

Análise de custo-utilidade da goserrelina no tratamento de pacientes com leiomioma: uma perspectiva do Sistema Único de Saúde

Cost-utility analysis of goserelin in the treatment of patients with leiomyoma: a perspective from the Unified Health System

Francisco Eduardo Prota¹, Jan Pawel Andrade Pachnicki², Pamela Santana³, Pedro Donke³, Lucas Okumura³, Mariana Massaoka³, Thiago Luiz Bonfanti Wollinger⁴, Gabriel Ogata⁴, Marcelo Nita⁴

DOI: 10.21115/JBES.v16.n1.p16-24

Palavras-chave:

leiomioma, goserrelina, avaliação de custo-utilidade

RESUMO

Objetivos: Goserrelina é indicada para mulheres com leiomioma, por reduzir o risco associado às complicações clínicas. Este trabalho realizou uma análise de custo-utilidade comparando o uso e o não uso de goserrelina em pacientes com leiomioma sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. **Métodos:** Um modelo de árvore de decisão foi estruturado para reproduzir o impacto clínico e econômico do uso de goserrelina antes da miomectomia, cujo comparador seria o não uso de goserrelina em pacientes elegíveis. Foram considerados: custos médicos diretos e eventos clínicos como complicações intra-hospitalares e tempo de internação. A razão de custo-utilidade incremental é representada pelo custo incremental da goserrelina por anos de vida ajustado pela qualidade (QALY). **Resultados:** Em um cenário em que o acesso à goserrelina é de 51% das pacientes, o custo incremental foi de R\$ 629,08. Pacientes no grupo goserrelina apresentaram um incremento de 0,0261 no QALY. A razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 24.019,26 por QALY, ficando abaixo do limiar adotado pelo Ministério da Saúde. Ao variar o percentual de pacientes que recebem goserrelina para 80% antes de um procedimento cirúrgico, houve um aumento de QALY para 0,5013, reduzindo custos de complicações e a razão de custo-utilidade incremental para R\$ 10.581,07 por QALY. No cenário em que 100% das pacientes utilizam goserrelina, há um aumento de QALY para 0,8290, reduzindo custos de complicações e a razão de custo-utilidade incremental para R\$ 10.288,28 por QALY. **Conclusão:** O uso de goserrelina possui custo-utilidade favorável, considerando os parâmetros utilizados nesta modelagem econômica. Quando o acesso à goserrelina é maior, há um decréscimo expressivo no custo por QALY.

Keywords:

leiomyoma, goserelin, cost-utility assessment

ABSTRACT

Objectives: Goserelin is indicated for women with leiomyoma to reduce the risk associated with clinical complications. This study conducted a cost-utility analysis comparing the use and non-use of goserelin in patients with leiomyoma from the perspective of the Brazilian Unified Health System. **Methods:** A decision tree model was structured to reproduce the clinical and economic impact of using goserelin before myomectomy, compared to not using it in eligible patients. Direct medical costs and clinical events such as in-hospital complications and length of stay were considered. The incremental cost-utility ratio is represented by the incremental cost of goserelin per quality-adjusted life year (QALY).

Recebido em: 09/02/2024.. Aprovado para publicação em: 23/04/2024.

1. Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Unimed Campinas, Campinas, SP, Brasil.

2. Universidade Federal do Paraná, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Universidade Positivo e Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

3. AstraZeneca do Brasil, Cotia, SP, Brasil.

4. MAPESolutions, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: AstraZeneca do Brasil, MAPESolutions, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Universidade Federal do Paraná, Universidade Positivo, Faculdade Evangélica Mackenzie.

Fonte de financiamento: AstraZeneca do Brasil.

Conflitos de interesse: Pamela Santana, Pedro Donke, Lucas Okumura e Mariana Massaoka são funcionários ou ex-funcionários da AstraZeneca do Brasil. Thiago Luiz Bonfanti Wollinger, Gabriel Ogata e Marcelo Nita fazem parte da MAPESolutions, consultoria científica contratada pela AstraZeneca do Brasil.

Autor correspondente: Thiago Luiz Bonfanti Wollinger. E-mail: thiago.wollinger@mapesolutions.com.

Results: In a scenario where access to goserelin is 51% of patients, the incremental cost was R\$ 629.08. Patients in the goserelin group showed an increase of 0.0261 in QALY. The incremental cost-utility ratio was R\$ 24,019.26 per QALY, below the threshold adopted by the Ministry of Health. When the percentage of patients receiving goserelin was increased to 80% before surgery, there was an increase in QALY to 0.5013, reducing complication costs and the incremental cost-utility ratio to R\$ 10,581.07 per QALY. In the scenario where 100% of patients use goserelin, QALY increased to 0.8290, reducing complication costs and the incremental cost-utility ratio to R\$ 10,288.28 per QALY. **Conclusions:** The use of goserelin has a favorable cost utility, considering the parameters used in this economic modeling. When access to goserelin is higher, there is a significant decrease in the cost per QALY.

Introdução

Os leiomiomas uterinos, mais comumente denominados fibromas ou miomas, são neoplasias benignas originárias da expansão clonal de uma única célula no miométrio. Devido à sua natureza hormonalmente responsiva, os leiomiomas uterinos afetam principalmente mulheres durante seus anos reprodutivos, sendo raros antes da menarca e geralmente regredindo após a menopausa (Giuliani *et al.*, 2020).

São extremamente prevalentes, e estima-se que, globalmente, em torno 70% das mulheres de ascendência caucasiana e mais de 80% das mulheres de ascendência africana receberão diagnóstico dessa condição ao longo de suas vidas (Aninye & Laitner, 2021). No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, aproximadamente 2 milhões de mulheres são afetadas por essa doença, resultando em cerca de 300 mil casos de histerectomia anualmente (Simão *et al.*, 2024).

