude Publica*. [Internet]. 2013 [citado em 10 de Novembro de 2018];29 Suppl 1:S121-30. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/csp/v29s1/a11.pdf>
86. Harris RV, Sun N. Dental practitioner concepts of efficiency related to the use of dental therapists. *Community Dent Oral Epidemiol*. [Internet]. 2012 [citado em 16 de Novembro de 2019];40(3):247-56. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0528.2012.00670.x>
87. Higgins JPT GSe. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, [Internet]. 2011 [citado em 16 de Novembro de 2019]. Disponível em: www.cochrane-handbook.org.
88. Claxton K, Paulden M, Gravelle H, Brouwer W, Culyer AJ. Discounting and decision making in the economic evaluation of health-care technologies. *Health Econ*. [Internet]. 2011 [citado em 16 de Novembro de 2019];20(1):2-15. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hec.1612>
89. Listl S, Grytten JI, Birch S. What is health economics? *Community Dent Health*. [Internet]. 2019 [citado em 21 de Novembro de 2019];36(4):262-74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31664797/>
90. Mould Quevedo JF, Contreras Hernández I, Garduño Espinosa J, Salinas Escudero G. [The willingness-to-pay concept in question]. *Rev Saude Publica*. [Internet]. 2009 [citado em 21 de Novembro de 2019];43(2):352-8. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rsp/v43n2/en_7156.pdf
91. Saramago P, Manca A, Sutton AJ. Deriving input parameters for cost-effectiveness modeling: taxonomy of data types and approaches to their statistical synthesis. *Value Health*. [Internet]. 2012 [citado em 21 de Novembro de 2019];15(5):639-49. Disponível em: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(12\)00059-9/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301512000599%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(12)00059-9/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301512000599%3Fshowall%3Dtrue)
92. O'Mahony JF, Newall AT, van Rosmalen J. Dealing with Time in Health Economic Evaluation: Methodological Issues and Recommendations for Practice. *Pharmacoeconomics*. [Internet]. 2015 [citado em 21 de Novembro de 2019];33(12):1255-68. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4661216/>
93. van Mastrigt GA, Hilgsmann M, Arts JJ, Broos PH, Kleijnen J, Evers SM, et al. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: a five-step approach (part 1/3). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. [Internet]. 2016 [citado em 3 de Dezembro de 2019];16(6):689-704. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737167.2016.1246960>

94. Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. *BJOG*. [Internet]. 2018 [citado em 3 de Dezembro de 2019];125(13):1716. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6235704/>
95. Dhar V. Evidence-based dentistry: An overview. *Contemp Clin Dent*. [Internet]. 2016 [citado em 3 de Dezembro de 2019];7(3):293-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5004537/>
96. Contopoulos-Ioannidis DG, Alexiou GA, Gouvias TC, Ioannidis JP. Medicine. Life cycle of translational research for medical interventions. *Science*. [Internet]. 2008 [citado em 3 de Dezembro de 2019];321(5894):1298-9. Disponível em: <http://www.sciencemag.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=18772421>
97. Parmigiani G, Samsa GP, Ancukiewicz M, Lipscomb J, Hasselblad V, Matchar DB. Assessing uncertainty in cost-effectiveness analyses: application to a complex decision model. *Med Decis Making*. [Internet]. 1997 [citado em 3 de Dezembro de 2019];17(4):390-401. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0272989X9701700404>
98. Hay JW. Economic modeling and sensitivity analysis. *Value Health*. [Internet]. 1998 [citado em 12 de Dezembro de 2019];1(3):187-93. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301510755777>
99. Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder S, Urdahl H, et al. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. *Health Technol Assess*. [Internet]. 2004 [citado em 12 de Dezembro de 2019];8(49):iii-iv, 1-192. Disponível em: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta8490#/abstract>
100. Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics*. [Internet]. 2004 [citado em 12 de Dezembro de 2019];22(13):857-76. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00019053-200422130-00004>
101. Shemilt I AP, Graybill E, Craig D, Henderson C, Drummond M, Wilson ECF, Robalino S, Vale L, on behalf of the Campbell and Cochrane Economics Methods Group. Chapter 20: Economic evidence. In: Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, [Internet]. 2019 [citado em 17 de Dezembro de 2019]. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. 2019.
102. Oliver K, Innvar S, Lorenc T, Woodman J, Thomas J. A systematic review of barriers to and facilitators of the use of evidence by policymakers. *BMC Health Serv Res*. [Internet]. 2014 [citado em 17 de Dezembro de 2019];14:2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3909454/>

APÊNDICE A – Estratégias de busca

I- Medline/Pubmed (28/06/2018)

1. (Toothdemineralization[MeSH Terms])
2. (dmft index[MeSH terms])
3. (((tooth[Title/Abstract] OR teeth[Title/Abstract] OR dent*[Title/Abstract]) AND (caries[Title/Abstract] OR carious[Title/Abstract] OR decay[Title/Abstract] OR deminerali*[Title/Abstract] OR cavity[Title/Abstract])))
4. (caries[Title/Abstract] OR "early childhood caries" [Title/Abstract] OR "white spot"[Title/Abstract] OR cavit*[Title/Abstract] OR dmft[Title/Abstract] OR dft[Title/Abstract] OR dmfs[Title/Abstract] OR dfs[Title/Abstract])
5. #1 OR #2 OR #3 OR #4
6. (cariostatic agents [MeSH Terms])
7. (fluorides [MeSH Terms])
8. (fluori* [MeSH Terms])
9. #6 OR #7 OR #8
10. (varnish* [Title/Abstract] OR lacquer*[Title/Abstract] OR paint*[Title/Abstract])
11. #9 AND #10
12. ("fluoride vashish"[Title/Abstract] OR bifluorid[Title/Abstract] OR cavityshield[Title/Abstract] OR duraflur[Title/Abstract] OR duraphat[Title/Abstract] OR fluorniz[Title/Abstract] OR "fluor protector"[Title/Abstract] OR "prevident varnish"[Title/Abstract] OR thera-flur[Title/Abstract] OR "clinpro white varnish"[Title/Abstract])
13. #11 OR #12
14. #5 AND #13

