

JBES

Jornal Brasileiro de
Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

DEZEMBRO 2023, VOLUME 15, NÚMERO 3 | DECEMBER 2023, VOLUME 15, NUMBER 3



Análise do impacto econômico do absenteísmo em um hospital público durante a pandemia de COVID-19

*Analysis of the economic impact of absenteeism in a
public hospital during the COVID-19 pandemic*

Análise de custo de sequência de tratamento de câncer de ovário avançado, HRD/ BRCAwt, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro

*Cost Analysis of advanced ovarian cancer treatment sequence, HRD/
BRCAwt from the Brazilian supplementary healthcare system perspective*

Custo-utilidade da utilização de teste farmacogenético como guia para o tratamento de depressão sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar

*Cost-utility of pharmacogenetic testing as a guide for the treatment of
depression from the Brazilian Supplementary Health System perspective*

Resource utilization and costs related to the management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy under the Brazilian supplementary healthcare system perspective: results from a modified Delphi panel

*Utilização de recursos e custos relacionados ao manejo da cardiomiopatia
hipertrofica obstrutiva sob a perspectiva do sistema de saúde
suplementar brasileiro: resultados de um painel Delphi modificado*

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

DEZEMBRO 2023, VOLUME 15, NÚMERO 3 | DECEMBER 2023, VOLUME 15, NUMBER 3

EDITOR (Editor)**Marcos Santos, MD PhD**

Radiation Oncologist / Health Economics Specialist;
Bioethics Professor – UNESCO Chair of Bioethics of Brasilia University, Brasilia/DF, Brazil

CONSELHO EDITORIAL (Editorial board)**Alexandre Lemgruber**

Regional Advisor in Health Technologies,
PAHO - Pan American Health
Organization, Washington, DC, USA

Áquilas Mendes

PhD Professor in Health Economics, School of
Public Health at the University of São Paulo
and professor in Political Economy at PUC-SP

Augusto Guerra

Head of Pharmaceutical Assistance, Health
State Secretary, Minas Gerais, MG

Bernardo Rangel Tura

Researcher, Clinical Epidemiology
Department, National Institute of Cardiology,
Health Ministry, Rio de Janeiro, RJ

Carisi Anne Polaczyk

Associate Professor of Medicine, Federal University
of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS

Cid Vianna

Director and Associate Professor, Institute
of Social Medicine, State University of Rio
de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ

Denizar Vianna Araújo

Editorial Board Member of Value in Health
Regional Issues, Science, Technology and
Strategic Inputs Secretary, Ministry of Health

Eliézer Silva

Professor, Post Graduation Program
of Anesthesiology, University of São
Paulo (USP), São Paulo, SP

Fabiola Sulpino Vieira

Head of Projects and Programs,
Health Economics and Development
Department, MoH, Brazil, Brasília, DF

Flávia Tavares Silva Elias

Researcher, Health Technology Assessment,
Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Francisco Acurcio

Associate Professor of Medicine, Federal University
of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG

Gabriela Tannus Araújo

Health Economics Specialist, FAPUNIFESP, President
of ISPOR Latin America Consortium, São Paulo, SP

Giácomo Balbinotto Neto

Associate Professor, School of Economic
Science, Federal University of Rio Grande
do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS

Helena Cramer

Researcher, Clinical Epidemiology
Department, National Institute of Cardiology,
Health Ministry, Rio de Janeiro, RJ

Isabela S. Santos

Head of Department, Health Technology
Assessment, National Agency of Private Health
Insurance/MoH, Brazil, Rio de Janeiro, RJ

Lindemberg Assunção Costa

Professor, Diagnosis and Therapeutics Department,
Federal University of Bahia (UFBA), Salvador, BA

Luciana Bahia

Coordinator of Pharmacoeconomics Department,
Brazilian Society of Diabetes, Rio de Janeiro, RJ

Marcelo Fonseca

Health Economics Specialist, UNIFESP - São Paulo, SP

Marcos Bosi Ferraz

Professor and Director, São Paulo Center
for Health Economics, Federal University
of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP

Maria Cristina Sanches Amorim

Full Professor, Economic Department, Pontifícia
Universidade Católica - São Paulo, SP

Maurício Vianna

Former Head of Department, Health Technology
Assessment, MoH, Brazil, Brasília, DF

Nelson Teich

Health Economic Specialist, European School of Health
Economics and University of York, Rio de Janeiro, RJ

Otávio Berwanger

Director, Institute of Research and Education,
Hospital do Coração - São Paulo, SP

Otávio Clark

Medical oncologist, PhD, President of
Evidências Consulting, Campinas, SP

Rosângela Caetano

Associate Professor of Institute of Social
Medicine of the State University of Rio
de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ

Stephen Doral Stefani

Medical Oncologist of the Hospital do
Câncer Mãe de Deus, Porto Alegre, RS,
Brazil. Professor of Faculdade Unimed.
Member of ISPOR Latin America Consortium
Executive and Advisory Committee

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL (International Editorial Board)**Atanacio Valencia-Mendoza**

Researcher in Health Economics, Department of Health Economics,
National Institute of Public Health, México, México, DF

Bengt Jönsson

Full Professor - Stockholm School of Economics, Stockholm, Sweden

Federico Augustovski

Director, Health Economic Evaluation and Technology
Assessment, Institute for Clinical Effectiveness &
Health Policy (IECS), Buenos Aires, Argentina

Fernando Pio De la Hoz Restrepo

Associate Professor, Department of Public Health, School of Medicine,
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, DC, Colombia

Gisela Kobelt

MSc. University of Strasbourg. PhD Health Economics
at Karolinska Institute in Stockholm, Sweden

Lou Garrison

Professor, Pharmaceutical Outcomes Research &
Policy Program. Department of Pharmacy, University
of Washington, Seattle, Washington, USA

Nelson Rafael Alvis Guzman

Group of Investigation for Health Economics, University
of Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

Stuart Peacock

Co-Director, National Centre for Health Economics, Services, Policy
and Ethics. Senior Scientist, British Columbia Cancer Agency. Associate
Professor, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Suzanne Jacob Serruya

Consultant of Latin America for Perinatology/Women and Reproductive
Health – Pan American Health Organization (PAHO), Washington, DC, USA

Uwe Siebert

Professor of Public Health (UMIT). Associate Professor of Radiology
(Harvard University). Chair, Dept. of Public Health, Medical Decision
Making and Health Technology Assessment. UMIT - University for
Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Wien, Austria

Informações gerais

1. O *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (J Bras Econ Saúde)* é uma publicação para conteúdos científicos, com periodicidade quadrimestral. É dirigido a pesquisadores e formuladores de políticas de saúde, gestores e avaliadores do processo de incorporação de tecnologias em saúde. Tem como missão, a divulgação do conhecimento produzido pela Economia da Saúde como forma de contribuir para a diminuição dos impactos negativos que podem estar associados aos processos decisórios relativos à incorporação de novas tecnologias, tratamentos e medicamentos. São aceitos para avaliação: estudos de custo da doença, análise econômica em saúde, análise de impacto orçamentário, estudo observacional, ensaio farmacoeconômico, inquérito epidemiológico, avaliação de tecnologias em saúde, formulação de políticas de saúde, planejamento e gerenciamento econômico de serviços de saúde, inovação metodológica e revisão da literatura, sob a forma de artigos originais, artigos de revisão, artigos de atualização e editoriais (conforme detalhamento a seguir). Os artigos podem ser submetidos nos idiomas português, espanhol ou inglês. Autores interessados em traduzir seu artigo para inglês podem solicitar um orçamento de tradução ao J Bras Econ Saúde. O *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* não recebe subsídios financeiros de nenhuma sociedade, instituição governamental ou associação. Trata-se de iniciativa privada e independente. Os recursos responsáveis por seu manutenção provêm da comercialização do espaço editorial destinado à publicação de artigos cujo desenvolvimento tenha recebido suporte financeiro de empresas privadas. Também são comercializadas cotas de patrocínio institucional. As submissões de artigos não são passíveis de cobrança. A tabela de custos para publicação deve ser consultada junto à Editora.

2. Artigos submetidos ao *J Bras Econ Saúde* devem ser inéditos, isto é, não devem ter sido publicados nem submetidos para análise por outras revistas, no todo ou parcialmente. Em casos de figuras já publicadas, autorização deve ser obtida e a fonte deve ser citada. Uma vez publicados, os Direitos Autorais dos artigos passam à ser de propriedade da Doctor Press Editora responsável pelo J Bras Econ Saúde.

3. As Instruções para Autores do *J Bras Econ Saúde* incorporam as recomendações dos *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. A versão completa do texto está disponível em www.icmje.org. Manuscritos que estiverem em desacordo com as instruções aqui apresentadas serão devolvidos para a incorporação de ajustes antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

4. Todo artigo publicado no *J Bras Econ Saúde* passa pelo processo de revisão por especialistas (*peer review*). Os artigos submetidos são primeiramente encaminhados aos editores para uma avaliação inicial quanto ao escopo do trabalho e às exigências editoriais do *Jornal*. Se a avaliação é positiva, o artigo é enviado a dois revisores especialistas na área pertinente. Todo o processo é anônimo, ou seja, os revisores são cegos quanto à identidade dos autores e seu local de origem e vice-versa. Após a avaliação do artigo pelos revisores, os artigos podem ser aceitos sem modificações, recusados ou devolvidos aos autores com sugestões de modificações, sendo que cada artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e modificações, sem que isso implique necessariamente a aceitação futura do trabalho.

5. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a oito. O conceito de co-autoria implica contribuição substancial na concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados e redação ou revisão crítica do texto. Contribuições significativas feitas ao estudo, mas que não se enquadram nesses critérios, podem ser citadas na seção de agradecimentos. Os nomes dos autores devem ser descritos de maneira completa, sendo o primeiro deles o do autor principal. Ao submeter um artigo ao processo de avaliação do *J Bras Econ Saúde*, os autores se responsabilizam integralmente pelas opiniões e por todo o conteúdo nele contido.

6. Ao submeterem seus manuscritos ao J Bras Econ Saúde, os autores assumem total responsabilidade sobre as opiniões e conteúdos descritos em seus artigos.

7. Artigos de pesquisas clínicas (*clinical trials*) devem ser registrados em um dos Registros de Ensaio Clínico validados pelos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors (por exemplo, www.actr.org.au, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/htm e www.trialregister.nl). O número de identificação do estudo deverá ser apresentado ao final do resumo.

8. Para textos que forem aceitos para publicação, uma declaração, assinada por todos os autores deverá ser enviada à revista, contendo as seguintes informações: a) o manuscrito é original; b) o manuscrito não foi publicado nem submetido a outra revista, nem o será se vier a ser publicado no *J Bras Econ Saúde*; c) todos os autores participaram ativamente na elaboração do estudo e aprovaram a versão final do texto; d) situações de potencial conflito de interesse (financeiro ou de outra natureza) estão sendo informadas; e) foi obtida aprovação do estudo pelo comitê de ética da instituição à qual o trabalho está vinculado (para artigos que relatam dados de pesquisa experimental); f) foi obtido consentimento informado dos pacientes incluídos no estudo (quando aplicável). As informações sobre a aprovação do estudo por comitê de ética e a obtenção de consentimento informado também devem constar na seção Métodos do artigo.

9. Antes da publicação dos artigos aceitos, os autores correspondentes receberão, via e-mail, em arquivo PDF, o artigo editorado para aprovação. Nessa fase, as correções devem limitar-se a erros tipográficos, sem alteração do conteúdo do estudo. Os autores deverão devolver as provas aprovadas via e-mail ou fax até 48 horas após o recebimento da mensagem.

Tipos de artigos publicados

Artigos originais. Trabalhos resultantes de pesquisa científica que apresentam dados originais sobre Economia da Saúde e incluem análise estatística descritiva e/ou inferências de dados próprios. Esses artigos têm prioridade para publicação. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto (dividido nas seções Introdução, Métodos, Resultados, Discussão ou equivalentes, Conclusões), agradecimentos (se aplicável), lista de referências (máximo de 40), tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Artigos de revisão. Trabalhos que têm por objetivo resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. Devem incluir síntese e análise crítica da literatura levantada e não ser confundidos com artigos de atualização. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto, lista de referências, tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Artigos de atualização ou opinião. Trabalhos que relatam informações geralmente atuais sobre tema de interesse para determinadas especialidades (por exemplo, uma nova técnica de modelagem ou método). Têm características distintas de um artigo de revisão, visto que não apresentam análise crítica da literatura. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto, lista de referências, tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Cartas ao leitor. Cartas ao editor comentando, discutindo ou criticando os artigos publicados no *J Bras Econ Saúde* serão bem recebidas e publicadas desde que aceitas pelo Conselho Editorial. Devem ser compostas de: título, nome do autor, identificação da publicação que está sendo comentada e lista de referências (se houver). Recomenda-se um máximo de 500 palavras, incluindo referências. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada juntamente com a carta.

Preparação dos originais

Utilize preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®. Os trabalhos devem ser digitados em fonte Times New Roman tamanho 12, espaço simples, alinhados à esquerda, iniciando cada seção em página nova, na seguinte ordem: página de rosto, resumo e palavras-chave, abstract e keywords, texto, agradecimentos, lista de referências, tabelas, legendas de figuras e figuras. Todas as páginas devem ser numeradas.

Síglas devem ser definidas por extenso na primeira ocorrência no texto; após a primeira ocorrência, somente a sigla deverá ser utilizada. No resumo, o uso de síglas deve ser evitado.

Substâncias devem ser apresentadas utilizando seu nome genérico. Se relevante, o nome comercial da substância e o fabricante podem ser informados entre parênteses.

A apresentação de unidades de medida deve seguir o sistema internacional (SI).

Genes de animais devem ser apresentados em itálico com inicial maiúscula (exemplo: *Sox2*); genes de seres humanos também devem ser apresentados em itálico, porém com todas as letras maiúsculas (exemplo: *SOX2*). Proteínas devem seguir o mesmo padrão de maiúsculas/minúsculas, porém sem itálico.

Página de rosto

A página de rosto deve conter:

- Título conciso e explicativo, representando o conteúdo do trabalho, em português e inglês
- Título resumido (máximo de 150 caracteres)
- Nomes dos autores
- Afiliação dos autores, indicando departamento/unidade, instituição e região geográfica
- Nome da instituição onde o trabalho foi executado
- Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos
- Congressos onde o estudo foi apresentado
- Nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor correspondente

Resumo e abstract

Todos os trabalhos devem apresentar um resumo em português e um **abstract** em inglês. Trabalhos escritos em espanhol devem apresentar, além do resumo no idioma original, também um resumo em português e um **abstract** em inglês. O conteúdo dos textos deve ser idêntico, e não deve ultrapassar 250 palavras. Para artigos originais, o resumo deve ser estruturado como segue: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Para relatos de caso, artigos de revisão e artigos de atualização, o resumo não deve ser estruturado. Deve-se evitar o uso de abreviações no resumo, e não devem ser citadas referências.

Logo após o resumo/**abstract/resumen**, deverão ser apresentadas de três a seis palavras-chave que sejam integrantes da lista de Descritores em Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br>).

Agradecimentos

Esta seção é dedicada a reconhecer o trabalho de pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifica co-autoria, ou de pessoas ou instituições que tenham dado apoio material.

Referências bibliográficas

No texto, as citações serão identificadas entre parênteses, pelo sobrenome do autor seguido do ano de publicação. Exemplos: um autor (Steppteo, 1978), dois autores (Edwards & Steptoe, 1980), mais de dois autores (Van Steirteghem *et al.*, 1988).

A lista de referências deve ser apresentada em ordem alfabética (último sobrenome de cada autor seguido das duas primeiras iniciais), e não deve ser numerada. Trabalhos do mesmo autor devem ser ordenados cronologicamente; trabalhos de mesmo autor e ano devem ser identificados com letras após o ano (2000a, 2000b, etc.). A apresentação das referências seguirá os modelos propostos nos *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (ver exemplos a seguir). Todas as referências citadas na lista devem ser mencionadas no texto e vice-versa.

1. Artigo de periódico: Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980;87:737-56.

2. Livro: Wolf DP, Quigley MM, eds. *Human in vitro fertilization and embryo transfer*. New York: Plenum Press; 1984.

3. Capítulo de livro: Simpson JL. Gonadal dysgenesis and sex abnormalities: phenotypic-karyotypic correlations. In: Vallet HL, Porter IH, eds. *Genetic mechanisms of sexual development*. New York: Academic Press; 1979. p. 365-77.

4. Artigo de revista eletrônica: Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [revista eletrônica]*. 2002 Jun [citado 2002 ago 12];102(6):[aproximadamente 3 p.]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

5. Artigo publicado na Internet: Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. *J Med Internet Res*. 2004;6(4):e40. Disponível em: <http://www.jmir.org/2004/4/e40/>. Acesso em: 29/11/2004.

6. Site: OncoLink [site na Internet]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [atualizado 2004 set 24; citado 2006 mar 14]. Disponível em: <http://cancer.med.upenn.edu/>.

7. Software: Smallwaters Corporation. *Analysis of moment structures: AMOS [software]*. Version 5.0.1. Chicago: Smallwaters; 2003.

Tabelas e figuras

Tabelas e figuras (gráficos, fotografias, etc.) devem ser numeradas em algarismos arábicos conforme a ordem de aparecimento no texto e devem ter legendas individuais, apresentadas ao final do trabalho. Cada tabela e figura deve ser submetida em folha separada.

Nas tabelas, deverão ser utilizadas apenas linhas horizontais, e cada dado deverá constar em uma célula independente. Explicações sobre itens das tabelas devem ser apresentadas em notas de rodapé identificadas pelos seguintes símbolos, nesta sequência: *, †, §, ¶, ¶¶, ¶¶¶, ¶¶¶¶.

Figuras em geral (gráficos, fotografias, etc.) serão publicadas em preto e branco. Despesas com a eventual reprodução de fotografias em cor serão de responsabilidade do autor.

Figuras podem ser submetidas eletronicamente, nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi (para possibilitar uma impressão nítida), ou por correio (ver instruções de envio mais adiante). Todas as figuras enviadas pelo correio devem ser identificadas no verso com o uso de etiqueta colante contendo o nome do primeiro autor, o número da figura e uma seta indicando o lado para cima.

Fotografias escaneadas não serão aceitas; fotografias em papel devem ser encaminhadas pelo correio. Fotografias de pacientes não devem permitir sua identificação.

Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões.

Figuras já publicadas e incluídas em artigos submetidos devem indicar a fonte original na legenda e devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos (editora ou revista).

Envio/submissão de artigos

Os artigos devem ser submetidos preferencialmente por e-mail (jb@bes.com.br) ou pelo site: www.jbes.com.br. Texto e figuras devem ser enviadas como um anexo à mensagem. Figuras (exclusivamente gráficos e fotografias digitais) podem ser enviadas nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi e tamanho máximo total (do conjunto de figuras) de 3 MB.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

General information

1. The *Journal Brasileiro de Economia da Saúde* (Brazilian Journal of Health Economics - **J Bras Econ Saúde**) is edited every four months. The journal is directed to researchers and health policy planners, as well as managers and evaluators of health technology incorporation. Its mission is to disseminate the knowledge produced by Health Economics as a way to contribute to diminish the negative impacts that may be associated to decision-making processes related to health technologies incorporation, treatments and medicines. The following categories of articles may be submitted for consideration of publication: Disease cost studies, health economics analysis, budget impact analysis, observational studies, pharmaco-economic essays, epidemiological surveys, health technology assessment, health policies formulation, economic planning and health services management, methodological innovations and review of the literature. These articles may be presented as original articles, review articles, updates and editorials (details on each format are presented below). Manuscripts may be submitted in Portuguese, Spanish or English. Authors who are interested in translating their articles into English may request a translation estimate to the *J Bras Econ Saúde*. The *Journal Brasileiro de Economia da Saúde* does not receive financial support from any society, governmental institution or association. It is a private, independent initiative. Financial resources of the publication come from commercialization of publishing space to manuscripts that received financial support from private companies. Some institutional sponsorship quotas are also commercialized. Submission of the manuscripts is free of charge. A table of publication costs may be requested to the publishing house.

2. The manuscripts submitted to the **J Bras Econ Saúde** should be unpublished, that is, partial or complete versions of them should not have been submitted for consideration of publication in other journals. In the case of figures that have already been published, the authorization for reprint should be provided, and the source, cited. Once published, the article's Copyrights are transferred to Doctor Press, the publishing company responsible by JBES.

3. The **J Bras Econ Saúde** instructions for authors incorporate the recommendations of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. The complete version of these requirements is available in www.icmje.org. Manuscripts that do not comply with the instructions presented here will be sent back to the authors for review before they are evaluated by the Editorial Board.

4. Every article published in the **J Bras Econ Saúde** is sent to expert consultants for peer review. Manuscripts are initially analyzed by the editors to be evaluated in terms study objectives and editorial requirements of the Journal. When accepted by the editor, the manuscript is sent to two expert reviewers in the area of study. The whole process is confidential. The reviewer is blind to the identity and affiliation of the authors, and vice-versa. After the manuscript is evaluated by the reviewers, it may be either accepted unaltered, or rejected, or returned to the authors with suggestions for changes. Any manuscript may be returned to the authors several times for clarification or changes, but this is not a guarantee of future publication.

5. The maximum number of authors per manuscript is eight. Co-authorship implies in substantial contribution to conceiving and planning the study; data analysis and interpretation; writing and critical review of the text. Significant contributions to the study that do not fit these categories may be cited in the acknowledgements section. Authors' names must be written in a complete way, being the main one the first name. By submitting an article, the authors are fully liable for their opinions and for all contents contained therein.

6. To submit their manuscripts to the *J Bras Econ Saúde*, the authors take full responsibility for the opinions and contents described in their articles.

7. Clinical trials should be registered in one of the in a public trials registries acceptable to the World Health Organization and the International Committee of Medical Journal Editors (for example, www.actr.org.au, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/htm and www.trialregister.nl). The trial registration identification number should be presented at the end of the abstract.

8. When the manuscript is accepted for publication, a declaration signed by all the authors should be sent to the Journal, stating that: a) the manuscript is original; b) it was not published or submitted for appreciation in other journal, and will not be, if published by the **J Bras Econ Saúde**; c) all the authors actively participated in the elaboration of the study and approved of the final version; d) any potential conflict of interest (financial or of other nature) is disclosed; e) the study was approved by the ethics committee of the institution where it was carried out (for manuscripts based on experimental trials); f) an informed consent forms were signed by all patients included in the study (when applicable). Information on approval by the ethics committee and informed consent should also be presented in the Methods section of the manuscript.

9. Before accepted manuscripts are published, the final proofs in PDF format will be sent to the corresponding authors, by e-mail, for final approval. Changes at this stage should be limited to typographical errors, without any alterations in the contents of the study. Authors should return corrected proofs by e-mail or fax within 48 hours of receipt.

Categories of articles

Original articles. Studies that are result of scientific research and present original data on Health Economics, and that include descriptive statistical analysis and/or inferences drawn on these data. These articles have priority for publication. They should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text (divided into Introduction, Methods, Results, Discussion or similar section, Conclusions), acknowledgements (if applicable), references (no more than 40), tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

Review articles. Studies whose objective is to summarize, analyze, evaluate or resume investigation trials that have already been published in scientific journals. These articles should include a summary and critical analysis of the literature, and they should not be confused with update articles. Review articles should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

Update or opinion articles. Studies that report updated information on some subject of interest of given specialties (for example, a new modeling technique or method). They have characteristics that are different from the review article, once they do not present any critical analysis of the literature. They should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

Letters to the reader. Letters to the editors commenting, discussing or criticizing articles published in the **J Bras Econ Saúde** are welcomed and published, provided they are accepted by the Editorial Board. They should have the following sections: title, name of the author, identification of the article the author is commenting, and list of references (if any). It is recommended that letters to the editor should not exceed 500 words in text, including the references. Whenever possible, the author's reply will be published together with the letter.

Manuscript preparation

Manuscripts should be preferentially sent as a Microsoft Word® file. Use Times New Roman, 12-point font; double-spaced text, aligned to the left. Start each section on a new page, in the following order: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any). All pages should be numbered.

Abbreviations should be expanded when they are first mentioned in the text; after that, use only the abbreviation. Avoid the use of abbreviations in the abstract.

Substances should be presented by their generic names. If relevant, the commercial name of the substance and the manufacturer may be presented between parentheses.

All units of measure should conform to the International System of Units (SI).

Animal genes should be written in italics with only the first letter capitalized (for example: *Sox2*); human genes should also be written in italics, but all letters should be capitalized (for example: *SOX2*). Protein products should follow the same standard of animal / human genes for capital letters, but should not be italicized.

Cover sheet

The cover sheet should have:

- A concise and clear title, both in Portuguese and in English, representing the content of the study.
- Summarized title (no more than 150 characters)
- Name of the authors
- Affiliations of the authors, indicating the department / unit, institution and geographical region.
- Name of the institution where the study was carried out.
- Information on support received in the form of grants, equipment or drugs.
- Congresses where this study was presented.
- Name, address, telephone and fax numbers, and e-mail of the corresponding author.

Abstract in Portuguese and in English

All manuscripts should have an **abstract** in Portuguese and one in English. Manuscripts that are written in Spanish should also have **abstracts** in Portuguese and in English, besides the one in Spanish. The content of these abstracts should be identical and they should not exceed 250 words each. Abstracts of original articles should have the following structure: Objective, Methods, Results and Conclusions. Case reports, review and update articles should not have structured abstracts. Abbreviations should be avoided in the abstract, and it should have no references.

Three to six keywords chosen from those available in the Health Science Descriptors (<http://decs.bvs.br>) should be presented after the abstracts in Portuguese, English and Spanish.

Acknowledgments

This section should be used to recognize the work of people who had collaborated intellectually with the study but do not fulfill the requirements of co-authorship, or people or institutions that have provided material support.

References

Throughout the text, citations should be identified between parentheses using the last name of the authors and the year of publication. Examples: one author (Step toe, 1978), two authors (Edwards & Steptoe, 1980), more than two authors (Van Steirteghem *et al.*, 1988).

