

MÁRCIO COUTINHO XAVIER NAVES

AVALIAÇÃO DE CUSTO-UTILIDADE DA UTILIZAÇÃO DE INIBIDORES DA SGLT2
EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA E FRAÇÃO DE
EJEÇÃO REDUZIDA SINTOMÁTICOS NO BRASIL

BRASÍLIA

2024



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MÁRCIO COUTINHO XAVIER NAVES

**AVALIAÇÃO DE CUSTO-UTILIDADE DA UTILIZAÇÃO DE INIBIDORES DA
SGLT2 EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA E
FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA SINTOMÁTICOS NO BRASIL**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção
do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Orientadora: Prof^a Dr^a Angélica Amorim Amato

BRASÍLIA

2024

MÁRCIO COUTINHO XAVIER NAVES

**AVALIAÇÃO DE CUSTO-UTILIDADE DA UTILIZAÇÃO DE INIBIDORES DA
SGLT2 EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA E
FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA SINTOMÁTICOS NO BRASIL**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção
do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Aprovado em ____ de _____ de 2024

BANCA EXAMINADORA

Angélica Amorim Amato (Presidente)

Universidade de Brasília

Maria Regina Fernandes de Oliveira

Universidade de Brasília

Álvaro Valentim Lima Sarabanda

Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal

Rodrigo Luiz Carregaro

Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

Muitos foram os obstáculos e desafios ao longo destes dois anos de jornada. Para muito além de um trabalho concluído, no entanto, ficarão as lembranças de todos os encontros que tive nesta trajetória como aluno da pós-graduação da Universidade de Brasília. Professores, funcionários e colegas com quem convivi me deixaram marcas, e de certa forma me transformaram.

À minha orientadora, professora Angélica Amorim, a quem conheço e considero um exemplo desde a graduação, agradeço profundamente a confiança, paciência e prontidão. Os problemas, inevitáveis no processo, pareciam menores com os seus conselhos.

Ao professor Henry Peixoto, que confiou e disponibilizou muito do seu tempo neste projeto, agradeço e reitero que sem a sua inestimável ajuda eu não teria chegado até aqui. Mais do que um co-orientador, você foi um guia incansável nos momentos mais complexos.

Ao professor Ivan Zimmermann, que sempre ofereceu seu tempo e de forma infalível orientou a transposição das mais variadas barreiras, agradeço efusivamente suas preciosas sugestões.

À professora Maria Regina, que tenho a honra em tê-la como membro da banca examinadora, os sinceros agradecimentos pela construção inicial do meu conhecimento em economia da saúde e por mostrar como o ensino universitário pode ser realizado com amor, dedicação e energia aparentemente inesgotáveis.

Ao professor Álvaro Sarabanda, importante mentor em minha formação na cardiologia, e ao professor Rodrigo Carregaro, agradeço a disponibilidade e apoio ao também comporem a banca examinadora.

Além das pessoas que a compõem, deixo aqui também a minha homenagem à Universidade de Brasília como instituição e ao CAPES, sem o qual não haveria pós-graduação em nosso país.

Não teria chegado até aqui sem o apoio incondicional da minha família. Foi apenas com a compreensão, paciência e companheirismo da minha esposa Cristiane que este projeto foi possível. Obrigado por ajudar a tornar este sonho realidade com seu amor incondicional. Ao meu filho Felipe, agradeço por ser sempre uma inspiração para alçar voos maiores e enxergar o melhor da vida.

Aos meus pais, Manoel e Carmem, agradeço a inspiração virtuosa na escolha da minha profissão e dedicação permanente aos filhos, tratando a educação como o nosso bem mais precioso.

Aos meus irmãos, o agradecimento pelos exemplos de dedicação acadêmica e pelo terreno fértil de bons sentimentos que ajudaram a me tornar quem eu sou hoje.

Finalmente, agradeço Àquele que controla os aspectos mais importantes e essenciais de nossas vidas. Sem este orquestramento divino, qualquer jornada é perdida.

Economy has frequently nothing whatever to do with the amount of money being spent, but with the wisdom used in spending it.