De acordo com as diretrizes internacionais, o tratamento do leiomioma uterino visa primariamente ao alívio dos sintomas e pode ser conduzido por meio de intervenções conservadoras ou cirúrgicas. A escolha do tratamento é determinada por vários fatores, como o tamanho e a localização dos miomas, os sintomas manifestados, a idade e os desejos reprodutivos da paciente, entre outros (Stewart, 2001). Quando as opções de tratamento conservador se mostram insuficientes, abordagens cirúrgicas ou intervencionistas representam a próxima etapa no tratamento. Existem alternativas menos invasivas, como a miomectomia, que oferecem a vantagem de preservar a fertilidade, mas estão associadas a um maior risco de recidiva e necessidade de intervenções adicionais. Por outro lado, a histerectomia, um procedimento mais agressivo, é a única intervenção que garante a cura definitiva do leiomioma uterino, porém está correlacionada a significativa morbidade, mortalidade e carga econômica para os sistemas de saúde (Aninye & Laitner, 2021; Soliman *et al.*, 2015; Vilos *et al.*, 2015).

Diante das possibilidades de complicações no quadro clínico pós-cirúrgico, a literatura tem descrito os benefícios do tratamento pré-cirúrgico com os análogos do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), entre eles o acetato de goserrelina. As evidências demonstram que a goserrelina é capaz de promover até 54% de redução do volume uterino

e diminuição de cerca de 35 cm no tamanho do leiomioma (Lumsden *et al.*, 1994; Muneyyirci-Delale *et al.*, 2007).

Essas alterações proporcionadas pela goserrelina no leiomioma favorecem a realização da cirurgia por via vaginal – um método menos invasivo e mais seguro, associado a menor risco de sangramento e complicações pós-operatórias –, melhorando os desfechos clínicos imediatos durante e após a cirurgia (Jee *et al.*, 2009; Lethaby *et al.*, 2017b; Nirgianakis *et al.*, 2013). Além dos benefícios clínicos observados, um estudo prévio apresentou uma economia potencial de US\$ 4,2 milhões em despesas hospitalares nos Estados Unidos quando foram administrados agonistas de GnRH no pré-cirúrgico para histerectomia vaginal (Mauskopf *et al.*, 2005).

A alta incidência do leiomioma uterino, associada a recorrências ou complicações cirúrgicas, gera impacto significativo na prestação de cuidados de saúde e nos custos associados, demandando atenção cuidadosa tanto em termos clínicos quanto de políticas de saúde pública (Giuliani *et al.*, 2020). Diante desse cenário, este estudo buscou determinar se a administração pré-cirúrgica adequada de goserrelina em mulheres com leiomioma uterino, que são candidatas a histerectomia ou miomectomia, é uma opção com custo-utilidade favorável para o Sistema Único de Saúde (SUS). Para isso, foi realizada uma análise de custo-utilidade para avaliar os impactos associados à utilização adequada *versus* a não utilização adequada da goserrelina

Métodos

Foi desenvolvida uma análise de custo-utilidade com o objetivo de estimar os impactos decorrentes da utilização adequada *versus* a não utilização adequada da goserrelina pré-operatória, em mulheres com leiomioma de útero elegíveis para histerectomia ou miomectomia. O horizonte temporal definido foi como seis meses, uma vez que o objetivo da análise é investigar os impactos no curto prazo, como necessidade de transfusões sanguíneas e complicações pós-operatórias (Tabela 1).

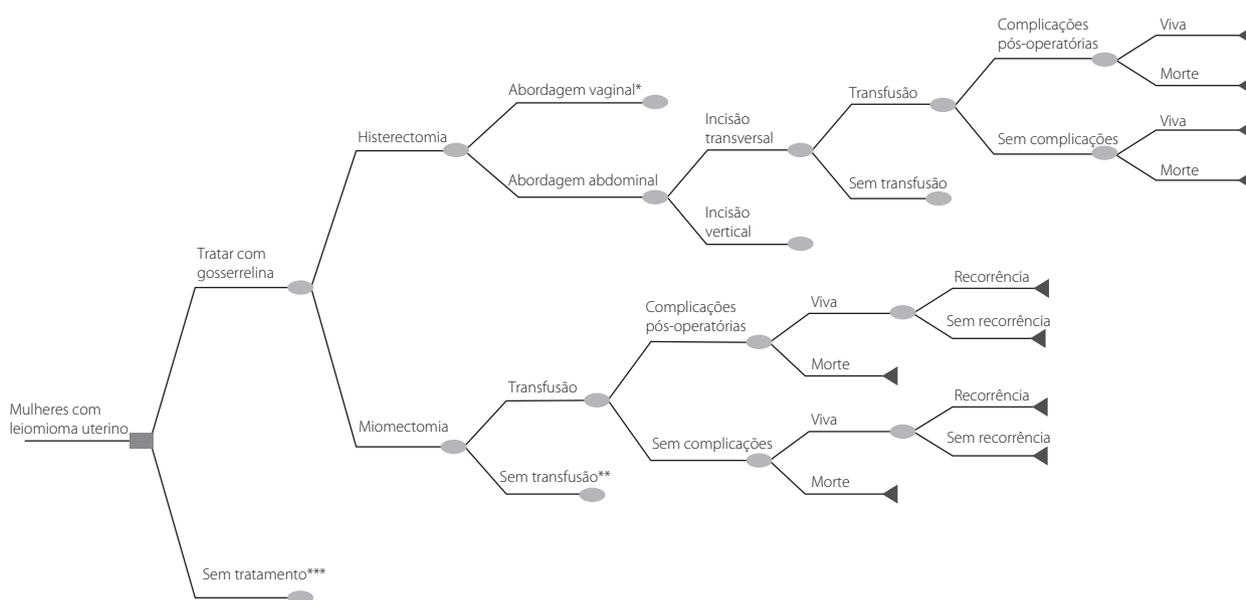
A fim de estimar as incertezas relacionadas à análise econômica, foram realizadas análises de sensibilidade determinística (univariada) e probabilística (multivariada), por meio da técnica de microsimulação de Monte Carlo com mil interações e distribuição gama para custos e beta para as probabilidades.