The list of references should be presented in alphabetical order (using the last name of each authors followed by the two first initials). This list should not be numbered. Reports of the same author should be presented chronologically; reports of the same author in the same years should be identified with letters after the year (2000a, 2000b, etc.). References will be presented according to the models proposed in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (see examples below). All references listed should be mentioned in the text and vice-versa.

1. Journal article: Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:737-56.

2. Book: Wolf DP, Quigley MM, eds. Human in vitro fertilization and embryo transfer. New York: Plenum Press; 1984.

3. Book chapter: Simpson JL. Gonadal dysgenesis and sex abnormalities: phenotypic-karyotypic correlations. In: Vallet HL, Porter IH, eds. Genetic mechanisms of sexual development. New York: Academic Press; 1979. p. 365-77.

4. Electronic journal article: Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [electronic journal].* 2002 Jun [cited on 2002 ago 12];102(6): [approximately 3 p]. Available in: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

5. Internet article: Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. *J Med Internet Res.* 2004;6(4):e40. Available in: <http://www.jmir.org/2004/4/e40/>. Accessed on: 11/29/2004.

6. Site: OncoLink [Internet site]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [updated on 2004 set 24; cited on 2006 mar 14]. Available in: <http://cancer.med.upenn.edu/>.

7. Software: Smallwaters Corporation. Analysis of moment structures: AMOS [software]. Version 5.0.1. Chicago: Smallwaters; 2003.

Tables and figures

Tables and figures (graphs, pictures, etc.) should be numbered in Arabic numerals in the order they appear in the text, and their individual legends should be presented in the end of the manuscript. Each table and figure should be submitted on a separate sheet.

Tables should have only the horizontal lines, and each result should be placed in one independent cell. Explanations on the items in the tables should be presented in footnotes identified by the following symbols, in this order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Figures (graphs, pictures, etc.) should be printed in black and white. Reproduction of color pictures will be made at the expense of the author. Figures may be electronically submitted using file extensions .jpg, .gif or .tif with a minimum resolution of 300 dpi (for clear printing results), or sent by mail (see mailing instructions below). All figures sent by mail should be identified by a label pasted on its back with the name of the first author, the number of the figure and an arrow showing the top of the picture.

Scanned pictures are not acceptable; printed pictures should be sent by mail. Authors should make every effort to preserve the anonymity of the patient by removing or concealing any identifiable features.

Graphs should be presented only in two dimensions.

Figures that have already been published in other articles should indicate the original source in the legend, and should be presented together with a letter of authorization provided by the owner of the copyright (publishing house or journal)

Article submission

Articles should preferentially be sent by e-mail (jbes@bes.com.br) or by the website www.jbes.com.br. The text and figures should be sent as attachments. Figures (exclusively digital graphs and pictures) may be sent as .jpg, .gif or .tif files with minimum resolution of 300 dpi and 3 MB maximum file size (for the set of figures).



doctorpress

Doctor Press Editora Científica Ltda.

www.doctorpress.com.br

Avenida Brigadeiro Faria Lima, 3144, Cj. 31 – Jd. Paulistano, São Paulo, SP – 01451-000

Tel.: 55-11-98326-1412

e-mail: jbes@jbes.com.br

JBES - Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

www.jbes.com.br

ISSN Edição Impressa: 2175-2095

ISSN Edição Online: 2359-1641

Publisher: Roseli Molina

Produção: Maurício Domingues

Revisão: Glair Picolo Coimbra

Diagramação: Sandra Regina Santana

Periodicidade: Quadrimestral - circulação nos meses de abril, agosto e dezembro

O Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (JBES) é uma publicação periódica independente, quadrimestral e destina-se a disseminar o conhecimento científico nas áreas de economia da saúde e de avaliação de tecnologias em saúde (ATS). Copyright: O JBES – Jornal Brasileiro de Economia da Saúde – é de propriedade exclusiva de Doctor Press Editora Científica Ltda. Nenhum artigo ou parte integrante de qualquer conteúdo publicado em suas páginas poderá ser reproduzido sem prévia autorização por escrito da Doctor Press Editora Científica Ltda.

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião do JBES e da Doctor Press Editora Científica Ltda.

The Brazilian Journal of Health Economics (BJHE) is an independent periodic, edited every four months and aims to disseminate scientific knowledge among Health Economics and Health Technology Assessment (HTA) fields. Copyright: The Brazilian Journal of Health Economics (BJHE) is a property of Doctor Press Editora Científica Ltda. No one article or part of any content published in its pages can be reproduced without the editor's prior authorization.

All the information on this edition about the announced products is under the entire responsibility of the advertisers, as well as concepts within signed articles are under exclusive responsibility of their authors, and do not necessarily express JBES and Doctor Press Editora Científica Ltda.'s opinion.



Filiada à ABEC - Associação Brasileira dos Editores Científicos

ICMJE INTERNATIONAL COMMITTEE of
MEDICAL JOURNAL EDITORS

O JBES é signatário do ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors – www.icmje.org

INDEXAÇÕES

LILACS

Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<http://lilacs.bvsalud.org/>

BVS-ECOS

Biblioteca Virtual em Saúde - Economia da Saúde - BIREME/OPAS/OMS
economia.saude.bvs.br

LATINDEX

Sistema Regional de Informação Online para Revistas Científicas
América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
<http://www.latindex.unam.mx/>

SUMÁRIO SUMMARY

EDITORIAL | EDITORIAL

- 161 **Desafios futuros para a sustentabilidade do sistema de saúde privado brasileiro**
Future challenges for the sustainability of Brazilian private healthcare system
Marcos Santos

ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

- 162 **Análise do impacto econômico do absenteísmo em um hospital público durante a pandemia de COVID-19**
Analysis of the economic impact of absenteeism in a public hospital during the COVID-19 pandemic
Anadelia Lopes de Sousa Passos, Vanessa Mylenna Florêncio de Carvalho, Eugênio Pacelli Ferreira Passos, Michelly Cristiny Pereira
- 172 **Análise de custo de sequência de tratamento de câncer de ovário avançado, HRD/BRCAt, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro**
Cost Analysis of advanced ovarian cancer treatment sequence, HRD/BRCAt from the Brazilian supplementary healthcare system perspective
Graziela Bernardino, Michelle Samora, Fabiana Reis, Isandra Meirelles, Larissa Rodrigues, Marcella de Alemar, Straus Tanaka
- 178 **Custo-utilidade da utilização de teste farmacogenético como guia para o tratamento de depressão sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar**
Cost-utility of pharmacogenetic testing as a guide for the treatment of depression from the Brazilian Supplementary Health System perspective
Jessica Andrade-Silva, Guido Boabaid May, Bárbara Yasmin Gueuvoghlian-Lopes, Isabela Souza de Freitas, Bruna Raquel de Souza, Paula Pedrassani Boabaid May, Vanessa Teich
- 190 **Resource utilization and costs related to the management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy under the Brazilian supplementary healthcare system perspective: results from a modified Delphi panel**
Utilização de recursos e custos relacionados ao manejo da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro: resultados de um painel Delphi modificado
Ana Paula Casagrande Drozda Oliveira, Naiara Caluz, Ana Carolina Padula Ribeiro-Pereira, Roberta Arinelli Fernandes, Fábio Fernandes, Marcus Vinicius Simões, Edleide de Barros Correia, Ricardo Ribeiro Dias, Henrique Barbosa Ribeiro, Heitor Mauricio de Medeiros Filho, Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva, Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro, Tássia Decimoni

Desafios futuros para a sustentabilidade do sistema de saúde privado brasileiro

Future challenges for the sustainability of Brazilian private healthcare system

O sistema de saúde privado brasileiro (SSPB) enfrenta uma série de desafios que ameaçam sua sustentabilidade no futuro próximo. Dentre esses, destacam-se questões relacionadas ao envelhecimento da população, aumento dos custos de saúde, evolução tecnológica, regulação governamental e mudanças nos padrões de doenças.

Com o aumento da expectativa de vida, há maior demanda por serviços de saúde, especialmente por procedimentos de alta complexidade e tratamentos para doenças crônicas. Isso pode levar a um aumento significativo nos custos para as operadoras de saúde, que precisam encontrar maneiras de garantir a qualidade dos serviços sem comprometer sua viabilidade financeira.

Além disso, os avanços tecnológicos estão transformando a maneira como os serviços são prestados. Novas tecnologias, como telemedicina, inteligência artificial e medicina personalizada, têm o potencial de melhorar a eficiência e a qualidade dos cuidados, mas também podem aumentar os custos para as operadoras de saúde privadas, que precisam investir em infraestrutura e treinamento de pessoal para aproveitar essas inovações.

A regulação governamental também representa um desafio para o SSPB. A implementação de novas políticas e regulamentações pode impactar significativamente as operadoras de saúde, afetando sua capacidade de oferecer serviços de qualidade a preços acessíveis. Além disso, mudanças

nos padrões de doenças, como o aumento das doenças crônicas não transmissíveis, exigem uma abordagem mais integrada e preventiva da saúde, o que pode requerer investimentos adicionais por parte das operadoras de saúde privadas.

Diante desses desafios, é essencial que os envolvidos adotem uma abordagem proativa para garantir sua sustentabilidade no futuro. Isso inclui a busca por eficiências operacionais, a adoção de tecnologias inovadoras, a promoção da saúde preventiva e a colaboração com outras partes interessadas do sistema de saúde, como o governo e os prestadores de serviços.

Em suma, a sustentabilidade do SSPB depende da capacidade de adaptação a um ambiente em constante mudança, mantendo o equilíbrio entre a oferta de serviços de qualidade e a contenção de custos. Com uma abordagem estratégica e colaborativa, é possível superar esses desafios e garantir um sistema sustentável e eficaz para todos os brasileiros.

Para colaborar nesse sentido, esperamos que a leitura dos interessantes artigos que o leitor tem em mãos seja de elevada utilidade.

Marcos Santos, MD PhD

Presidente da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica (SBAM)

Editor-chefe do Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Análise do impacto econômico do absenteísmo em um hospital público durante a pandemia de COVID-19

*Analysis of the economic impact of absenteeism in a
public hospital during the COVID-19 pandemic*

Anadelia Lopes de Sousa Passos¹, Vanessa Mylenna Florêncio de Carvalho²,
Eugênio Pacelli Ferreira Passos³, Michelly Cristiny Pereira⁴

DOI: 10.21115/JBES.v15.n3.p162-171

Palavras-chave:

economia em saúde,
absenteísmo, adoecimento

Keywords:

health economy,
absenteeism, illness

RESUMO

Com a pandemia da COVID-19, uma grande quantidade dos profissionais da saúde adoeceu e se afastou do trabalho. Este estudo objetivou estimar o custo desses afastamentos em um hospital público brasileiro e ajudou a identificar as falhas nos processos de trabalho que levaram ao absenteísmo. É uma avaliação econômica parcial, descritiva, retrospectiva, quantitativa, com dados coletados de prontuários médicos, sobre os custos diretos dos afastamentos. A amostra foi de 793 servidores e 2.166 registros de atestados médicos, de março a dezembro de 2020. Observou-se que: o custo total dos afastamentos foi de R\$ 2.603.017,95. As doenças virais representaram o maior custo, seguidas dos problemas relacionados à saúde mental. Os técnicos de enfermagem foram os profissionais que causaram o maior impacto nos afastamentos (27,21%). Portanto, a pesquisa gerou indicadores importantes para nortear os gestores na alocação de recursos e na tomada de decisões durante a pandemia da COVID-19.

ABSTRACT

With the COVID-19 pandemic, a large number of healthcare professionals became ill and were away from work. This study aimed to estimate the cost of these absences in a Brazilian public hospital and helped to identify the flaws in work processes that led to absenteeism. It is a partial, descriptive, retrospective, quantitative economic evaluation, with data collected from medical records, on the direct costs of sick leave. The sample consisted of 793 employees and 2.166 medical certificate records, from March to December 2020. It was observed that: the total cost of leaves was R\$ 2.603.017,95. Viral diseases represented the highest cost, followed by problems related to mental health. Nursing technicians were the professionals who caused the greatest impact on sick leave (27.21%). Therefore, the research generated important indicators to guide managers in resource allocation and decision-making during the COVID-19 pandemic.

Recebido em: 20/10/2023. **Aprovado para publicação em:** 22/03/2024.

1. Mestre em Gestão e Economia da Saúde, Hospital Universitário Lauro Wanderley, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Recife, PE, Brasil.

2. Mestre em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica Suely Galdino, Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas, Brasil, Recife, PE, Brasil.

3. Especialista em Gestão Pública e Legislação de Cidades, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba (IFPB), João Pessoa, PB, Brasil.

4. Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica Suely Galdino, Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas, Recife, PE, Brasil.

Autor correspondente: Anadelia Lopes de Sousa Passos. Rua Tabelião Estanislau Eloy, 585, Castelo Branco, João Pessoa, PB, Brasil. CEP: 58050-585. Telefone: +55 (83) 9112-1098. E-mail: anadelialopes@gmail.com

Introdução

Em novembro de 2019, o mundo assistiu ao surgimento de um novo tipo de coronavírus na cidade chinesa de Wuhan. Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que o surto da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) constituiu o mais alto nível de alerta da Organização, sendo uma “Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional”. Em 11 de março de 2020, a OMS declarou que a COVID-19 foi caracterizada como uma pandemia. Essa pandemia afetou globalmente a economia, a vida das pessoas e até mesmo a liberdade da população mundial pela necessidade do isolamento social. No Brasil, o primeiro caso confirmado foi em 26 de fevereiro de 2020, em São Paulo. O número de pessoas contaminadas e o número de mortos cresceram rapidamente em nosso país, o que levou à reorganização emergencial do Sistema Único de Saúde (SUS) para atender à nova e crescente demanda de infectados pelo novo vírus.

De acordo com Wu *et al.* (2020), foram registrados em Hubei, na China, 36.167 casos. A cidade tem uma população de 59.170.000 residentes, sendo a taxa de ataque acumulado de 11%, cinquenta vezes maior que o vírus da pH1N1, que apresenta a mesma forma de contágio. Por isso, a necessidade de medidas duras de distanciamento social e de quarentena, adotadas pelo governo chinês.

A doença levou ao afastamento do trabalho dos profissionais contaminados por longos períodos. Esse fato gerou desorganização nos serviços e sobrecarga de trabalho para aqueles que continuavam na assistência.

No início de 2020, não havia tratamento ou vacina para combater a doença, o que dificultou a resposta no combate ao surto da COVID-19 (Wu *et al.*, 2020). O tratamento para os doentes visava controlar a infecção (Mcintosh *et al.*, 2020). De 80% a 85% dos infectados ficavam curados sem necessidade de nenhum medicamento; porém, de forma equivocada, essa recuperação clínica era relacionada ao uso de remédios sem nenhuma comprovação científica de eficácia, levando a uma busca descontrolada por alguns desses fármacos, que muitas vezes faltaram nas farmácias para as pessoas que realmente precisavam para outras patologias. Além disso, como as pessoas tinham a falsa certeza de que a doença tinha tratamento medicamentoso, isso as fazia relaxar nas medidas de proteção, como a higiene das mãos, o uso de máscaras e o isolamento social (Ferreira & Andricopulo, 2022).

O impacto na saúde e na economia de dimensão global disparou o uso de novas tecnologias para pesquisa; na corrida por uma vacina eficaz para a doença, no meio de 2020, a primeira candidata à vacina começou a ser testada em humanos, com uma rapidez nunca vista antes (Lurie *et al.*, 2020). No final de 2020, surgiram para uso emergencial em todo o mundo 18 vacinas (VaC, 2021). No dia 17 de janeiro de 2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizou

o uso de duas vacinas no Brasil. No mesmo dia, a primeira pessoa brasileira foi vacinada em São Paulo-SP, uma enfermeira que trabalha na unidade de terapia intensiva (UTI) do Instituto Emílio Ribas, Mônica Calazans, em São Paulo. Esse foi um dia muito esperado por grande parte da população brasileira; ali surgiu a esperança de conseguir vencer a tão temida ameaça à saúde pública mundial.

Os profissionais que trabalham na área da saúde têm predisposição ao adoecimento físico e mental devido à exposição cotidiana a vários fatores estressantes, como doenças, o enfrentamento à morte e as difíceis decisões que se intensificam em situações como uma pandemia. As sobrecargas físicas e psicológicas sofridas pelos profissionais de saúde durante a pandemia provocaram distúrbios emocionais, tais como depressão e transtornos de ansiedade, agravando o quadro dos que já eram acometidos por essas doenças (Lai *et al.*, 2020).

Com a grande quantidade de profissionais da saúde que foram contaminados com o novo vírus, além das pressões e tensões sofridas, surgiu uma intensa preocupação com a sanidade mental dessa categoria. Alguns autores apontaram muitos fatores que exacerbam os transtornos mentais dos profissionais de saúde, como depressão, impressão de grande risco de se contaminar, esgotamento físico e mental, sofrimento com a morte de pacientes e colegas de trabalho, dificuldade de tomar decisões e temor em se contaminar e passar a doença para pessoas próximas (Guimarães & Brasil, 2018; Pereira *et al.*, 2020).

Em paralelo, durante a pandemia, a maior preocupação tanto para os gestores quanto para os profissionais de saúde foi combater a doença e cuidar da saúde dos pacientes, sendo a saúde mental esquecida ou colocada em segundo plano (Ornell *et al.*, 2020). Porém, alguns estudos apontaram a importância de estratégias para a redução do impacto emocional provocado pela pandemia (Brooks *et al.*, 2020; Xiao, 2020), pois, se a saúde mental for negligenciada, podem surgir problemas psicológicos crônicos, mais predominantes que o adoecimento pela COVID-19, levando a resultados negativos no combate à doença que podem refletir em diversos setores da sociedade (Ornell *et al.*, 2020).

Outro fator estressante nos profissionais de saúde brasileiros durante a pandemia foi a falta de experiência desses trabalhadores para atender doentes com COVID-19 em setores críticos de grande porte (Barros-Delben *et al.*, 2020). Pela insuficiência dos equipamentos de proteção individual (EPIs), os profissionais que tinham contato com os infectados precisavam passar cerca de seis horas sem poder fazer necessidades fisiológicas básicas, como ir ao banheiro, beber água ou comer, pois não podiam desperdiçar equipamentos como macacões ou capotes. Além do risco da contaminação pelo novo e mortal vírus, os longos períodos de plantão, a insuficiência de EPIs, a cobertura incessante dos meios de comunicação, a falta de remédios e o precário suporte a esses

profissionais levaram ao aumento do estresse nos profissionais da saúde (Kang *et al.*, 2020).

Absenteísmo é a falta quando o funcionário deveria estar trabalhando, é o não comparecimento ao ambiente do labor. Acontece sempre que o empregado se ausenta quando deveria estar trabalhando, pode ser na periodicidade ou no horário, pela ausência, atraso ou por outra causa (Chiavenato, 2004).

Durante a pandemia da COVID-19, o absenteísmo dos profissionais de saúde, principalmente pelo adoecimento, intensificou a preocupação dos gestores da saúde. Esses afastamentos eram de muitos funcionários ao mesmo tempo e por vários dias, durante um momento de muita demanda nas redes de saúde, o que levou a uma sobrecarga e desorganização dos serviços. Vários funcionários precisavam ser deslocados dos setores originais para suprir a necessidade de setores prioritários. Também foi necessária a contratação de forma emergencial de novos funcionários. Tudo isso levou a um aumento dos custos para o setor da saúde, afetando diretamente a qualidade da assistência, principalmente nos serviços públicos que já têm recursos escassos.

Diante da pandemia, a economia global entrou em grande recessão. Medidas de dispersão populacional, como o isolamento social e a quarentena, assim como a interrupção completa de grandes porções da indústria, comércio e serviços, resultaram em estresse e ansiedade sociais sem precedentes.

As Avaliações Econômicas em Saúde (AES) vêm tendo cada vez mais relevância quando temos a crescente necessidade de incluir, no orçamento de instituições e países, cada vez mais insumos e serviços (Chrispim, 2017).

Dessa forma, a proposta deste trabalho foi analisar o impacto econômico, para um Hospital Universitário de referência no atendimento de pacientes contaminados pela COVID-19, do absenteísmo durante a pandemia, ajudando a gestão a identificar as falhas na gestão dos processos de trabalho, com a finalidade de fornecer dados para o controle dos custos e o alcance de melhores resultados na produtividade e qualidade na prestação da assistência ao usuário do SUS.

Este estudo teve por objetivos principais: estimar o custo para o SUS do absenteísmo por adoecimento em um hospital de referência durante a pandemia da COVID-19 e ajudar a gestão a identificar as falhas nos processos de trabalho que levaram ao adoecimento dos colaboradores, além de (1) agrupar as doenças que levaram ao absenteísmo; (2) fazer a estimativa de custos das licenças médicas por tipo de doença; (3) saber quais patologias levaram aos maiores custos pelo afastamento laboral; (4) organizar os custos dos afastamentos por setores de trabalho; (5) identificar os setores que têm os maiores custos pelo absenteísmo e contribuir com os gestores com o planejamento estratégico e a tomada de decisão na organização do trabalho e alocação dos recursos escassos em momentos de pandemia.

Métodos

Tratou-se de um estudo de avaliação econômica parcial do tipo descritivo, retrospectivo, de abordagem quantitativa, com base documental, baseado em dados secundários, coletados a partir de prontuários médicos, sobre a estimativa dos custos diretos de uma coorte retrospectiva de colaboradores com doenças que levaram ao afastamento do trabalho durante a pandemia. Os dados foram coletados a partir de prontuários médicos dos colaboradores, por meio de planilhas disponibilizadas pelo Serviço de Saúde Ocupacional (SOST) e planilhas de dados financeiros disponibilizadas pela Divisão de Gestão de Pessoas (DIVGP). O custo direto dos recursos médico-hospitalares utilizados no diagnóstico da COVID-19 foi computado da seguinte forma: custo do afastamento (CMA): custo referente a 1 dia de afastamento do servidor (calculado como sendo o salário-base de cada servidor dividido por 30 dias) e o custo total do afastamento do servidor (calculado como sendo o custo de um dia de afastamento do servidor multiplicado pelo número de dias em que esse servidor está afastado).

Não foram incluídas informações sobre os custos indiretos, como a perda da produtividade devido à incapacidade de trabalhar resultante do tratamento, ou perda da produtividade econômica relacionada à morte prematura, nem os custos intangíveis que dizem respeito à perda da qualidade de vida, relacionada à dor, ao sofrimento e à exclusão social.

O local do estudo foi o Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), que é um órgão suplementar da Universidade Federal da Paraíba, gerido pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), sendo um hospital-escola localizado em João Pessoa, PB. Presta assistência a todo o estado e é de média e alta complexidade. Possui 134 consultórios, 8 gabinetes odontológicos, 48 especialidades médicas, UTIs (neonatal, pediátrica e adulta), enfermarias (clínica médica, cirúrgica, obstétrica, pediátrica, doenças infecciosas e parasitárias) e 10 salas de cirurgias, totalizando 201 leitos de internação (Plano Diretor Estratégico HULW-UFPB 2021-2023). Ainda segundo o Plano Diretor Estratégico do hospital para 2021/2023, o hospital conta com um quadro funcional de 2.000 colaboradores nas áreas médica, assistencial e administrativa. Do total de 2.000 funcionários, 1.220 são empregados efetivos da EBSERH, celetistas, sendo 943 (77,3%) do sexo feminino e 277 (22,7%) do sexo masculino.

A população potencialmente elegível para o estudo compreendeu o registro de afastamento dos funcionários das áreas médicas, assistenciais e dos setores administrativos do HULW que foram afastados das atividades laborais de março a dezembro de 2020 por doença, conforme a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (também conhecida como Classificação Internacional de Doenças – CID-10). Segundo a OMS, a nomenclatura simplificada “Classificação Internacional de Doenças” refere-se aos

instrumentos de base epidemiológica que organizam informações sobre doenças, sinais, sintomas, achados anormais, queixas, circunstâncias sociais e causas. A CID-10 pode ser acessada gratuitamente no seguinte endereço eletrônico: <https://www.medicinanet.com.br/cid10.htm>.

Foram excluídos do estudo o registro dos profissionais terceirizados, pessoas que não apresentavam todos os dados nas planilhas fornecidas pelo hospital, afastamentos por gestação ou lactação e atestados referentes a acompanhamento de familiar.

A análise estatística dos dados foi realizada com o *software* estatístico R, versão 4.1.1. Todos os testes estatísticos desta análise, assim como os intervalos de confiança construídos, foram realizados considerando um nível de confiança de 95%.

As informações consideradas na análise estatística dos registros foram as seguintes: salário-base do servidor; sexo do servidor; lotação do servidor; cargo efetivo do servidor; dias de afastamento do servidor; descrição do afastamento do servidor; CID referente ao afastamento do servidor; custo referente a 1 dia de afastamento do servidor (calculado como sendo o salário-base de cada servidor dividido por 30 dias); custo total do afastamento do servidor (calculado como sendo o custo de 1 dia de afastamento do servidor multiplicado pelo número de dias em que esse servidor está afastado).

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HULW (CEP/HULW) e por ele aprovado por meio do parecer consubstanciado de número 4.672.216.

Resultados e discussão

Durante o início da pandemia, o HULW foi referenciado no estado para o atendimento dos pacientes com COVID-19, porém não ficou com atendimento exclusivo para a doença. O atendimento na parte ambulatorial foi suspenso durante o período em estudo, assim como as cirurgias eletivas, mas pacientes com outras patologias eram internados normalmente no hospital, em setores que não tratavam pacientes com COVID-19. Nesse contexto, o fluxo de atendimento do paciente contaminado com o novo vírus foi dificultado, considerando a característica física do hospital, em que, por ser verticalizado, os contaminados precisavam circular por outros setores e por elevadores até chegar aos locais de internação para a COVID-19. Esse foi um dos fatores que dificultaram o controle do contágio no hospital. Sem contar o deslocamento desses pacientes contaminados para a realização de exames, como também a movimentação de alguns profissionais por todo o hospital e a coleta de exames, hemodiálise ou substituição de profissionais com atestado médico. Tudo isso levou a uma intensa disseminação da doença, tanto para pacientes quanto para profissionais, em vários setores que não tratavam pacientes com COVID-19, como as clínicas e UTI.