Henry Ford

Resumo

NAVES, Márcio Coutinho Xavier. **Avaliação de custo-utilidade da utilização de inibidores da SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção reduzida sintomáticos no Brasil. Brasília, 2024.** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2024.

A Insuficiência Cardíaca (IC), uma síndrome clínica complexa com altas morbidade e mortalidade, é um grave problema de saúde pública com impacto econômico cada vez maior. A incorporação de novas tecnologias em seu tratamento representa um desafio para os sistemas de saúde de países em desenvolvimento como o Brasil. Recentemente, o uso de uma nova classe de agentes antidiabéticos - os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2i) - foi associada a uma redução significativa da letalidade e hospitalização em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) quando adicionada ao tratamento farmacológico padrão. No entanto, há poucos dados sobre sua relação de custo-efetividade em nosso país. O presente estudo avaliou a custo-utilidade do tratamento adicional com dapagliflozina para ICFEr, da perspectiva do sistema público de saúde brasileiro (SUS). Foi desenvolvido um modelo de Markov, com base no estudo *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure* (DAPA-HF), para avaliar os resultados clínicos e os custos de 1.000 indivíduos hipotéticos com insuficiência cardíaca estabelecida e fração de ejeção reduzida. Dados sobre custos de tratamento, taxa de readmissão e morte por todas as causas foram baseados na população brasileira. O principal desfecho avaliado foi a estimativa do ganho em anos de vida ajustado pela qualidade (QALY) com a adição da dapagliflozina à terapêutica clínica padrão otimizada, mensurada através da razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas, bem como análises de cenário, foram realizadas. Ao longo de um horizonte de vida inteira no Brasil, a adição de dapagliflozina ao tratamento padrão em pacientes com ICFEr produziu uma média de 0,37 QALYs adicionais a um custo incremental de R\$ 7.574,82, resultando em uma RCEI de R\$ 20.638,64 por QALY ganho. Em análises de sensibilidade probabilísticas, 96,6% das simulações foram custo-efetivas considerando o limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000 por QALY ganho estabelecido pela CONITEC em 2022. Os resultados foram semelhantes para indivíduos com e sem diabetes. Desta forma, a dapagliflozina pode ser considerada um tratamento custo-efetivo quando adicionada à terapia padrão para ICFEr no Brasil.

Palavras-chave: Dapagliflozina; Insuficiência cardíaca; Avaliação econômica em saúde; Análise de custo-efetividade; Modelo de Markov; Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).

Abstract

NAVES, Márcio Coutinho Xavier. **Cost-effectiveness of Dapagliflozin for the Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Brazil. Brasília, 2024.** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2024.

Heart Failure (HF), a complex clinical syndrome with high morbidity and mortality, is an increasingly expensive public health concern. The incorporation of new technologies in its treatment represents a challenge for the health systems of middle-income countries such as Brazil. Recently, a new class of antidiabetic agents - the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) - was associated with a significant reduction on mortality and hospitalization in HF with reduced ejection fraction (HFrEF) when added to standard pharmacological treatment. However, there is little data on its cost-effectiveness use in our country. The present study evaluated the cost-utility of add-on dapagliflozin treatment for HFrEF, from the Brazilian public healthcare system (SUS) perspective. We developed a Markov model, based on the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial, to assess the clinical outcomes and costs of 1,000 hypothetical subjects with established heart failure and reduced ejection fraction. Data regarding treatment costs, rate of readmission and all-cause death were based on Brazilian population. The main outcome was the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per quality-adjusted life-year (QALY) gained. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses, as well as scenario analyses, were performed. Over a lifetime horizon, in Brazil the addition of dapagliflozin to standard care treatment in HFrEF patients yielded a mean of 0.37 additional QALYs at an incremental cost of US\$ 1,518, resulting in an ICER of US\$ 4,136 per QALY gained. In probabilistic sensitivity analyses, 96.6% of the simulations were cost-effective considering the Brazilian willingness-to-pay of US\$ 8,000 per QALY gained. Results were similar for individuals with and without diabetes. Dapagliflozin is likely to be cost-effective when added to standard HFrEF therapy in Brazil.