II- Web of Science (05/07/2018)

1. ("fluoridevarnish" [TÓPICO]) AND
2. ("dental caries" OR "tooth demineralization") [TÓPICO]
3. #1 AND #2[TÓPICO]

III- CENTRAL (05/07/2018)

1. ("fluoride varnish" AND "dental caries" OR "tooth demineralization") [Search All Text] [Trials] [Economic Evaluations]

IV- Lilacs (05/07/2018)

1. (fluoride\$ OR fluoruro\$ OR fluoreto\$ [PALAVRAS]) AND
2. (varnish\$ OR barniz\$ OR verniz\$ [PALAVRAS]) AND
3. (dental caries OR dental carie\$ OR carious [PALAVRAS])
4. #1 AND #2 AND #3

V- BBO (05/07/2018)

1. Fluoride AND varnish AND caries

VI- Embase (19/07/2018)

1. "tooth disease"/de
2. "dental caries"/de
3. #1 OR #2
4. "fluoride varnish"/de
5. "child"/de
6. #3 AND #4 AND #5

VII- Scopus (19/07/2018)

1. TITLE-ABS-KEY ("tooth disease" OR "dental caries") AND ("fluoride varnish") AND (child)

VIII- BV de economia em saúde (19/07/2018)

"Fluoride varnish"

APÊNDICE B - Planilha para leitura de referências e seleção de estudos.

Quadro 1 - Planilha para leitura de referências e seleção de estudos

ID ▾	YEAR ▾	TITLE ▾	AUTHOR ▾	REFERENCE ▾	ABSTRACT ▾	YES/NO ▾	REASON FOR EXCLUSION ▾
1	PY - 1966	ST - Group application of fluor	#N/D	T2 - Nippon Shika Ishikai zasshi	-		
2	PY - 1966	ST - Practical guide for the lo	#N/D	T2 - Nippon Shika Ishikai zasshi	-		
3	PY - 1968	ST - Deutscher Ausschuss für	#N/D	T2 - Zahnarztliche Mitteilungen	-		
4	PY - 1971	ST - Prevention of caries	#N/D	T2 - Lancet	-		
5	PY - 1975	ST - Alternatives to the Fluor	#N/D	T2 - British Medical Journal	-		
6	PY - 1976	ST - Fluorine: effect of topica	#N/D	T2 - Le Chirurgien-dentiste de France	-		
7	PY - 1978	ST - Application of fluoride c	#N/D	T2 - Nippon Shika Ishikai zasshi	-		
8	PY - 1984	ST - TOPICAL FLUORIDE PRO	#N/D	T2 - Australian Dental Journal	-		
9	PY - 1986	ST - Prevenção da cárie dental pela utilização de métodos combinados	Ferreira, Nila da Conceição Cardoso.	Tese em Português - Apresentada a Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Prática de Saúde Pública para obtenção do grau de Mestre	AB - Verificou-se, através da revisão da literatura, qual ou quais métodos combinados mais simples de serem utilizados na prevenção da cárie em escolares. Com base na análise dos métodos relatados, chegou-se à conclusão de que o de maior praticabilidade e menor custo, além de eficiente, é a combinação água fluoretada e bochechos com solução de flúor. [^] ipt		

Fonte: A autora, 2020.

	()Not applicable
8. The source(s) of effectiveness estimates used are stated?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
9. Details of the design and results of effectiveness study are given (if based on a single study)?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
10. Details of the methods of synthesis or meta-analysis of estimates are given (if based on a synthesis of a number of effectiveness studies)?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
11. The primary outcome measure(s) for the economic evaluation are clearly stated?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
12. Methods to value benefits are stated?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable

Quadro 2 - Ficha de extração de dados dos estudos incluídos (continuação)

13. Details of the subjects from whom valuations were obtained were given?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
14. Productivity changes (if included) are reported separately?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
15. The relevance of productivity changes to the study question is discussed?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
16. Quantities of resource use are reported separately from their unit costs?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
17. Methods for the estimation of quantities and unit costs are described?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
18. Currency and price data are recorded?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
19. Details of currency of price adjustments for inflation or currency conversion are given?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable

20. Details of any model used are given?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
21. The choice of model used and the key parameters on which it is based are justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
22. Time horizon of costs and benefits is stated?	()Yes ()No ()Unclear (x)Not applicable
23. The discount rate(s) is stated?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
24. The choice of discount rate(s) is justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
25. An explanation is given if costs and benefits are not discounted?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
26. Details of statistical tests and confidence intervals are given for stochastic data?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
27. The approach to sensitivity analysis is given?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
28. The choice of variables for sensitivity analysis is justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
29. The ranges over which the variables are varied are justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
30. Relevant alternatives are compared?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
31. Incremental analysis is reported?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable

Quadro 2 - Ficha de extração de dados dos estudos incluídos (continuação)

32. Major outcomes are presented in a disaggregated as well as aggregated form?	()Yes ()No ()Unclear
---	----------------------------

	()Not applicable
33. The answer to the study question is given?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
34. Conclusions follow from the data reported?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
35. Conclusions are accompanied by the appropriate caveats?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
Overall Appraisal:	()Include ()Exclude ()Seek Further Info
Risk of bias assessment (Philips 2004 – Critical appraisal of decision-analytic models)	
4. Is there a clear statement of the decision problem?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
5. Is the objective of evaluation and model specified and consistent with decision problem?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
6. Is the primary decision-maker specified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
7. Is the perspective of the model stated clearly?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
8. Are the model inputs consistent with the stated perspective?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
9. Has the scope of the model been stated and justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
10. Are the outcomes of the model consistent with the perspective scope and overall objective of the model?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
11. Is the structure of the model consistent with a coherent theory of the health condition under evaluation?	()Yes ()No ()Unclear