O banco de dados considerado reuniu uma série de informações de 793 servidores afastados por adoecimento no

período avaliado, o que representou 39,65% do total de colaboradores do hospital. Esses servidores forneceram, no total, um banco de dados com 2.166 registros de afastamentos, que foi o foco das análises. Tal banco de dados ultrapassou o número total de colaboradores do hospital, pois alguns funcionários tiveram mais de um afastamento no período estudado.

As principais estatísticas gerais (mínimo, máximo, média, desvio-padrão, mediana e o intervalo interquartil, que é uma medida alternativa ao desvio-padrão na análise da mediana) estão relacionadas ao número de dias de afastamento de um servidor. Verifica-se que, em média, um servidor passa 6,60 dias afastado do local de trabalho por adoecimento. Ao observar a variável “número de dias de afastamento”, verifica-se que essa variável, por meio de testes estatísticos utilizados para verificar se os dados possuem distribuição normal, fornece evidência de não possuir distribuição normal. Os testes considerados para esta análise foram os testes de Shapiro-Wilks e Kolmogorov-Smirnov. Ou seja, ambos os testes fornecem evidência, em nível de 95% de confiança, de que a variável “número de dias de afastamento” não possui distribuição normal (p-valores de ambos os testes foram menores que 0,05).

A conclusão obtida a partir desse teste é que não foi possível realizar um teste estatístico paramétrico (*t-Student*, por exemplo) para comparar médias dessa variável quando estivermos considerando a variável “número de dias de afastamento” levando em conta grupos de variáveis qualitativas (sexo do servidor, por exemplo). Alternativamente, consideraremos para essa comparação um teste não paramétrico (Wilcoxon ou Kruskal-Wallis, por exemplo) para comparar grupos, tomando como referência a mediana, uma vez que a evidência de não normalidade não permite comparar os grupos pelas suas médias.

Ainda nessa direção, nota-se que a média de 6,6 dias de afastamentos por empregado foi elevada, fato que gerou sobrecarga para os profissionais que continuavam trabalhando e a necessidade de reorganização emergencial dos gestores do hospital, para que maiores prejuízos não fossem desencadeados, como mais adoecimentos e queda na quantidade e qualidade da prestação dos serviços de saúde durante a pandemia. Segundo Junkes & Pessoa (2010), em estudo realizado em um hospital público de Porto Velho, Rondônia, com a amostra de 290 funcionários afastados por atestados médicos, evidenciou-se que apenas 12,8% da amostra se afastou por até seis dias, 6%, até nove dias e a grande maioria dos atestados, 63%, até três dias.

Na Tabela 1, apresentam-se as principais estatísticas gerais relacionadas ao custo médio do absenteísmo para 1 dia de trabalho e ao custo médio total do período total de afastamento, sem levar em conta nenhuma CID e os setores de lotação. Verificou-se que, em média, um servidor custa

R\$ 177,02 (cento e setenta e sete reais e dois centavos) ao se afastar 1 dia do local de trabalho e R\$ 1.201,76 (mil duzentos e um reais e setenta e seis centavos) pelo período total em que se manteve afastado do trabalho. Segundo Silva & Machado (2020), 62,5% dos enfermeiros que estão no serviço público recebem até 3 mil reais, e 14,4% recebem mil reais ou menos. Falando dos serviços da iniciativa privada, 68,2% recebem até 3 mil reais e 22,1% recebem mil reais ou menos. Como a grande maioria dos profissionais do HULW são técnicos de enfermagem ou enfermeiros, pode-se observar que o custo médio dos afastamentos no presente estudo é elevado. Isso está relacionado à faixa salarial nos hospitais federais da rede EBSEH, que pagam salários mais altos, quando comparados com a realidade nacional.

Dessa forma, a Tabela 2 apresenta as principais estatísticas gerais relacionadas ao custo do absenteísmo para 1 dia de trabalho e ao custo do absenteísmo considerando o período total de afastamento, levando em conta o sexo do servidor. Por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney, verificou-se evidência em nível de 95% de confiança de que existe diferença estatística entre os valores medianos referentes aos dias de afastamento. Nessa direção, uma vez acusada a diferença estatística entre os dias de afastamento para cada grupo, observou-se evidência de que os servidores do sexo masculino passaram mais dias afastados, quando comparados com os servidores do sexo feminino.

Assim, ao observar as variáveis “custo de 1 dia de afastamento por adoecimento” e “custo total do afastamento por adoecimento”, verificou-se que essas variáveis, por meio dos testes de Shapiro-wilks e Kolmogorov-Smirnov, forneceram evidências em nível de 95% de confiança de que ambas não possuem distribuição normal (p-valores de ambos os testes foram menores que 0,05 para essas variáveis). Os dados mostraram que 86% da amostra analisada foi constituída por servidores do sexo feminino, ao passo que 14% foi constituída por servidores do sexo masculino. Segundo dados do Conselho Federal de Enfermagem (Cofen, 2020), a maioria dos profissionais de enfermagem afastados têm entre 31 e 40 anos de idade, e 83% são mulheres. Em um estudo realizado por Santos *et al.* (2020) no estado do Amapá, com 291 profissionais de saúde infectados pela COVID-19, 64,26% são do sexo feminino e 35,74% do sexo masculino.

Verificou-se que, em média, um servidor do sexo masculino custa R\$ 181,63 (cento e oitenta e um reais e sessenta e três centavos) ao se afastar 1 dia do local de trabalho por adoecimento; e, no total, custa em média R\$ 1.282,61 (mil duzentos e oitenta e dois reais e sessenta e um centavos) considerando o período total em que se manteve afastado do local de trabalho por adoecimento. Um servidor do sexo feminino custa R\$ 176,26 (cento e setenta e seis reais e vinte e seis centavos) ao se afastar 1 dia do local de trabalho por adoecimento; e, no total, custa em média R\$ 1.188,61 (mil cento e oitenta e

Tabela 1. Estatísticas relacionadas ao custo referente a 1 dia afastamento por adoecimento e ao custo total do afastamento por adoecimento, considerando os registros de afastamento dos servidores do HULW

| Variável | Mínimo | Máximo | Média | Desvio-padrão | Mediana | IQR | Intervalo de confiança para a média (95%) | |
|--------------------------------|--------|-----------|----------|---------------|---------|-----------|---|-----------------|
| | | | | | | | Limite inferior | Limite superior |
| Custo por 1 dia de afastamento | 77,42 | 462,73 | 177,02 | 73,45 | 133,03 | 122,52 | 173,92 | 180,11 |
| Custo total do afastamento | 77,42 | 24.149,33 | 1.201,76 | 1.647,30 | 805,86 | 1.1193,97 | 1.132,35 | 1.271,17 |

Fonte: Dados da pesquisa (2021).

Tabela 2. Estatísticas relacionadas ao custo referente a 1 dia afastamento por adoecimento e ao custo total do afastamento por adoecimento, considerando os registros de afastamento dos servidores do HULW, segundo sexo do servidor

| Variável | Mínimo | Máximo | Média | Desvio-padrão | Mediana | IQR | Intervalo de confiança para a média (95%) | | p-valor do teste |
|--------------------------------------|--------|-----------|----------|---------------|---------|----------|---|-----------------|------------------|
| | | | | | | | Limite inferior | Limite superior | |
| Custo de 1 dia de afastamento | | | | | | | | | |
| Feminino | 77,42 | 462,73 | 176,26 | 71,06 | 133,03 | 122,52 | 173,04 | 179,49 | 0,958 |
| Masculino | 77,42 | 435,71 | 181,63 | 86,76 | 133,03 | 122,52 | 171,82 | 191,44 | |
| Custo total do afastamento | | | | | | | | | |
| Feminino | 87,43 | 24.149,33 | 1.188,61 | 1.674,27 | 789,20 | 1.189,16 | 1.112,54 | 1.264,69 | 0,013 |
| Masculino | 77,42 | 16.771,65 | 1.282,61 | 1.470,61 | 842,69 | 1.165,75 | 1.116,35 | 1.448,86 | |

Fonte: Dados da pesquisa (2021).

oito reais e sessenta e um centavos) considerando o período total do afastamento laboral. Os resultados mostraram ainda que, em nível de confiança de 95%, não existem diferenças entre as estatísticas dos custos (medianas) para cada sexo, quando se considera 1 dia de afastamento (p -valor = 0,958). Já em relação ao custo total, os resultados mostraram que, em nível de confiança de 95%, existem diferenças entre as estatísticas dos custos totais (medianas), para cada sexo, quando se considera o período total de afastamento (p -valor = 0,013). Dessa forma, os resultados fornecem evidência estatística suficiente para afirmar que os servidores do sexo masculino são os que custam mais caro quando se afastam durante todo um período.

Esses dados refletem o fato de que a maior parte das mulheres ocupa cargos com salários de valores mais baixos do que os ocupados pelos empregados homens. Nesse sentido, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), as mulheres receberam 77,7% do salário dos homens em 2019 e quanto maior o cargo ocupado, maior essa diferença salarial, a exemplo de diretores e gerentes, cargos em que as mulheres recebem 61,9% do valor recebido pelos profissionais do sexo masculino.

Em relação ao setor, os resultados mostram evidência de que, em relação a 1 dia de afastamento, os cinco setores mais caros, em média, são os seguintes: setor jurídico (R\$ 312,91), setor de gestão de pesquisa e inovação (R\$ 309,96), setor de infraestrutura física (R\$ 300,65), setor de orçamento e finanças (R\$ 295,60) e unidade de contabilidade fiscal (R\$ 273,44). O afastamento referente a um dia custou mais caro nesses setores devido à média dos salários dos profissionais ali lotados, como, por exemplo, o setor jurídico, que teve o custo diário mais alto devido ao salário dos advogados, que é o segundo mais alto pago pelo hospital.

No hospital em estudo, profissionais da área administrativa também realizavam suas atividades em setores onde havia internação ou assistência ao paciente, como, por exemplo, os advogados que acompanhavam a realização de perícias. Já os engenheiros, os profissionais da infraestrutura física, os da tecnologia da informação, assim como grande parte dos assistentes administrativos, realizavam suas atividades laborais em todo o hospital, inclusive nas áreas assistenciais. Como esses profissionais não são da área da saúde, têm pouca experiência em medidas de proteção e uso de EPIs nos setores com maior risco de contaminação, o que pode levar ao maior número de adoecimentos nessas categorias. Isso chama a atenção para que a gestão hospitalar realize medidas educativas e disponibilize EPIs adequados para evitar o adoecimento desses trabalhadores, principalmente dos que têm custo diário e custo total mais elevados. Esses dados são de extrema importância para que medidas gerenciais sejam tomadas, com a finalidade de evitar o máximo de adoecimento nos setores que têm o dia de atestado mais oneroso.

Já os cinco setores com o custo de um dia de afastamento mais baixo foram: a farmácia hospitalar (R\$ 87,43), o apoio corporativo (R\$ 87,43), o apoio operacional (R\$ 87,43), o almoxarifado (R\$ 89,30) e a regulação (R\$ 89,79). Esses valores também estão ligados aos salários mais baixos dos profissionais lotados nesses setores.

Na Tabela 3 temos o absenteísmo segundo agrupamento das CIDs, em que foi observado que, entre os 2.166 registros na amostra, as três CID que mais apareceram foram: infecção viral não especificada, com 327 registros (15,1%), infecção por coronavírus, com 273 registros (12,6%), e doenças por vírus, com 176 registros (8,1%). Desse modo, pode-se constatar que os atestados médicos por doenças virais têm a maior frequência de registros na amostra em estudo.

Das dez doenças que tiveram o maior custo total com o afastamento dos servidores, a infecção por coronavírus apareceu com o maior custo, com o valor total de trezentos e quarenta e quatro mil, trezentos e setenta e nove reais e um centavo (R\$ 344.379,01). Logo em seguida, temos a infecção viral não especificada, com o valor total de trezentos e vinte e três mil, oitocentos e oitenta e seis reais e setenta e nove centavos (R\$ 323.886,79). Depois, a doença por vírus onerou em cento e noventa e três mil, novecentos e oitenta e seis reais e trinta e dois centavos (R\$ 193.986,32). Com o quarto maior custo, tivemos a gripe, custando cento e cinquenta e quatro mil, cinquenta e dois reais e sessenta e oito centavos (R\$ 154.052,68), e em seguida, o transtorno misto de ansiedade e depressão, com valor gasto total de cento e um mil, seiscentos e oitenta reais e vinte e quatro centavos (R\$ 101.680,24).

Quando agrupamos os CIDs por grupo de doenças, percebe-se que as infecções virais (B34, J11, J06 e Z20.9) somam um total de R\$ 967.026,91 (novecentos e sessenta e sete mil, vinte e seis reais e um centavo), e os transtornos de ansiedade (F41) têm um valor total de R\$ 147.786,60 (cento e quarenta e sete mil, setecentos e oitenta e seis reais e sessenta centavos). Dados do Cofen (2020) informaram que quase 7 mil profissionais, entre médicos, técnicos de enfermagem e enfermeiros, foram afastados do trabalho desde o começo da pandemia por apresentarem sintomas suspeitos. Entre os que conseguiram fazer o teste, pelo menos 1.400 estavam infectados, e 18 deles morreram de COVID-19. Percebe-se, portanto, a importância de estabelecer protocolos hospitalares específicos para reduzir o risco de infecção, visando à redução dos custos com esses afastamentos.

Falando das doenças emocionais, um estudo transversal de Lai *et al.* (2020), realizado em 34 hospitais chineses com atendimento clínico ou internação de pacientes com COVID-19, foi conduzido com 1.250 trabalhadores da saúde que apresentavam sinais de ansiedade, depressão, insônia, além de angústia. Ainda nessa pesquisa, observou-se que os enfermeiros e outros trabalhadores da saúde dos setores de diagnóstico ou de cuidados ao paciente com COVID-19 eram

Tabela 3. Dez CIDs com maior número de registros

| CID | Descrição da CID | Frequência | Porcentual |
|--------------|---|--------------|---------------|
| TOTAL | | 2.166 | 100,0% |
| B34.9 | Infecção viral não especificada | 327 | 15,1% |
| B34.2 | Infecção por coronavírus | 273 | 12,6% |
| B34 | Doenças por vírus | 176 | 8,1% |
| J11 | Influenza (gripe) | 127 | 5,9% |
| J06 | Infecções agudas das vias aéreas | 49 | 2,3% |
| A09 | Diarreia e gastroenterite | 41 | 1,9% |
| J06.9 | Infecção aguda das vias aéreas superiores | 39 | 1,8% |
| J00 | Nasofaringite aguda (resfriado comum) | 37 | 1,7% |
| J01 | Sinusite aguda | 30 | 1,4% |
| G43 | Enxaqueca e doenças relacionadas | 28 | 1,3% |

Fonte: Dados da pesquisa (2021).

os mais acometidos pelos distúrbios emocionais. Isso evidencia a importância de uma maior atenção ao trabalhador da saúde também no que se refere aos aspectos relacionados à sua saúde mental, com escuta e atendimento psicológico, reorganização do ambiente de trabalho, disponibilização de equipamentos de proteção, treinamento das equipes, ginástica laboral, entre outras medidas.

O custo total de todas as CIDs da amostra foi de R\$ 2.603.017,95 (dois milhões, seiscentos e três mil e dezessete reais e noventa e cinco centavos).

Ao se agruparem os setores de trabalho segundo o número de registros de afastamentos, temos que os cinco setores que mais apareceram nos registros foram os seguintes: unidade materno-infantil, com 254 registros (11,7% do total); unidade de clínica médica, com 234 registros (10,8% do total); unidade de cirurgia/RPA/CME, com 197 registros (9,1% do total); unidade de reabilitação, com 191 registros (8,8% do total); e unidade de cuidados intensivos e semi-intensivos, com 180 registros (8,3% do total).

Ao se analisarem os custos gerais dos afastamentos segundo o setor de lotação da amostra, os cinco setores com maior custo total, em ordem decrescente dos valores, são os seguintes: unidade materno-infantil (R\$ 318.399,94); unidade de clínica médica (R\$ 235.448,59); unidade de reabilitação (R\$ 226.024,80); unidade de cuidados intensivos e semi-intensivos (R\$ 201.471,83); unidade de cirurgia/RPA/CME (R\$ 172.592,88). As duas primeiras unidades com maiores gastos pelo adoecimento dos profissionais também apresentaram os maiores números de registros de afastamentos. Esses setores eram setores que não atendiam pacientes com COVID-19, no entanto muitos dos internados nesses setores, depois de alguns dias, eram diagnosticados com a doença e, posteriormente a esse diagnóstico, quando havia vaga, eram transferidos para os setores que tratavam pacientes com COVID-19. Isso mostra a importância da disponibilização de

EPIs, de roupas privativas e do treinamento contínuo da força de trabalho, mesmo em setores que não atendem a pacientes com COVID-19, pois a tendência é que o profissional de saúde relaxe nas medidas de proteção pela falsa impressão de que não está tendo contato com pacientes contaminados. Segundo Chu *et al.* (2020), que realizaram um estudo com médicos infectados com COVID-19, da equipe que trabalhava no Hospital Tongji, 54 deles foram acometidos pela doença. Dos acometidos, 72% trabalhavam nas enfermarias. Nas clínicas, 18,5% laboravam com tecnologia médica e apenas 3,7% eram profissionais da emergência.

Outro dado que chamou a atenção foi com a unidade de reabilitação, que, apesar de ser uma unidade pequena, ficou com o terceiro maior custo pelo adoecimento dos colaboradores ali lotados. Essa unidade era composta principalmente por profissionais de nível superior (fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos e profissionais de educação física), que recebiam salários maiores que os de nível médio ou técnico que estão lotados nos demais setores do HULW. Esse fato indica a necessidade de uma avaliação mais aprofundada para identificar as causas de tantos adoecimentos, para que medidas administrativas sejam estabelecidas a fim de tentar reduzir esse elevado quantitativo de atestados no setor. Já a unidade de cuidados intensivos e semi-intensivos, mesmo atendendo pacientes com COVID-19, apareceu com o quarto maior custo. Isso nos leva a pensar que os cuidados com a proteção dos profissionais mais expostos ao risco de contaminação foram adequados.

Ao se considerarem as dez CIDs com maior custo na base de dados, segundo sexo do servidor, os resultados mostraram que, para todas as dez patologias com maior custo, a maioria dos registros de afastamentos foi relacionada a servidores do sexo feminino. Pode-se entender que, devido ao fato de os 86% dos registros de atestado da amostra terem sido efetuados por mulheres, tal implicação levou a um maior

custo total das dez doenças para o sexo feminino. Segundo Teixeira *et al.* (2022), a maior parte dos trabalhadores da saúde é do sexo feminino, e essas mulheres trabalham em vários locais, o que leva a uma maior probabilidade de contaminação por COVID-19, por estarem mais expostas ao risco. No HULW, a maior parte dos funcionários era do sexo feminino; segundo dados fornecidos pela DIVGP do hospital, dos 1.220 (mil duzentos e vinte) empregados efetivos da EBSEH, 943 (novecentos e quarenta e três) são mulheres, o que representa 77,3% dos funcionários celetistas, e 277 (duzentos e setenta e sete) são do sexo masculino, representando 27,7%.

Na Tabela 4, temos os dez cargos que custam mais em termos de despesa para o hospital, em ordem decrescente de custos, que são os seguintes: técnico de enfermagem, enfermeiro, médico, fisioterapeuta, assistente administrativo, técnico em saúde, farmacêutico, nutricionista, assistente social e fonoaudiólogo. Sabendo-se que a grande maioria dos profissionais assistenciais do HULW são técnicos de enfermagem e enfermeiros, sendo o salário do técnico de enfermagem o mais baixo entre os profissionais da assistência, para que o custo total mais alto seja dessa categoria, um grande quantitativo desses profissionais foi afastado por doença

Tabela 4. Distribuição dos custos de afastamentos por cargo, considerando a ordem decrescente dos custos totais para cada cargo

| Cargo | Média de dias de afastamento do cargo | Custo total do afastamento do cargo | Custo total do afastamento do cargo |
|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Técnico em enfermagem – 36 h | 6 | 743,99 | 708.279,92 |
| Enfermeiro – 36 h | 6 | 1.540,83 | 685.668,00 |
| Médico – 24 h | 9 | 2.926,65 | 597.037,44 |
| Fisioterapeuta – 30 h | 7 | 1.256,65 | 180.957,82 |
| Assistente administrativo – 40 | 9 | 840,46 | 74.801,14 |
| Técnico em saúde – 40 h | 6 | 723,17 | 57.130,72 |
| Farmacêutico – 40 h | 5 | 1.166,35 | 43.155,06 |
| Nutricionista – 40 h | 6 | 1.412,74 | 35.318,41 |
| Assistente social – 30 h | 9 | 1.500,69 | 30.013,85 |
| Fonoaudiólogo – 30 h | 5 | 867,94 | 22.566,43 |
| Psicólogo – 40 h | 4 | 708,66 | 21.968,52 |
| Técnico administrativo – 40 | 7 | 987,27 | 18.758,13 |
| Engenheiro – 40 h | 5 | 1.934,56 | 15.476,49 |
| Terapeuta ocupacional – 30 h | 8 | 1.436,45 | 14.364,55 |
| Advogado – 40 h | 15 | 4.693,69 | 14.081,07 |
| Biólogo – 40 h | 4 | 918,73 | 13.781,01 |
| Técnico em radiologia – 24 h | 7 | 578,38 | 9.254,07 |
| Biomédico – 40 h | 7 | 1.540,14 | 9.240,87 |
| Cirurgião dentista – 30 h | 7 | 1.366,73 | 6.833,66 |
| Enfermeiro – 36 h – PSS | 7 | 1.577,26 | 6.309,06 |
| Educador físico – 40 h | 5 | 920,46 | 5.522,78 |
| Médico – 24 h – temporário | 9 | 2.474,04 | 4.948,08 |
| Técnico em saúde – análises clínicas | 11 | 2.241,61 | 4.483,23 |
| Analista de tecnologia | 14 | 4.380,78 | 4.380,78 |
| Físico – 40 h | 7 | 3.049,95 | 3.049,95 |
| Analista administrativo – 40 | 5 | 1.091,00 | 2.181,99 |
| Tecnólogo – 24 h | 7 | 799,85 | 1.599,70 |
| Pedagogo – 40 h | 2 | 509,13 | 1.527,40 |
| Fisioterapeuta – 30 h – PSS | 7 | 1.034,83 | 1.034,83 |
| Técnico em enfermagem – 36 h | 10 | 874,27 | 874,27 |
| Arquiteto – 40 h – temporário | 3 | 290,39 | 580,77 |

Fonte: Dados da pesquisa (2021).

no período da realização do estudo. Dados do Cofen/2020 mostram que, no Brasil, após o dia 15 de abril de 2020, houve um importante aumento do número de profissionais da enfermagem infectados pela COVID-19, aumento esse de 158 casos para cada 1.203 pessoas (660%). Ainda nesse sentido, um estudo realizado por Huang *et al.* (2020), em um hospital regional da China – que tratou mais de 260 casos suspeitos e 35 confirmados de COVID-19 –, verificou que, quando os enfermeiros estão cansados e exaustos por longos períodos de trabalho, comumente esses profissionais se descuidam e se expõem mais ao risco de contaminação, o que aumenta durante a assistência.

Outro ponto importante a ser analisado é o caso dos fisioterapeutas, pois, mesmo com pouco mais de sessenta profissionais dessa categoria que são efetivos no HULW, eles geraram o quarto maior custo pelo adoecimento durante o período pandêmico em estudo.

Esses dados chamam a atenção para que ações educativas, disponibilização e incentivo ao uso de EPIs, assistência psicológica, melhor organização dos locais e das rotinas de trabalho e outras medidas sejam tomadas para minimizar esses afastamentos, melhorando a qualidade de vida desses profissionais e a assistência ao doente e reduzindo custos com o absenteísmo desses profissionais.

Considerações finais

A partir do estudo realizado, depreendemos que o contexto da pandemia da COVID-19 emergiu como um terreno complexo, no qual os profissionais da saúde, posicionados na vanguarda do enfrentamento, estavam entre os segmentos mais suscetíveis à contaminação, além de enfrentarem repercussões emocionais e psicológicas de magnitude significativa como decorrência do contexto pandêmico.

O exame metódico da análise revela que o dispêndio total resultante dos afastamentos laborais motivados por enfermidades na amostra perfaz o montante de R\$ 2.603.017,95. Nota-se, também, a elevada média de dias de afastamento, suscitando reflexões sobre as implicações decorrentes. Observa-se que as infecções virais se destacaram como os agravos de maior ônus, seguidas pelos distúrbios psíquicos, delineando uma hierarquia de custos nos afastamentos.

A análise segmentada dos setores assinala as clínicas como proeminentes em termos de quantitativo de funcionários afastados e custo associado aos atestados, superando, nesse parâmetro, as UTIs. De forma convergente, os técnicos de enfermagem e enfermeiros manifestaram-se como os grupos profissionais com os custos mais substanciais decorrentes dos afastamentos.

Por último, é relevante frisar que, em situações pandêmicas, além das precauções voltadas à contenção da disseminação viral, ações destinadas a mitigar as ramificações psicológicas dos colaboradores detêm expressiva relevância

com o objetivo de reduzir a taxa de afastamentos. Esse panorama, por sua vez, contribui com a elevação da produtividade, o aprimoramento da qualidade dos serviços e a otimização da alocação dos recursos escassos no âmbito do SUS, durante o inesquecível contexto da pandemia da COVID-19.