Para o cálculo da razão de custo-utilidade incremental, foi construído um modelo de decisão analítico representado por uma árvore de decisão, que incluiu a decisão de tratar (grupo intervenção) versus não tratar (controle). Em ambos os braços, as probabilidades de usar ou não usar gosserelelina pré-procedimento cirúrgico possuem consequências clínicas e econômicas em saúde (Figura 1).

Os parâmetros de utilidade foram variados a partir de dados da literatura (Tabela 2), e os custos foram variados com redução ou acréscimo de 25% do caso de referência. O *software* utilizado para a construção do modelo e a análise estatística foi o Microsoft Excel® 2010.

Ao entrar no modelo, as pacientes diagnosticadas com leiomioma de útero podem ou não receber o tratamento com gosserelelina, e as pacientes alocadas no braço da intervenção recebem gosserelelina por via subcutânea seis meses antes da cirurgia (com dose de 3,6 mg uma vez ao mês ou 10,8 mg a cada três meses), enquanto pacientes no braço comparador não recebem nenhum tratamento antes da

cirurgia. Assumiu-se como premissa do modelo que há uma população finita de pacientes elegíveis a gosserelelina ou hysterectomia/miomectomia, a fim de evidenciar valores entre um período estimado e em população definida. Na primeira análise, foram alocadas 51% das pacientes para o braço de gosserelelina e 49% para o braço comparador (primeiro nó de decisão, Figura 1). Ainda, no braço comparador, assumiu-se como premissa que, quando 60% das pacientes realizam hysterectomia em detrimento da miomectomia, considerando que, apesar dos recentes esforços para o avanço das opções de tratamento médico e de preservação uterina na última década, a hysterectomia continua sendo o tratamento mais comumente oferecido e escolhido por mulheres com miomas sintomáticos (Giuliani *et al.*, 2020; Zimmermann *et al.*, 2012). É importante ressaltar que as pacientes que realizam a hysterectomia podem ser submetidas à abordagem vaginal ou abdominal, e aquelas referidas à abordagem abdominal podem receber incisão vertical ou transversal (Gerris *et al.*, 1996; Lethaby *et al.*, 2017a; Lumsden *et al.*, 1994).



*Abordagem vaginal segue os mesmos braços descritos em "Abordagem abdominal". **Sem transfusão segue os mesmos braços descritos em "Transfusão". ***Não tratar segue os mesmos braços descritos em "Tratar com gosserelelina".

Figura 1. Modelo de decisão analítico para pacientes com leiomioma elegíveis para tratamento cirúrgico.

Tabela 1. Parâmetros utilizados na análise de custo-utilidade

Tipo de análise	Análise de custo-utilidade
População-alvo	Mulheres com leiomioma de útero elegíveis para hysterectomia ou miomectomia
Perspectiva de análise	Sistema de Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Gosserelelina
Comparadores	Não utilização de gosserelelina
Horizonte temporal	6 meses
Estimativa de custos	Custo de tratamento e procedimentos
Moeda	Real (R\$)

Em cada nó posterior (nós de chance, Figura 1), foram utilizadas probabilidades complementares para estimar a quantidade de pacientes necessitando de transfusão sanguínea e daquelas que necessitam de tratamento decorrente de complicações pós-operatórias (Benagiano *et al.*, 1996; Gerris *et al.*, 1996; Hudecek *et al.*, 2012; Lethaby *et al.*, 2017a). Todas as probabilidades foram extraídas de ensaios clínicos de gosserelelina *versus* placebo ou nenhum tratamento antes da histerectomia e da miomectomia, detalhadas na Tabela 2. Considera-se ainda que parte das pacientes realizando miomectomia pode apresentar recidiva após o procedimento e necessitará de uma segunda intervenção cirúrgica, assumindo a histerectomia vaginal. Essas probabilidades foram extraídas do estudo de Hudecek (1996) (Hudecek *et al.*, 2012; de Milliano *et al.*, 2017), que avaliou a recorrência de miomas por uma segunda laparoscopia 8 a 12 semanas após a primeira cirurgia.

As probabilidades de morte após cada tipo de intervenção cirúrgica foram consideradas semelhantes em ambos os grupos (tratamento e controle) e foram extraídas da literatura e convertidas para o período de seis meses (Augusto *et al.*, 2018; Yuk & Kim, 2022).

Para reportar o resultado da análise de custo-utilidade, os anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, *quality adjusted-life years* [QALY]) foram calculados com base nos valores de utilidade referentes a cada modalidade cirúrgica previamente reportados na literatura (Cain-Nielsen *et al.*, 2014; Sculpher, 2004). Para pacientes que apresentaram recidiva após a miomectomia, a utilidade foi ajustada (desutilidade, assumindo uma perda na qualidade de vida) para o segundo procedimento cirúrgico. Para pacientes que apresentaram complicações após a cirurgia, aplicou-se outra redução da utilidade, assumindo a ocorrência de complicações após o procedimento cirúrgico (Hirst *et al.*, 2008) (Tabela 2).

