

# Análise de custos da terapia antineoplásica e intercorrências clínicas no tratamento da leucemia linfóide aguda pediátrica com o protocolo BFM-2009

*Cost analysis of antineoplastic therapy and clinical intercurrents in pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment with BFM-2009 protocol*

Ana Claudia Machado Marra<sup>1</sup>, Ana Paula Prestes<sup>1</sup>, Rafael Anciutti Bronislowski<sup>2</sup>, Solane Picolotto Fernandes de Aguiar<sup>2</sup>, Mara Albonei Dudeque Pianovski<sup>2</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v17.p26-33

## Palavras-chave:

leucemia linfocítica aguda, pediatria, BFM-2009, custos

## Keywords:

acute lymphoblastic leukemia, pediatric, BFM-2009, costs

## RESUMO

**Introdução:** A leucemia linfóide aguda (LLA) é a neoplasia mais comum na criança, representando 25% dos cânceres nessa faixa etária, com tratamento baseado em quimioterapia intensiva, frequentemente associada a intercorrências clínicas. **Objetivo:** Este estudo retrospectivo analisou o custo do tratamento de crianças e adolescentes com LLA de linhagem B de janeiro de 2018 a fevereiro de 2023, tratados pelo protocolo BFM-2009. **Métodos:** A população do estudo foi de 34 pacientes, majoritariamente do sexo masculino. As análises foram realizadas estratificando os pacientes por grupo de risco (baixo, intermediário e alto risco), conforme o protocolo. A estimativa de custos foi realizada por meio da abordagem de microcusteio, com a coleta de dados de diárias de internamento, exames laboratoriais e não laboratoriais, materiais e medicamentos hospitalares, consultas médicas, procedimentos cirúrgicos e sala de quimioterapia ambulatorial. **Resultados:** As principais intercorrências, levantadas pela análise dos prontuários, foram anemia, trombocitopenia e neutropenia febril. O custo do tratamento da LLA com o protocolo BFM-2009 variou conforme o grupo de risco dos pacientes. **Conclusão:** O grupo de alto risco apresentou os maiores custos, tanto globais quanto de intercorrências. No entanto, os custos com quimioterapia superaram os custos com intercorrências nesse grupo, provavelmente devido aos internamentos para a realização de quimioterapia durante a fase de consolidação. Em todos os grupos, os custos com materiais e medicamentos representaram a maior parcela de gastos. Apesar dos altos custos com intercorrências, estas não ultrapassam os custos inerentes ao tratamento quimioterápico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common childhood malignancy, accounting for 25% of cancers in this age group. Treatment is based on intensive chemotherapy, often associated with clinical complications. **Objective:** This retrospective study analyzed the treatment costs of children and adolescents with B-cell lineage ALL from January 2018 to February 2023, treated with the BFM-2009 protocol. **Methods:** The study population included 34 patients, mostly male. Analyses were conducted by stratifying patients according to risk group (standard, intermediate, and high risk), as defined by the protocol. Cost estimates were obtained using a micro-costing approach, with data collection on hospitalization days, laboratory and non-laboratory tests, hospital devices and medications, medical consultations, surgical procedures, and outpatient chemotherapy sessions. **Results:** The main complications identified through medical records were anemia, thrombocytopenia and febrile neutropenia. **Conclusion:** Treatment costs varied according to risk group, with the high-risk group incurring the highest overall and complication-related costs. However, chemotherapy costs exceeded those of complications, particularly due to inpatient chemotherapy during the consolidation phase. Across all groups, materials and medications represented the largest share of expenses. Despite the high cost of complications, they did not surpass the intrinsic costs of chemotherapy treatment.

Recebido: 22/04/2025. Aprovado: 26/05/2025.

1. Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, Brasil.

2. Hospital Erastinho, Curitiba, PR, Brasil.

**Nome da instituição onde o trabalho foi realizado:** Hospital Erasto Gaertner/Hospital Erastinho, Curitiba, PR.

**Financiamento:** Próprio.

**Autor correspondente:** Ana Claudia Machado Marra. Rua Dr. Ovande do Amaral, 201, Jardim das Américas, Curitiba, PR, Brasil.

CEP: 81520-060. E-mail: anaclaudia.mmarra@gmail.com

## Introdução

A leucemia linfóide aguda de linhagem B (LLA B) é considerada a neoplasia maligna mais prevalente em crianças, correspondendo a cerca de 25% dos cânceres infantis, com acometimento principalmente daquelas com idade de 2 a 5 anos e do sexo masculino (Horton *et al.*, 2022; Rose-Inman & Kuehl, 2014).