	()Not applicable
12.Are the sources of data used to develop the structure oh the model specified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
13.Are the causal relationships described by the model structure justified appropriately?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
14.Are the structural assumptions transparent and justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
15.Are the structural assumptions reasonable given the overall objective, perspective and scope of the model?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
16.Is there a clear definition of the options under evaluation?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable

Quadro 2 - Ficha de extração de dados dos estudos incluídos (continuação)

17.Have all feasible and practical options been evaluated?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
18.Is there justification for the exclusion of feasible options?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
19.Is the chosen model type appropriate given the decision problem and specified causal relationships within the model?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
20.Is the time horizon of the model sufficient to reflect important differences between options?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
21.Are the time horizon of the model, the duration of treatment and the duration of treatment effect described and justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
22.Do the disease states (state transition model) or the pathways (decision tree model) reflect the underlying biological proceed of the disease in question and the impact of interventions?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
23.Is the cycle length defined and justified in terms of the natural history of disease?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
24.Are the data identification methods transparent and appropriate	()Yes ()No

given the objectives of the model?	()Unclear ()Not applicable
25.Where choices have been made between data sources, are these justified appropriately?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
26.Has particular attention been paid to identifying data for the important parameters in the model?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
27.Has the quality of the data been assessed appropriately?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
28.Where expert opinion has been used, are the methods described and justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
29.Is the data modeling methodology based on justifiable statistical and epidemiological techniques?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
30.Is the choice of baseline data described and justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
31.Are transition probabilities calculated appropriately?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
32.Has a half-cycle correction been applied to both cost and outcome?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
33.If not, has this omission been justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
34.If relative treatment effects have been derived from trial data, have they been synthesized using appropriate techniques?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
35.Have the methods and assumptions used to extrapolate short-term results to final outcomes been documented and justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable

Quadro 2 - Ficha de extração de dados dos estudos incluídos (continuação)

36.Have alternative assumptions been explored through sensitivity analysis?	()Yes ()No ()Unclear
---	----------------------------

	()Not applicable
37. Have assumptions regarding the continuing effect of treatment once treatment is complete been documented and justified? Have alternatives assumptions been explored through sensitivity analysis?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
38. Are the cost incorporated into model justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
39. Has the source for all costs been described?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
40. Have discount rates been described and justified given target decision-maker?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
41. Are the utilities incorporated into the model appropriate?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
42. Is the source for the utility weights referenced?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
43. Are the methods of derivation for the utility weights justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
44. Have all data incorporated into model been described and referenced in sufficient detail?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
45. Has the use of mutually inconsistent data been justified (i.e. are assumptions and choices appropriate)?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
46. Is the process of data incorporation transparent?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
47. If data have been incorporated distributions, has choice of distribution for each parameters been described and justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
48. If data have been incorporated as distributions, is it clear that second order uncertainty is reflected?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
49. Have the four principal types of uncertainty been addressed?	()Yes ()No

	()Unclear ()Not applicable
50.If not, has the omission of particular forms of uncertainty been justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
51.Have methodological uncertainties been addressed by running alternative version of the model with different methodological assumptions?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
52.Is there evidence that structural uncertainties have been addressed via sensitivity analysis?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
53.Has heterogeneity been deal with by running the model separately for different subgroups?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable

Quadro 2 - Ficha de extração de dados dos estudos incluídos (continuação)

54.Are the methods of assessment of parameter uncertainty appropriate?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
55.If data are incorporated as point estimates, are the ranges used for sensitivity analysis stated clearly and justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
56.Is there evidence that the mathematical logic of the model has been tested toughly before used?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
57.Are any counterintuitive results from the model explained and justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
58.If the model has been calibrated against independent data, have any differences been explained and justified?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
59.Have the results of the model been compared with those of previous models and any differences in results explained?	()Yes ()No ()Unclear ()Not applicable
Data Extraction	
5. Study design	
6. Model type	

7. Country, City (as much detail as possible)	
8. Objective	
9. Inclusion and exclusion criteria of participants (only for clinical trials)	
10. Population age	
11. Sample size (only for clinical trials)	
12. Baseline caries	
13. Interventions and comparators	
14. Outcome	
15. Follow-up loss (only for clinical trials)	
16. Perspective	
17. Time horizon	
18. Setting	
19. Total applications of fluoride varnish	
20. Who applies the fluoride varnish?	

Quadro 2 - Ficha de extração de dados dos estudos incluídos (conclusão)

21. Cycle length (only for modeling study)	
---	--

22. Cycle States (only for modeling study)	
23. Source of Input Data (only for modeling study)	
24. Fluoride varnish effectiveness data (only for modeling study)	
25. Costs Included	
26. Currency	
27. Year Price	
28. Discount rate (for cost and effectiveness)	
29. Willingness to pay	
30. Sensitivity Analysis	
31. Results	
32. Conclusion	
33. Funding Source	
34. Observations	

Fonte: A autora, 2020.

APÊNDICE D – Quadro dos estudos excluídos com razões para exclusão.