Foram estimados os custos diretos, sob a perspectiva do SUS, dos procedimentos, medicamentos, materiais hospitalares, internação hospitalar e transfusões sanguíneas. Para cálculo do custo do tratamento, considerou-se que, entre as pacientes recebendo gosserelelina, 50% receberão a posologia de 3,6 mg, por via subcutânea, injetados no abdômen, mensalmente, e 50% receberão a posologia de 10,8 mg por essa mesma via, trimestralmente, de acordo com as recomendações do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (Brasil, 2017). Os custos unitários de aquisição foram extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS) referentes ao período de 21/09/2022 a 21/03/2024, e calculou-se a média ponderada do custo de cada apresentação. Os custos dos procedimentos cirúrgicos e da transfusão sanguínea foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órtese, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) e ajustados para um fator de correção de 2,8, já que tais valores apresentam a limitação de expressar apenas os

custos federais (Brasil, 2021). Considerando que o tempo de hospitalização está estritamente relacionado à evolução da técnica cirúrgica, optou-se por adotar como premissa os dias de internação observados na prática clínica atual, em detrimento dos dados dos estudos que avaliaram a eficácia do medicamento, que datam de 1994 (Lethaby *et al.*, 2017b). Assim, considerou-se o tempo médio de duração da hospitalização para a miomectomia e a histerectomia por via abdominal como sendo de três dias, enquanto para a histerectomia por via vaginal como sendo de dois dias (Dedden *et al.*, 2022). O custo da diária hospitalar foi extraído das bases de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) referentes ao valor médio de internações eletivas realizadas no ano de 2023 (R\$ 1.773,5).

Para estimar o custo com o tratamento de complicações operatórias, foram consideradas as manifestações mais comuns descritas na literatura (Clarke-Pearson & Geller, 2013; Lumsden *et al.*, 1994), assumidas como semelhantes a todas as modalidades cirúrgicas, sendo: infecção da ferida requerendo desbridamento, febre tratada com paracetamol 750 mg a cada oito horas, tromboembolismo venoso tratado com heparina sódica 5.000 UI/mL a cada oito horas e infecção do trato urinário tratada com ciprofloxacino.

Não foram aplicados descontos e ajustes inflacionários (descontos) devido ao curto horizonte temporal. Todos os custos do modelo são representados pela moeda da perspectiva estudada, ou seja, o real (R\$).

Resultados

O custo estimado para os procedimentos cirúrgicos foi de R\$ 1.526,99 para a histerectomia vaginal, R\$ 2.083,20 para a histerectomia abdominal e R\$ 1.706,01 para a miomectomia. O custo por transfusão sanguínea foi de R\$ 180,52 e de R\$ 1.458,87 para o tratamento de complicações pós-operatórias durante sete dias. O custo com a gosserelelina foi de R\$ 96,31 (Tabela 2).

Por fim, apesar de não haver um consenso ou definição no Brasil, o valor de R\$ 40.000,00 foi considerado como limiar de custo-efetividade, de acordo com o direcionamento da CONITEC (Brasil, 2022).

Ressalta-se que uma das principais análises realizadas no modelo é a variação da proporção de pacientes submetidas ao tratamento com gosserelelina pré-operatório ou cirurgia (histerectomia/miomectomia) diretamente, com o objetivo de verificar o quanto o acesso à gosserelelina impactaria o resultado da análise.

Considerando a proporção de 51% das pacientes com acesso à gosserelelina e 49% não, o custo com as pacientes no grupo gosserelelina foi de R\$ 4.349,80. Já no outro grupo, no braço comparador, o custo foi de R\$ 3.720,71, resultando em um custo incremental de R\$ 629,08.

Tabela 2. Variáveis do modelo de decisão para pacientes que recebem goserrelina e sem tratamento antes da cirurgia

Descrição do parâmetro	Determinístico	Distribuição	N	Alfa	Beta	Fonte
Pacientes tratadas com goserrelina						
Abordagem vaginal na histerectomia	0,13	Beta	90	12,00	78,00	Shaw, 1996
Incisão transversal na histerectomia abdominal	0,87	Beta	237	207,00	30,00	Gerris, 1996, Lumsden, 1994, Shaw, 1996
Recorrência pós-miomectomia	0,05	Beta	6	0,31	5,69	Hudecek, 2012
Transfusão sanguínea pós-histerectomia	0,10	Beta	162	16,00	146,00	Gerris, 1996, Benagiano, 1996
Transfusão sanguínea pós-miomectomia	0,00	Beta	9	0,00	9,00	Shaw, 1996
Complicações pós-histerectomia	0,12	Beta	253	30,00	223,00	Hudecek, 2012, Lumsden, 1994, Shaw, 1996
Complicações pós-miomectomia	0,12	Beta	253	30,00	223,00	Hudecek, 2012, Lumsden, 1994, Shaw, 1996
Pacientes não tratadas com goserrelina						
Abordagem vaginal na histerectomia	0,12	Beta	92	11,00	81,00	Shaw, 1996 (14)
Incisão transversal na histerectomia abdominal	0,73	Beta	242	176,00	66,00	Gerris, 1996, Lumsden, 1994, Shaw, 1996
Recorrência pós-miomectomia	0,27	Beta	2	0,55	1,45	Hudecek, 2012
Transfusão sanguínea pós-histerectomia	0,15	Beta	172	26,00	146,00	Gerris, 1996, Benagiano, 1996
Transfusão sanguínea pós-miomectomia	0,17	Beta	6	1,00	5,00	Shaw 1996
Complicações pós-histerectomia	0,21	Beta	224	48,00	176,00	Hudecek, 2012, Lumsden, 1994, Shaw, 1996
Complicações pós-miomectomia	0,21	Beta	224	48,00	176,00	Hudecek, 2012, Lumsden, 1994, Shaw, 1996
Probabilidade de óbito						
Óbito após histerectomia abdominal	0,000090	Beta	NA	624,94	6943506,01	Augusto, 2018
Óbito após histerectomia vaginal	0,000060	Beta	NA	624,96	10415728,21	Augusto, 2018
Óbito após miomectomia	0,000013	Beta	NA	624,99	48075984,59	Yuki, 2022
Valores de utilidade						
Histerectomia abdominal	0,8620	Beta	286	246,53	39,47	Sculpher, 2004
Histerectomia vaginal	0,8970	Beta	163	146,21	16,79	Sculpher, 2004
Miomectomia	0,7910	Beta	100	79,10	20,90	Cain-Nielsen, 2014
Complicações pós-operatórias (decréscimo)	-0,0830	Beta	NA	91,62	1012,20	Hirst, 2008
Custos						
Goserrelina	R\$ 1.147,40	Gama	NA	625,00	1,84	BPS 03/24 (BR0268108)
Histerectomia vaginal	R\$ 1.526,99	Gama	NA	625,00	2,84	Tabnet/Datasus 2023 (04.09.06.010-0)
Histerectomia abdominal	R\$ 2.083,20	Gama	NA	625,00	3,33	Tabnet/Datasus 2023 (04.09.06.013-5)
Miomectomia abdominal	R\$ 1.706,01	Gama	NA	625,00	2,73	Tabnet/Datasus 2023 (04.09.06.020-8)
Hospitalização (diária)	R\$ 1.773,50	Gama	NA	625,00	2,84	Tabnet/Datasus 2023
Transfusão sanguínea	R\$ 180,52	Gama	NA	625,00	0,29	Tabnet/Datasus 2023
Complicações pós-operatórias (7 dias)	R\$ 1.458,87	Gama	NA	625,00	2,33	Microcusteio