O sucesso no tratamento da LLA vem aumentando nos últimos anos, principalmente devido à melhor estratificação de risco dos pacientes, que considera o prognóstico e o risco de recorrência, o que permite a otimização de doses e esquemas de tratamento para cada indivíduo (Kato & Manabe, 2018; Vrooman & Silverman, 2016). O sucesso do tratamento também está relacionado à utilização de novos protocolos que garantem melhores desfechos clínicos e redução de eventos adversos (Horton & Mcneer, 2022).

O protocolo Berlin-Frankfurt-Münster 2009 (BFM-2009) estratifica os pacientes em baixo risco (SR), risco intermediário (IR) ou alto risco (HR), levando em consideração a idade do paciente no diagnóstico e a contagem de leucócitos em sangue periférico e de blastos em D8 de tratamento. O paciente é reclassificado em D15, D33 e D42, a partir do resultado encontrado de doença residual mínima (DRM) nesses dias (Schrappe *et al.*, 2009; Horton & Mcneer, 2022).

Esse protocolo é estruturado em cinco fases:

**Indução:** tem como objetivos reduzir a carga da doença, atingir a remissão completa e restaurar a hematopoese normal. Esta fase da terapia tem duração aproximada de quatro semanas e inicia-se com glicocorticoide diário; também fazem parte do esquema terapêutico: vincristina – administrada na dose teto de 2 mg/dose para controlar a incidência e a intensidade de neuropatia; daunorrubicina, que, devido ao seu potencial de cardiotoxicidade, requer um ecocardiograma do paciente antes do início do tratamento; L-asparaginase, que pode ser substituída por PEG-asparaginase com alteração da dose e do intervalo de administração; e metotrexato intratecal (IT) (Schrappe *et al.*, 2009; Horton & Mcneer, 2022). A avaliação da resposta à terapia de indução é realizada com base na DRM.

**Intensificação:** realizada com protocolo IB; a terapia nesta fase é composta por ciclofosfamida, citarabina, mercaptopurina e metotrexato IT. Caso indicado IB intensificado, o esquema é composto também por vincristina e asparaginase.

**Consolidação:** fase em que se consolida a remissão completa da doença, com protocolo mM aos pacientes de baixo risco ou risco intermediário com LLA B. Os medicamentos utilizados são mercaptopurina, metotrexato IT e metotrexato em alta dose. Pacientes classificados como de alto risco realizam terapia de consolidação com três blocos curtos de quimioterapia de alta intensidade: HR1', HR2' e HR3', realizados duas vezes. De forma geral, os medicamentos utilizados nesses blocos são dexametasona, vincristina, citarabina e metotrexato em altas doses, etoposídeo, ifosfamida, daunorrubicina, ciclofosfamida, asparaginase e terapia IT

com metotrexato, citarabina e dexametasona (Schrappe *et al.*, 2009; Horton & Mcneer, 2022).

**Reindução:** protocolo II, que utiliza dexametasona, vincristina, doxorubicina, PEG-asparaginase, ciclofosfamida, citarabina, tioguanina e metotrexato IT.

**Manutenção:** fase em que é utilizada quimioterapia de baixa intensidade ambulatorialmente. Os pacientes fazem uso de mercaptopurina diária, metotrexato semanal e metotrexato IT a cada quatro semanas (Schrappe *et al.*, 2009; Horton & Mcneer, 2022). Pacientes de alto risco podem seguir com a fase de manutenção por mais tempo ou de forma mais agressiva.

Devido à extensão do protocolo, com duração prevista de dois anos, à doença de base e ao perfil de medicamentos utilizados, todos os pacientes em tratamento com o BFM-2009 apresentam algum evento adverso à terapia antineoplásica. As intercorrências mais comuns incluem neutropenia febril (NF), anemia e trombocitopenia (Agramonte *et al.*, 2021; Trujillo *et al.*, 2016), casos que levam a mais internamentos e, conseqüentemente, maiores custos.

## Objetivos

Realizar o levantamento do custo global do tratamento de crianças e adolescentes diagnosticadas com LLA de linhagem B. Fazer análise comparativa entre o impacto financeiro do tratamento quimioterápico e o das intercorrências clínicas do protocolo antineoplásico BFM-2009.

## Métodos

### Local do estudo e critérios de elegibilidade

O estudo foi conduzido em um hospital oncológico pediátrico localizado no Sul do Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da instituição local do estudo (CAAE: 71114523.3.0000.0098). A amostra populacional foi constituída, retrospectivamente, por pacientes pediátricos com diagnóstico de LLA B e que foram tratados de acordo com o protocolo BFM-2009 no período de janeiro de 2018 a fevereiro de 2023.