Quadro 3 – Quadro dos estudos excluídos com razões para exclusão (continua)

Motivo de exclusão	Autor, ano
Desenho de estudo diferente	Valéry, 1976; Salazar, 2008; Carvalho, 2010; Pessan, 2017; Abe, 1982; Achembong, 2014; Agouropoulos, 2014; Anderson, 2017; Anderson, 2016; Autio-Gold, 2001; Axelsson, 1993; Berner, 1968; Biordi, 2015; Bodnár, 1984; Borutta, 2006; Braun, 2016; Braun, 2017; Broughton, 2013; Bryant, 2016; Buckingham, 2013; Buckingham, 2017; Cassarino, 1985; Chedid, 2012; Chu, 2002; Clark, 1985; Clark, 1985; D'Angelo, 1985; Dabiri, 2016; Dabiri, 2016; Divaris, 2013; Duangthip, 2016; Duangthip, 2018; Ekstrand, 2010; Ekstrand, 2012; Ellenikiotis, 2015; Evans, 2013; Frostell, 1991; Gauba, 2016; Ghazal, 2015; Grant, 2007; Grodzka, 1982; Günay, 1998; Günay, 1998; Hendrix, 2013; Holm, 1979; Holve, 2008; Honkala, 2015; Huber, 2017; Jiang, 2014; Johansson, 2014; Khadka, 2016; Kirkegaard, 1981; Köhler, 1973; Kunin, 1991; Laloo, 2015; Lawrence, 2008; Lo, 2001; Mari, 1988; McKendrick, 1971; Memarpour, 2016; Milgrom, 2011; Milgrom, 2009; Minah, 2008; Mohammadi, 2015; Munoz-Millan, 2018; Murray, 1977; Cadavid, 2007; Ramos-Gomez, 2010; Henshaw, 2010; Szybka, 2013; Lawrence, 2014; Oliveira, 2014; Pacey, 2012; Paek, 2018; Pahel, 2011; Pashaev, 1977; Petersson, 1985; Petersson, 1998; Peyron, 1992; Pienihakkinen, 2002; Pitchika, 2013; Ramos-Gomez, 2012; Ricks, 2015; Seppä, 2000; Salazar, 2008; Slade, 2011; Sundell, 2013; Suntsov, 1985; Suntsov, 1991; Tickle, 2017; Todorashko, 1983; Turner, 2010; Wacinska-Drabinska, 1987; Wagner, 2016; Wagner, 2017; Weinstein, 1994; Weinstein, 2001; Weinstein, 2009; Weintraub, 2006; Wendt, 2001; Yang, 2001
Desfecho diferente	Blackburn, 2017; Csikar, 2014; Hansen, 2017; Hawkins, 2004; Herndon, 2015; Iwamoto, 1978; Maiwald, 1980; Meropol, 2014; Stearns, 2012; Veschusio, 2016

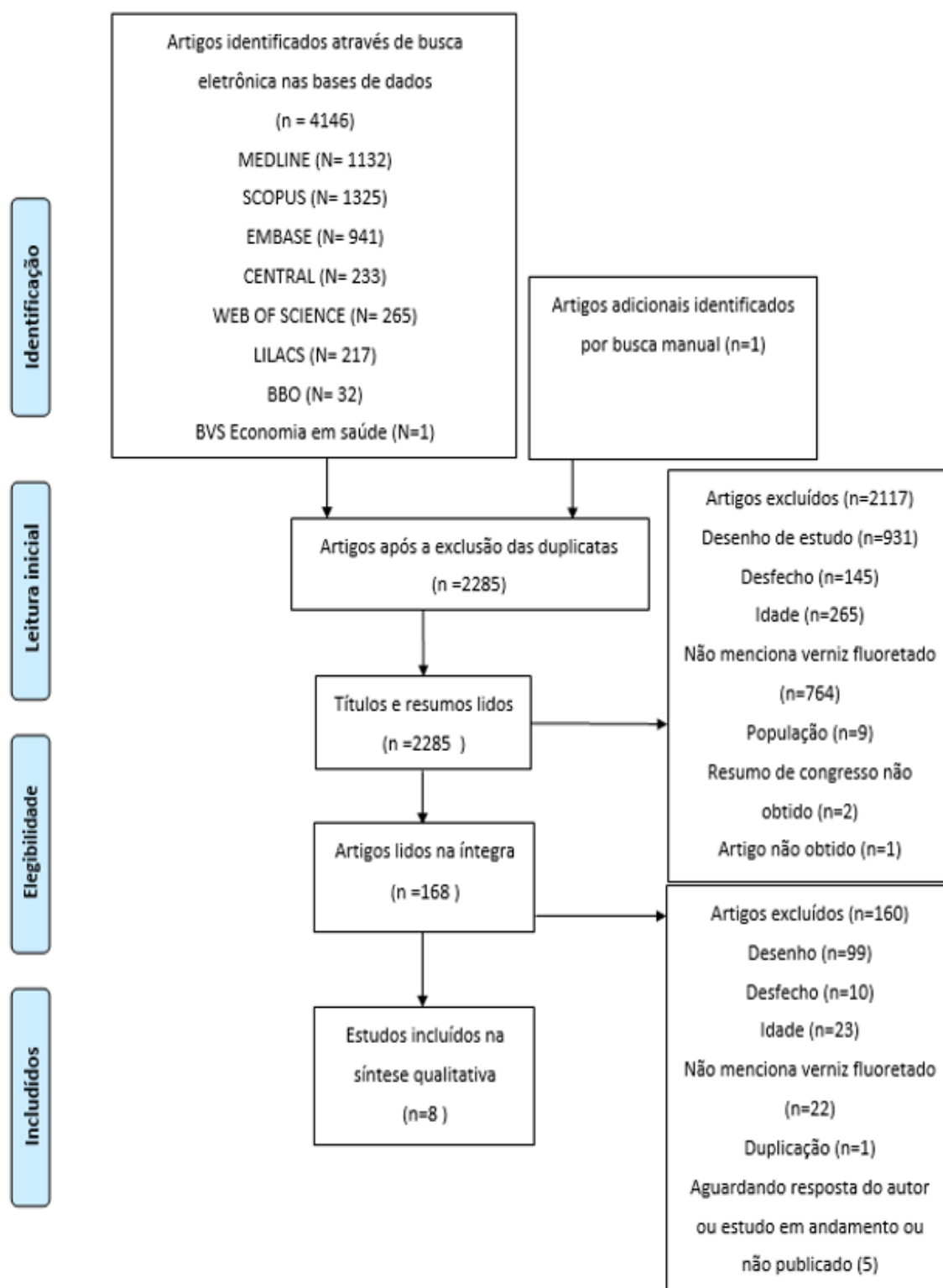
Duplicação	Tickle, 2016
------------	--------------