As pacientes alocadas no grupo gosserrelinha apresentaram um incremento em termos de QALY de 0,026 (0,423 para gosserrelinha e 0,397 para o grupo sem tratamento). Portanto, a razão de custo-utilidade incremental para o caso base foi de R\$ 24.019,26 por QALY, ou seja, com custo-utilidade favorável para o SUS, considerando os 51% de acesso à gosserrelinha. Esses resultados foram confirmados pela análise de sensibilidade multivariada, que mostrou que, para a maior parte

das simulações, a gosserrelinha permanece como alternativa com impacto clínico positivo e custos superiores (razão de custo-utilidade incremental médio de R\$ 24.019,26 por QALY). Os resultados probabilísticos multivariados da análise de custo-utilidade estão representados na Figura 2. A porcentagem de interações que fica abaixo do limiar de custo-utilidade foi 57%. A análise de sensibilidade determinística mostrou que o parâmetro mais sensível da análise é tratar com gosserrelinha (Figura 3).

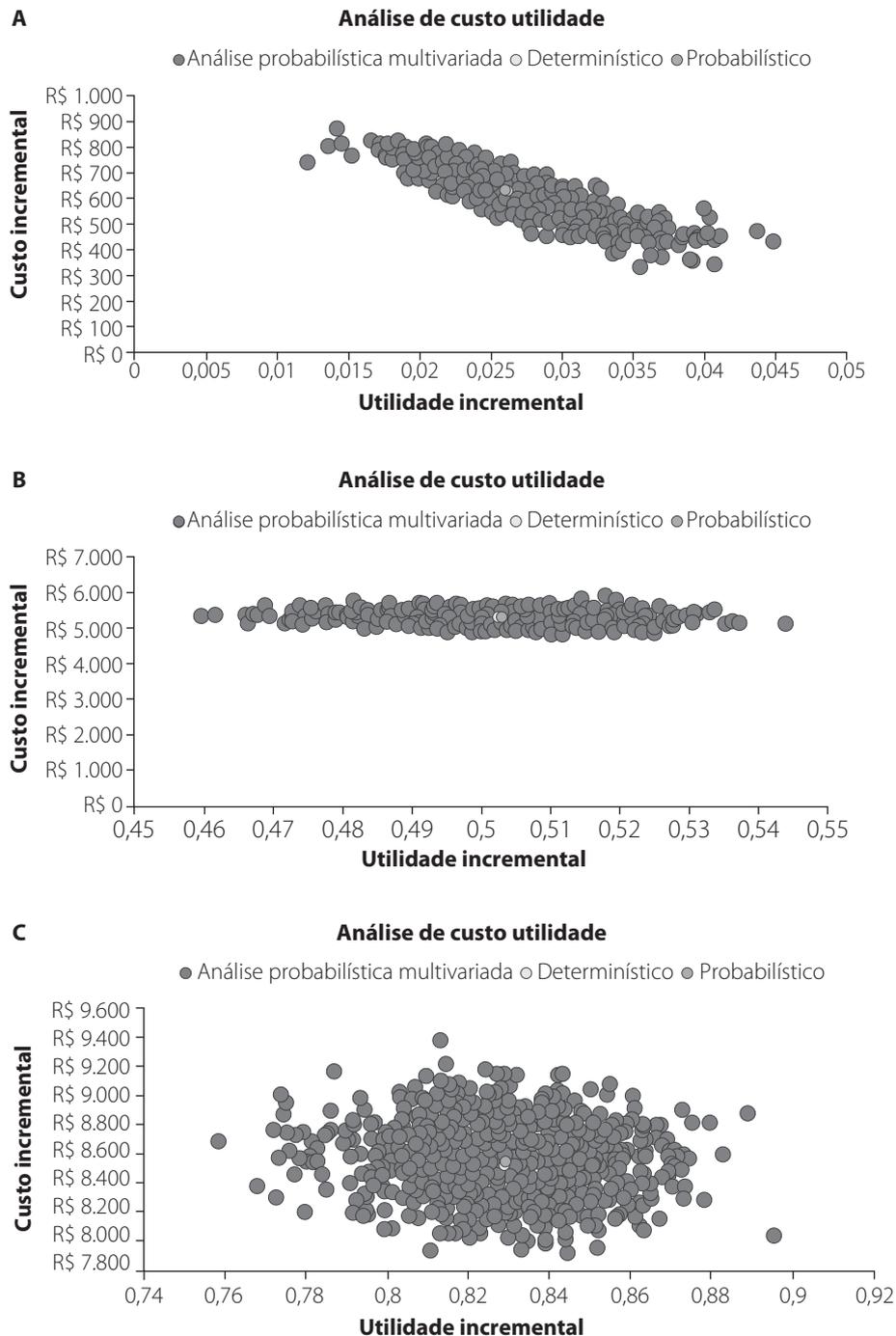


Figura 2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística do tratamento com gosserrelinha antes da intervenção cirúrgica para tratamento do leiomioma uterino. **(A)** Para a proporção de tratamento de 51/49%. **(B)** Para a proporção de tratamento de 80%/20%. **(C)** Para a proporção de tratamento de 100%/0%.

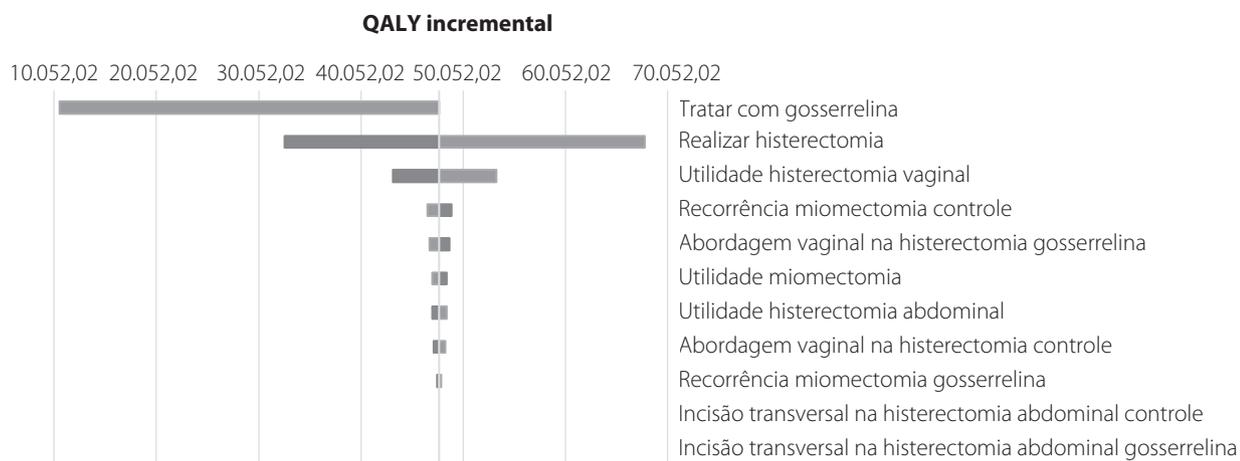


Figura 3. Análise de Sensibilidade Determinística – Diagrama de Tornado.

Ao estimar que 80% das pacientes têm acesso à goserrelina e, portanto, são tratadas adequadamente antes do procedimento cirúrgico, o custo do tratamento com goserrelina é estimado em R\$ 6.823,21 e o custo de não tratar com goserrelina é estimado em R\$ 1.518,66, já o QALY para pacientes tratadas aumenta de 0,423 para 0,663, já para pacientes não tratadas o QALY é estimado em 0,162, ou seja, nessa perspectiva o QALY incremental é 0,501 (Tabela 2), reduzindo a razão de custo-utilidade incremental para R\$ 10.581,07 por QALY. Ou seja, há maior eficiência na alocação de recursos ao aumentar o acesso de 51% para 80%, traduzida em uma redução de quase R\$ 13,5 mil na razão de custo-utilidade incremental, às custas de menos complicações