### Crítérios de inclusão

- Pacientes pediátricos e adolescentes com idade até 17 anos e 11 meses.
- Pacientes de LLA-B que foram tratados de acordo com o protocolo BFM-2009 no período de janeiro de 2018 a 28 de fevereiro de 2023.

### Crítérios de exclusão

- Pacientes com diagnóstico de LLA com idade igual ou superior a 18 anos.
- Pacientes pediátricos com diagnóstico de LLA submetidos a tratamento antineoplásico com protocolo diferente ao BFM-2009.
- Pacientes com imunofenotipagem diferente de LLA B.
- Término do tratamento após 28 de fevereiro de 2023.

## Custo global do protocolo BFM-2009 para o tratamento da LLA-B

Os custos envolvidos no tratamento com o protocolo BFM-2009 foram levantados mediante coleta de dados dos prontuários eletrônicos de cada paciente do início até o término do tratamento antineoplásico, troca de opção terapêutica por recidiva ou óbito até a data de 28 de fevereiro de 2023. Os dados foram acessados a partir de um banco de dados integrado ao sistema informatizado Tasy<sup>®</sup>. Foi adotada a abordagem de microcusteio, que consiste na identificação dos recursos utilizados individualmente por paciente ao longo do tratamento. Essa metodologia permite maior precisão na estimativa dos custos, ao considerar o uso de medicamentos, materiais hospitalares, diárias de enfermagem e UTI, consultas médicas, exames laboratoriais e não laboratoriais, procedimentos cirúrgicos e uso da sala de quimioterapia ambulatorial vinculados a cada atendimento.

Com esses dados, foram obtidos o custo total e o custo médio do tratamento por paciente, com valores atualizados para 2023, de modo a refletir a posição financeira do momento em que os atendimentos ocorreram. Após esse levantamento, foi realizada análise comparativa dos custos em relação aos grupos de risco e fase do protocolo antineoplásico.

### Custo dos internamentos por intercorrências clínicas

Os motivos dos internamentos foram elencados a partir do prontuário eletrônico e foram Tabelados para que pudesse ser realizado levantamento daqueles mais prevalentes na população do estudo. Foi calculada a média de internamentos por paciente de cada grupo de risco e por fase do protocolo.

Também foi realizada uma avaliação dos custos desses internamentos. Nesta etapa, foram avaliados os custos de todos os internamentos decorrentes de intercorrências clínicas (internamentos cuja causa não foi administração de quimioterapia endovenosa, primeira inserção de cateter totalmente implantável (CTI), retirada de CTI ao final do tratamento e o internamento para diagnóstico).

Os custos das intercorrências foram analisados por grupo de risco. Os blocos HR1', HR2' e HR3', executados duas vezes no protocolo, foram agrupados na análise, visando simplificar a apresentação dos dados.

### Análise estatística

Os dados obtidos foram tabulados e submetidos à análise descritiva, utilizando o programa Microsoft Office Excel 2010<sup>®</sup> e suas atualizações.

## Resultados e discussão

### População do estudo

Quinze pacientes foram classificados como risco intermediário, quinze como risco alto e apenas quatro como baixo risco. O protocolo BFM-2009 define como um dos critérios para a classificação dos pacientes em baixo risco a idade menor que

6 anos e maior que 1 ano (Schrappe *et al.*, 2009); a média de idade entre os riscos variou de 4 ( $\pm 1,4$ ), para os pacientes de baixo risco, a 7,8 ( $\pm 5,7$ ) e 8,2 ( $\pm 4,9$ ), para os pacientes em alto risco e risco intermediário, respectivamente.

Em concordância com dados epidemiológicos, que apontam a maior prevalência de LLA no sexo masculino (Horton *et al.*, 2022; Rose-Inman & Kuehl, 2014), 67% da população deste estudo é masculina (Tabela 1). O tempo médio de tratamento com o protocolo BFM-2009 foi de aproximadamente 17 meses ( $\pm 10$ ). Essa média é o resultado do tempo de início de tratamento até o final, troca de protocolo por recidiva ou óbito. Dos pacientes do grupo SR, apenas um não terminou o tratamento; o grupo IR apresentou 7 pacientes que não finalizaram o protocolo e, do grupo HR, apenas 5 pacientes concluíram o tratamento com o BFM 2009. O tempo médio de tratamento por risco foi de 19,75 meses ( $\pm 10,7$ ) para o grupo SR, 18 meses ( $\pm 11,7$ ) para o IR e 15 meses ( $\pm 8,7$ ) para o HR.