Key words: Heart failure; Dapagliflozin; Cost-Benefit Analysis; Quality-Adjusted Life Years; Markov model; Health economic evaluation.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

Figura 1. A terapia farmacológica padrão da ICFe, segundo as diferentes diretrizes.

Figura 2. Possíveis mecanismos cardioprotetores dos medicamentos iSGLT2.

Figura 3. Desfecho primário no DAPA-HF de acordo com o diagnóstico de diabetes.

Figura 4. Desfecho composto primário no DAPA-HF de acordo com subgrupos pré-especificados.

Figura 5. Planos de custo-efetividade.

Figura 6. Representação gráfica dos estados de saúde adotados no modelo.

Figura 7. Modelo analítico

CAPÍTULO 2

Figura 1. Estrutura do modelo.

Figura 2. Diagrama de tornado (análise de sensibilidade determinística).

Figura 3. Gráfico de dispersão da RCEI (análise de sensibilidade probabilística).

Figura 4. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

Tabela 1. Classificação da Insuficiência Cardíaca – ACC/AHA

Tabela 2. Características basais relevantes dos pacientes selecionados no DAPA-HF.

Tabela 3. Desfechos cardiovasculares primários e secundários de interesse do DAPA-HF.

Tabela 4. Análise comparativa dos resultados dos estudos DAPA-HF e PARADIGM-HF.

Tabela 5. Tipos de avaliação econômica em saúde.

Tabela 6. Tratamento farmacológico padrão da ICFeR.

Tabela 7. Tábua de mortalidade brasileira (adaptada).

Tabela 8. Probabilidades de morte específica utilizadas no caso-base (população do modelo).

Tabela 9. Resumo dos parâmetros epidemiológicos utilizados no modelo.

Tabela 10. Custos da terapia farmacológica padrão da IC.

Tabela 11. Custos da assistência ambulatorial.

Tabela 12. Custos adicionais para pacientes diabéticos.

Tabela 13. Custos do evento visita urgente.

Tabela 14. Parâmetros de utilidade utilizados no modelo.

CAPÍTULO 2

Tabela 1. Parâmetros do modelo.

Tabela 2. Resultados de custo-efetividade para a análise do cas-base.

Tabela 3. Análise de cenários.

LISTA DE QUADROS

CAPÍTULO 1

Quadro 1. Critérios de Framingham para diagnóstico de IC.

Quadro 2. Classificação funcional da New York Heart Association (NYHA).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BPS	Banco de Preços em Saúde
BRA	Bloqueador dos receptores da angiotensina
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
CEA	Cost-effectiveness analysis
CI	Intervalo de Confiança
CID	Código Internacional de Doenças
CF	Classe funcional
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DAPA-HF	Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure
DEALE	Declining exponential approximation of life expectancy
DM	Diabetes melitus
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GBD	Global Burden of Disease
HR	Hazard ratio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Insuficiência cardíaca
ICFEr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
iECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
INRA	Inibidor da neprilina e dos receptores da angiotensina II
QALY	Quality-adjusted life year
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MS	Ministério da Saúde
NICE	National Institute of Clinical Excellence
NNT	Número necessário para tratar
NYHA	New York Heart Association
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SGLT2	Co-transportador de sódio-glicose-2
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SIH/DATASUS	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SIM/DATASUS	Sistema de Informações de Mortalidade do SUS
SMR	Taxa de mortalidade padronizada
SUS	Sistema Único de Saúde
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