clínicas e maior qualidade de vida em pacientes com miomas. Extrapolando para um cenário em que 100% das pacientes têm acesso à goserrelina, o custo incremental é de R\$ 8.529,00, o QALY aumenta para 0,829 e a razão de custo-utilidade incremental reduz para R\$ 10.288,28 por QALY. Portanto, a análise demonstra que o aumento no acesso à goserrelina não só reduz os custos associados às complicações clínicas, mas também melhora significativamente a qualidade de vida das pacientes, tornando-se uma opção custo-efetiva para o SUS.

Discussão

A presente análise de custo-utilidade abordou o impacto do tratamento adequado com goserrelina no pré-operatório e suas consequências diretas em termos de complicações e transfusões pós-operatórias. De forma conservadora, optou-se por um modelo que estimasse apenas desfechos diretamente mensurados nos ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da goserrelina (Lethaby *et al.*, 2017a; Lumsden *et al.*, 1994).

Os benefícios do tratamento com goserrelina também se apresentam no período pré-operatório e estão

relacionados à melhora dos parâmetros hematológicos e, conseqüentemente, da redução da necessidade de transfusões (Muneyirci-Delale *et al.*, 2007). Parte das pacientes diagnosticadas com leiomioma uterino apresenta quadros anêmicos expressivos e, por isso, não pode ser diretamente encaminhada ao tratamento cirúrgico, necessitando de inúmeras transfusões sanguíneas e tratamento específico da anemia (Al-Hendy *et al.*, 2017). Além da alta carga emocional e psicológica para as pacientes, esses quadros que oferecem risco à vida estão relacionados a alto custo para os sistemas de saúde e levam a ocupação de leitos nos hospitais e atendimentos de urgência. Um estudo brasileiro demonstrou que o custo direto com internações por anemia em hospitais públicos é de, em média, R\$ 776,00 por internação, levando a um impacto calculado de R\$ 326.480.128,00 para o SUS entre 2015 e 2020 (Frassetto *et al.*, 2021). Nesses casos, o tratamento com goserrelina permite a recuperação dessas pacientes, visto que a goserrelina melhora os parâmetros hematológicos, apresentando Hb superior em relação à terapia isolada (Haurani *et al.*, 2021).