## Custo global do protocolo

O custo total associado ao tratamento com o protocolo antineoplásico BFM-2009, que compreende o custo dos atendimentos ambulatoriais e internamentos, quimioterapia e intercorrências, foi levantado a partir de cada grupo de risco. O valor global médio da terapia por paciente foi de R\$ 35.801,31, R\$ 53.046,09 e R\$ 128.753,65 para os grupos SR, IR e HR, respectivamente.

A fase de indução foi a que mais demandou custos para os pacientes dos grupos SR e IR, e a fase de consolidação com mM foi a segunda maior fonte de custos para esses pacientes. Já para o grupo HR, o bloco II representou a maior fonte de custos (Figuras 1, 2 e 3).

**Tabela 1.** População geral do estudo estratificada por risco

LLA B – ALTO RISCO	
Sexo	População (%)
Masculino	10 (67%)
Feminino	5 (33%)
Média de idade	7,8
LLA B – RISCO INTERMEDIÁRIO	
Sexo	População (%)
Masculino	6 (40%)
Feminino	9 (60%)
Média de idade	8,2
LLA B – BAIXO RISCO	
Sexo	População (%)
Masculino	3 (75%)
Feminino	1 (25%)
Média de idade	4

A fase de indução está relacionada com o início do protocolo e, geralmente, com a entrada do paciente na instituição, o que envolve custos relacionados ao diagnóstico e à inserção do primeiro CTI, justificando o alto custo relacionado a esse período. A fase de consolidação, por outro lado, comporta muitos internamentos para a administração de quimioterapia antineoplásica endovenosa, que engloba as despesas com diárias de acomodação e demais aspectos de suporte hospitalar, o que justifica as altas despesas.

A média do custo total do tratamento de toda a população de estudo com LLA B foi de R\$ 72.533,68 (valores ajustados para 2023), resultado condizente com outros dados encontrados na literatura. Estudo iraniano encontrou um custo global médio por paciente de U\$ 15.026,60 (cotação de 2015), sem estratificação por risco (Hayati *et al.*, 2016). Um outro estudo apontou a média do custo do protocolo BFM em U\$ 88.480 (cotação de 2007), também sem estratificar por risco (Rae *et al.*, 2014). Mesmo com a diferença de moeda e cotação em que os dados foram coletados e analisados, é notável a diferença de custos do mesmo protocolo em países diferentes. Diante disso, vale salientar que o estudo de Hayati foi conduzido no Irã e o estudo de Rae no Canadá, países com diferentes níveis socioeconômicos. Como proposto por Hayati e colaboradores, um dos motivos para encontrar essa grande diferença entre os custos de um mesmo protocolo seria o maior uso de medicamentos genéricos no Irã (Hayati *et al.*, 2016); e essa também é a realidade no Brasil.

A discussão sobre os medicamentos utilizados torna-se relevante visto que mais de 40% dos custos envolvidos no tratamento com o protocolo BFM-2009 são de materiais e medicamentos hospitalares (Figura 4). O uso de medicamentos referência certamente aumentaria substancialmente essa parcela. Como parâmetro, um estudo realizado entre os anos de 2000 e 2004 apontou que os preços dos medicamentos genéricos quando chegam ao mercado são em média 40% menores que os de referência (Vieira & Zucchi, 2006).

A segunda e a terceira maiores fontes de custos são as diárias de internamentos (mais de 20% do custo total) e os exames laboratoriais e não laboratoriais (aproximadamente 20%). O estudo sobre avaliação de custos do BFM-2009 conduzido por Hayati e colaboradores também evidenciou esses três parâmetros como os que mais agregam custos ao tratamento: nesse estudo os custos de medicamentos, leito e exames equivalem a 31,4%, 36,2% e 13,6% do valor total do tratamento, respectivamente. O estudo não estratificou os pacientes por risco (Hayati *et al.*, 2016).

Os custos com sala de quimioterapia foram maiores no grupo de baixo risco (SR = 2,19%; IR = 0,99%; HR = 0,73%), um indicativo de que esses pacientes apresentam um perfil de tratamento de cunho mais ambulatorial e internam menos para administração de quimioterapia, em relação aos demais.

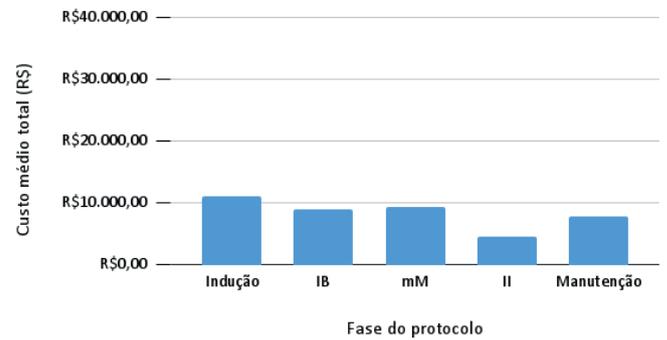


Figura 1. Média do custo global por fase do protocolo BFM-2009 em pacientes do grupo SR LLA B