PREFÁCIO.....	10
CAPÍTULO 1	12
1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1. Epidemiologia descritiva	12
1.2. Carga econômica da insuficiência cardíaca.....	14
2. CONSIDERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS E CLÍNICAS	16
2.1. Classificação e estadiamento	17
2.2. Abordagem diagnóstica	19
3. TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	21
3.1. A terapia farmacológica padrão.....	21
3.2. Inibidores da SGLT2: a nova fronteira.....	23
3.2.1. Os ensaios de desfechos cardiovasculares.....	25
3.2.2. O estudo DAPA-HF	26
4. AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE NO ÂMBITO DA IC	32
5. OBJETIVOS.....	38
5.1. Objetivo geral	38
5.2. Objetivos específicos	38
6. MÉTODOS.....	39
6.1. Elaboração da pergunta	39
6.2. População do estudo	39
6.3. Delineamento do estudo, estratégias avaliadas e desfechos	40
6.4. Descrição e estrutura do modelo	41
6.4.1. Estados de saúde, eventos transitórios e ciclos de tempo.....	41
6.5. Fontes de dados	43
6.5.1. Parâmetros epidemiológicos.....	43
6.5.1.1. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “vivo e estável” e o evento “visita urgente”	44
6.5.1.2. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “vivo e estável” e o evento “hospitalização”	45
6.5.1.3. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “vivo e estável” e o estado de saúde “morte”	46
6.5.1.4. Probabilidade de transição entre o evento “hospitalização” e o estado de saúde “morte”	49
6.5.1.5. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “vivo pós-hospitalização” e o evento “readmissão”.....	49

6.5.1.6.	Resumo dos parâmetros epidemiológicos utilizados no modelo.....	50
6.5.2.	Estimativa de custos	50
6.5.2.1.	Custos da terapia farmacológica padrão	51
6.5.2.2.	Custos do medicamento dapagliflozina.....	52
6.5.2.3.	Custos da assistência ambulatorial	52
6.5.2.4.	Custos da assistência hospitalar.....	55
6.5.2.4.1.	Custos do evento “hospitalização”	55
6.5.2.4.2.	Custos do evento “visita urgente”	55
6.5.3.	Estimativas de utilidade.....	56
6.6.	Análise de sensibilidade	58
6.7.	Análise de cenários	59
7.	REFERÊNCIAS	61
CAPÍTULO 2		71
1.	INTRODUÇÃO.....	71
2.	MÉTODOS.....	72
3.	RESULTADOS	78
4.	DISCUSSÃO.....	82
5.	REFERÊNCIAS	85
APÊNDICES		89
Apêndice 1		89
Apêndice 2		90
Apêndice 3		91

PREFÁCIO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é um problema de saúde global que afeta cerca de 56 milhões de pessoas (1). Apesar de avanços terapêuticos recentes, tem um prognóstico mais reservado que o da maior parte dos casos de câncer. É a causa mais comum de internações hospitalares em pacientes acima de 65 anos de países desenvolvidos, representando um custo anual superior a 30 bilhões de dólares apenas nos Estados Unidos da América (2).

O tratamento da IC crônica visa fundamentalmente o aumento da sobrevida e a melhora da capacidade funcional, objetivos alcançados às custas de diversas classes de medicamentos. Tais intervenções, em especial a partir da década de 1980, tiveram grande impacto sobre a letalidade. A doença passou então a apresentar um curso mais prolongado, o que por sua vez aumentou a sua prevalência e o impacto de sua carga econômica sobre os sistemas de saúde.

Dentre as opções terapêuticas com efeito na diminuição da mortalidade, evidências recentes alçaram uma classe de medicamentos antidiabéticos – os inibidores do co-transportador de sódio-glicose-2 (iSGLT2) – à primeira linha no tratamento de pacientes com IC crônica sintomáticos, independentemente do diagnóstico de diabetes. Uma destas medicações, a dapagliflozina, levou à redução significativa de hospitalizações por IC, visitas à urgência e letalidade cardiovascular quando comparada ao placebo adicionado à terapia padrão no estudo *Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure* (DAPA-HF) (3). Diante do impacto econômico crescente decorrente da incorporação de novas tecnologias no tratamento da IC, questiona-se como os seus benefícios equiparam-se com os seus custos. Esta questão entra no âmbito das avaliações econômicas em saúde.

Tal questão já foi abordada no ano de 2022 pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Este é o órgão colegiado do Ministério da Saúde responsável pelo assessoramento quanto à incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. O relatório final, publicado no mês de junho do referido ano, recomendou a incorporação da dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com IC com fração de ejeção reduzida e sintomáticos com a terapia padrão (4). Apesar de tal recomendação, há dados escassos sobre a avaliação econômica do uso da dapagliflozina em nosso meio.