Quadro 3 – Quadro dos estudos excluídos com razões para exclusão (conclusão)

Idade diferente	Billy-Pryga, 1983; Birkeland, 1981; Borutta, 1981; Hetzer, 1973; Ivanova, 1990; Kosenko, 1984; Kosenko, 1984; Lagutina, 1978; Maiwald, 1974; Maiwald, 1974; Maiwald, 1973; Maiwald, 1978; McCombie, 1979; Greenwall, 2018; Kitsahawong, 2018; Ruszynska, 1978; Neidell, 2016; Ryden, 1979; Seppa, 1984; Skold, 2008; Tewari, 1983; Vermaire, 2015; Wójtowicz, 1986
Não menciona verniz fluoretado	Averill, 1967; Averill, 1967; Büttner, 1968; Cichocka, 1981; Davies, 1973; Downer, 1976; Englander, 1969; Englander, 1967; Englander, 1971; Enno, 1982; Friedman, 1979; Gemelli, 1980; Lincir, 1995; Lindhe, 1973; McKendrick, 1970; Morozova, 1983; Si, 2016; Soto-Padrón, 1974; Szwejda, 1971; Szwejda, 1972; Szwejda, 1972; Thomas, 1970; Wennhall, 2010
Aguardando resposta do autor ou estudo em andamento ou não publicado	Braun, 2016; Dudovitz, 2018; Owais, 2015; Braga, 2016; Wright, 2015

Fonte: A autora, 2020.

APÊNDICE E – Fluxograma do processo de identificação, seleção, leitura e inclusão dos artigos



Fonte: A autora, 2020.

APÊNDICE F – Características dos estudos incluídos

Tabela 1 – Características gerais dos estudos incluídos (continua)

Autor, País, Ano	Desenho de estudo	Idade	Cárie baseline	Intervenções e comparadores	Local e profissional envolvido	Medida de custo-efetividade	Horizonte temporal; Perspectiva	Custos incluídos	Moeda; Ano do preço	Taxa de desconto	“Willingness to pay”	Conclusão
Atkins, EUA 2016	Modelagem	6-60 meses	Alto risco	Água fluoretada; Selantes; Verniz fluoretado (1-2 vezes por ano); Dentifrício fluoretado; Exame odontológico de crianças <18 meses + aconselhamento dos pais	Hospital ou clínica; Dentista	ICER baseado em restauração ou reconstrução dentária de boca inteira evitadas	10 anos; Pagador público	Diretos e indiretos	Dólar; 2011	3%	Incerto	Todas as intervenções reduziram os custos, cárie e reabilitação total. O verniz não foi uma das mais custo-efetivas.
Edelstein, EUA 2015	Modelagem	< 6 anos	Baixo, médio e alto risco	Água fluoretada; Verniz fluoretado com e sem triagem (4x ao ano); Dentifrício fluoretado; Redução de transmissão de bactérias; Entrevista motivacional; Visitas odontológicas; Prevenção secundária e Combinações	Atenção primária; Profissional da saúde	Procedimentos odontológicos evitados e seus respectivos custos	10 anos; Pagador público	Diretos	Dólar; incerto	Incerto	Incerto	Efeito similar do verniz para todas as intervenções, com pequeno incremento comparado à educação. Grandes diferenças de custos detectadas.

Tabela 1 – Características gerais dos estudos incluídos (continuação)

Palacio, Chile 2019	Modelagem	1.5 - 6.5 anos	Baixo e alto risco	Aconselhamento; Aplicação de verniz fluoretado (2x ao ano com e sem triagem)	Ambiente pré-escolar e atenção primária; Dentista	Proporção de crianças pré-escolares livres de cárie na população chilena a um custo aceitável.	2 anos; Pagador público	Diretos e indiretos	Pesos chilenos; 2015	3%	Não há evidências sobre o quanto a sociedade chilena está disposta a pagar por uma criança de 6 anos sem cárie	O efeito para todas as intervenções com verniz foi similar; pequeno incremento comparado à educação. Grandes diferenças de custos detectadas.
Quinonez, EUA, 2006	Modelagem	9-42 meses	Alto risco	Verniz fluoretado (4 aplicações no total); Não aplicação de verniz fluoretado	Atenção primária; Médico pediatra	ICER baseado no custo por mês sem cárie e tratamentos evitados durante os primeiros 42 meses de vida	42 meses; Pagador público	Diretos	Dólar; 2003	3%	Incerto	Não foi custo-efetivo
Ramos-Gomez, EUA, 1999	Modelagem	1 - 6 anos	Baixo e alto risco	Mínima (exame + verniz 2 vezes ao ano); Intermediária (mínima + educação em saúde bucal); Abrangente (intermediária + incentivos)	Incerto; Higienista	Custo por superfície cariada evitada	5 anos; Pagador público	Diretos	Dólar; 1996/7 (prevenção) e 1992 (tratamento)	Incerto	Incerto	Os três níveis de intervenção foram custo-efetivos; maior benefício proporcionado com a intervenção abrangente

Tabela 1 – Características gerais dos estudos incluídos (conclusão)