Referências

- Barros-Delben P, Cruz RM, Trevisan KRR, Gai MJP, Carvalho RVC, Carlotto PAC, et al. Saúde mental em situação de emergência: COVID-19. *Debates Psychiatry*. 2020;10(2):18-28. Available from: https://d494f-813-3c95-463a-898c-ea1519530871.filesusr.com/ugd/c37608_e2757d5503104506b30e50caa6fa6aa7.pdf.
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395:912-20.
- Chiavenato I. Gestão de pessoas: e o novo papel dos recursos humanos nas organizações. [4ª reimpressão]. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
- Chrispim PP. Uma introdução às análises econômicas em serviços de saúde. In: Setsuko TT, et al. Avaliação de tecnologias de saúde & políticas informadas por evidências [Internet]. São Paulo: Instituto de Saúde. 2017;69-82. Available from: http://www.saude.sp.gov.br/resources/institutode saude/homepage/pdfs/avaliacao_tecnologia_saudepoliticas_inf_evidencias.pdf.
- Chu J, Yang N, Wei Y, Yue H, Zhang F, Zhao J. Clinical characteristics of 54 medical staff with Covid-19: A retrospective study in a single center in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(7):807-13.
- Conselho Federal De Enfermagem (Cofen). COVID-19 faz vítimas entre profissionais da saúde no Brasil. 2020. Available from: http://www.cofen.gov.br/COVID-19-fazvitas-entre-profissionais-da-saude-no-brasil_78979.html.
- Ferreira LLG, Andricopulo AD. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. *Estudos Avançados*. 2022;34(100):7-27. Available from: <https://doi.org/10.1590/s0103-4014.2020.34100.002>. Epub 11 Nov 2020.
- Guimarães AV, Brasil AM. O adoecimento psíquico e a atividade laboral do profissional de saúde. Projeto de Pesquisa (Trabalho de Conclusão de Curso I) - Curso de Graduação em Enfermagem. Anápolis: Centro Universitário de Anápolis; 2018.
- Junkes MB, Pessoa VF. Gasto financeiro ocasionado pelos atestados médicos de profissionais da saúde em hospitais públicos no Estado de Rondônia, Brasil. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2010;18(3).
- Kang L, Li Y, Hu S, Chen M, Yang C, Yang BX, et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(0):7-14.
- Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e203976.
- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1969-73.
- Mcintosh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate, mar. 31, 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>.
- Ornell F, Schuch JB, Sordi AO, Kessler FHP. "Pandemic fear" and COVID-19: Mental health burden and strategies. *Braz J Psychiatry*. 2020;42:232-5.
- Pereira MD, De Oliveira LC, Costa CFT, De Oliveira Bezerra CM, Pereira MD, Dos Santos CKA et al. The COVID-19 pandemic, social isolation, consequences on mental health and coping strategies: an integrative review. *Res Soc Develop*. 2020;9(5):1-29.

- Santos JNG, Vasconcelos LA, Moreira AMA, Vaz HJ, Arenhardt AS, Borges EL. Perfil dos profissionais de saúde acometidos pela Covid19 no estado do Amapá-Norte-Brasil. JCS HU-UFPI. 2020;3(1). Available from: <https://revistas.ufpi.br/index.php/rehu/article/view/11288>.
- Silva MCN, Machado MH. Sistema de Saúde e Trabalho: desafios para a Enfermagem no Brasil. CiêncSaúde Coletiva [online]. 2020;25(1):7-13.
- Teixeira CFDS, Soares CM, Souza EA, Lisboa ES, Pinto ICDM, Andrade LRD, et al. A saúde dos profissionais de saúde no enfrentamento da pandemia de Covid-19. Ciênc Saúde Coletiva [online]. 2022;25(9):3465-74.
- Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. Int J Infect Dis. 2020;94(12):44-8.
- Wu Z, Mcgoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA Net Work Open. 2020;3(13):1239-42.
- Xiao C. A novel approach of consultation on 2019 novel coronavirus (co-vid-19)- related psychological and mental problems: structured letter therapy. Psychiatry Investig. 2020;17(2):175-6.

Análise de custo de sequência de tratamento de câncer de ovário avançado, HRD/BRCAwt, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro

Cost Analysis of advanced ovarian cancer treatment sequence, HRD/BRCAwt from the Brazilian supplementary healthcare system perspective

Graziela Bernardino¹, Michelle Samora², Fabiana Reis¹, Isandra Meirelles³, Larissa Rodrigues¹, Marcella de Alemar¹, Straus Tanaka¹

DOI: 10.21115/JBES.v15.n3.p172-177

Palavras-chave:

inibidores de PARP, câncer de ovário, custos, saúde suplementar

Keywords:

PARP inhibitors, ovarian cancer, costs, supplementary healthcare

RESUMO

Objetivo: Estimar o custo da sequência de tratamento considerando as terapias com niraparibe e bevacizumabe, respectivamente, como terapias de manutenção de 1L e 2L para pacientes com câncer de ovário (CO) epitelial com deficiência de recombinação homóloga (HRD) e BRCA selvagem (BRCAwt) em um horizonte temporal de cinco anos, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro. **Métodos:** Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência particionado com três transições de estados de saúde, considerando os seguintes regimes em 1L e 2L, respectivamente: carboplatina + paclitaxel seguido de terapia de manutenção com niraparibe; carboplatina + gencitabina + bevacizumabe seguido pela continuação de bevacizumabe. As posologias em bula e as curvas de sobrevivência livre de progressão dos respectivos estudos pivotais em cada uma das linhas terapêuticas foram utilizadas na análise, e o custo de tratamento foi calculado a partir da lista oficial de preços de medicamentos da CMED de abril de 2023. **Resultados:** O custo em 1L e 2L foi de BRL 868.830 e BRL 403.407, totalizando BRL 1.272.237 em um horizonte temporal de cinco anos, com 2,28 e 0,52 anos de vida livre de progressão, respectivamente, na 1L e 2L, com o total de 2,8 anos. **Conclusões:** O resultado da análise de custo de sequência de tratamento de câncer de ovário HRD/BRCAwt apresentou um custo total estimado de BRL 1.272.237, com 2,8 anos de vida livre de progressão. Essa análise contribui no entendimento dos custos e da eficácia esperada com o uso da terapia de manutenção de niraparibe em 1L e bevacizumabe em 2L em um horizonte temporal de cinco anos.

ABSTRACT

Objective: To estimate the cost of the treatment sequence, considering the maintenance therapies niraparib and bevacizumab, respectively, as maintenance therapies in 1L and 2L for patients with epithelial ovarian cancer with homologous recombination deficiency (HRD) and BRCA wild-type (BRCAwt) over a 5-year time horizon from the perspective of the Brazilian supplementary health system. **Methods:** A partitioned survival model was developed with three health state transitions, considering the following regimens in the 1L and 2L, respectively: carboplatin + paclitaxel followed by maintenance therapy with niraparib; carboplatin + gemcitabine + bevacizumab followed by the continuation of bevacizumab. The product's label and progression-free survival curves from the respective pivotal studies in each of the therapeutic lines were used in the analysis and the cost of treatment was calculated using as a reference the official CMED drug price list from April 2023. **Results:** The cost in 1L and 2L was BRL 868,830 and BRL 403,407, totaling BRL 1,272,237 over a 5-year period, with 2.28 and 0.52 years of progression-free survival, respectively in 1L and 2L, with a total

Recebido em: 11/12/2023. Aprovado para publicação em: 21/03/2024.

1. GSK, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Centro de Referência da Saúde da Mulher – Hospital da Mulher, São Paulo, SP, Brasil.

3. IQVIA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: GlaxoSmithKline, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Congressos onde o estudo foi apresentado: Não houve.

Fonte de financiamento: Este trabalho foi financiado pela GlaxoSmithKline (GSK).

Conflitos de interesse: Graziela Bernardino, Fabiana Reis, Larissa Rodrigues e Marcella de Alemar são colaboradores da GSK.

Autor correspondente: Straus Tanaka. Av. dos Bandeirantes, 8.464, Jacarepaguá, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP 22783-110
Telefone: +55 (11) 95030-6413. E-mail: straus.y.tanaka@gsk.com

of 2.8 years. **Conclusions:** The result of the analysis of the cost of the treatment sequence of ovarian cancer HRD/BRCAwt presented an estimated total cost of 1,272,237 with 2.8 year of progression-free survival. This analysis contributes to understand the expected cost and effectiveness with the use of maintenance therapy niraparib in 1L and bevacizumab in 2L over a 5-year time horizon.

Introdução

O carcinoma de ovário é a neoplasia maligna ginecológica mais letal, como resultado de diagnóstico tardio, principalmente, associado à falta de rastreamento adequado, crescimento silencioso e sintomas inespecíficos. O câncer de ovário (CO) é uma doença de múltiplas recidivas; a maioria das pacientes com casos avançados recidiva em até dois anos (Foley *et al.*, 2013; Lorusso *et al.*, 2012). Portanto, o tratamento efetivo logo em primeira linha (1L) é essencial para o melhor prognóstico da doença.

De acordo com dados do GLOBOCAN (GLOBOCAN, 2020), as taxas mundiais de incidência e mortalidade por CO em 2020 foram de 8,1 e 5,3 por 100 mil mulheres, respectivamente. No Brasil, os dados apontam 7.310 novos casos de CO no ano de 2023, de acordo com a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) (Brasil, 2023b) e 4.037 óbitos em 2021, de acordo com os registros do Datasus (Brasil, 2021b). Esses dados corroboram a estimativa de que 67% dos casos são diagnosticados em estágio avançado, o que está associado a pior prognóstico, com menor sobrevida (Brasil, 2023; Jammal *et al.*, 2017; Jayde *et al.*, 2009; Lorenzi *et al.*, 2020; Paulino *et al.*, 2020).

Até há pouco tempo, o conhecimento da contribuição genética para o CO se concentrava em mutações nos genes BRCA 1/2. No entanto, por meio do sequenciamento tumoral, surgiu a compreensão da deficiência de recombinação homóloga (HRD, do inglês *homologous recombination deficiency*), que consiste em alterações genéticas definidas pela incapacidade de reparo de quebra de duplas fitas, resultando em dano ao DNA (Frey & Pothuri, 2017; Ledermann *et al.*, 2016). Aproximadamente 50% dos tumores de ovário do tipo carcinoma seroso de alto grau apresentam *status* HRD (Hoppe *et al.*, 2018; Ray-Coquard *et al.*, 2019). Desse modo, a mutação no gene BRCA 1/2, bem como o *status* HRD exercem papel importante no CO, prejudicando a reparação adequada do dano ao DNA.

Nesse contexto, as terapias de manutenção com inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) demonstraram ser eficazes no tratamento de pacientes com HRD (González-Martín *et al.*, 2023b; Ray-Coquard *et al.*, 2019). Atualmente, os medicamentos inibidores de PARP (iPARP) disponíveis no Brasil são olaparibe, aprovado em 2017, e niraparibe, aprovado em 2020 (Brasil, 2021a).

Na 1L de tratamento, ambos os medicamentos estão indicados para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário epitelial (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), avançado de alto grau (estágios III e IV – FIGO), que responderam completamente ou em

parte à quimioterapia (QT) baseada em platina. Também são indicados como terapia de manutenção em segunda linha (2L) de tratamento em pacientes que responderam completamente ou em parte à QT baseada em platina. Entretanto, há algumas diferenças de indicações e posologia na 1L de tratamento: o niraparibe em monoterapia possui indicação abrangente, não tendo restrições em relação ao *status* do biomarcador, incluindo HRD e BRCA, enquanto o olaparibe é indicado em monoterapia para a população BRCA mutada, ao passo que para HRD é indicado em combinação com bevacizumabe (AstraZeneca do Brasil Ltda., 2023; GlaxoSmithKline Brasil Ltda., 2023).

Entretanto, anterior à chegada dos iPARP, por muitos anos o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal inibidor do fator de crescimento endotelial de vasos (VEGF), foi a única opção utilizada como terapia de continuação no final dos ciclos em 1L de bevacizumabe em combinação com QT baseada em platina em pacientes de alto risco (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2023).

Nesse contexto com novas opções terapêuticas, este trabalho tem como objetivo entender o custo da sequência de tratamento em 1L e 2L das pacientes com CO epitelial com HRD e BRCA selvagem (BRCAwt), sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Métodos

Foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionado em três estados de saúde para estimar: o custo da sequência de tratamento em primeira e em 2L considerando o iPARP niraparibe e o antiangiogênico bevacizumabe como opções de terapia de manutenção respectivamente para cada linha de tratamento. Os custos incluídos na análise restringiram-se aos custos com medicamentos.

Como intervenção de 1L de tratamento, foi considerada a utilização de seis ciclos de carboplatina + paclitaxel (carboplatina na dose AUC 5 e paclitaxel na dose de 175 mg/m²), seguida pela manutenção com niraparibe (200 mg diários) até a progressão da doença ou três anos de tratamento. Foi assumido, após a progressão da doença com o tratamento de manutenção em 1L, que os pacientes seriam tratados de acordo com o ensaio clínico OCEANS, em que a 2L utilizada correspondeu a seis ciclos de carboplatina + gencitabina (carboplatina na dose AUC 5 e gencitabina na dose de 1.000 mg/m² nos dia 1 e 8 de cada ciclo) e bevacizumabe (dose de 15 mg/kg), seguido pela continuidade com bevacizumabe até a progressão da doença. Adotou-se um horizonte temporal de cinco anos e foi aplicada uma taxa de desconto de 5% para as estimativas de custos e efetividade.

Assim, tivemos a seguinte sequência de tratamento:

- Carboplatina + paclitaxel (6 ciclos) + manutenção com niraparibe (1L) > seguido de carboplatina + gencitabina + bevacizumabe (6 ciclos) + continuação de bevacizumabe (2L).

A transição dos pacientes entre os estados de saúde (Figura 1) foi estimada a partir da curva de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) dos ensaios clínicos de fase 3 PRIMA e OCEANS (González-Martín *et al.*, 2023b; Tewari *et al.*, 2019). Ao entrarem nos estados de “pós-progressão” e “morte”, considera-se que os pacientes saem do modelo e não há mais transição entre estados.



Primeira linha: carboplatina + paclitaxel + manutenção com niraparibe. Segunda linha: gencitabina + carboplatina + bevacizumabe + manutenção com bevacizumabe Primeira linha: carboplatina + paclitaxel + manutenção com niraparibe. Segunda linha: gencitabina + carboplatina + bevacizumabe + manutenção com bevacizumabe

Figura 1. Esquema do modelo econômico

A eficácia de niraparibe para as pacientes HRD/BRCawt como terapia de 1L de manutenção foi extraída da análise com 36 meses de acompanhamento do estudo PRIMA (González-Martín *et al.*, 2019). O dado de SG do estudo PRIMA para a população estudada não estava disponível no momento da análise e, portanto, a transição do estado 1L para morte se baseou na taxa de mortalidade da população geral do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2021, a mais recentemente publicada (IBGE, 2019). A transição do estado 2L para o estado pós-progressão ou morte se baseou nas curvas de SLP (Aghajanian *et al.*, 2012) e SG (Tewari *et al.*, 2019) do estudo OCEANS para a população analisada por intenção de tratar, ajustada pela taxa de mortalidade da população geral do IBGE (IBGE, 2019).

Uma vez que os dados de eficácia são limitados aos períodos de acompanhamento dos ensaios clínicos, as curvas de sobrevida foram extrapoladas para o horizonte de

cinco anos, utilizando as funções paramétricas Weibull, Log-logística, Exponencial, Log-normal e Gompertz e Gama Generalizada. A seleção das funções utilizadas no caso-base foi realizada utilizando os critérios informativos de Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC), e elas foram validadas por inspeção visual. A função log-normal apresentou melhor *fit* para a curva de SLP de PRIMA e OCEANS, e a função log-logística, para a curva de SG de OCEANS.

As pacientes entraram na coorte simulada aos 60 anos, conforme a idade média dos indivíduos incluídos no PRIMA. Os dados de peso e altura das brasileiras a partir de 60 anos, pela pesquisa de orçamentos familiares do IBGE, foram considerados na análise (González-Martín *et al.*, 2023b; IBGE, 2021).

A medida de efetividade adotada neste modelo foi anos de SLP por linha de tratamento e acumulados com a sequência de tratamento. Os custos dos tratamentos foram estimados considerando o custo de aquisição dos medicamentos, de acordo com os preços-fábrica com 18% de incidência de Imposto sobre a Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) (PF 18%) e, para aqueles medicamentos cuja comercialização está desonerada do ICMS, foi utilizado o PF 0% publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em abril de 2023 (Brasil, 2023a).

Resultados

Custo dos tratamentos de 1L e 2L

O custo do tratamento em 1L considerando o regime quimioterápico à base de platina e a terapia de manutenção com niraparibe em monoterapia foi de BRL 868.830, enquanto o custo do tratamento em 2L considerando a QT em combinação com bevacizumabe mais a terapia de continuação de bevacizumabe foi de BRL 403.407 (Tabela 1).

Anos de SLP de 1L e 2L

A Figura 2 apresenta o comportamento da curva de SLP do tratamento em 1L, que resultou em um ganho médio de 2,28 anos livres de progressão.

A Figura 3 apresenta o comportamento da curva de SLP do tratamento em 2L, que resultou em um ganho médio de 0,52 ano livre de progressão, totalizando (1L+2L) dessa forma 2,8 anos (Tabela 2).

Tabela 1. Custo de tratamento de câncer de ovário (1L + 2L)

| | Custos por paciente | | |
|-------------------------------------|---------------------|----------------|------------------|
| | 1ª linha | 2ª linha | Total |
| QT + Niraparibe > QT + Bevacizumabe | R\$ 868.829,72 | R\$ 403.407,38 | R\$ 1.272.237,10 |

Tabela 2. Anos de vida livre de progressão (1L + 2L)

| | Anos de vida livre de progressão | | |
|-------------------------------------|----------------------------------|----------|-------|
| | 1ª linha | 2ª linha | Total |
| QT + Niraparibe > QT + Bevacizumabe | 2,28 | 0,52 | 2,80 |

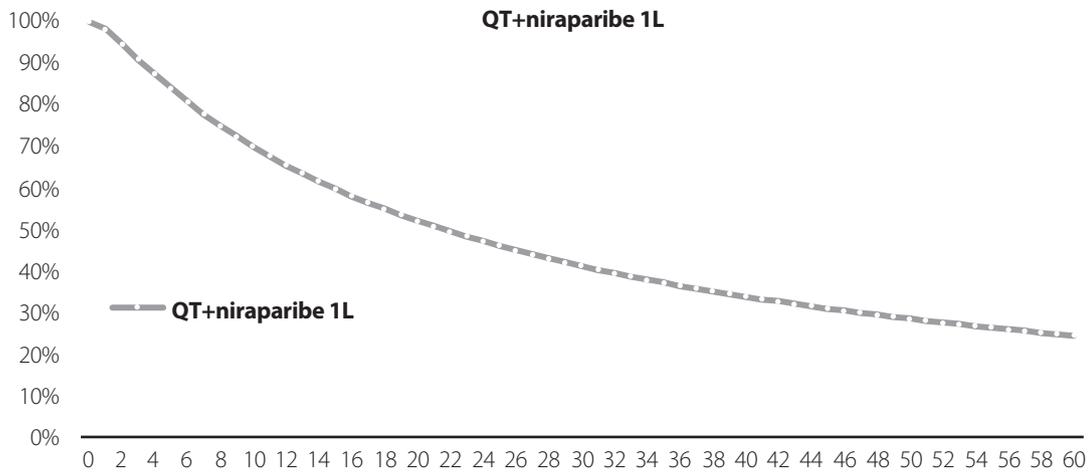


Figura 2. Sobrevida livre de progressão – 1ª linha

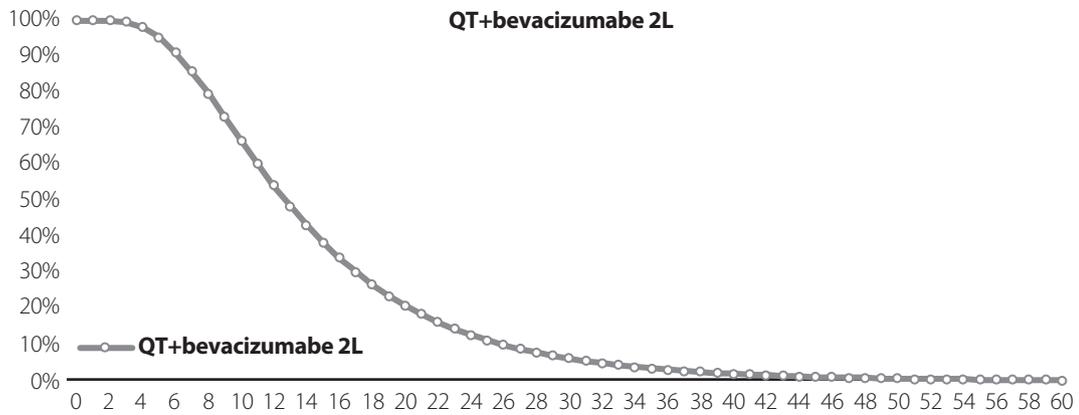


Figura 3. Sobrevida livre de progressão – 2ª linha

Discussão

O cenário do manejo do CO epitelial mudou nos últimos anos com a inclusão de terapias de manutenção na conduta de tratamento dessas pacientes. Após QT em 1L, cerca de 70% das pacientes podem apresentar resposta completa no curto prazo. Entretanto, aproximadamente 90% dessas pacientes com resposta completa podem sofrer recidiva ao longo da jornada de tratamento (Reverdy *et al.*, 2020). Nesse contexto, as terapias de manutenção surgem com o objetivo de aumentar o tempo livre de progressão da doença após a QT em 1L (Reverdy *et al.*, 2020; Tsibulak *et al.*, 2019).

Em especial, os iPARP, niraparibe em monoterapia e a associação de olaparibe e bevacizumabe, apresentaram resultados clínicos robustos, respectivamente, em seus estudos pivotais PRIMA e PAOLA-1, para pacientes com carcinoma de ovário epitelial avançado de alto grau (estágios III e IV – FIGO) que responderam completamente ou em parte à QT baseada em platina. Ambas as terapias se encontram incluídas no rol de procedimentos e eventos de saúde (Agência

Nacional de Saúde Suplementar – ANS), no qual a associação de olaparibe e bevacizumabe possui cobertura obrigatória restrita para a população com HRD e o niraparibe é indicado independentemente do *status* mutacional (Portaria nº 508, 2022; Resolução Normativa nº 550, 2022; González-Martín *et al.*, 2023b; Ray-Coquard *et al.*, 2019). Nessa direção, as recomendações das principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais vêm passando por atualizações. Atualmente, os iPARP, niraparibe e olaparibe, e o antiangiogênico bevacizumabe são recomendados como terapias de manutenção nos *guidelines* da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), da *European Society of Medical Oncology* (ESMO) e da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), levando em consideração características clínicas, perfil molecular (mutação do BRCA 1/2 e deficiência de HR) e resposta à QT à base de platina (SBOC, 2023; Gynecologic Cancer Guidelines | ASCO n.d.; González-Martín *et al.*, 2023a; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2020). Um estudo conduzido em 2019 com grupo de especialistas em CO, que teve como

objetivo discutir os novos tratamentos na 1L de tratamento e suas implicações, apresentou a importância dos iPARP na linha de tratamento de CO, com o niraparibe em monoterapia se apresentando como opção na manutenção de 1L para a maioria dos subgrupos (Goh *et al.*, 2022).

O resultado de anos de vida livre de progressão em 1L do modelo corrobora o dado do principal estudo clínico pivotal da utilização de niraparibe em monoterapia como terapia de manutenção. O tratamento com niraparibe, por exemplo, apresentou, no estudo PRIMA, com acompanhamento de 3,5 anos, uma mediana de SLP de 19,4 para a população com HRD/BRCawt. O tratamento com niraparibe em monoterapia como terapia de manutenção de 1L analisado nesse modelo apresentou uma estimativa média de 2,3 anos de vida livre de progressão em cinco anos, dado esse que se aproxima do dado do estudo PRIMA e que também suporta a validação dos resultados encontrados no modelo.

Para o antiangiogênico bevacizumabe adicionado à QT e mantido como terapia de manutenção, o resultado em 2L encontrado no sequenciamento foi de 0,52 ano. É importante salientar que tal diferença não indica uma relação de superioridade ou inferioridade entre os regimes, uma vez que a análise não teve por objetivo avaliar isoladamente as linhas de tratamento e fatores como as diferenças nas linhas de tratamento, e consequentemente as características dos respectivos estudos clínicos impactam significativamente os desfechos encontrados.

Análises econômicas como esta podem agregar informações, trazendo maior previsibilidade dos custos esperados com as terapias, junto com os dados científicos dos estudos clínicos, para a melhor tomada de decisão, parâmetros esses considerados pela ANS, na recente inclusão da cobertura obrigatória do rol de procedimentos e eventos de saúde – ANS de niraparibe, o único iPARP em monoterapia disponível para o tratamento de pacientes com CO que responderam completamente ou em parte à QT baseada em platina, independentemente do *status* mutacional.

O resultado desta análise apresentou que o custo de tratamento foi de BRL 868.830 e BRL 403.407, com 2,28 e 0,52 ano de vida livre de progressão, respectivamente, na 1L e 2L de tratamento.

Esse resultado foi estimado em um horizonte de tempo em cinco anos, considerando os dados dos estudos clínicos PRIMA e OCEANS (González-Martín *et al.*, 2023b; Tewari *et al.*, 2019) e também a posologia de dose inicial individualizada de niraparibe (até a progressão da doença ou três anos de tratamento) e seu uso de tratamento em monoterapia, sendo o único da classe em monoterapia com essa indicação para HRD/BRCawt.

Os achados desta análise, no contexto de novas opções terapêuticas de manutenção de tratamento de 1L de pacientes com CO, que geralmente se apresenta já em fase avançada no diagnóstico e que tem como objetivo estender o

período sem progredir após o término dos ciclos de QT de 1L, e sem expor a toxicidades associadas a QT, podem contribuir para uma maior clareza em relação aos custos e efetividade associadas na 1L e 2L de tratamento. Cabe ainda mencionar que o uso em monoterapia de niraparibe pode contribuir para a manutenção da qualidade de vida do paciente e se refletir em menores gastos com saúde.