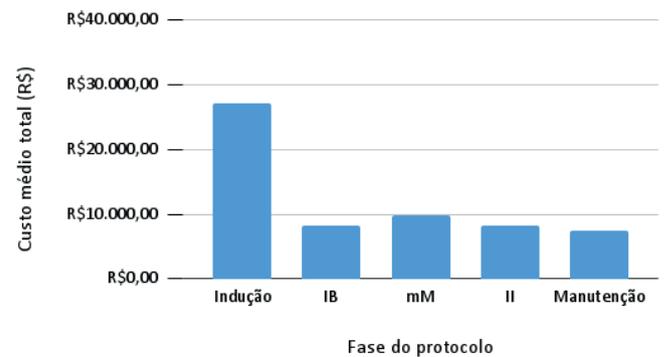


Figura 2. Média do custo global por fase do protocolo BFM-2009 em pacientes do grupo IR LLA B

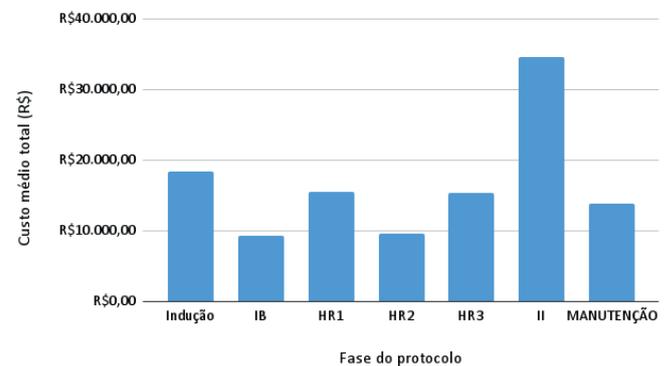


Figura 3. Média do custo global por fase do protocolo BFM-2009 em pacientes do grupo HR LLA B

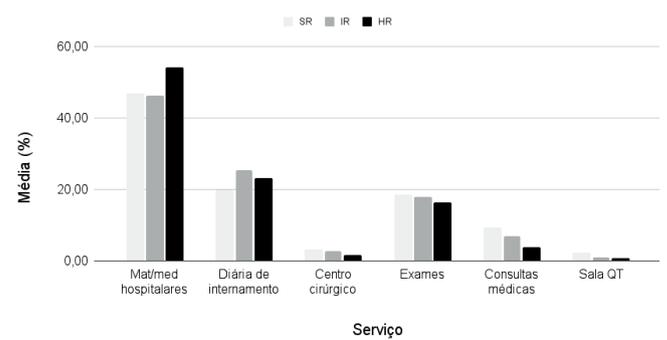


Figura 4. Comparação entre grupos do custo médio do tratamento por serviço com o protocolo BFM-2009

Estratificando os custos dos serviços por fase do protocolo antineoplásico (Tabelas 2, 3 e 4), as maiores despesas com materiais e medicamentos foram durante a fase II para os grupos SR e IR. O alto valor provavelmente ocorre devido aos medicamentos antineoplásicos realizados nessa etapa, que incluem, por exemplo, a PEG asparaginase. Os valores das diárias de internamentos foram maiores durante a fase mM, por ser uma fase com mais internamentos para administração de quimioterapia. Por outro lado, as diárias de internamento foram menores durante a manutenção, e os custos com consultas médicas foram maiores nessa fase,

uma resposta à característica mais ambulatorial dessa etapa do tratamento.

O grupo HR apresentou maiores custos de materiais e medicamentos durante a indução e consolidação, com os blocos HR1', HR2' e HR3'. Os valores de diárias de internamento também foram maiores nesses blocos, visto que a instituição em que ocorreu o estudo tem como padrão internar os pacientes nessas fases para a administração da quimioterapia.

#### **Internamentos e intercorrências**

O grupo HR apresentou mais internamentos, com uma média de 20,7 casos por paciente; seguido pelos pacientes do grupo

**Tabela 2.** Distribuição dos custos médios por serviço por fase do protocolo BFM-2009 do grupo SR

Fase do protocolo	Materiais hospitalares e medicamentos (%)	Diária de internamento (%)	Centro cirúrgico (%)	Exames (%)	Consultas médicas (%)	Sala de QT (%)
<b>Indução</b>	39,22	18,43	1,95	14,53	3,58	22,29
<b>IB</b>	31,49	25,30	3,96	29,13	9,67	0,45
<b>mM</b>	24,33	33,14	3,04	34,13	5,36	0,00
<b>II</b>	55,25	9,66	2,79	17,61	14,41	0,28
<b>Manutenção</b>	34,73	1,32	6,21	24,86	27,09	5,79
<b>TOTAL</b>	46,86	19,93	3,17	18,60	9,27	2,19