Anderson, Suécia, 2019	Ensaio clínico randomizado	12 meses	Baixo risco	Verniz fluoretado (2 vezes ao ano) + Dentifrício fluoretado + Educação em saúde bucal; Educação em saúde bucal + dentifrício fluoretado	Clínica odontológica; Dentista ou Assistente	ICER relacionado à conversão de ausência de cárie para atividade de cárie	2 anos; Pagador público e sociedade	Diretos e indiretos	Euro; 2017	3%	Custo por ceos evitado <120 EUR é considerado baixo; de 120 - 240 euros, moderado; de 240 - 600 euros, alto; > 600 euros, muito alto (Diretrizes Nacionais Suecas)	Verniz não foi custo-efetivo em nenhuma perspectiva analisada. Elevou os custos sem reduzir significativamente o desenvolvimento de cárie
O'Neill, Irlanda do Norte, 2017	Ensaio clínico randomizado	3 anos	Baixo risco	Verniz fluoretado (2 vezes ao ano) + Dentifrício fluoretado + Educação em saúde bucal + restrição de açúcar; Educação em saúde bucal	Clínica odontológica; Dentista	ICER relacionado a conversão de livres de cárie para atividade de cárie, ceos, dor e extrações	3 anos; Pagador público	Diretos e indiretos	Libra esterlina; 2014-2015	Não foi feito	£ 1.000 por superfície cariada evitada	Não foi custo-efetivo
Pashaev, Turcomenistão, 1982	Ensaio clínico	5-6 anos	Não informado	3 preparações de flúor (verniz fluoretado, vitafuor, comprimidos de flúor); não intervenção	Incerto; Dentista	Redução de custos para atendimento odontológico associado à cárie prevenida	2 anos; Incerto	Diretos	Rublos; Incerto	Incerto	Incerto	As intervenções foram consideradas custo-efetivas

Fonte: A autora, 2020.

Tabela 2 – Características específicas dos estudos de Modelagem (continua)

Autor, País, Ano	Tipo de modelo	Duração do ciclo	Estados do ciclo	Origem dos dados do modelo	Origem dos dados de efetividade do verniz fluoretado	Parâmetros incluídos na análise de sensibilidade
Atkins, EUA 2016	Ferramenta própria baseada em planilhas	Incerto	Incerto	Registros odontológicos eletrônicos do <i>Quality Systems Incorporated</i> (QSI) do Consórcio Regional de Saúde de Yukon-Kuskokwim (YKHC); Tabela de Taxas de Reembolso do <i>Medicaid</i> do Alasca 2012.	Literatura (revisão sistemática Cochrane; Ensaio clínico randomizado), Opinião de especialistas	Efetividade do verniz (mínima e máxima), cobertura da população atual e ideal, custos da intervenção
Edelstein, EUA 2015	Modelagem dinâmica de sistema	Incerto	Cárie; sem cárie	Literatura (Pesquisa Nacional de Saúde da Criança; <i>Medicaid</i> ; Hospitais particulares)	Literatura (revisão sistemática Cochrane; Ensaio clínico randomizado), Opinião de especialistas	Efetividade do verniz, idade e/ou risco de cárie da criança que recebe a intervenção, triagem prévia à realização do procedimento
Palacio, Chile 2019	Modelo de Markov com árvores de decisão	6 meses	Cárie; sem cárie	Literatura (Ensaio clínico randomizado e Ministério da saúde do Chile)	Literatura (revisão sistemática Cochrane)	Custo das intervenções, equipamentos, recursos humanos, kits de higiene oral, consentimento informado, instrumentais, deslocamento, taxas de desconto, cobertura do programa, triagem prévia ao procedimento

Tabela 2 – Características específicas dos estudos de Modelagem (conclusão)

Quinonez, EUA, 2006	Modelo de Markov	3 meses	Sem cárie; cárie; tratamento não hospitalar; tratamento hospitalar	Literatura	Literatura (Ensaio clínico randomizado)	Frequência e efetividade do verniz, probabilidade de cavitação de lesões, recebimento de tratamento restaurador ou tratamento em hospital e custos (hospitalar, não hospitalar e taxas de desconto).
Ramos-Gomez	Incerto	Incerto	Incerto	Literatura (Medicaid/odontologia da Califórnia; Ensaio clínico randomizado)	Literatura (Ensaio microbiológico; Dados da clínica de odontopediatria da Universidade da Califórnia)	Incerto

Fonte: A autora, 2020.

Tabela 3 – Características específicas dos ensaios clínicos com avaliação econômica

Autor, País, Ano	Tamanho amostral	Perdas de seguimento	Perdas balanceadas	Parâmetros incluídos na análise de sensibilidade
Anderson, Suécia, 2019	3.403	25%	Sim	Efetividade do verniz (mínima e máxima), taxa de desconto (0% e 5%), custos fixos, tempo de deslocamento
O'Neill, Irlanda do Norte, 2017	1.248	12%	Sim	Inclusão de custos pelos responsáveis, tempo do procedimento e o profissional que o executa
Pashaev, Turcomenistão, 1982	1.123	Incerto	Incerto	Incerto

Fonte: A autora, 2020.

APÊNDICE G – Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos com avaliação econômica

Quadro 4 - Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos com avaliação econômica
(continua)

A check-list for assessing economic evaluations - Drummond 2005
1. Was a well-defined question posed in answerable form? 1.1 Did the study examine both cost and effects of the service(s) or programme(s)? 1.2 Did the study involve a comparison of alternatives? 1.3 Was a viewpoint for the analysis stated and was the study placed in any particular decision-making context?
2. Was a comprehensive description of the competing alternatives given? 2.1 Were any relevant alternatives omitted? 2.2 Was (Should) a do-nothing alternative (be) considered?
3. Was the effectiveness of the programmes or service established? 3.1 Was this done through a randomized, controlled clinical trial? If so, did the trial protocol reflect what would happen in regular practice? 3.2 Were effectiveness data collected and summarized through a systematic overview of clinical studies? If so, were the search strategy and rules for inclusion or exclusion outlined? 3.3 Were observational data or assumptions used to establish effectiveness? If so, what are the potential biases in results?
4. Were all the important and relevant costs and consequences for each alternative identified? 4.1 Was the range wide enough for the research question at hand? 4.2 Did it cover all relevant viewpoints? (Possible viewpoints include the community or social viewpoint, and those of patient and third-party payers. Other viewpoints may also be relevant depending upon the particular analysis). 4.3 Were capital costs, as well as operating costs, included