Limitações

Assim como qualquer análise econômica, este estudo pode apresentar incertezas a respeito dos parâmetros e pressupostos adotados, principalmente devido à escassez de dados de sequenciamento considerando os novos agentes e às diferentes características dos desenhos dos estudos PRIMA e OCEANS e das populações investigadas em cada um dos estudos clínicos. No momento da análise, dados de mundo real para CO que considerassem a sequência de tratamento na prática clínica brasileira e desfechos clínicos não estavam disponíveis.

Conclusão

Esta análise teve como objetivo estimar o custo e a efetividade da sequência de tratamento de CO com HRD/BRCawt, considerando o uso de terapia de manutenção de niraparibe em 1L e de bevacizumabe em 2L em um horizonte temporal de cinco anos, e foi apresentado um custo total estimado de BRL 1.272.237 (BRL 868.830 em 1L e BRL 403.407 em 2L), com 2,8 anos de vida livre de progressão (2,28 anos em 1L e 0,52 ano em 2L).

Referências

- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy with or without Bevacizumab in Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039-45.
- AstraZeneca do Brasil Ltda. Lynparza® Comprimidos (Olaparibe) [Bula]. 2023.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de Preços de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2023a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consulta a Medicamentos Registrados. Brasília: Ministério da Saúde; 2021a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (Datasus). Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM). Brasília: Ministério da Saúde; 2021b.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023 – Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023.
- Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: An Update on Treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27(4):288-94, 298.
- Frey MK, Pothuri B. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Testing in Ovarian Cancer Clinical Practice: A Review of the Literature. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2017;4:4.

- GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Zejula® (Niraparibe) [Bula]. 2023.
- GLOBOCAN. 2020. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&i. Accessed on: Sep 14, 2023.
- Goh JCH, Gourley C, Tan DSP, Nogueira-Rodrigues A, Elghazaly H, Edy Pierre M, Giornelli G, et al. Optimizing Treatment Selection and Sequencing Decisions for First-Line Maintenance Therapy of Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 2022;42:101028.
- González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly Diagnosed and Relapsed Epithelial Ovarian Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol.* 2023a;34(10):833-48.
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-402.
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Lorusso D, McCormick CC, et al. Progression-free survival and safety at 3.5years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2023b;189:112908.
- Hoppe MM, Sundar R, Tan DSP, Jeyasekharan AD. Biomarkers for Homologous Recombination Deficiency in Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(7):704-13.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamento Familiar 2021.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade. 2019.
- Jammal MP, Lima CA, Murta EFC, Nomelini RS. Is Ovarian Cancer Prevention Currently Still a Recommendation of Our Grandparents? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(12):676-85.
- Jayde V, White K, Blomfield P. Symptoms and Diagnostic Delay in Ovarian Cancer: A Summary of the Literature. *Contemp Nurse.* 2009;34(1):55-65.
- Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Homologous Recombination Deficiency and Ovarian Cancer. *Eur J Cancer.* 2016;60:49-58.
- Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw KL. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (DMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *J Oncol.* 2020.
- Lorusso D, Mancini M, Di Rocco R, Fontanelli R, Raspagliesi F. The Role of Secondary Surgery in Recurrent Ovarian Cancer. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:613980.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms - Version 1.2021 – October 20, 2020.
- Paulino E, de Melo AC, Silva-Filho AL, Maciel LF, Thuler LCS, Goss P, et al. Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. *JCO Glob Oncol.* 2020;6:1617-30.
- Portaria nº 508, de 30 de agosto de 2022. Diário Oficial da União. 2022.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Avastin® (Bevacizumabe) [Bula]. 2023.
- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416-28.
- Reverdy T, Sajous C, Péron J, Glehen O, Bakrin N, Gertych W, et al. Front-Line Maintenance Therapy in Advanced Ovarian Cancer – Current Advances and Perspectives. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2414.
- Resolução Normativa ANS nº 550, de 4 de novembro de 2022. Diário Oficial da União. 2022.
- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) Diretrizes SBOC. Available from: <https://sboc.org.br/diretrizes-publicas/versoes-finalizadas-2023>. Accessed on: Sep 15, 2023.
- Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(26):2317-28.
- Tsibulak I, Zeimet AG, Marth C. Hopes and Failures in Front-Line Ovarian Cancer Therapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;143:14-9.

Custo-utilidade da utilização de teste farmacogenético como guia para o tratamento de depressão sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar

Cost-utility of pharmacogenetic testing as a guide for the treatment of depression from the Brazilian Supplementary Health System perspective

Jessica Andrade-Silva¹, Guido Boabaid May², Bárbara Yasmin Gueuvoghlian-Lopes¹, Isabela Souza de Freitas¹, Bruna Raquel de Souza², Paula Pedrassani Boabaid May², Vanessa Teich¹

DOI: 10.21115/JBES.v15.n3.p178-189

Palavras-chave:

depressão, testes farmacogenômicos, custo-efetividade, custo-utilidade, cadeias de Markov

Keywords:

depression, pharmacogenomic testing, cost-effectiveness, Markov chains

RESUMO

Objetivo: Desenvolver uma análise de custo-utilidade da implementação do teste farmacogenético como uma ferramenta adicional para orientar a escolha do melhor tratamento medicamentoso para indivíduos com depressão. **Métodos:** Para a realização desta análise, criou-se um modelo analítico de decisão baseado em um modelo de Markov. A avaliação foi realizada sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro, com horizonte temporal de 10 anos, incluindo custos médicos diretos e custos da tecnologia utilizada, além de ter como comparador o tratamento empírico tradicional para a depressão. As probabilidades de transição foram obtidas por meio de análise da literatura disponível. Também foram realizadas análises de sensibilidade probabilística e univariada. Adicionalmente, foi realizada uma avaliação sob a perspectiva da sociedade, incluindo os custos de tratamento medicamentoso realizados pelos pacientes. **Resultados:** De acordo com a análise realizada, o emprego do teste farmacogenético como guia do tratamento para depressão mostrou-se favorável, proporcionando economia de -R\$ 3.439,97 por paciente e aumento de 0,39 QALY ao longo do horizonte temporal. Assim, evidencia-se uma economia significativa a favor do teste farmacogenético, correspondendo a -R\$ 8.776,78 por QALY salvo. Além disso, a robustez do modelo foi comprovada por meio das análises de sensibilidade. No cenário sob perspectiva da sociedade, o resultado foi ainda mais favorável, proporcionando economia de -R\$ 9.381,49 por paciente e aumento de 0,39 QALY, correspondendo a -R\$ 23.936,05 por QALY salvo. **Conclusão:** Os resultados encontrados neste estudo demonstraram que o uso de testes farmacogenéticos no tratamento da depressão é economicamente vantajoso, com aumento no valor de QALY e redução nos custos médicos diretos, em comparação ao tratamento empírico tradicional. Essa descoberta alinha-se à tendência atual de personalização no cuidado da saúde mental, sugerindo implicações práticas na reavaliação de protocolos, com potencial incorporação dos testes farmacogenéticos como padrão de cuidado.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the cost-utility of pharmacogenetic testing incorporation as an additional tool in guiding the selection of optimal drug treatments for individuals with depression. **Methods:** A decision analytical model was created based on the Markov model for this analysis. The evaluation was conducted from the perspective of the Brazilian Supplementary Health System, with a time horizon of 10 years. The study included direct medical and technology costs and a comparison with traditional empirical treatment for depression was performed. Transition probabilities were derived from an analysis of available literature. Probabilistic and univariate sensitivity analyses were also carried out. Additionally, an

Recebido em: 04/01/2024. Aprovado para publicação em: 21/03/2024.

1. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP Brasil.

2. Laboratório GnTech, Florianópolis, SC, Brasil.

Autor correspondente: Jessica Andrade-Silva. Av. Albert Einstein, 627/701, Morumbi, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05652-900.

E-mail: bio.jandrades@gmail.com

evaluation was conducted from the perspective of Society, including the costs of drug treatment carried out by patients. **Results:** The application of pharmacogenetic testing as a guide for depression treatment demonstrated favorable outcomes, yielding savings of -R\$ 3,439.97 per patient and an increase of 0.39 QALY over the specified time frame. Thus, significant savings were evident, corresponding to -R\$ 8,776.78 per QALY saved. The sensitivity analyses confirmed the model's robustness. In the Society's perspective scenario, the outcome was even more favorable, resulting in savings of -R\$ 9,381.49 per patient and a 0.39 increase in QALYs, equivalent to -R\$ 23,936.05 per QALY saved. **Conclusion:** The study findings reveal that incorporating pharmacogenetic tests in depression treatment offers economic benefits, evidenced by an increase in QALY value and a decrease in direct medical costs compared to conventional empirical treatment. This aligns with the ongoing trend towards personalized mental health care, implying practical considerations for protocol reassessment and the possible integration of pharmacogenetic tests as a standard of care.

Introdução

Os transtornos depressivos podem afetar significativamente a qualidade de vida dos indivíduos, e o número de indivíduos acometidos por essa patologia tem crescido nos últimos anos. De acordo com um estudo realizado em 2017 sobre a Carga Global de Doenças (GBD-2017), houve um aumento na incidência de transtornos depressivos em um período de dez anos, resultando em aumento de 14,3% nos anos perdidos devido à incapacidade (YDL). Dentre as 354 condições de saúde analisadas, os transtornos depressivos destacaram-se como uma das três principais causas de YDL em 2017 (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018). A pandemia de COVID-19, que teve início em 2020, foi um importante fator para a piora desses números, levando ao aumento de 27,6% na prevalência global de transtornos depressivos. Especificamente, na América Latina, esse aumento foi maior (34,8%) (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021).

Por ser um país de dimensões continentais, a prevalência de transtornos depressivos no Brasil varia de acordo com a região avaliada. De maneira geral, de acordo com o GBD-2017, a prevalência observada no território nacional foi de 3,30% (7,2 milhões de casos). No Brasil, os transtornos de depressão aparecem entre as quatro doenças que mais impactaram o valor YDL em 2017 (Bonadiman *et al.*, 2020), sendo, portanto, uma das principais causas de incapacidade no país.

Apesar da prevalência elevada e do impacto significativo dos transtornos depressivos na qualidade de vida dos pacientes, o tratamento farmacológico não é simples e, comumente, envolve a prescrição de antidepressivos (Hockenberry *et al.*, 2019; Wong *et al.*, 2014). A eficácia desses medicamentos depende de respostas individuais dos pacientes, da adesão ao tratamento, da dosagem adequada e da duração da manutenção do tratamento. Como resultado, apesar de haver diretrizes que definem as alternativas de tratamento, as prescrições de psicofármacos e suas doses são muitas vezes baseadas em tentativa e erro, com ajustes conforme as reações adversas apresentadas e a melhora dos sintomas de cada indivíduo (Bousman *et al.*, 2019).

Por se tratar de uma abordagem mais empírica, a taxa de falha ao tratamento inicial é considerada alta (30%-50%), com

poucos indivíduos atingindo a remissão completa (Rush *et al.*, 2006; Kirchheiner & Seeringer, 2007; Warden *et al.*, 2007), seja pela demora em alcançar uma boa taxa de resposta ou mesmo pela desistência do tratamento pelo paciente após reações adversas. Portanto, uma conduta mais personalizada no momento da prescrição do tratamento tem sido considerada, por meio da realização de testes farmacogenéticos que levam em consideração a variação genotípica de cada indivíduo para os genes que apresentam interações diretas com o metabolismo e a resposta de psicofármacos.

Sabe-se que a frequência fenotípica dos genes biomarcadores utilizados nas avaliações das interações entre fármacos e genes varia bastante de acordo com a população. Um exemplo dessa variação é o que ocorre na população caucasiana (europeus e norte-americanos), que apresenta maior frequência da variação do gene CYP2D6, que gera baixa metabolização de psicofármacos (6,5%), quando comparada com a população africana (1,5%) (Bousman *et al.*, 2021). Diferenças como essas são observadas entre populações de todo o globo. O Brasil é um país multiétnico e, portanto, sua população apresenta grande variação genotípica, como já demonstrado anteriormente por esse mesmo grupo de pesquisa (May *et al.*, 2023). Devido a essa grande variação, o método de prescrição por tentativa e erro se torna ainda mais complexo e o teste farmacogenético se apresenta como uma importante ferramenta de auxílio na tomada de decisão para os profissionais de saúde durante o tratamento de transtornos depressivos.

A utilidade clínica da aplicação dos testes farmacogenéticos como ferramenta de suporte à decisão do melhor tratamento para pacientes com transtornos depressivos vem sendo avaliada por meio da realização de diversos estudos com diferentes delineamentos, como ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e metanálises. Embora ainda haja debate sobre a utilização desses testes para guiar a prática clínica, essa tem sido uma tendência em diversas regiões do globo.

A relação custo-efetividade da implementação do teste farmacogenético para guiar a prescrição de antidepressivos no sistema de saúde canadense foi estabelecida por Ghanbarian e colaboradores. De acordo com as projeções do estudo, a implementação do teste em pacientes com transtorno depressivo maior moderado a severo economizaria 956 milhões de dólares

e traria um ganho de 74,023 QALYs ao longo de um horizonte de 20 anos. A economia seria impulsionada, principalmente, pela diminuição do número de pacientes refratários (resistentes ao tratamento) (Ghanbarian *et al.*, 2023).

Já no sistema de saúde norte-americano, o custo-efetividade da implementação do teste farmacogenético para guiar a prescrição de psicofármacos em plano de saúde privado foi estabelecido por Perlis e colaboradores. Os resultados do estudo apontaram ganhos significativos com a implementação do teste, incluindo a redução de custos diretos em seis meses (\$ 1.948), o número de visitas de emergência (40%) e o número total de hospitalizações (58%) (Perlis *et al.*, 2018). Nos Estados Unidos, já existem iniciativas de implementação de protocolos guiados por farmacogenética nas seguintes instituições: *Mayo Clinic*, *Mount Sinai Medical Center*, *St Jude Children's Hospital*, *College of Medicine of Florida University* e *Medical Center of Vanderbilt University*; além da cobertura do teste pelos planos de saúde: Medicare, Aetna, Cigna e UAHC.

Na Europa, o estudo PREPARE (*Pre-emptive Pharmacogenomic Testing for Preventing Adverse Drug Reactions*) foi um ensaio randomizado e multicêntrico com aplicação preventiva do teste farmacogenético em quase 7.000 pacientes de vários hospitais, ambulatórios e farmácias de sete países europeus. O resultado primário do estudo mostrou diminuição de 30% nas reações adversas medicamentosas clinicamente relevantes nos pacientes guiados pelo teste (Swen *et al.*, 2023). Mais recentemente, dados do estudo PREPARE com pacientes diagnosticados com esquizofrenia, transtorno depressivo maior e transtorno bipolar indicaram também que o tratamento guiado pela farmacogenética resultaria em menores taxas de hospitalizações (41%), readmissões (40%), duração das hospitalizações após readmissão (50%) e custos diretos (48,5%) (Skokou *et al.*, 2024).

No Brasil, os dados sobre a implementação do teste farmacogenético ainda se limitam à área oncológica, tendo sido realizada com sucesso no Instituto Nacional do Câncer (Inca) e, posteriormente, em outros centros de tratamento, para guiar a prescrição e dosagem de quimioterápicos (Suarez-Kurtz *et al.*, 2020; Suarez-Kurtz *et al.*, 2023).

Portanto, mediante esse cenário, este estudo teve por objetivo desenvolver uma análise de custo-utilidade avaliando o uso do teste farmacogenético como uma ferramenta adicional para orientar a escolha do melhor tratamento medicamentoso para indivíduos com depressão.

Métodos

A análise de custo-utilidade aqui apresentada teve como população-alvo pacientes diagnosticados com depressão e em tratamento medicamentoso no cenário da Saúde Suplementar. Sob essa perspectiva, foram considerados os custos médicos diretos vinculados ao acompanhamento e tratamento dos pacientes com transtornos depressivos.

Adicionalmente, foi considerada a perspectiva da sociedade, incluindo os custos de tratamento medicamentoso realizados pelos pacientes. Os custos e condutas foram selecionados de forma a refletir essas perspectivas.

Para a avaliação de custo-utilidade, um modelo analítico de decisão foi desenvolvido por meio do Microsoft Excel®, tendo como base um modelo de Markov, com ciclos anuais, com o objetivo de reproduzir a jornada de pacientes diagnosticados com depressão. O modelo foi particionado em quatro estados de saúde mutuamente excludentes: em remissão, sem remissão, morte por suicídio e morte por outras causas (Figura 1).

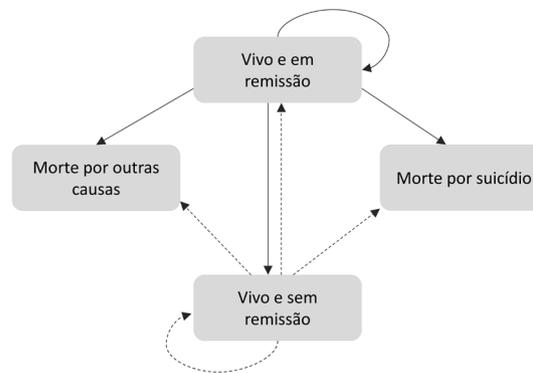


Figura 1. Esquema gráfico dos estados de saúde utilizados no modelo de Markov aplicado neste estudo.

Foi considerado um horizonte de tempo da análise de 10 anos, uma vez que pacientes com depressão podem vivenciar recaídas e/ou resistência ao tratamento, o que demanda acompanhamento médico de longa duração.

Seguindo as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada (Brasil, 2014).

Tecnologia avaliada

O teste farmacogenético PsicoGene Select investiga a presença das seguintes variantes genéticas: CYP2D6 *1, *2, *4, *9, *10, *17, *39, *41, CNV; CYP2C19 *1, *2, *3, *4, *17; CYP3A4 *1, *18, *22; ABCB1 rs2032583; FKBP5 rs4713916; HTR2A rs7997012; MTHFR rs1801131 e rs1801133 e SLC6A4 (5-HTTLPR).

O teste reporta a correlação farmacogenética entre as variantes identificadas e os psicofármacos. A partir das alterações observadas e considerando sua contribuição para a variabilidade na resposta, metabolismo e efeitos adversos sobre cada psicofármaco, o resultado prediz como esses medicamentos tendem a se comportar no organismo do paciente, conferindo ao médico informações sobre a necessidade de ajustes de dose ou seleção de medicamento alternativo.

Comparador

Apesar das diretrizes disponíveis, a prescrição de psicofármacos tem seguido, historicamente, uma abordagem empírica, com ajustes baseados nas reações adversas e na melhora dos sintomas observados em cada paciente durante a experimentação de diferentes medicamentos e doses (Hockenberry *et al.*,

2019; Wong *et al.*, 2014; Bousman *et al.*, 2019). De acordo com a recomendação do *American Psychological Association Guidelines* (APA, 2019), o tratamento medicamentoso tradicional para o transtorno depressivo deve se iniciar com a prescrição de antidepressivos de segunda geração, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SRSS) e os inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNS). A realização de ajuste de dosagem e/ou troca da medicação pelo médico depende da resposta do paciente ao tratamento, seja com relação à sua eficácia ou à frequência e à intensidade dos efeitos adversos. Esse tratamento é considerado empírico, porque as tentativas após a falha do tratamento inicial se dão por meio de tentativa e erro até se encontrar o melhor formato de tratamento.

Portanto, o comparador para essa análise foi o chamado tratamento empírico tradicional (TAU), enquanto a intervenção avaliada foi o tratamento medicamentoso guiado pelos resultados obtidos a partir de um teste farmacogenético (PGx) voltado para a psiquiatria.

Probabilidades de transição entre os estados de saúde

As probabilidades de transição foram extraídas a partir de estudos independentes e de uma revisão sistemática da literatura.

A revisão sistemática da literatura foi realizada em dezembro de 2022 nas bases de dados The Cochrane Library, MEDLINE via PubMed e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), incluindo estudos publicados até esta data e seguindo a seguinte pergunta estruturada de acordo com a metodologia PICO: "A utilização de teste farmacogenético para guiar o tratamento promove melhora nas taxas de resposta e remissão de pacientes com transtornos de depressão, em comparação com o protocolo padrão de tratamento tradicional (empírico)". As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas. Nenhum estudo adicional foi obtido de outras fontes. Dos 256 títulos localizados por meio da estratégia de busca, 23 artigos preencheram os critérios estabelecidos de busca. Para o cálculo da taxa de remissão, foram considerados os dados de oito estudos clínicos randomizados (Tabela 1) (Tiwari *et al.*, 2022; Oslin *et al.*, 2022; Greden *et al.*, 2019; Thase *et al.*, 2019; Bradley *et al.*, 2018; Shan *et al.*, 2019; Han *et al.*, 2018; Pérez *et al.*, 2017). As taxas de remissão entre indivíduos com depressão em TAU e PGx foram obtidas por meio dessa revisão, sendo de 17,1% e 25,8%, respectivamente.

Já as probabilidades de recaída dos pacientes (transição de "vivo e em remissão" para "vivo e sem remissão") foram obtidas por meio de um estudo de 2015, no qual foram observadas taxas de recaída de 23,3% em pacientes submetidos ao tratamento empírico tradicional e de 9,9% para pacientes com tratamento guiado por teste farmacogenético (Sim *et al.*, 2015).

Com relação à taxa de mortalidade por suicídio e à taxa de mortalidade por outras causas, utilizaram-se os valores de taxas de incidência de mortalidade por suicídio e de

mortalidade geral fornecidos por Tanner e colaboradores (Tanner *et al.*, 2020b). Baseado nesses valores, foram calculadas as probabilidades de mortalidade por suicídio e as probabilidades de mortalidade geral para pacientes com depressão ("vivo e sem remissão") e para pacientes sem depressão (ou seja, "vivo e em remissão"). As probabilidades de mortalidade por outras causas foram obtidas por meio da subtração das probabilidades de mortalidade geral e das probabilidades de mortalidade por suicídio para ambos os grupos.

As matrizes de probabilidades de transição entre os estados de saúde estão representadas na Tabela 2.

Efetividade

No modelo desenvolvido para essa análise econômica, as diferentes estratégias de tratamento foram comparadas não apenas com relação aos seus custos totais, mas também levando em consideração os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) de cada uma delas. Para tal, consideraram-se os dados publicados por Mrazek e colaboradores (2014), nos quais os pacientes sob tratamento tradicional empírico apresentaram *utility* de 0,55, enquanto aqueles submetidos ao tratamento medicamentoso guiado pelo teste farmacogenético apresentaram *utility* de 0,83 (Mrazek *et al.*, 2014).

Uso de recursos e custos

Considerando a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar, foram considerados os custos médicos diretos anuais para dois estados de saúde ("vivo remittente" e "vivo não remittente") e o custo da tecnologia avaliada (teste farmacogenético). Para a perspectiva da sociedade, além dos custos supracitados, foram acrescentados os custos com medicação. Os custos médicos indiretos não foram incluídos.

Custos médicos diretos

Os custos médicos diretos foram calculados levando em consideração o acompanhamento médico de pacientes com depressão, que incluiu consultas gerais, consultas psiquiátricas, consulta com psicólogos, terapia e, para alguns casos, internação hospitalar.

Os custos das consultas com médico geral e médico psiquiatra e as sessões de psicoterapia foram retirados da Tabela CBHPM 2022; os custos com internação hospitalar foram baseados na Pesquisa Unidas 2022; e os custos das consultas com psicólogos foram retirados de um levantamento da operadora de autogestão E-VIDA. Os custos unitários das consultas de acompanhamento psicológico, psiquiátrico e psicoterápico e das diárias de internação estão detalhados na Tabela 3.

Para o cálculo do custo médico direto anual, foram utilizadas as médias de utilização de cada serviço médico obtidas a partir do estudo de Heerlein e colaboradores (2022), que investigaram a frequência de uso de serviços médicos por pacientes remittentes e não remittentes (Heerlein *et al.*, 2022). O detalhamento do cálculo dos custos médicos diretos anuais está descrito na Tabela 3.

Tabela 1. Levantamento de taxa de remissão a partir estudos clínicos randomizados que avaliaram a utilização de teste farmacogenético para guiar tratamento de pacientes com depressão

| ARTIGOS-BASE | TAU | | PGx | | Risco relativo IC de 95% |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------------------|
| | Sem remissão | Com remissão | Sem remissão | Com remissão | |
| Tiwari <i>et al.</i> , 2022 | 63 | 3 | 107 | 20 | - |
| Oslin <i>et al.</i> , 2022 | 661 | 126 | 624 | 130 | - |
| Greden <i>et al.</i> , 2019 | 546 | 61 | 474 | 86 | - |
| Thase <i>et al.</i> , 2019 | 384 | 46 | 292 | 65 | - |
| Bradley <i>et al.</i> , 2018 | 141 | 21 | 103 | 56 | - |
| Shan <i>et al.</i> , 2019 | 22 | 18 | 12 | 19 | - |
| Han <i>et al.</i> , 2018 | 36 | 12 | 28 | 24 | - |
| Pérez <i>et al.</i> , 2017 | 96 | 46 | 95 | 48 | - |
| População estudada | 1.949 | 333 | 1.735 | 448 | 1,4064 (1,2360-1,6002) |

TAU: tratamento empírico tradicional; PGx: tratamento guiado pelo teste farmacogenético; IC: intervalo de confiança.