Devido à perspectiva da nossa análise, não foram considerados os custos indiretos às pacientes e à sociedade, especialmente aqueles relacionados à perda de trabalho. Estima-se que esses custos variam de 1,6 a 17,2 bilhão de dólares anuais e representam os custos mais expressivos relacionados às histerectomias (Al-Hendy *et al.*, 2017; Cardozo *et al.*, 2012; Soliman *et al.*, 2015). Estima-se que custos com recorrência e eventos adversos de longo prazo podem perdurar por até 10 anos após o procedimento cirúrgico (Al-Hendy *et al.*, 2017). Os quadros de anemia severa e a escolha da via e da técnica cirúrgica para o tratamento do leiomioma também estão relacionados à perda de produtividade e dias de trabalho perdidos em internações (Frassetto *et al.*, 2021). Todos esses aspectos são de extrema relevância e estão intrinsecamente relacionados à carga da doença sob a perspectiva da

sociedade, apesar de não serem contemplados sob a perspectiva do sistema de saúde.

Além dos fatores considerados anteriormente, é importante destacar que grande parte do tratamento cirúrgico no Brasil ainda é realizado por meio da histerectomia, o que torna imprescindível melhorar as condições pré-operatórias, possibilitar que um maior número de procedimentos seja feito pela via vaginal e, principalmente, possibilitar um maior número de procedimentos conservadores, como a miomectomia (Brasil, 2013). Assim, além da redução de riscos à saúde da paciente, é possível obter melhores resultados de satisfação com o resultado estético do procedimento e menor comprometimento de dias de trabalho e produtividade (Epstein *et al.*, 2013). Vale citar ainda que a quantidade de histerectomias sem indicação apropriada e a subutilização de alternativas à técnica ainda são motivos de discussões entre profissionais da saúde (Corona *et al.*, 2015; Edozien, 2005; Manandhar *et al.*, 2020; Shekhar *et al.*, 2019).

Esta análise sugere que, ao aumentar o acesso e o uso correto de gosserelelina nessa população, há uma melhor alocação de recursos em saúde, refletida em redução expressiva da razão de custo-utilidade incremental com aumento na qualidade de vida, ou seja, promove benefícios ao sistema de saúde. Assim, considera-se que o tratamento adequado e em tempo oportuno de mulheres com leiomioma uterino é indispensável para aumentar a eficiência do sistema de saúde. Ainda, ao avaliar os resultados sob a perspectiva do limiar, é possível notar ainda que em ambos os cenários a razão de custo-utilidade incremental permanece dentro do limite de R\$ 40.000,00, conforme direcionamento da CONITEC (Brasil, 2022).

Este estudo possui limitações. Não existem estudos sobre o uso inadequado de gosserelelina na literatura ou que reflitam a assistência recebida no Brasil. Foram utilizados, para o braço comparador, os resultados clínicos do estudo que comparou gosserelelina vs. miomectomia/histerectomia direta. Os dados de custos basearam-se nos valores de repasse federal do SUS, mas podem variar conforme a particularidade de cada região do país, o que pode estar subestimando os impactos econômicos do tratamento inadequado dessas pacientes. Esta análise incluiu desfechos imediatos em saúde que poderiam ocorrer no horizonte temporal estudado. Entretanto, novos estudos que avaliem, principalmente, os efeitos em saúde no longo prazo, como recorrência pós-miomectomia, ainda são necessários.

O tratamento pré-operatório adequado e em tempo oportuno com gosserelelina em pacientes indicadas à cirurgia de histerectomia ou miomectomia traz melhor qualidade de vida às pacientes no curto prazo, reduzindo as complicações cirúrgicas, além de facilitar o procedimento e aumentar as chances de realização da histerectomia por via vaginal (Brasil, 2017).

Dessa forma, o uso de gosserelelina em período pré-operatório em mulheres com leiomioma uterino possui custo-utilidade favorável para o SUS quando ofertado para 51% das mulheres elegíveis a esse tratamento. Estimando que 80% das pacientes tenham acesso à gosserelelina e, portanto, recebam tratamento adequado antes do procedimento cirúrgico, observamos um aumento no QALY incremental para 0,663, resultando em uma redução na razão de custo-utilidade incremental para R\$ 10.581,07 por QALY, e, extrapolando para 100%, observamos um aumento no QALY incremental para 0,829, resultando em uma redução na razão de custo-utilidade incremental para R\$ 10.288,28 por QALY, sugerindo que uma maior proporção de pacientes que recebem esse tratamento pode gerar aumento da eficiência na alocação de recursos para o SUS. Ou seja, quanto maior o acesso ao tratamento adequado, maior a possibilidade de maximizar os benefícios clínicos (QALY) a um menor custo, à medida que mais pacientes sejam elegíveis à gosserelelina antes da miomectomia ou histerectomia.