**Tabela 3.** Distribuição dos custos médios por serviço por fase do protocolo BFM-2009 do grupo IR

Fase do protocolo	Materiais hospitalares e medicamentos (%)	Diária de internamento (%)	Centro cirúrgico (%)	Exames (%)	Consultas médicas (%)	Sala de QT (%)
<b>Indução</b>	48,95	25,71	3,75	18,88	2,31	0,40
<b>IB</b>	32,02	22,46	1,69	28,99	11,60	3,24
<b>mM</b>	44,90	31,40	3,33	13,51	5,86	1,00
<b>II</b>	54,47	14,41	3,05	15,00	10,86	2,21
<b>Manutenção</b>	46,67	0,81	0,95	27,58	18,32	5,67
<b>TOTAL</b>	46,11	25,25	2,64	17,81	6,58	1,61

**Tabela 4.** Distribuição dos custos médios por serviço por fase do protocolo BFM-2009 do grupo HR

Fase do protocolo	Materiais hospitalares e medicamentos (%)	Diária de internamento (%)	Centro cirúrgico (%)	Exames (%)	Consultas médicas (%)	Sala de QT (%)
<b>Indução</b>	54,89	20,11	1,89	18,65	3,47	0,99
<b>IB</b>	37,91	17,72	7,06	27,46	8,55	1,3
<b>HR1'</b>	54,28	25,84	0,23	17,4	2,18	0,07
<b>HR2'</b>	51,85	22,33	1,41	17,87	5,37	1,17
<b>HR3'</b>	51,93	21,75	1,77	20,01	3,09	1,45
<b>II</b>	45,28	13,9	2,09	27,03	10,72	0,98
<b>Manutenção</b>	48,78	1,49	2,93	23,03	21,13	2,64
<b>TOTAL</b>	54,24	23,2	1,64	16,34	3,86	0,72

IR, com 13,7 por paciente, e, por fim, o SR, com 11,25 por paciente. O custo total de internamentos, considerando todos os grupos, foi de R\$ 1.850.253,84. Desses, foram estimados, por meio da abordagem de microcusteio, os custos das intercorrências clínicas – internamentos cuja causa não foi administração de quimioterapia endovenosa, primeira inserção de CTI e retirada de CTI ao final do tratamento e para diagnóstico. O custo dessas intercorrências foi de R\$ 907.710,46, que representa cerca de 49% do valor dos internamentos. Esse resultado demonstra a importância de considerar os custos relacionados a complicações clínicas inerentes ao tratamento nas políticas de saúde quando se analisa um protocolo de quimioterapia.

Do total de internamentos, aproximadamente 55% ocorreram para controle de intercorrências clínicas e cerca de 30%, para administração de quimioterapia endovenosa; os demais internamentos incluem diagnóstico e inserções/retiradas de CTI. As intercorrências que ocorreram em maior frequência foram anemia e/ou trombocitopenia (SR = 28%; IR = 25%; HR = 21%), NF (SR = 7%; IR = 10%; HR = 18%) e infecções (SR = 7%, IR = 4%; HR = 7%). Esses resultados estão em concordância com outros estudos que também identificaram essas complicações como comuns no tratamento da LLA pediátrica com o protocolo BFM-2009 (Agramonte *et al.*, 2021; Trujillo *et al.*, 2016).

Estratificando as intercorrências clínicas pelos grupos de risco, as transfusões de hemocomponentes devido a discrasias sanguíneas lideraram as intercorrências em todos os grupos (SR = 29%; IR = 25%; HR = 21%), seguidas pela NF (SR = 6,67%, IR = 10,7%; HR = 18%). O grupo classificado como HR apresentou quase cinco vezes mais internamentos por NF, em comparação ao SR, e mais que o dobro de internamentos por infecções que os demais grupos, além de mais

internamentos para transfusões de hemocomponentes (Tabela 5), um indicativo de que os pacientes de LLA de alto risco apresentam maior complexidade clínica e tratamentos de mais alto custo.