Quadro 4 - Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos com avaliação econômica
(continuação)

5. Were costs and consequences measured accurately in appropriate physical units (for example, hours of nursing time, number of physician visits, lost work-days, gained life-years)? 5.1 Were the sources of resource utilization described and justified? 5.2 Were any of the identified items omitted from measurement If so, does this mean that they carried no weight in the subsequent analysis? 5.3 Were there any special circumstances handled appropriately?
6. Were costs and consequences valued credibly? 6.1 Were the sources of all values clearly identified? (Possible sources include market values, patient or client preferences and view, policy-makers 'views, and health professionals' judgements). 6.2 Were market values employed for changes involving resource gained or depleted? 6.3 Where market values were absent (for example, volunteer labour), or market values did not reflect actual values (such clinic space donated at a reduced rate), were adjustments made to approximate market values? 6.4 Was the evaluation of consequences appropriate for the question posed (that is, has the appropriate type or types of analysis – cost-effectiveness, cost-utility, cost-benefit – been selected?).
7. Were costs and consequences adjusted for differential timing? 7.1 Were costs and consequences that occur in the future “discounted” to their present values? 7.2 Was any justification given for the discount rate used?
8. Was an incremental analysis of costs and consequences of alternatives performed? 8.1 Were the additional (incremental) cost generated by one alternative over another compared to the additional effects, benefits, or utilities generated?
9. Was allowance made for uncertainty in the estimates of cost and consequences? 9.1 If patient-level data costs or consequences were available, were appropriate statistical analyses performed? 9.2 If a sensitivity analysis was employed, was justification provided for the ranges or distributions of values (for key study parameters), and the form of sensitivity analysis used?

Quadro 4 - Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos com avaliação econômica (conclusão)

9.3 Were the conclusions of the study sensitive to the uncertainty in the results, as quantified by the statistical and/or sensitivity analysis?

10. Did the presentation and discussion of study results include all issues of concern to user?

10.1 Were the conclusions of the analysis based on some overall index or ratio of cost to consequences (for example, cost-effectiveness ratio)? If so, was the index interpreted intelligently or in a mechanistic fashion?

10.2 Were the results compared with those of others who have investigated the same question? If so, were allowances made for potential differences in study methodology?

10.3 Did the study discuss the generalizability of the results to other settings and patient/client groups?

10.4 Did the study allude to, or take account of, other important factors in the choice or decision under consideration (for example, distribution of costs and consequences, or relevant ethical issues)?

10.5 Did the study issues of implementation, such as the feasibility of adopting the “preferred” programme given existing financial or other constraints, and whether any feed resources could be redeployed to other worthwhile programmes?

Fonte: Drumond (39).

ANEXO A – Avaliação do risco de viés de estudos com modelagem

Quadro 5 - Avaliação do risco de viés de estudos com modelagem (continua)

Dimension of quality		Attributes of good practice	Questions for critical appraisal
Structure			
S1	Statement of decision problem/objective	There should be a clear statement of the decision problem prompting the analysis The objective of the evaluation and of the model should be defined The primary decision-maker should be stated clearly	Is there a clear statement of the decision problem? Is the objective of the evaluation and model specified and consistent with the stated decision problem? Is the primary decision-maker specified?
S2	Statement of scope/perspective	The perspective of the model (relevant costs and consequences) should be stated clearly, and the model inputs should be consistent with the stated perspective and overall objective of the model The scope of the decision model should be specified and justified The outcomes of the model should reflect the perspective and scope of the model and should be consistent with the objective of the evaluation	Is the perspective of the model stated clearly? Are the model inputs consistent with the stated perspective? Has the scope of the model been stated and justified? Are the outcomes of the model consistent with the perspective, scope and overall objective of the model?
S3	Rationale for structure	The structure of the model should be consistent with a coherent theory of the health condition under evaluation, and the treatment pathways (disease states or branches) should be chosen to reflect the underlying biological process of the disease in question and the impact of the intervention. The structure should not be dictated by current patterns of service provision All sources of evidence used to develop and inform the structure of the model (i.e. the theory of disease) should be described. The structure should be consistent with this evidence	Is the structure of the model consistent with a coherent theory of the health condition under evaluation? Are the sources of data used to develop the structure of the model specified? Are the causal relationships described by the model structure justified appropriately?
S4	Structural assumptions	All structural assumptions should be transparent and justified. They should be reasonable in the light of the needs and purposes of the decision-maker.	Are the structural assumptions transparent and justified? Are the structural assumptions reasonable given the overall objective, perspective and scope of the model?
S5	Strategies/comparators	There should be a clear definition of the options under evaluation All feasible and practical options relating to the stated decision problem should be evaluated. Options should not be constrained by the immediate concerns of the decision-maker or data availability, or limited to current clinical practice	Is there a clear definition of the options under evaluation? Have all feasible and practical options been evaluated? Is there justification for the exclusion of feasible options?
S6	Model type	The appropriate model type will be dictated by the stated decision problem and the choices made regarding the causal relationships within the model	Is the chosen model type appropriate given the decision problem and specified causal relationships within the model?

continued

Quadro 5 - Avaliação do risco de viés de estudos com modelagem (continuação)