Referências

- Al-Hendy A, Myers ER, Stewart E. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Semin Reprod Med.* 2017;35:473-80.
- Aninye IO, Laitner MH. Uterine Fibroids: Assessing Unmet Needs from Bench to Bedside. *J Womens Health (Larchmt).* 2021;30(8):1060-7.
- Augusto KL, Brillhante AVM, Modesto GCD, Saboia DM, Rocha CFC, Karbage SAL, et al. Costs and mortality rates of surgical approaches to hysterectomy in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2018;52:1-6.
- Benagiano G, Kivinen ST, Fadini R, Cronje H, Klinton S, Van der Spuy ZM. Zoladex (goserelin acetate) and the anemic patient: Results of a multicenter fibroid study. *Fertil Steril.* 1996;66:223-9.
- Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Leiomioma de Útero. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Relatório de recomendação nº 634: Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19, 1, 78. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas leiomioma de útero. Portaria SAS/MS nº 1.325, de 25 de novembro de 2013.
- Cain-Nielsen AH, Moriarty JP, Stewart EA, Borah BJ. Cost-effectiveness of uterine-preserving procedures for the treatment of uterine fibroid symptoms in the USA. *J Comp Eff Res.* 2014;3:503-14.
- Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The Estimated Annual Cost of Uterine Leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(3):211.e1-9.
- Clarke-Pearson DL, Geller EJ. Complications of Hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2013;121:654-73.
- Corona LE, Swenson CW, Sheetz KH, Shelby G, Berger MB, Pearlman MD, et al. Use of other treatments before hysterectomy for benign conditions in a statewide hospital collaborative. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:304.e1-e7.

- de Milliano I, Twisk M, Ket JC, Huirne JA, Hehenkamp WJ. Pre-treatment with GnRHa or ulipristal acetate prior to laparoscopic and laparotomic myomectomy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186158.
- Dedden SJ, Bouwsma EVA, Geomini PMAJ, Bongers MY, Huirne JAF. Predictive factors of return to work after hysterectomy: a retrospective study. *BMC Surg*. 2022;22:1-9.
- Edozien LC. Hysterectomy for benign conditions: Patients and doctors will benefit from evidence-based guidelines. *BMJ*. 2005;330:1457.
- Epstein AJ, Groeneveld PW, Harhay MO, Yang F, Polsky D. Impact of minimally invasive surgery on medical spending and employee absenteeism. *JAMA Surg*. 2013;148:641-7.
- Frassetto M, Salvaro M, Schuck F, Bolentine F, Furtado J, Melo I, et al. Impacto econômico das internações por anemia no Brasil entre 2015 e 2020. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43:S503-4.
- Gerris J, Deguelde M, Peters AAW, Romao F, Stjemquist M, Al-Taher H. The Place of Zoladex in Deferred Surgery for Uterine Fibroids. Zoladex Myoma Study Group. *Horm Res*. 1996;45:279-84.
- Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;149:3-9.
- Haurani APB, Decarli A, Rocha PA, Andrade MS, Oliveira FC, Botogoski SR. Analysis of single dose GnRH analog (goserelin acetate – 10.8 mg) treatment in patients with uterin leiomyomatosis treated at the Outpatient Clinic of Endocrine Gynecology of a Tertiary Hospital in Curitiba. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2021;66:e031.
- Hirst A, Dutton S, Wu O, Briggs A, Edwards C, Waldenmaier L, et al. A multi-centre retrospective cohort study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids. The HOPEFUL study. *Health Technol Assess*. 2008;12.
- Hudecek R, Ivanová Z, Smerdová M, Pánková S, Krajčovicová R. Effect of GnRH analogues pre-treatment on myomectomy outcomes in reproductive age women. *Ceska Gynekol*. 2012;77:109-17.
- Jee BC, Lee JY, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Moon SY. Impact of GnRH agonist treatment on recurrence of ovarian endometriomas after conservative laparoscopic surgery. *Fertil Steril*. 2009;91:40-5.
- Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017a;11(11):CD000547.
- Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Nov 15;2017b(11). Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000547.pub2>
- Lumsden MA, West CP, Thomas E, Coutts J, Hillier H, Thomas N, et al. Treatment with the gonadotrophin releasing hormone-agonist goserelin before hysterectomy for uterine fibroids. *Int J Obstet Gynaecol*. 1994;101:438-42.
- Manandhar T, Sitaula S, Thapa BD, Agrawal A, Thakur A. Prevalence of hysterectomy among gynecological surgeries in a tertiary care hospital. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2020;58:965-70.
- Mauskopf J, Flynn M, Thieda P, Spalding J, Duchane J. The Economic Impact of Uterine Fibroids in the United States: A Summary of Published Estimates. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005;14:692-703.
- Muneyyirci-Delale O, Richard-Davis G, Morris T, Armstrong J. Goserelin Acetate 10.8 mg Plus Iron Versus Iron Monotherapy Prior to Surgery in Premenopausal Women with Iron-Deficiency Anemia Due to Uterine Leiomyomas: Results from a Phase III, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Controlled Trial. *Clin Ther*. 2007;29:1682-91.
- Nirgianakis K, Bersinger NA, McKinnon B, Kostov P, Imboden S, Mueller MD. Regression of the inflammatory microenvironment of the peritoneal cavity in women with endometriosis by GnRHa treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170:550-4.
- Sculpher M. Cost effectiveness analysis of laparoscopic hysterectomy compared with standard hysterectomy: results from a randomised trial. *BMJ*. 2004;328(7432):134.
- Simão VC, Portilho NP, Simão AC, Galvão PEC, Tiago GB, Souza RCM, et al. Perfil epidemiológico e tendência das hospitalizações por Leiomioma no Brasil entre 2013 e 2023. *Braz J Health Rev*. 2024;7(1):7366-75.
- Shekhar C, Paswan B, Singh A. Prevalence, sociodemographic determinants and self-reported reasons for hysterectomy in India. *Reprod Health*. 2019;16.
- Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelkar SS, Winkel C. The direct and indirect costs of uterine fibroid tumors: a systematic review of the literature between 2000 and 2013. *Am J Obstet Gynecol*. 2015b;213:141-60.
- Stewart EA. Uterine fibroids. *Med Press*. 2001;357:361-4.
- Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N, Vilos AG, Murji A, et al. The Management of Uterine Leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37:157-78.
- Yuk JS, Kim M. Incidence Rates of Myomectomy-Related Mortality and Venous Thromboembolism in South Korea: A Population-Based Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:849660.
- Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health*. 2012;6.