O custo dos internamentos por paciente para os grupos SR, IR e HR foi de, respectivamente, R\$ 25.641,53, R\$ 41.710,48 e R\$ 74.802,03. Já o custo das intercorrências por paciente foi de R\$ 13.349,41, R\$ 28.152,7 e R\$ 29.329,83, respectivamente. Apesar de o custo com internamentos do grupo HR ser 1,8 vez maior em relação ao grupo IR, o valor gasto com intercorrências desses dois grupos foi praticamente o mesmo. Além disso, as intercorrências correspondem a 37%, 53% e 23% do custo total do protocolo para os grupos SR, IR e HR, respectivamente. A provável causa dessa discrepância seria devido aos internamentos de pacientes de alto risco para administração de quimioterapia endovenosa, como nos blocos HR1', HR2' e HR3', um indicativo de que o custo da terapia antineoplásica em si é superior nesse grupo de pacientes. Os custos das intercorrências clínicas do grupo SR representam cerca de 45% dos valores das intercorrências dos demais grupos.

Em uma análise estratificando as intercorrências por fase do protocolo, todos os grupos de risco apresentaram mais casos durante a fase IB (Tabela 6), em que as principais intercorrências foram anemia, trombocitopenia e NF. Esse achado corrobora com estudos anteriores que também destacaram a fase de indução como etapa crítica no tratamento da LLA, caracterizada por intensificação na terapia, frequentemente acompanhada de complicações clínicas e, conseqüentemente, necessidade de suporte hospitalar (Pui *et al.*, 2009).

Em contraste, observou-se comportamento divergente entre os grupos de risco durante a fase de consolidação. Nos grupos SR e IR, mais de 80% dos internamentos na

**Tabela 5.** Média de internamentos por intercorrências por paciente

Grupo	Internamentos/paciente (média)	Grupo	Internamentos para QT/paciente (média)
SR	11,25	SR	3,7
IR	13,7	IR	4,3
HR	20,7	HR	6,9
Grupo	Internamentos por NF/paciente (média)	Grupo	Internamentos por infecção/paciente (média)
SR	0,75	SR	0,75
IR	1,5	IR	0,6
HR	3,7	HR	1,5
Grupo	Internamentos por anemia e/ou trombocitopenia/paciente (média)		
SR	3,3		
IR	3,5		
HR	4,3		

**Tabela 6.** Relação de intercorrências por fase do protocolo

Risco	Fase	Intercorrências (N)	Intercorrências/paciente (média)	Intercorrências (N)
SR LLA B	INDUÇÃO	5	1,25	Discrasia sanguínea (3); infecção (2)
	IB	12	3	NF (2); Discrasia sanguínea (8); alteração líquórica (1); troca de CTI (1)
	mM	0	0	-
	II	2	0,5	Discrasia sanguínea (2)
	MANUTENÇÃO	3	0,75	NF (1); infecção (1); febre sem neutropenia (1)
IR LLA B	INDUÇÃO	15	1	Discrasia sanguínea (3); NF (5); dor (2); sangramento (2); convulsão (1); troca CTI (1); hidratação (1)
	IB	40	2,7	NF (5); discrasia sanguínea (28); infecção (2); troca CTI (1); febre sem neutropenia (1); dor (1); hipoglicemia (1); sangramento (1)
	mM	4	0,27	Mucosite (3); NF (1)
	II	32	2,13	Discrasia sanguínea (11); NF (6); mucosite (6); infecção (4); dor (3); hiperglicemia (1); epistaxe (1)
	MANUTENÇÃO	11	0,73	NF (3); infecção (4); sinusectomia (1); febre sem neutropenia (1); mucosite (1); discrasia sanguínea (1)
HR LLA B	INDUÇÃO	22	1,47	NF (8); discrasia sanguínea (11); diabetes medicamentosa (1); infecção (1); troca CTI (1)
	IB	40	2,67	NF (6); Discrasia sanguínea (22); infecção (3); troca CTI (2); hipoglicemia (1); febre sem neutropenia (2); vômitos (2); dor (1); fraqueza + perda de peso (1)
	mM	4	0,27	Mucosite (2); NF (1); infecção (1)
	HR1'	23	1,53	NF (7); mucosite (4); discrasia sanguínea (7); infecção (2); TVP (1); febre sem neutropenia (1); hidratação (1)
	HR2'	16	1,07	Discrasia sanguínea (3); NF (6); mucosite (4); infecção (3)
	HR3'	27	1,8	NF (13); discrasia sanguínea (7); infecção (4); anticoagulação (1); dor (1); febre sem neutropenia (1)
	II	26	1,73	NF (8); discrasia sanguínea (6); infecção (5); colonoscopia (1); troca CTI (1); febre sem neutropenia (1); dor (4)
	MANUTENÇÃO	10	0,67	NF (3); discrasia sanguínea (2); febre sem neutropenia (1); infecção (3); urgência ortopédica (1)

NF: neutropenia febril; infecção: infecção confirmada ou suspeita em qualquer sítio por qualquer agente; sangramento: sangramento em qualquer sítio; TVP: trombose venosa profunda.

fase mM foram destinados à administração de quimioterapia, enquanto poucos internamentos ocorreram por intercorrências clínicas.