Tabela 2. Matriz das probabilidades de transição dos pacientes com depressão submetidos ao tratamento tradicional empírico (TAU) e ao tratamento guiado por teste farmacogenético (PGx)

| Tratamento | Estado de saúde | Vivo remitente | Vivo não remitente | Morte por suicídio | Morte por outras causas |
|------------|-------------------------|----------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| TAU | Vivo remitente | 74,83% | 23,30% | 0,01% | 1,86% |
| | Vivo não remitente | 17,10% | 81,78% | 0,03% | 1,08% |
| | Morte por suicídio | 0,00% | 0,00% | 100,00% | 0,00% |
| | Morte por outras causas | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 100,00% |
| PGx | Vivo remitente | 88,23% | 9,90% | 0,01% | 1,86% |
| | Vivo não remitente | 25,80% | 73,08% | 0,03% | 1,08% |
| | Morte por suicídio | 0,00% | 0,00% | 100,00% | 0,00% |
| | Morte por outras causas | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 100,00% |

Tabela 3. Valores unitários dos custos médicos diretos e recursos médicos utilizados por pacientes remitentes e não remitentes ao longo de um ano

| Recursos utilizados | Valor unitário | Vivo remitente | | Vivo não remitente | |
|--------------------------|---------------------|-----------------------------------|--------------|-----------------------------------|--------------|
| | | Nº de consultas – média anual* | Custo anual | Nº de consultas – média anual* | Custo anual |
| Consultas gerais | R\$ 267,06/consulta | 0,4 | R\$ 106,82 | 2,8 | R\$ 747,77 |
| Consultas psiquiátricas | R\$ 267,06/consulta | 5,0 | R\$ 1.335,30 | 7,4 | R\$ 1.976,24 |
| Consultas com psicólogos | R\$ 67,97/consulta | 1,6 | R\$ 108,75 | 2,6 | R\$ 176,72 |
| Terapia | R\$ 364,09/sessão | 0,2 | R\$ 72,82 | 1,6 | R\$ 582,54 |
| Internação hospitalar | R\$ 463,92/dia | 1,2 | R\$ 556,70 | 3,4 | R\$ 1.577,33 |
| TOTAL | | | R\$ 2.180,40 | | R\$ 5.060,61 |

*As médias anuais de utilização de serviços médicos foram obtidas a partir do estudo de Heerlein e colaboradores (Heerlein *et al.*, 2022).

Custo da tecnologia avaliada

Por se tratar de uma tecnologia que avalia o material genético dos pacientes, considerou-se que custo com teste farmacogenético ocorrerá apenas uma vez durante o horizonte de tempo avaliado, independentemente de remissão ou não do paciente com depressão.

O custo da tecnologia avaliada foi estabelecido com base no preço de um teste farmacogenético comercial (R\$ 987,00).

Custos de medicação para o paciente (perspectiva da sociedade)

Seguindo para a análise da perspectiva da sociedade, consideraram-se os custos associados ao consumo de medicamento, por ser um custo absorvido pelo paciente ou pelas operadoras de saúde que fornecem auxílio farmacêutico.

Para esse cálculo, foram considerados os oito antidepressivos com maior venda no Brasil no ano de 2018, que

representaram mais de 85% dos medicamentos utilizados, e o número de doses diárias definidas (DDD), a partir do levantamento feito por Hoefler e colaboradores em 2022 (Hoefler *et al.*, 2022), sendo eles: escitalopram, sertralina, fluoxetina, desvenlafaxina, venlafaxina, citalopram, paroxetina e duloxetina.

Adicionalmente, para definição da frequência de utilização diária de cada medicamento, foram consideradas as DDDs para a medicação de referência disponíveis no ATC/DDD Index de 2023, pela *Norwegian Institute of Public Health*, um Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde para Metodologia de Estatísticas sobre Medicamentos (Norwegian Institute of Public Health, 2023).

Por fim, os custos unitários desses antidepressivos foram observados de acordo ao Preço Fábrica, em uma perspectiva conservadora, com 18% de Imposto sobre a Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS), obtidos a partir da lista publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de

Medicamentos (CMED) em março de 2019 (CMED, 2019). Os custos unitários e anuais de cada medicamento estão apresentados na Tabela 4.

Análise de sensibilidade

Nas avaliações econômicas desenvolvidas para tomada de decisão quanto à incorporação de uma nova tecnologia, a quantificação das incertezas associadas aos resultados é crucial, assim como a identificação das variáveis cuja incerteza tem maior impacto sobre os resultados. Para o desfecho de remissão, realizaram-se tanto uma análise de sensibilidade univariada quanto uma análise de sensibilidade probabilística.

Para avaliar a robustez do modelo, na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros críticos foram ajustados a partir de seus valores no cenário-base para os valores-limite, considerando uma variação de 20%. Essa taxa de variação foi aplicada em todos os parâmetros, com exceção do horizonte de tempo (Tabela 5).

Tabela 4. Custos unitários e anuais dos medicamentos selecionados para esse estudo

| Medicamentos | Frequência (por dia) | Valor unitário (por comprimido) | Custo anual |
|--------------------------|----------------------|---------------------------------|---------------------|
| Fluoxetina | 1 | R\$ 8,84 | R\$ 427,07 |
| Paroxetina | 1 | R\$ 4,56 | R\$ 135,60 |
| Duloxetina | 2 | R\$ 15,42 | R\$ 769,71 |
| Sertralina | 1 | R\$ 3,52 | R\$ 243,77 |
| Citalopram | 1 | R\$ 9,43 | R\$ 288,55 |
| Escitalopram | 1 | R\$ 9,41 | R\$ 931,11 |
| Desvenlafaxina | 1 | R\$ 4,97 | R\$ 160,12 |
| Venlafaxina | 3 | R\$ 10,57 | R\$ 981,19 |
| Custo médio anual | – | – | R\$ 3.937,10 |

Tabela 5. Variáveis para a análise de sensibilidade univariada

| | Cenário-base | Limite inferior | Limite superior |
|--|--------------|-----------------|-----------------|
| Custo do teste farmacogenético | R\$ 987,00 | R\$ 789,60 | R\$ 1.184,40 |
| Custos médicos diretos anuais – não remetentes | R\$ 5.060,61 | R\$ 4.048,49 | R\$ 6.072,73 |
| Custos médicos diretos anuais – remetentes | R\$ 2.180,40 | R\$ 1.744,32 | R\$ 2.616,48 |
| Horizonte de tempo – anos | 10 | 5 | 10 |
| Probabilidade de morte por outras causas – não remetente | 1,86% | 1,49% | 2,23% |
| Probabilidade de morte por outras causas – remetente | 1,08% | 0,87% | 1,30% |
| Probabilidade de morte por suicídio – não remetente | 0,03% | 0,03% | 0,04% |
| Probabilidade de morte por suicídio – remetente | 0,01% | 0,01% | 0,01% |
| Utility – não remetentes | 0,55 | 0,44 | 0,66 |
| Utility – remetentes | 0,83 | 0,66 | 1,00 |
| Taxa de desconto anual | 5% | 0% | 10% |
| Taxa de recaída – PGx | 9,90% | 7,92% | 11,88% |
| Taxa de recaída – TAU | 23,30% | 18,64% | 27,96% |
| Taxa de remissão – PGx | 25,80% | 20,64% | 30,96% |
| Taxa de remissão – TAU | 17,10% | 13,68% | 20,52% |

TAU: tratamento empírico tradicional; PGx: tratamento guiado pelo resultado do teste farmacogenético.

Na análise de sensibilidade probabilística, empregou-se o Método de Monte Carlo com 1.000 iterações. Para os parâmetros de custos, foi aplicada a distribuição Gama e, para os parâmetros de taxas, de *utility* e de probabilidades, a distribuição Beta.

Resultados

O modelo utilizado para a análise de custo-utilidade considerou que 100% das pessoas com depressão realizarão o teste no primeiro ano. De acordo com o modelo, ao final de 10 anos, a proporção de pacientes saudáveis é de 60,99%, enquanto na ausência do teste, mediante tratamento empírico tradicional, a proporção é de 36,35% (Tabela 6).

Os resultados de custo-utilidade do uso de tratamento guiado por teste farmacogenético na população com depressão sob a perspectiva da Saúde Suplementar podem ser observados na Tabela 7. O uso do teste farmacogenético como guia do tratamento demonstrou gerar economia de -R\$ 3.439,97 por paciente e aumento de 0,39 QALY em 10 anos. Portanto, o resultado seria *cost-saving* a favor do uso do teste farmacogenético, com economia de -R\$ 8.776,78 por QALY salvo. O modelo construído baseou-se em um

horizonte temporal de 10 anos, mas, a partir do sétimo ano, a tecnologia já se torna *cost-saving*.

Os resultados obtidos a partir da análise de sensibilidade univariada mostraram que, mesmo que os parâmetros considerados neste modelo variem, o uso do teste farmacogenético como guia do tratamento da depressão é uma alternativa viável economicamente. Apenas um dos parâmetros considerados (horizonte de tempo) resultou em cenários que não seriam *cost-saving* quando variado. Ao considerar um horizonte de tempo de cinco anos, observou-se uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) média de R\$ 5.326,02 por QALY salvo (o custo incremental por paciente seria de R\$ 933,15, com um aumento de 0,18 QALY).

Como demonstrado pelo diagrama de tornado da Figura 2, os parâmetros que tiveram maior impacto na RCEI foram *utility* – remetentes, horizonte de tempo, *utility* – não remetentes e custos médicos diretos – não remetentes.

Os resultados da análise sensibilidade probabilística foram apresentados na forma de um plano de custo-efetividade incremental, com dados apresentados em um gráfico de dispersão, cujo objetivo foi mostrar a distribuição dos custos e benefícios incrementais sob um cenário de incerteza (Figura 3).

Tabela 6. Distribuição da população-alvo entre os estados de saúde propostos neste estudo ao longo do horizonte temporal adotado (10 anos)

| Ciclo | TAU | | | | PGx | | | |
|-------|----------------|--------------------|--------------------|-------------------------|----------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| | Vivo remetente | Vivo não remetente | Morte por suicídio | Morte por outras causas | Vivo remetente | Vivo não remetente | Morte por suicídio | Morte por outras causas |
| 0 | 0,00% | 100% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 100,00% | 0,00% | 0,00% |
| 1 | 17,10% | 81,78% | 0,03% | 1,08% | 25,80% | 73,08% | 0,03% | 1,08% |
| 2 | 26,87% | 70,87% | 0,07% | 2,29% | 41,62% | 55,96% | 0,06% | 2,35% |
| 3 | 32,16% | 64,20% | 0,09% | 3,55% | 51,16% | 45,02% | 0,09% | 3,73% |
| 4 | 35,04% | 60,00% | 0,12% | 4,85% | 56,75% | 37,97% | 0,11% | 5,17% |
| 5 | 36,48% | 57,23% | 0,14% | 6,15% | 59,87% | 33,37% | 0,13% | 6,64% |
| 6 | 37,09% | 55,30% | 0,17% | 7,44% | 61,43% | 30,31% | 0,14% | 8,12% |
| 7 | 37,21% | 53,87% | 0,19% | 8,73% | 62,02% | 28,23% | 0,16% | 9,59% |
| 8 | 37,05% | 52,73% | 0,21% | 10,01% | 62,00% | 26,77% | 0,18% | 11,05% |
| 9 | 36,74% | 51,75% | 0,23% | 11,27% | 61,61% | 25,71% | 0,19% | 12,49% |
| 10 | 36,35% | 50,89% | 0,25% | 12,51% | 60,99% | 24,89% | 0,21% | 13,91% |

TAU: tratamento empírico tradicional; PGx: tratamento guiado pelo teste farmacogenético.

Tabela 7. Resultados de custos e efetividade entre as estratégias de tratamento para depressão sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde

| | Tratamento PGx | Tratamento TAU | Incremental |
|--------------------|----------------|----------------|----------------|
| Custo | R\$ 26.627,86 | R\$ 30.067,83 | -R\$ 3.439,97 |
| Efetividade (QALY) | 5,0496 | 4,6577 | 0,3919 |
| RCEI | | | - R\$ 8.776,78 |

TAU: tratamento empírico tradicional; PGx: tratamento guiado pelo resultado do teste farmacogenético; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

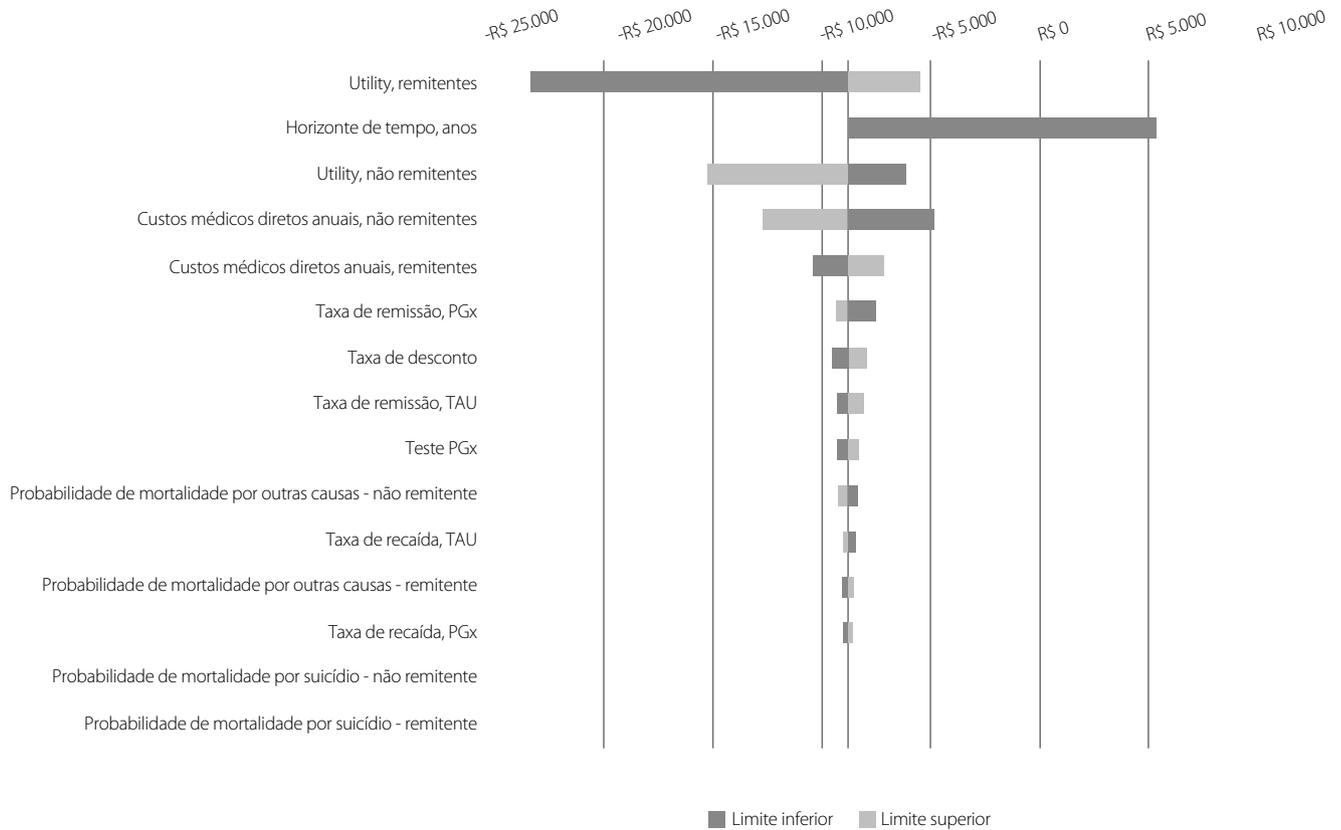


Figura 2. Diagrama de Tornado (análise de sensibilidade univariada).

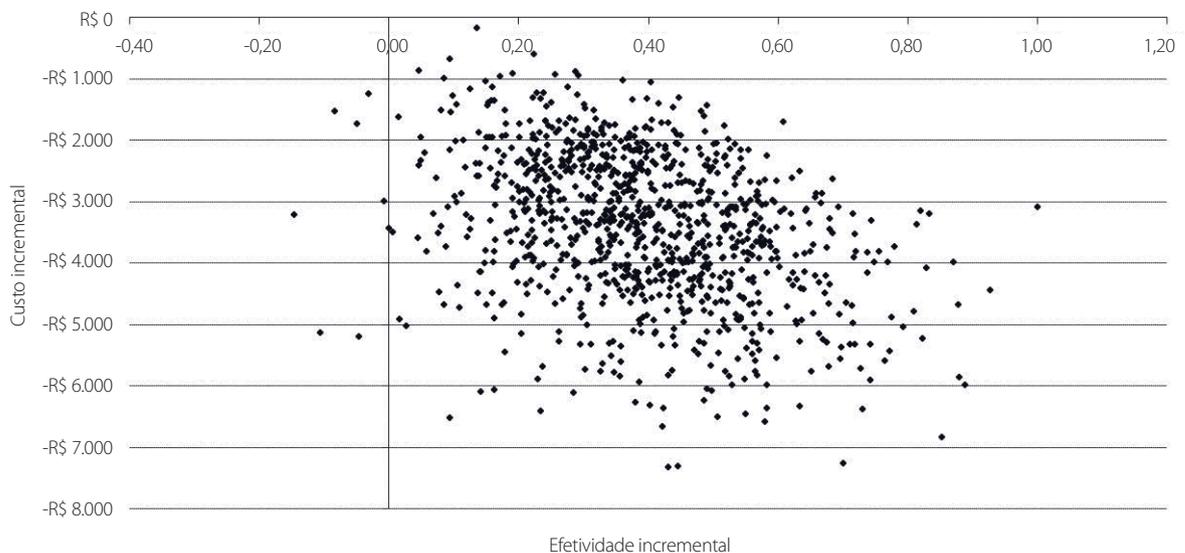


Figura 3. Plano de custo-efetividade incremental (análise de sensibilidade probabilística).

A evidência obtida por meio dessa análise mostrou que a estratégia de utilização do teste farmacogenético para guiar o tratamento de depressão é dominante, já que 99,2% das simulações ficaram dispostas no quadrante IV, apontando para uma solução que gera menos custos e apresenta maior

eficácia. Apenas 0,8% das simulações indicaram uma estratégia com menor custo e menor efetividade (quadrante III).

O cenário com a utilização do PGx tornou-se ainda mais favorável na perspectiva da sociedade, na qual também foram considerados os gastos dos pacientes com

medicamentos. Nesse cenário, o custo total descontado por paciente no horizonte de tempo de 10 anos com a utilização do teste de PGx seria de R\$ 40.103,23, com QALYs descontados de 5,05, enquanto o custo com o tratamento TAU seria de R\$ 49.484,72, com QALYs descontados de 4,66. Dessa forma, o uso do teste de PGx levaria a uma redução de custo médio de -R\$ 9.381,49 por paciente e a um aumento de 0,39 no QALYs. Portanto, mediante a perspectiva da sociedade, o custo agregado para melhora de 1 QALY por meio da utilização de teste farmacogenético é de -R\$ 23.936,05.

Discussão

A partir do desenvolvimento de uma análise de custo-utilidade baseada em um modelo de Markov, o presente estudo mostrou que a utilização de teste farmacogenético para guiar o tratamento de depressão traz economia e benefícios na qualidade de vida. A utilização do teste resultou em economia de -R\$ 3.439,97 por paciente e aumento de 0,39 no valor de QALY, totalizando uma economia de -R\$ 8.776,78 por QALY salvo no horizonte temporal de 10 anos.

A utilização de testes farmacogenéticos como guia na escolha do tratamento medicamentoso para diversas doenças tem crescido significativamente, suscitando questões regulatórias e iniciativas para a padronização de sua aplicação. O FDA (*Food and Drug Administration*) mantém uma tabela que lista os biomarcadores farmacogenéticos incorporados nas informações dos medicamentos aprovados pela agência. A rotulagem desses medicamentos pode conter dados relacionados aos perfis genotípicos, como variabilidade na resposta clínica, risco de reações adversas, dosagens específicas, mecanismos de ação e polimorfismos genéticos relacionados à metabolização e à sinalização dos fármacos. O FDA pede que os fabricantes forneçam alertas relacionados aos dados genéticos dos pacientes para quarenta medicamentos psiquiátricos e seus genes afetados. A perspectiva é de que esses avisos, eventualmente, incluam orientações para decisões baseadas nas informações geradas pelos biomarcadores farmacogenéticos (Bousman *et al.*, 2021; FDA, 2023). Outra iniciativa é o programa *The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos, que desenvolveu diretrizes sobre interações gene-fármacos, com o objetivo de auxiliar os médicos na aplicação de testes farmacogenéticos para otimizar a terapia medicamentosa (Bousman *et al.*, 2021). Atualmente, existem diretrizes para vinte e seis interações gene-fármacos (CPIC, 2023). Além disso, o *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) (DPWG, 2013) e a *International Society of Psychiatric Genetics* (ISPG) (ISPG, 2023) também publicam regularmente diretrizes e informações sobre possíveis interações entre genes e fármacos, especialmente voltadas para a psiquiatria.

Diversos estudos já ressaltaram os benefícios clínicos da aplicação de testes farmacogenéticos como guia na seleção

do tratamento medicamentoso para pacientes com depressão (Bousman *et al.*, 2019; Ielmini *et al.*, 2022; Brown *et al.*, 2022; Brown *et al.*, 2021; Rosenblat *et al.*, 2018). Esses estudos analisaram desfechos cruciais, incluindo taxas de resposta, remissão e incidência de eventos adversos. Para o escopo do presente estudo de análise econômica, a métrica adotada foi a taxa de remissão da população submetida a tratamento medicamentoso, seja por meio do tradicional método empírico ou do tratamento orientado pelo teste farmacogenético. Na revisão sistemática da literatura conduzida em dezembro de 2022 pelos autores deste trabalho, foram identificados 17 estudos que abordaram a taxa de remissão como desfecho da utilização de teste farmacogenético para escolha do tratamento medicamentoso. Contudo, apenas oito desses estudos foram considerados para o cálculo das taxas utilizadas nesta avaliação econômica, por serem ensaios clínicos randomizados, proporcionando, assim, maior qualidade da evidência.

Mediante esse cenário, observa-se que o benefício clínico da aplicação de testes farmacogenéticos como orientadores na seleção do tratamento medicamentoso para pacientes com depressão está solidamente estabelecido na literatura. Entretanto, estudos que apontem o impacto financeiro da implementação dessa tecnologia ainda são escassos.

Entre esses estudos, está o trabalho realizado por Tanner e colaboradores (2020), no qual se evidenciou que, no contexto do sistema de saúde público do Canadá, a aplicação de testes farmacogenéticos para guiar o tratamento de pacientes com depressão foi economicamente vantajosa. De acordo com esse estudo, a implementação do teste farmacogenético gerou economia de \$14.454,00 para cada QALY ganho (RCEI = -\$14.454,00/QALY) ao longo de um período de cinco anos (Tanner *et al.*, 2020a). Outra pesquisa realizada no Canadá em 2023 corroborou esse cenário, destacando o teste farmacogenético como estratégia dominante, resultando em economia de \$ 4.926,00 por paciente, além de aumento de 0,381 no valor do QALYs ao longo de 20 anos (Ghanbarian *et al.*, 2023). Estudos semelhantes foram conduzidos em outros países, como Itália (Carta *et al.*, 2022) e Estados Unidos (Hornberger *et al.*, 2015; Groessl *et al.*, 2018; Najafzadeh *et al.*, 2017). Esses achados reforçam os resultados do presente estudo, indicando a utilização de teste farmacogenético como sendo uma estratégia custo-efetiva, particularmente em casos de depressão moderada a severa e/ou resistente ao tratamento. Assim, apesar das variações geográficas e sociais entre os países citados acima, a literatura indica que a implementação de testes farmacogenéticos emerge como estratégia preponderante, quando comparada ao tratamento empírico convencional.

Apesar de esses estudos apontarem para a utilização do teste farmacogenético para guiar o tratamento de pacientes com depressão como custo-efetiva, seu impacto no sistema

de saúde brasileiro ainda não havia sido avaliado. Portanto, este estudo representa a primeira análise econômica do uso de testes farmacogenéticos para pacientes com depressão no Brasil.

No presente estudo, evidenciou-se que a implementação dessa estratégia leva a um incremento na taxa de remissão em pacientes com depressão. Tal aumento não apenas se traduz em um acréscimo nos QALYs, mas também resulta na diminuição dos custos diretos relacionados à utilização de serviços médicos. Nesse cenário, os pacientes reduziram a necessidade de consumo de recursos, com redução de custos assistenciais para os planos de saúde, já que precisariam de menos consultas, sessões de terapia e internações.

Com relação aos resultados das análises de sensibilidade, o presente modelo de avaliação econômica pode ser considerado robusto, uma vez que 99,2% das simulações realizadas indicaram que a estratégia de utilização dos testes farmacogenéticos para guiar tratamento de depressão é dominante, com maior efetividade e custos menores, quando comparada ao método tradicional.

Um estudo publicado em 2023 ressaltou o impacto econômico gerado pela depressão no Brasil. A pesquisa examinou os gastos ligados à depressão, considerando como parâmetros os custos hospitalares e os custos gerados pelo absenteísmo relacionado à depressão. Os gastos hospitalares foram obtidos por meio do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) e do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS). Paralelamente, os custos relacionados ao absenteísmo foram extraídos da base de dados do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS). A análise conjunta revelou um custo total considerável, atingindo R\$ 365.651.822,31 em 2018 (Mercedes *et al.*, 2023). Esse dado destaca a necessidade urgente de estratégias eficazes para abordar e mitigar os impactos econômicos associados à depressão em nível nacional, e a utilização de testes farmacogenéticos para guiar a escolha do tratamento medicamentoso de pacientes com depressão poderia ser uma dessas estratégias.

Além da análise de custo-utilidade realizada sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde, foi realizado, adicionalmente, o cálculo a partir da perspectiva da sociedade, na qual foram incluídos gastos com medicamentos. Nesse caso, o cenário com a utilização do PGx se tornou ainda mais favorável, uma vez que o uso do teste farmacogenético levaria a uma redução de um custo médio de -R\$ 9.381,49 por paciente ao longo do horizonte temporal, com aumento de 0,39 QALYs. Portanto, nessa perspectiva, o custo evitado para cada QALY ganho por meio da utilização de teste farmacogenético é de -R\$ 23.936,05 em 10 anos.