Dimension of quality	Attributes of good practice	Questions for critical appraisal
S7 Time horizon	A model's time horizon should extend far enough into the future for it to reflect important differences between options It is important to distinguish between the time horizon of the model, the duration of treatment and the duration of treatment effect	Is the time horizon of the model sufficient to reflect all important differences between options? Are the time horizon of the model, the duration of treatment and the duration of treatment effect described and justified?
S8 Disease states/pathways	Disease states/pathways should reflect the underlying biological process of the disease in question and the impact of interventions	Do the disease states (state transition model) or the pathways (decision tree model) reflect the underlying biological process of the disease in question and the impact of interventions?
S9 Cycle length	For discrete time models, the cycle length should be dictated by the natural history of disease. It should be the minimum interval over which the pathology or symptoms are expected to alter	Is the cycle length defined and justified in terms of the natural history of disease?
Data		
D1 Data identification	Methods for identifying data should be transparent and it should be clear that the data identified are appropriate given the objectives of the model There should be justification of any choices that have been made about which specific data inputs are included in a model It should be clear that particular attention has been paid to identifying data for those parameters to which the results of the model are particularly sensitive Where expert opinion has been used to estimate particular parameters, sources and methods of elicitation should be described	Are the data identification methods transparent and appropriate given the objectives of the model? Where choices have been made between data sources, are these justified appropriately? Has particular attention been paid to identifying data for the important parameters in the model? Has the quality of the data been assessed appropriately? Where expert opinion has been used, are the methods described and justified?
D2 Data modelling	All data modelling methodology should be described and based on justifiable statistical and epidemiological methods. Specific issues to consider include those listed under D2a–d, below	Is the data modelling methodology based on justifiable statistical and epidemiological techniques?
D2a Baseline data	Baseline probabilities may be based on natural history data derived from epidemiological/observational studies or relate to the control group of an experimental study Rates and interval probabilities should be transformed into transition probabilities appropriately. If there is evidence that time is an important factor in the calculation of transition probabilities in state transition models, this should be incorporated If a half-cycle correction has not been used on all transitions in state transition model (costs and outcomes), this should be justified	Is the choice of baseline data described and justified? Are transition probabilities calculated appropriately? Has a half-cycle correction been applied to both cost and outcome? If not, has this omission been justified?

continued

Quadro 5 - Avaliação do risco de viés de estudos com modelagem (continuação)

Dimension of quality	Attributes of good practice	Questions for critical appraisal
D2b Treatment effects	Relative treatment effects derived from trial data should be synthesised using recognised meta-analytic techniques The methods and assumptions that are used to extrapolate short-term results to final outcomes should be documented and justified. This should include justification of the choice of survival function (e.g. exponential or Weibull forms). Alternative assumptions should be explored through sensitivity analysis Assumptions regarding the continuing effect of treatment once treatment is complete should be documented and justified. If evidence regarding the long-term effect of treatment is lacking, alternative assumptions should be explored through sensitivity analysis	If relative treatment effects have been derived from trial data, have they been synthesised using appropriate techniques? Have the methods and assumptions used to extrapolate short-term results to final outcomes been documented and justified? Have alternative assumptions been explored through sensitivity analysis? Have assumptions regarding the continuing effect of treatment once treatment is complete been documented and justified? Have alternative assumptions been explored through sensitivity analysis?
D2c Costs	Costing and discounting methods should accord with standard guidelines for economic evaluation	Are the costs incorporated into the model justified? Has the source for all costs been described? Have discount rates been described and justified given the target decision-maker?
D2d Quality of life weights (utilities)	Utilities incorporated into the model should be appropriate for the specified decision problem	Are the utilities incorporated into the model appropriate? Is the source for the utility weights referenced? Are the methods of derivation for the utility weights justified?
D3 Data incorporation	All data incorporated into the model should be described and the sources of all data should be given and reported in sufficient detail to allow the reader to be aware of the type of data that have been incorporated Where data are not mutually consistent in the model, the choices and assumptions that have been made should be explicit and justified The process of data incorporation should be transparent. It should be clear whether data are incorporated as a point estimate or as a distribution. If data have been incorporated as distributions as part of probabilistic analysis, the choice of distribution and its parameters should be described and justified	Have all data incorporated into the model been described and referenced in sufficient detail? Has the use of mutually inconsistent data been justified (i.e. are assumptions and choices appropriate)? Is the process of data incorporation transparent? If data have been incorporated as distributions, has the choice of distribution for each parameter been described and justified? If data have been incorporated as distributions, is it clear that second order uncertainty is reflected?
D4 Assessment of uncertainty	In assessing uncertainty, modellers should distinguish between the four principal types of uncertainty	Have the four principal types of uncertainty been addressed? If not, has the omission of particular forms of uncertainty been justified?
D4a Methodological	Methodological uncertainty relates to whether particular analytical steps taken in the analysis are the most appropriate	Have methodological uncertainties been addressed by running alternative versions of the model with different methodological assumptions?

continued

Quadro 5 - Avaliação do risco de viés de estudos com modelagem (conclusão)

Dimension of quality	Attributes of good practice	Questions for critical appraisal
D4b Structural	There should be evidence that structural uncertainties have been evaluated using sensitivity analysis	Is there evidence that structural uncertainties have been addressed via sensitivity analysis?
D4c Heterogeneity	It is important to distinguish between uncertainty resulting from the process of sampling from a population and variability due to heterogeneity (i.e. systematic differences between patient subgroups)	Has heterogeneity been dealt with by running the model separately for different subgroups?
D4d Parameter	Where data have been incorporated into the model as point estimates, the ranges used for sensitivity analysis should be stated and justified Probabilistic analysis is the most appropriate method of handling parameter uncertainty because it facilitates assessment of the joint effect of uncertainty over all parameters (see 'Data incorporation', p. 92)	Are the methods of assessment of parameter uncertainty appropriate? If data are incorporated as point estimates, are the ranges used for sensitivity analysis stated clearly and justified?
Consistency		
C1 Internal consistency	There should be evidence that the internal consistency of the model has been evaluated in terms of its mathematical logic	Is there evidence that the mathematical logic of the model has been tested thoroughly before use?
C2 External consistency	The results of a model should be explicable. Either results should make intuitive sense or counterintuitive results should be fully explained All relevant available data should be incorporated into a model. Data should not be withheld for purposes of assessing external consistency The results of a model should be compared with those of previous models and any differences should be explained	Are any counterintuitive results from the model explained and justified? If the model has been calibrated against independent data, have any differences been explained and justified? Have the results of the model been compared with those of previous models and any differences in results explained?

Fonte: Philips (53).