O grupo HR apresentou mais casos de NF durante a fase de consolidação, com os blocos HR1', HR2' e HR3', que são realizados duas vezes. Esses dados estão condizentes com os resultados de um estudo conduzido por Trujillo, em Bogotá. Nesse estudo, todos os pacientes evoluíram com alguma intercorrência clínica ao longo do tratamento, especialmente para suporte transfusional e NF – essa a mais prevalente nas fases de indução dos grupos SR e IR e na fase de consolidação do grupo de alto risco. Além disso, o estudo aponta que durante a fase mM, os pacientes também apresentaram

menos internamentos em UTI, casos de NF e infecções graves (Trujillo *et al.*, 2016).

## Conclusões

O valor investido por paciente no tratamento de crianças e adolescentes com LLA B, os custos de medicamentos e materiais hospitalares, diária de internação e UTI, consultas médicas, exames laboratoriais e não laboratoriais, procedimentos cirúrgicos e sala de quimioterapia ambulatorial, aumenta conforme a classificação de risco do paciente.

Todos os pacientes apresentaram alguma intercorrência durante o tratamento com o protocolo BFM-2009.

As intercorrências mais comuns foram discrasias sanguíneas (anemia e trombocitopenia) e NF. O grupo de alto risco, apesar de apresentar mais intercorrências, tem terapia antineoplásica mais custosa, e os valores das intercorrências não superam os do tratamento antineoplásico. Uma das causas do custo elevado são os internamentos para quimioterapia durante a fase de consolidação.

Mais de 40% do custo global do protocolo em todos os grupos foi destinado ao custeio de materiais e medicamentos hospitalares. Os custos com diárias de internamento e exames representam cerca de 20% cada do valor total do tratamento.

Até onde foi possível identificar na literatura, este é o primeiro estudo brasileiro a realizar um levantamento de custos detalhados do protocolo BFM-2009 no tratamento da LLA B em crianças e adolescentes, utilizando a abordagem de microcusteio. Os resultados obtidos podem contribuir para o conhecimento econômico sobre esse protocolo, oferecendo subsídios importantes para gestores de saúde, equipes clínicas e futuras análises de avaliação de tecnologias em saúde.

## Referências

- Agramonte MG, Alós IBY, Otero AG. Eventos adversos a medicamentos durante el tratamiento de inducción de la leucemia linfóide aguda en niños. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2021;37(3):e1445.
- Bhakta N, Martiniuk AL, Gupta S, Howard SC. The cost effectiveness of treating paediatric cancer in low-income and middle-income countries: a case-study approach using acute lymphocytic leukaemia in Brazil and Burkitt lymphoma in Malawi. *Arch Dis Child.* 2013;98(2):155-60.
- Gupta S, Antillon FA, Bonilla M, Fu L, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Treatment-Related Mortality in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Central America. *Cancer.* 2011;117(20):4788-95.
- Hayati H, Kebriaeezadeh A, Ehsani MA, Nikfar S. Cost-analysis of Treatment of Pediatrics Acute Lymphoblastic Leukemia based on ALL-BFM Protocol. *Int J Pediatr.* 2016;4(9).
- Horton TM, Mcneer JL. Treatment of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children and adolescents. *UpToDate;* 2022.
- Horton TM, Steuber CP, Aster JC. Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children. *UpToDate;* 2022.
- Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Internat.* 2018;60:4-12.
- Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2730-41.
- Rae C, Furlong W, Jankovic M, Moghrabi A, Naqvi A, Sala A, et al. Economic evaluation of treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2014;23(6):779-85.
- Rahiala J, Riikonen P, Kekäläinen L, Perkiö M. Cost analysis of the treatment of acute childhood lymphocytic leukaemia according to Nordic protocols. *Acta Paediatr.* 2000;89(4):482-7.
- Rose-Inman H, Kuehl D. Acute Leukemia. *Emerg Med Clin N Am.* 2014;32(3):579-96.
- Schrapppe M, Campbell M, Castillo L, Riccheri C, Janic D, Kovacs G, et al. ALL C-BFM 2009: A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Germany: Final Version of Therapy Protocol; 2009. Não publicado [protocolo].
- Trujillo AM, Linares A, Sarmiento IC. Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Interim analysis in a referral center in Colombia. *Rev Fac Med.* 2016;64(3):417-25.
- Vieira FS, Zucchi P. Diferenças de preços entre medicamentos genéricos e de referência no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2006;40(3).
- Vrooman LM, Silverman LB. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11:385-39.