Neste estudo, optou-se por adotar uma abordagem mais cautelosa na estimativa de custos. Adicionalmente, os gastos relacionados a medicamentos para o tratamento da

depressão não foram considerados, uma vez que atualmente eles não são reembolsados pelas operadoras de saúde. Dada a constatação favorável da aplicação do teste farmacogenético na orientação do tratamento da depressão, mesmo sem incorporar os custos dos medicamentos e adotando uma perspectiva conservadora, os resultados poderiam ser ainda mais favoráveis se fosse considerado um cenário no qual as operadoras reembolsassem parcial ou integralmente os custos dos medicamentos para o tratamento da depressão.

Apesar da adoção de uma posição mais conservadora nos custos estimados, algumas limitações devem ser consideradas durante a análise dos resultados obtidos por este estudo. Embora a ocorrência de reações adversas seja comum em pacientes com depressão submetidos a tratamentos medicamentosos, os custos relacionados ao atendimento desses casos não foram considerados. Isso se deve ao fato de que eventos adversos graves, que resultariam em despesas significativas no âmbito da Saúde Suplementar, são menos frequentes. Os efeitos adversos mais observados são dor de cabeça, sonolência, ansiedade e desconforto abdominal (Han *et al.*, 2018). Outra limitação a ser destacada neste estudo é a ausência de inclusão dos custos médicos indiretos. Por fim, a escassez de dados presentes na literatura impediu a estratificação da população-alvo conforme sexo biológico ou idade, variáveis que poderiam influenciar nas probabilidades de transição e, conseqüentemente, no resultado final da análise.

Conclusão

A aplicação de um teste farmacogenético no processo de decisão para tratamentos de depressão demonstrou ser uma abordagem custo-efetiva. Esse resultado é evidenciado pelo aumento significativo nos anos de vida ajustados pela qualidade, bem como pela redução substancial nos custos médicos diretos, em comparação com o tratamento empírico tradicional. Essa descoberta alinha-se com as tendências atuais na literatura médica, que apontam para a personalização do tratamento como um caminho promissor na saúde mental. As implicações práticas desses achados sugerem uma reavaliação dos protocolos de tratamento para depressão, potencialmente incorporando testes farmacogenéticos como um padrão de cuidado.

Agradecimentos

A Daniel Tavares Malheiro, pelo apoio técnico fornecido durante a construção da análise aqui realizada.

Referências

American Psychological Association (APA). 2019. Available from: <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>. Accessed on: Sep 5, 2023.

- Bonadiman CSC, Malta DC, de Azeredo Passos VM, Naghavi M, Melo APS. Depressive disorders in Brazil: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Popul Health Metr.* 2020;18(Suppl 1):6.
- Bousman CA, Arandjelovic K, Mancuso SG, Eyre HA, Dunlop BW. Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacogenomics.* 2019;20(1):37-47.
- Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, Amare AT, Aschauer H, Baune BT, et al. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry.* 2021;54(1):5-17.
- Bradley P, Shiekh M, Mehra V, Vrbicky K, Layle S, Olson MC, et al. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *J Psychiatr Res.* 2018;96:100-7.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Brown LC, Stanton JD, Bharthi K, Maruf AA, Müller DJ, Bousman CA. Pharmacogenomic Testing and Depressive Symptom Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective, Controlled Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(6):1303-17.
- Brown L, Li J, Katel N, Yu K, Fatourou E, Himmler B, et al. Pharmacogenetic Testing in an Academic Psychiatric Clinic: A Retrospective Chart Review. *J Pers Med.* 2021;11(9):896.
- Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos. 2019. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Accessed on: Jul 31, 2023.
- Carta A, Del Zompo M, Meloni A, Mola F, Paribello P, Pinna F, et al. Cost-Utility Analysis of Pharmacogenetic Testing Based on CYP2C19 or CYP2D6 in Major Depressive Disorder: Assessing the Drivers of Different Cost-Effectiveness Levels from an Italian Societal Perspective. *Clin Drug Investig.* 2022;42(9):733-46.
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Guidelines. 2023. Available from: <https://cpicpgx.org/guidelines/>. Accessed on: Jul 3, 2023.
- COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021;398(10312):1700-12.
- DPWG, Royal Dutch Pharmacists' Association. DPWG: Dutch Pharmacogenetics Working Group. 2013.
- Food and Drug Administration (FDA). Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. 2023. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>. Accessed on: Jul 3, 2023.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 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.* 2018;392(10159):1789-858.
- Ghanbarian S, Wong GWK, Bunka M, Edwards L, Cressman S, Conte T, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenomic-guided treatment for major depression. *CMAJ.* 2023;195(44):E1499-508.
- Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ, Thase ME, Dunlop BW, DeBattista C, et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res.* 2019;111:59-67.
- Groessl EJ, Tally SR, Hillery N, Maciel A, Garces JA. Cost-Effectiveness of a Pharmacogenetic Test to Guide Treatment for Major Depressive Disorder. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(8):726-34.
- Han C, Wang SM, Bahk WM, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, et al. A Pharmacogenomic-based Antidepressant Treatment for Patients with Major Depressive Disorder: Results from an 8-week, Randomized, Single-blinded Clinical Trial. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018;16(4):469-80.
- Heerlein K, De Giorgi S, Degraeve G, Frodl T, Hagedoorn W, Oliveira-Maia AJ, et al. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Healthcare resource utilization. *J Affect Disord.* 2022;298(Pt A):442-50.
- Hockenberry JM, Joski P, Yarbrough C, Druss BG. Trends in Treatment and Spending for Patients Receiving Outpatient Treatment of Depression in the United States, 1998-2015. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(8):810-7.
- Hoefler R, Galvão TF, Ribeiro-Vaz I, Silva MT. Trends in Brazilian market of antidepressants: A five-year dataset analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:893891.
- Hornberger J, Li Q, Quinn B. Cost-effectiveness of combinatorial pharmacogenomic testing for treatment-resistant major depressive disorder patients. *Am J Manag Care.* 2015;21(6):e357-65.
- Ielmini M, Caselli I, Critelli F, Mattia M, Bellini A, Callegari C. Efficacy and tolerability of therapies set under pharmacogenetic tools suggestions: A systematic review with meta-analysis about mood disorders. *Psychiatry Res.* 2022;311:114482.
- International Society of Psychiatric Genetics (ISPG). Welcome to the International Society of Psychiatric Genetics. 2023.
- Kirchheiner J, Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1770(3):489-94.
- May GB, de Souza BR, Gueuvoghlian-Silva BY, Dos Reis EC, Mostardeiro SR, Boabaid May PP, et al. Distribution of pharmacogene allele and phenotype frequencies in Brazilian psychiatric patients. *Pharmacogenomics.* 2023;24(14):747-60.
- Mercedes BPDC, Nunes da Silva E, Carregaro RL, Miaso AI. Economic burden of depression in Brazil: a cost-of-illness study based on productivity losses and healthcare costs between 2010 to 2018. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023;23(2):181-9.
- Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtjar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv.* 2014;65(8):977-87.
- Najafzadeh M, Garces JA, Maciel A. Economic Evaluation of Implementing a Novel Pharmacogenomic Test (IDgenetix®) to Guide Treatment of Patients with Depression and/or Anxiety. *Pharmacoeconomics.* 2017;35(12):1297-310.
- Norwegian Institute of Public Health (NIPH). 2023. ATC/DDD Index 2023. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed on: Sep 20, 2023.
- Oslin DW, Lynch KG, Shih MC, Ingram EP, Wray LO, Chapman SR, et al. Effect of Pharmacogenomic Testing for Drug-Gene Interactions on Medication Selection and Remission of Symptoms in Major Depressive Disorder: The PRIME Care Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;328(2):151-61.
- Pérez V, Salavert A, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Sáez-Navarro C, et al. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. *MC Psychiatry.* 2017;17(1):250.
- Perlis RH, Mehta R, Edwards AM, Tiwari A, Imbens GW. Pharmacogenetic testing among patients with mood and anxiety disorders is associated with decreased utilization and cost: A propensity-score matched study. *Depress Anxiety.* 2018;35(10):946-52.
- Rosenblat JD, Lee Y, McIntyre RS. The effect of pharmacogenomic testing on response and remission rates in the acute treatment of major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2018;241:484-91.

- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
- Shan X, Zhao W, Qiu Y, Wu H, Chen J, Fang Y, et al. Preliminary Clinical Investigation of Combinatorial Pharmacogenomic Testing for the Optimized Treatment of Depression: A Randomized Single-Blind Study. *Front Neurosci*. 2019;13:960.
- Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ. Prevention of Relapse and Recurrence in Adults with Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analyses of Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;19(2):pyv076.
- Skokou M, Karamperis K, Koufaki MI, Tsermpini EE, Pandi MT, Siamoglou S, et al. Clinical implementation of preemptive pharmacogenomics in psychiatry. *EBioMedicine*. 2024;101:105009.
- Suarez-Kurtz G, Almeida CW, Chapchap E, Schramm MT, Ikoma-Coltutato MRV, Lins MM, et al. Pharmacogenetic testing for thiopurine drugs in Brazilian acute lymphoblastic leukemia patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2023;78:100214.
- Suarez-Kurtz G, Kovaleski G, Elias AB, Motta V, Wolch K, Emerenciano M, et al. Implementation of a pharmacogenomic program in a Brazilian public institution. *Pharmacogenomics*. 2020;21(8):549-57.
- Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 2023;401(10374):347-56.
- Tanner JA, Davies PE, Overall CC, Grima D, Nam J, Dechairo BM. Cost-effectiveness of combinatorial pharmacogenomic testing for depression from the Canadian public payer perspective. *Pharmacogenomics*. 2020a;21(8):521-31.
- Tanner JA, Hensel J, Davies PE, Brown LC, Dechairo BM, Mulsant BH. Economic Burden of Depression and Associated Resource Use in Manitoba, Canada. *Can J Psychiatry*. 2020b;65(5):338-46.
- Thase ME, Parikh SV, Rothschild AJ, Dunlop BW, DeBattista C, Conway CR, et al. Impact of Pharmacogenomics on Clinical Outcomes for Patients Taking Medications with Gene-Drug Interactions in a Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(6):19m12910.
- Tiwari AK, Zai CC, Altar CA, Tanner JA, Davies PE, Traxler P, et al. Clinical utility of combinatorial pharmacogenomic testing in depression: A Canadian patient- and rater-blinded, randomized, controlled trial. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):101.
- Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Davis L, Nierenberg AA, Gaynes BN, et al. Predictors of attrition during initial (citalopram) treatment for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2007;164(8):1189-97.
- Wong ST, Manca D, Barber D, Morkem R, Khan S, Kotecha J, et al. The diagnosis of depression and its treatment in Canadian primary care practices: an epidemiological study. *CMAJ Open*. 2014;2(4):E337-42.

Resource utilization and costs related to the management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy under the Brazilian supplementary healthcare system's perspective: results from a modified Delphi panel

Utilização de recursos e custos relacionados ao manejo da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro: resultados de um painel Delphi modificado

Ana Paula Casagrande Drozda Oliveira¹, Naiara Caluz¹, Ana Carolina Padula Ribeiro-Pereira², Roberta Arinelli Fernandes², Fábio Fernandes³, Marcus Vinicius Simões⁴, Edileide de Barros Correia⁵, Ricardo Ribeiro Dias⁶, Henrique Barbosa Ribeiro⁷, Heitor Mauricio de Medeiros Filho⁸, Pedro Gabriel Melo de Barros e Silva^{9,10,11}, Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro¹², Tassia Decimoni¹

DOI: 10.21115/JBES.v15.n3.p190-199

Keywords:

hypertrophic cardiomyopathy, supplementary health, costs and cost analysis, Delphi technique

ABSTRACT

Objective: To generate data on the costs associated with the diagnosis and treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM) from the perspective of the private health system in Brazil. **Methods:** A modified Delphi panel including seven different specialists (three clinical cardiologists with experience in obstructive HCM, two hemodynamicists with experience in septal ablation and two cardiac surgeons with expertise in myectomy), from two Brazilian states (São Paulo and Pernambuco), was conducted between August and November 2022. Two rounds of questions about the use of healthcare resources according to the functional class (NYHA I-IV) and a panel in a virtual platform were conducted to obtain the final consensus. Micro-costing defined costs and unit values were determined based on official price lists. **Results:** The total diagnosis cost per patient was estimated at BRL 11,486.81. The obstructive HCM management costs analysis showed average annual costs per patient of BRL 17,026.74, BRL 19,401.46, BRL 73,310.07, and BRL 94,885.75 for the functional classes NYHA I, NYHA II, NYHA III, and NYHA IV, respectively. The average costs per patient related to procedures in a year were BRL 12,698.53, BRL 13,462.30, BRL 58,841.67, and BRL 75,595.90 for the functional classes NYHA I, II, III, and IV, respectively. **Conclusions:** The annual costs of HCM management increased according to the functional class, highlighting the need for safe and effective strategies to improve patient's NYHA functional class while promoting a decrease in the need for invasive therapies.

Received on: 08/03/2024. Approved for publication on: 01/04/2024.

1. Bristol-Myers Squibb, São Paulo, SP, Brasil.
2. ORIGIN Health, São Paulo, SP, Brasil.
3. Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
4. Divisão de Cardiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
5. Seção Médica de Miocardiopatias, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.
6. Departamento de Cirurgia Cardiovascular, Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
7. Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
8. Real Hospital Português, Recife, PE, Brasil.
9. Instituto Brasileiro de Pesquisa Clínica, São Paulo, SP, Brasil.
10. Instituto de Pesquisa HCOR, São Paulo, SP, Brasil.
11. Hospital Samaritano Paulista, São Paulo, SP, Brasil.
12. Serviço de Cirurgia Cardiovascular, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Conflict of interests: This study was funded by Bristol Myers Squibb, Brazil.

Corresponding author: Ana Paula Casagrande D. Oliveira. Rua Verbo Divino, 1.711, Chácara Santo Antônio, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04719-002 E-mail: anapaula.oliveira@bms.com

Palavras-chave:

cardiomiopatia hipertrófica, saúde suplementar, custos e análise de custo, técnica Delfos

RESUMO

Objetivo: Gerar dados acerca dos custos associados ao diagnóstico e tratamento da cardiomiopatia hipertrófica (CMH) obstrutiva, sob a perspectiva do sistema de saúde privado no Brasil.

Métodos: Um painel Delphi modificado incluindo sete especialistas (três cardiologistas clínicos com experiência em CMH obstrutiva, dois hemodinamicistas com experiência em ablação de septo e dois cirurgiões cardíacos com experiência em miectomia) de dois estados brasileiros (São Paulo e Pernambuco) foi conduzido entre agosto e novembro de 2022. Foram realizadas duas rodadas de perguntas acerca da utilização de recursos de acordo com a classe funcional (NYHA I-IV) e uma reunião virtual para obtenção do consenso final. Os custos foram definidos por meio de microcusteio, e os valores unitários foram definidos com base em listas de preço oficiais. **Resultados:** O custo total do diagnóstico por paciente foi estimado em R\$ 11.486,81. A análise de custos de manejo da CMH obstrutiva mostrou custos médios anuais por paciente de R\$ 17.026,74, R\$ 19.401,46, R\$ 73.310,07 e R\$ 94.885,75 para as classes funcionais NYHA I, NYHA II, NYHA III e NYHA IV, respectivamente. Os custos médios por paciente relacionados a procedimentos em um ano foram de R\$ 12.698,53, R\$ 13.462,30, R\$ 58.841,67 e R\$ 75.595,90 para as classes NYHA I, II, III e IV, respectivamente. **Conclusões:** Os custos anuais com o manejo da CMH aumentam de acordo com a classe funcional, destacando a necessidade de estratégias seguras e eficazes capazes de melhorar a classe funcional NYHA do paciente, ao mesmo tempo que promove diminuição da necessidade de terapias invasivas.

Introduction

Cardiomyopathies represent a heterogeneous group of diseases that affect the myocardium. They can be classified as primary, involving only the heart, or secondary, resulting from a systemic disorder (Tanenbaum, 2003; Zamorano *et al.*, 2014). Among the primary conditions, hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is characterized by increased left ventricular wall thickness not derived from abnormal load conditions (Zamorano *et al.*, 2014).

Clinically, HCM is defined by ≥ 15 mm thickness in the ventricular walls at the diastole end without any other cause. The thickness can be lower in patients with a family history of HCM. Typically, this diagnosis is based on echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging, or both (Ommen *et al.*, 2020). Hypertrophic cardiomyopathy can be subdivided into obstructive and non-obstructive according to the hemodynamic classification (Albanesi, 1996). Obstructive HCM is characterized by left ventricular hypercontractility, hypertrophy, reduced compliance, and left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction, resulting in symptoms such as exertional dyspnea, fatigue, chest pain, and limited exercise capacity (Heitner *et al.*, 2019) and is associated with an increased risk of long-term cardiac complications such as heart failure, atrial fibrillation and stroke (Maron *et al.*, 2003; Rowin *et al.*, 2017; MacIntyre & Lakdawala, 2016; Maron *et al.*, 2002).

The estimated adult prevalence of obstructive HCM is 16 per 100,000 inhabitants (Butzner *et al.*, 2022a). For 2023, estimated prevalence is 160,384,382 adults in Brazil, according to the Brazilian Institute of Geography and Statistics (*Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística* – IBGE) estimates (IBGE, 2022). Therefore, it is anticipated that 25,661 Brazilians would be diagnosed with or live with obstructive HCM in 2023.

The New York Heart Association (NYHA) functional classification is one of the most useful tools for assessing the symptoms' severity and functional limitations as a classification

instrument with widely established validity. Such classification is used in several heart failure studies as an inclusion criterion for patient selection. In addition, it helps to develop clinical conduct in numerous national and international guidelines (Yap *et al.*, 2015).

The NYHA classification evaluates the symptomatic effect of heart disease and cardiomyopathies, making it possible to stratify the degree of limitation on daily activities. It reflects symptom severity in patients with structural heart disease (Bennett *et al.*, 2002).

Although many patients are asymptomatic or have mild symptoms, the condition is associated with systolic heart failure progression, sudden death, and atrial fibrillation (Bazan *et al.*, 2020; Veselka *et al.*, 2017). In this way, the disease is associated with an important impact on individuals diagnosed with obstructive HCM and society. In a case-control study, Jain *et al.* (2021) reported that obstructive HCM patients have a higher hospitalization frequency due to any cause, longer length of stay, and greater need for outpatient visits than controls with other clinical conditions (Jain *et al.*, 2021).

HCM management may involve different strategies such as beta-blockers, calcium channel blockers and disopyramide, whose definition is related to severity. For patients who do not tolerate or remain symptomatic despite optimized pharmacological therapy, interventional therapy is indicated: septal reduction therapy (septal alcoholization or myectomy) (Ommen *et al.*, 2020; Authors/Task Force members *et al.*, 2014). European guidelines were updated in August 2023 and advocated a new approach to treating HCM, including cardiac myosin ATPase inhibitors (a therapy that target the disease's fundamental pathophysiologic mechanism) (Arbelo *et al.*, 2023).

Some studies have been conducted in countries like the United States, the United Kingdom and Sweden to analyze the resource utilization and costs linked to obstructive HCM management. These studies have highlighted the significant

economic impact of the disease (Jain *et al.*, 2021; Hurst *et al.*, 2022; Owens *et al.*, 2022; Butzner *et al.*, 2022c; Yandrapalli *et al.*, 2022; Javidgonbadi *et al.*, 2021). Unfortunately, there is a lack of Brazilian data regarding this matter. Therefore, this study aimed to generate data about costs related to obstructive HCM diagnosis and treatment from the perspective of the private health system in Brazil, through a modified Delphi Panel and micro-costing analyses.

Methods

Modified Delphi methodology

The modified Delphi methodology was selected to establish a consensus among specialists in Brazil on the resource utilization related to adult obstructive HCM management in the Supplementary Health System context. Although the Delphi methodology is a validated method for eliciting consensus from a group of experts, the modification within this context is related to capturing quantitative estimates and the relative variation in these estimates within the group. This approach uses various surveys to verify consensus on statements related to a domain (Dalkey & Helmer, 1963; Hsu & Sandford, 2007; Diamond *et al.*, 2014; Hasson *et al.*, 2000; Powell, 2003).

The project was conducted between August and November 2022, consisting of the steps outlined in Figure 1. An outside expert validated the questionnaire before sending it to respondents.

Selection of experts

Physicians currently treating obstructive HCM patients and working in Brazilian reference institutions were identified for the group selection. Various medical specialties were considered to address the different stages and clinical scenarios of managing obstructive HCM. Clinical cardiologists with obstructive HCM management experience, experts on hemodynamics with septal ablation experience, and cardiac surgeons with myectomy experience made up the inclusion criteria. Fourteen physicians were identified and invited to participate in the study. Seven physicians were available and agreed to participate.

Individual questionnaire – Round 1

The first questionnaire was developed after a literature review conducted with the aim to understand the resource utilization pattern. We searched the literature on patient

diagnosis and management for obstructive HCM in the Medline database through PubMed, Lilacs, and Cochrane. We also performed an open search for national publications to identify guidelines and local recommendations. Articles published until July 2022 that met the inclusion criteria for the study were considered. The resource utilization pattern was defined based on the information in the literature review. It used laboratory and imaging tests and hospital resources, including visits, emergency care, hospitalizations (clinical, surgical, and intensive care unit), medications, and procedures. In addition, the percentage of each resource's use and frequency of service were also collected. The questionnaire was segmented according to the patient's functional class (NYHA functional classes I, II, III, and IV), procedures (septal reduction therapy by alcoholization and myectomy), and resources for disease diagnosis.

The NYHA strategy was considered to determine the patients' functional class, allocating individuals into four categories based on physical limitations during physical activity: NYHA I (no limits to performing the physical activity; daily physical activity does not cause fatigue, palpitations, and dyspnea); NYHA II (minor limitations to performing the physical activity; comfortable at rest; daily physical activity causes fatigue, palpitations and dyspnea); NYHA III (marked limitations to performing the physical activity; comfortable at rest; slight daily physical activities cause fatigue, palpitations, and dyspnea); NYHA IV (unable to perform any physical activity without discomfort; symptoms of heart failure at rest; if any physical activity is performed, discomfort is increased) (American Heart Association, 2021).

The instrument was sent to respondents and returned within two weeks. The answers were synthesized and analyzed to allow the elaboration of the second questionnaire.

Individual questionnaire – Round 2

A second questionnaire was developed using the analysis and responses from the first instrument. The answers obtained in the first round were aggregated, using quantitative and qualitative strategies, and resource utilization patterns were defined. Specialists were asked to indicate their agreement or disagreement with the statements provided in the questionnaire. The questionnaires were emailed, and the specialists were given two weeks to respond.



Figure 1. Study stages.

Panel discussion

To reach a final consensus, a virtual panel discussion with the group of experts was scheduled. The answers obtained in the second round were aggregated, using quantitative and qualitative strategies, and used to support the panel discussion. A four-hour meeting was used to define the consensus to be considered in the final analysis.

External validation

Both questionnaires were validated by an independent and external expert in HCM in Brazil. The expert evaluated whether the survey contained questions that covered all aspects of the diagnosis and treatment of obstructive HCM patients, specifically whether the duration and language were appropriate to increase the quality of the instrument.

Micro-costing

Micro-costing was done using a bottom-up approach to determine obstructive HCM diagnosis, treatment, and management costs. This methodology values cost components from the bottom up through fees, taxes, complementary exams, medications, or supplies unit prices per patient (Brasil, 2019). Only direct costs were considered from the perspective of the Brazilian Supplementary Health System as a paying source.

Unit costs were defined based on official price lists. Fees, complementary exams, and procedures derived from the Hierarchical Brazilian Classification of Medical Procedures (*Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – CBHPM*) published in 2018 with 2021 values (AMB, 2018). Drug costs were obtained from the official list of the Chamber of Regulation of the Market of Medicines (*Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED*), using the factory price with an 18% increase of the Tax Movement of Goods and Services (*Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços – ICMS*) (Brasil, 2020) consulted in December 2022. For some hospital packages, the reference values publication of the Health Assistance System for State Public Servants of Bahia (*Sistema de Assistência à Saúde dos Servidores Públicos Estaduais da Bahia – Planserv*) was used as a source (Governo do Estado da Bahia, 2022).

Costs were divided into resources related to diagnosis and treatment. The analysis was performed according to the different functional classes (NYHA I-IV). For each functional class, follow-up (visits and rehabilitation), laboratory tests, cardiological exams, medications, procedures, emergency care, and hospitalization were considered. We evaluated the percentage of patients who used each cost item and the average amount used during the study period. The final result was the average cost per patient/year, expressed in Brazilian Real (BRL) for 2022.

Statistical analysis

Quantitative data was analyzed using descriptive statistics (frequency, mean, maximum, and minimum) and calculated

for each study round within Microsoft® Excel. Due to the sample size, additional statistical analyses were not performed.

The results obtained after the second questionnaire round were graphically represented to support efficient communication and discussion in the subsequent stage. In the last round, qualitative comments provided were discussed in groups.

All reported results were pooled and anonymized.

Results

Experts and reaching a consensus

A group of experts was assembled to cover the various stages of obstructive HCM management. This group included three clinical cardiologists with experience in obstructive HCM, two hemodynamicists with experience in septum ablation, and two cardiac surgeons with experience in myectomy. All specialists were involved in every phase of the study. After two rounds of questionnaires, discussions were held to address discrepancies, and a consensus was reached during a four-hour virtual expert panel.

Frequency and percentage of resource usage

After two rounds of questionnaires and a virtual meeting, the experts defined a resource utilization pattern. The supplementary material shows data on the proportion of patients and the amount of resources used per individual, categorized by NYHA functional class, within a one-year timeframe defined in a consensus by the experts. This data is presented from the perspective of the Supplementary Health System in Brazil and supports calculating disease costs.

Costs of disease diagnosis

The obstructive HCM diagnosis costs were considered on a one-off basis, only when obstructive HCM is diagnosed, and not considered a recurring cost. For cost driver analysis, three categories were created: visits, complementary exams (which include electrocardiogram, Holter, transthoracic echocardiogram, physical stress echocardiogram and cardiac MRI), genetic testing, and family counseling.

As shown in Figure 2, the total diagnosis cost per patient was estimated at BRL 11,486.81. The main cost driver was the group represented by genetic tests and family counseling, which corresponded to 52.17% of the total.

Disease management costs overview

The obstructive HCM management costs analysis showed average annual costs per patient of BRL 17,026.74, BRL 19,401.46, BRL 73,310.07, and BRL 94,885.75 for functional classes NYHA I, NYHA II, NYHA III, and NYHA IV, respectively. For analytical purposes, costs were divided into seven categories: clinical follow-up, laboratory tests, cardiological exams, medicines, procedures, emergency care, and hospitalizations. Costs segmented by NYHA category and functional class are shown in Table 1 and Figure 3.

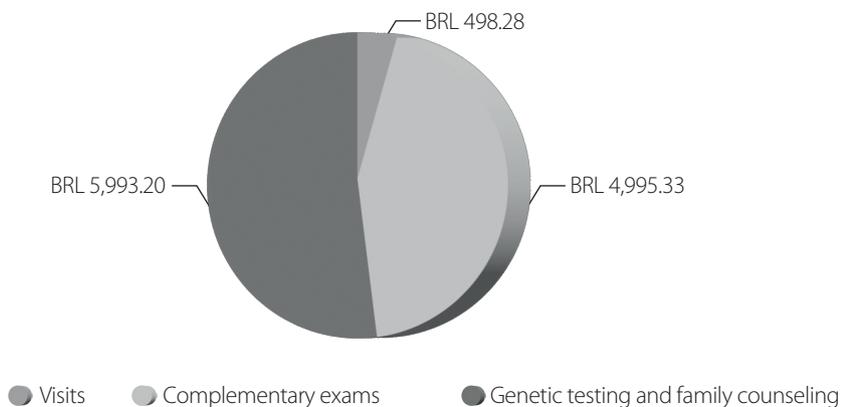


Figure 2. Average obstructive HCM diagnosis cost per patient from the perspective of the Supplementary Health System in Brazil.

Table 1. Average costs of obstructive HCM disease management per patient by NYHA functional class in one year, from the perspective of the Supplementary Health System in Brazil

| | NYHA I (BRL) | NYHA II (BRL) | NYHA III (BRL) | NYHA IV (BRL) |
|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Clinical follow-up | 521.44 | 521.44 | 1,673.82 | 996.56 |
| Laboratory tests | 517.58 | 517.58 | 577.54 | 637.50 |
| Cardiac tests | 2,142.44 | 3,753.38 | 7,757.80 | 6,122.98 |
| Drugs | 1,146.76 | 1,146.76 | 1,311.67 | 1,311.67 |
| Procedures | 12,698.53 | 13,462.30 | 58,841.67 | 75,595.90 |
| Emergency care | 0.00 | 0.00 | 1,119.71 | 1,919.50 |
| Hospitalizations | 0.00 | 0.00 | 2,027.86 | 8,301.65 |
| Total | 17,026.74 | 19,401.46 | 73,310.07 | 94,885.75 |

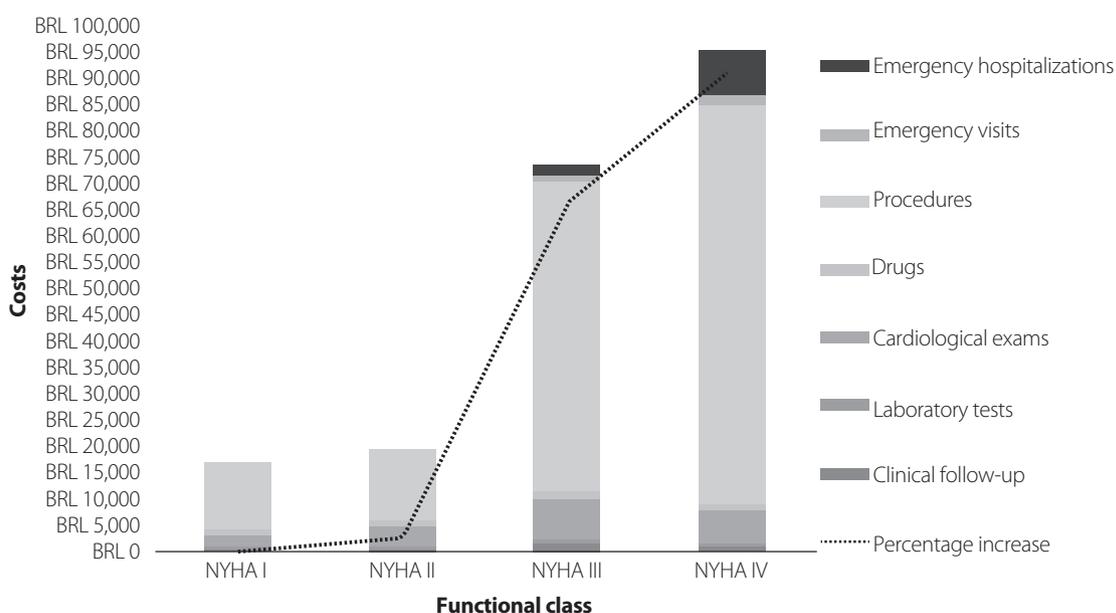


Figure 3. Distribution of average annual costs of obstructive HCM management per patient by NYHA functional class and cost category from the perspective of the Supplementary Health System in Brazil.

Data analysis showed that the total cost of managing obstructive HCM increases with disease progression. When considering the total burden of disease management costs, the uplift comparing patients with a NYHA class I classification with those with a NYHA IV classification is greater than 450%. The largest uplift in total disease management burden was between NYHA class II and III, with an increase of approximately 280%.

Procedures (e.g., implantable cardioverter-defibrillator for NYHA I and alcohol septal ablation and septal myectomy for the other groups, as discussed further in a latter section) represented the main cost driver for all functional classes: 74.58% of values for NYHA I, 69.39% for NYHA II, 80.26% for NYHA III, and 79.67% for NYHA IV. It is important to highlight that despite procedures being included in total costs, those are not recurrent resources, and patients may use them only once.

Procedure cost analysis

A detailed category analysis was performed since the procedures are the greatest cost drivers in obstructive HCM patient management in all functional classes. The procedures'

average costs per patient in a year were BRL 12,698.53, BRL 13,462.30, BRL 58,841.67, and 75,595.90 for NYHA functional classes I, II, III, and IV, respectively. Between NYHA class I and IV, this equated to a ~500% uplift, with the biggest class change again observed between NYHA class II and III (+340%). Despite results being shown in an annual time horizon, procedures are not used as recurrent resources, and patients may only use them once.

Procedures within scope included alcohol septal ablation, myectomy, Mitraclip® implantation, mitral valve replacement, implantable cardioverter-defibrillator placement, and electrical cardioversion. The cost distribution is shown in Table 2 and Figure 4.

For patients in NYHA functional classes I and II, implantable cardioverter-defibrillator placement represented the main source of procedural costs (90.56%). For those in NYHA functional classes III and IV, myectomy was the main cost driver (46.48% and 45.23%, respectively), followed by alcohol ablation (22.71% and 22.73%, respectively).

Table 2. Procedures average cost distribution per obstructive HCM patient, by NYHA functional class, from the perspective of the Supplementary Health System in Brazil

| | NYHA I (BRL) | NYHA II (BRL) | NYHA III (BRL) | NYHA IV (BRL) |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Alcohol septal ablation | 0.00 | 763.77 | 13,366.06 | 17,184.93 |
| Septal myectomy | 0.00 | 0.00 | 27,352.54 | 34,190.67 |
| Mitraclip® | 0.00 | 0.00 | 2,047.66 | 1,023.83 |
| Mitral valve replacement | 0.00 | 0.00 | 426.21 | 213.11 |
| Implantable cardioverter-defibrillator | 11,499.64 | 11,499.64 | 13,142.45 | 19,713.67 |
| Electrical cardioversion | 1,198.88 | 1,198.88 | 2,506.76 | 3,269.69 |
| Total | 12,698.53 | 13,462.30 | 58,841.67 | 75,595.90 |

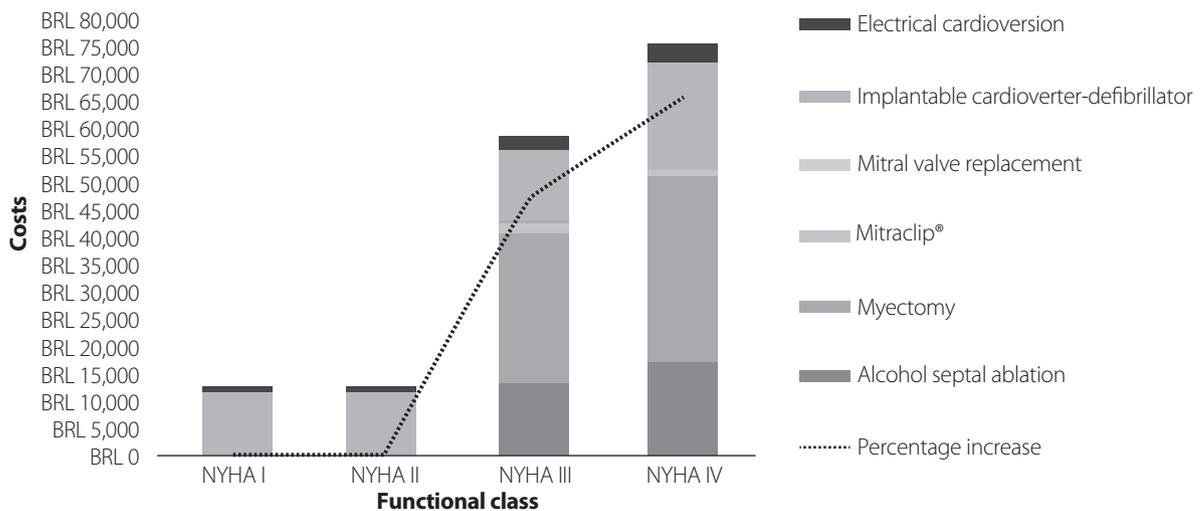


Figure 4 Distribution of average procedures costs in a year per obstructive HCM patient, segmented by NYHA functional class, from the perspective of the Supplementary Health System in Brazil.

Discussion

This study aimed to gather information on the expenses involved in diagnosing and treating obstructive HCM within the private healthcare system in Brazil. There is a lack of national data regarding the resource utilization and costs associated with this disease. Conducting this research can enhance comprehension and planning for managing such patients with obstructive HCM.

The modified Delphi Panel and the micro-costing technique were used for this purpose. The Delphi method is used to obtain a consensus among specialists on a given topic and to define questions related to the diagnosis of HCM (Dalkey & Helmer, 1963; Hsu & Sandford, 2007; Diamond *et al.*, 2014; Hasson *et al.*, 2000; Powell, 2003; Mammen *et al.*, 2014; Smid *et al.*, 2014). The modified technique still allows for consensus. However, this may not be achieved due to the limitation of two rounds of review rather than unlimited in the original method (Broder *et al.*, 2022). In our analysis, experts defined a consensus during a virtual meeting, reducing the bias inherent to the method. Regarding estimating resource utilization and costs, the Delphi method has been used in other cardiology publications to determine a consensus after elaborating on micro-costing (Giorgi *et al.*, 2015; Aras *et al.*, 2016; Çavușoğlu *et al.*, 2022).

The disease management average annual cost per patient was estimated according to functional class and ranged from BRL 17,026.74 to BRL 94,885.75 in NYHA I and NYHA IV individuals, respectively. Jain *et al.* (2021) described an average annual cost of USD 10,467.00 per asymptomatic patient and USD 43,586.00 per symptomatic patient (Jain *et al.*, 2021). Similarly, Hurst *et al.* (2022) reported that a positive association between increasing NYHA class and economic burden was observed among patients from the UK (Hurst *et al.*, 2022). The burden of the disease is even greater as indirect costs were not included in our analysis.

It should also be underlined that despite an increase in the cost of managing obstructive HCM due to worsening in NYHA class, a decrease in costs attributable to clinical follow-up from NYHA III to NYHA IV was also verified. Such differences might be explained by the absence of costs related to cardiac rehabilitation. Physical rehabilitation has been proven to improve functional capacity among patients with HCM; however, available studies do not include individuals in NYHA IV, reinforcing the expert opinion provided in this analysis (Wasserstrum *et al.*, 2019; Klempfner *et al.*, 2015).

The main cost drivers analysis by Jain *et al.* (2021) highlights hospitalization, while procedures represent most of the estimated value in the present study (Jain *et al.*, 2021). Similarly, Owens *et al.* (2022) reported that patients undergoing procedures demand greater resource utilization and costs (Owens *et al.*, 2022). In our analysis, costs related to emergency visits and hospitalization increase among NYHA III and IV

patients, especially hospitalizations in the later group. This finding is corroborated by previous analysis and is expected once worsening in the NYHA class is associated with a higher risk of several outcomes, including hospitalization (Hurst *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2023).

Considering the context that the procedures represented the major driver of costs, a detailed analysis of this category was carried out. Initially, the costs of the procedures were stratified between the different functional classes, and an increasing gradient was observed according to the worsening of the disease severity. This finding is consistent with the disease characteristics, but the authors are unaware of other studies that corroborate or refute this finding.

It is important to note that procedure costs are impacted by the fact that invasive SRT may expose patients to the inherent risks of cardiac surgery or coronary instrumentation and is associated with peri-procedural and potentially severe post-surgery complications. There may be a possibility of pacemaker implantation and re-intervention and, following surgery, there may also be an increased risk of developing left ventricular systolic dysfunction (Ho *et al.*, 2018; Marstrand *et al.*, 2020).

In functional classes III and IV individuals diagnosed with obstructive HCM, myectomy was the main cost driver for procedures. These findings are consistent with previous analyses that reported a significantly higher cost with myectomy procedures when compared to alcohol septal ablation (Yandrapalli *et al.*, 2022; Butzner *et al.*, 2022b).

Despite the relevant findings, this analysis' results reflect the context experienced by the participants in their clinical practice; there is also the possibility of a false consensus since the specialists can sometimes only follow the opinion of one of the members. Additionally, the methodology used is susceptible to recall biases since specialists may find it easier to remember more severe cases than patients with fewer complications. Costs were calculated on an annual basis. However, procedures are not recurrent and are taken into account only once. Thus, a significant difference may be observed between the first and subsequent years. In addition, another aspect that can impact obstructive HCM costs is the procedures' success rate and the occurrence of complications, not assessed in the present analysis due to variabilities observed across the country (access to procedures, quality of care). Finally, the NYHA class was the method chosen to classify disease severity, and despite its being widely used, it has various limitations in terms of its accuracy in precisely determining heart failure symptoms.

Conducting a study with primary data collection would be able to provide more robust data on resource utilization by patients diagnosed with obstructive HCM in Brazil. However, due to its continental characteristics, including different centers across the country would be necessary. Finally, another

limitation of the analysis is related to the values considered for the cost calculation since these may vary according to the supplementary health establishment.

Conclusions

Conducting this modified Delphi panel made it possible to understand the resource utilization pattern and to estimate the obstructive HCM management costs in the Supplementary Health System in Brazil. According to the guidelines in force when this study was performed, annual costs with disease management increase according to functional class and can reach around BRL 95,000 per patient. Thus, these findings point to the need for safe and effective strategies to improve the patient's NYHA functional class while promoting a decreased need for invasive therapies.

References

- Albanesi FM. Cardiomiopatia hipertrófica: conceito e classificação. *Arq Bras Cardiol.* 1996;66(2):103-5.
- American Heart Association. Classes of heart failure [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 14]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>
- Aras D, Aydoğdu S, Bozkurt E, Çavuşoğlu Y, Eren M, Erol Ç, et al. Cost of heart failure management in Turkey: results of a Delphi Panel. *Anatol J Cardiol.* 2016;16(8):554-62.
- Associação Médica Brasileira (AMB). CBHPM-2018: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: AMB; 2018.
- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3503-626.
- Authors/Task Force members; Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-79.
- Bazan SGZ, Oliveira GO de, Silveira CF da SMP da, Reis FM, Malagutte KNDS, Tinasi LSN, et al. Cardiomiopatia Hipertrófica – Revisão. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):927-35.
- Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung.* 2002;31(4):262-70.
- Brasil. Ministério da Saúde. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretriz metodológica: estudos de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
- Broder MS, Gibbs SN, Yermilov I. An Adaptation of the RAND/UCLA Modified Delphi Panel Method in the Time of COVID-19. *J Healthc Leadersh.* 2022;14:63-70.
- Butzner M, Leslie DL, Cuffee Y, Hollenbeak CS, Sciamanna C, Abraham T. Stable Rates of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy in a Contemporary Era. *Front Cardiovasc Med.* 2022a;8:1-5.
- Butzner M, Maron MS, Sarocco P, Teng CC, Stanek E, Tan H, et al. Costs and Healthcare Resource Utilization for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy with Septal Reduction Therapy. *J Invasive Cardiol.* 2022b;34(12):E866-72.
- Butzner M, Rowin E, Yakubu A, Seale J, Robertson LA, Sarocco P, et al. Clinical Characteristics and Healthcare Resource Utilization among Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Treated in a Range of Settings in the United States. *J Clin Med.* 2022c;11(13):1-12.
- Çavuşoğlu Y, Altay H, Aras D, Çelik A, Ertaş FS, Kılıçaslan B, et al. Cost-of-disease of Heart Failure in Turkey: A Delphi Panel-based Analysis of Direct and Indirect Costs. *Balkan Med J.* 2022;39(4):282-9.
- Dalkey N, Helmer O. An experimental application of Delphi method to use of experts. *Manag Sci.* 1963;9(3):458-67.
- Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, et al. Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(4):401-9.
- Giorgi MA, Caroli C, Giglio ND, Micone P, Aiello E, Vulcano C, et al. Estimation of the cost-effectiveness of apixaban versus vitamin K antagonists in the management of atrial fibrillation in Argentina. *Health Econ Rev.* 2015;5(1):17.
- Governo do Estado da Bahia. Sistema de Assistência à Saúde dos Servidores Públicos Estaduais (Planserv). Valores Referenciais. 2022.
- Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs.* 2000;32(4):1008-15.
- Hsu CC, Sandford BA. The Delphi technique: Making sense of consensus. *Pract Assessment Res Eval.* 2007;12(10):1-8.
- Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, Owens A, Wang A, Zhang D, et al. Mavacamten treatment for obstructive hypertrophic cardiomyopathy a clinical trial. *Ann Intern Med.* 2019;170(11):741-8.
- Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2018;138(14):1387-98.
- Hurst M, Zema C, Krause T, Sandler B, Lemmer T, Christodoulou J, et al. EE487 Quantifying the Economic Burden of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) in the UK. *Value Health.* 2022;25(12):S151.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Estimativas da População [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 2]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html>
- Jain SS, Li SS, Xie J, Sutton MB, Fine JT, Edelberg JM, et al. Clinical and economic burden of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in the United States. *J Med Econ [Internet].* 2021;24(1):115-23. Available from: <https://doi.org/10.1080/13696998.2021.1978242>
- Javidgonbadi D, Andersson B, Abdon NJ, Östman-Smith I. Morbidity and resource usage after myectomy- or pacing-treatment in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A case-control study. *Int J Cardiol.* 2021;322:197-203.
- Klempfner R, Kameron T, Schwammenthal E, Nahshon A, Hay I, Goldenberg I, et al. Efficacy of exercise training in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy: Results of a structured exercise training program in a cardiac rehabilitation center. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(1):13-9.
- MacIntyre C, Lakdawala NK. Management of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2016;133(19):1901-5.
- Mammen L, Woodard PK, Abbara S, Dorbala S, Javidan-Nejad C, Julsrud PR, et al. ACR Appropriateness Criteria® Nonischemic Myocardial Disease with Clinical Manifestations (Ischemic Cardiomyopathy Already Excluded). *J Thorac Imaging.* 2014;29(4):W44-7.
- Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):301-7.
- Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;348(4):295-303.

- Marstrand P, Han L, Day SM, Olivotto I, Ashley EA, Michels M, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy with Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation*. 2020;141(17):1371-83.
- Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):e159-240.
- Owens AT, Sutton MB, Gao W, Fine JT, Xie J, Naidu SS, et al. Treatment Changes, Healthcare Resource Utilization, and Costs Among Patients with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Claims Database Study. *Cardiol Ther [Internet]*. 2022;11(2):249-67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40119-022-00257-7>
- Powell C. The Delphi technique: myths and realities. *J Adv Nurs*. 2003;41(4):376-82.
- Rowin EJ, Maron MS, Chan RH, Hausvater A, Wang W, Rastegar H, et al. Interaction of Adverse Disease Related Pathways in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017;120(12):2256-64.
- Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):400-8.
- Tanenbaum HL. Hypertrophic cardiomyopathy. *Trauma [Internet]*. 2003;45(1):61-78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medic.2017.09.029>
- Zamorano JL, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
- Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet [Internet]*. 2017;389(10075):1253-67. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31321-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31321-6)
- Wang Y, Gao W, Han X, Jiang J, Sandler B, Li X, et al. Cardiovascular outcomes by time-varying New York Heart Association class among patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A retrospective cohort study. *J Med Econ*. 2023;26(1):1495-506.
- Wasserstrum Y, Barbarova I, Lotan D, Kuperstein R, Shechter M, Freimark D, et al. Efficacy and safety of exercise rehabilitation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2019;74(5):466-72.
- Yandrapalli S, Harikrishnan P, Andries G, Aronow WS, Panza JA, Naidu SS. Differences in Short-Term Outcomes and Hospital-Based Resource Utilization Between Septal Reduction Strategies for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *J Invasive Cardiol*. 2022;34(1):E8-13.
- Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CSP, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clin Cardiol*. 2015;38(10):621-8.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 1. Proportion of patients and amount of resources used per individual, segmented by NYHA functional class, in 1 year, from the perspective of the Supplementary Health System in Brazil

| | NYHA I | | NYHA II | | NYHA III | | NYHA IV | |
|--|--------|--------|---------|--------|----------|--------|---------|--------|
| | % | Amount | % | Amount | % | Amount | % | Amount |
| Annual recurring costs | | | | | | | | |
| Clinical follow-up | | | | | | | | |
| Medical consultation with a cardiologist | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 3 | 100 | 4 |
| Cardiac rehabilitation | 1 | 20 | 1 | 20 | 40 | 20 | - | - |
| Laboratory tests | | | | | | | | |
| CBC | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 3 | 100 | 4 |
| Sodium | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 3 | 100 | 4 |
| Potassium | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 3 | 100 | 4 |
| Urea | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 3 | 100 | 4 |
| Creatinine | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 3 | 100 | 4 |
| BNP/PROBNP natriuretic peptide, dosage | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 2 |
| Creatinine | 100 | 2 | 100 | 2 | 100 | 3 | 100 | 4 |
| Cardiological exams | | | | | | | | |
| Holter | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 |
| Exercise test | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | - | - |
| Ergospirometric/cardiopulmonary test | - | - | 100 | 1 | 100 | 1 | - | - |
| Transthoracic echocardiogram | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 | 2 | 100 | 2 |
| Physical stress echocardiogram | 30 | 1 | 30 | 1 | 43 | 2 | - | - |
| Transesophageal echocardiogram | 0 | 1 | 5 | 1 | 17 | 1 | 26 | 1 |
| Cardiac catheterization | 0 | 1 | 5 | 1 | 38 | 1 | 48 | 1 |
| Cardiac computed tomography angiography | 5 | 1 | 5 | 1 | 20 | 1 | 30 | 1 |
| Drugs | | | | | | | | |
| Metoprolol succinate | 90 | 365 | 90 | 365 | 90 | 365 | 90 | 365 |
| Atenolol | 2 | 365 | 2 | 365 | 2 | 365 | 2 | 365 |
| Propranolol | 4 | 365 | 4 | 365 | 4 | 365 | 4 | 365 |
| Bisoprolol | 4 | 365 | 4 | 365 | 4 | 365 | 4 | 365 |
| Verapamil | 2 | 365 | 2 | 365 | 20 | 365 | 20 | 365 |
| Amiodarone | 20 | 365 | 20 | 365 | 20 | 365 | 20 | 365 |
| Direct anticoagulants (DOACs) – Apixaban | 20 | 365 | 20 | 365 | 20 | 365 | 20 | 365 |
| Disopyramide | 0 | 365 | 0 | 365 | 1 | 365 | 1 | 365 |
| Emergency room visits | - | - | - | - | 35 | 2 | 60 | 2 |
| Hospitalizations for recurrence | - | - | - | - | 20 | 1 | 52 | 1 |
| Non-recurring costs | | | | | | | | |
| Procedures | | | | | | | | |
| Cardioverter-defibrillator implant | 14 | 1 | 2 | 1 | 16 | 1 | 24 | 1 |
| Electrical cardioversion | 11 | 1 | 14 | 1 | 23 | 1 | 30 | 1 |
| Septal reduction therapy | - | - | 11 | 1 | - | - | - | - |
| Alcohol septal ablation | - | - | - | - | 35 | 1 | 45 | 1 |
| Myectomy | - | - | - | - | 40 | 1 | 50 | 1 |
| Mitraclip | - | - | - | - | 1 | 1 | 0,5 | 1 |
| Mitral valve replacement | - | - | - | - | 1 | 1 | 0,5 | 1 |

CBC: complete blood count.

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde
Brazilian Journal of Health Economics

Compartilhando evidências em
Economia da Saúde



-  Primeiro periódico independente de Economia da Saúde na América Latina
-  Importante ferramenta para tomada de decisão em processos de Avaliação de Tecnologias em Saúde
-  Indexado nas bases LILACS, LATINDEX e EBSCO
-  Parceria com o IATS (Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde) e outras instituições para avaliação de artigos em processo *peer-review*
-  Número DOI aplicado a todos os artigos
-  Edição online com acesso livre e gratuito

Excelência editorial em benefício das melhores práticas em Economia da Saúde

www.jbes.com.br



doctorpress