O capítulo 1 do presente trabalho detalhou aspectos clínicos e terapêuticos da insuficiência cardíaca, permitindo uma contextualização do problema e do histórico de avanços que culminou na realização do estudo DAPA-HF. Em seguida, foi descrito, por meio de uma

revisão de literatura, algumas particularidades das avaliações econômicas em saúde, detalhando então os objetivos e métodos do estudo que foi apresentado no capítulo seguinte. No capítulo 2, escrito sob a forma de um artigo científico, foi analisado, por meio de uma avaliação econômica completa do tipo custo-efetividade, a utilização da dapagliflozina sob a perspectiva do SUS. Foi utilizado um modelo onde se simulou uma coorte hipotética de pacientes com as mesmas características dos pacientes incluídos na coorte do estudo DAPA-HF, incorporando os custos e os dados epidemiológicos de nossa realidade.

Espera-se que as conclusões alcançadas por este trabalho contribuam para o processo de tomada de decisão quanto à aplicação de recursos públicos, sempre escassos, da forma mais eficiente possível no tratamento da insuficiência cardíaca. Além disso, que conceitos fundamentais da economia em saúde, como efetividade e eficiência, possam se tornar mais comuns para o profissional de saúde em contato direto com os pacientes.

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia descritiva

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, caracterizada fundamentalmente pela incapacidade do coração em bombear adequadamente sangue de forma a atender as necessidades metabólicas do organismo (5). Pode ser o resultado de qualquer anormalidade funcional ou estrutural que afete o processo de enchimento e/ou ejeção ventricular, sendo o desfecho comum de uma série de doenças cardíacas e metabólicas. Condições de alta prevalência como o diabetes, a hipertensão arterial e as coronariopatias estão relacionadas com a sua etiologia (6,7).

Estima-se que a prevalência mundial da IC esteja entre 0,4 e 2,2%, afetando cerca de 56,2 milhões de pessoas. Com a maior longevidade da população, entre 2012 e 2030 esta prevalência é projetada para aumentar em até 46%. A maior parte dos casos ocorre em adultos com idade superior a 70 anos, que correspondem a 62,2% do total de pacientes. O risco de desenvolvimento de IC ao longo da vida é atualmente de 20%, independentemente do sexo (8,9).

Os avanços observados nas últimas décadas na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, em geral, não foram suficientes para contrabalançar as consequências epidemiológicas da transição demográfica, com o aumento e envelhecimento da população no período pós-industrial. Desta forma, observa-se um aumento global das mortes cardiovasculares entre 1990 e 2013, destacando-se a IC como uma importante causa (10,11). A taxa de letalidade em cinco anos após o diagnóstico de IC se mantém em aproximadamente 50% (12).

Há, no entanto, importantes disparidades regionais em relação às características epidemiológicas da IC. Tais disparidades iniciam-se ainda na etiologia: enquanto em países desenvolvidos as principais causas de IC são a doença arterial coronariana, a hipertensão arterial e valvopatias cardíacas, nos países ainda em desenvolvimento há a persistência de causas denominadas “pré-transicionais” como a cardiopatia reumática, a endomiocardiofibrose e a tuberculose pericárdica. Esta situação cria um impacto ainda maior da IC sobre este último grupo de países, que com a progressiva industrialização já sofrem a influência adicional dos fatores de risco tradicionais como o tabagismo, o diabetes e a obesidade (13).

Uma grande coorte inglesa (6) ilustra bem o atual cenário do impacto da IC nos países desenvolvidos: entre 2002 e 2014, constatou-se uma redução da incidência de IC em 7% e o aumento da sua prevalência em 12%. Apesar desta queda, a incidência de IC é similar à incidência combinada dos quatro tipos mais comuns de câncer (pulmão, mama, cólon e próstata). Como uma síndrome crônica caracterizada por exacerbações periódicas, o aumento da prevalência da IC levou por sua vez a um importante aumento das hospitalizações: hoje, a IC representa a principal causa de internação em pacientes maiores de 65 anos nos EUA e Europa. Apesar dos avanços terapêuticos, a letalidade pós-hospitalar e taxas de readmissão continuam exageradamente elevadas (14).

No Brasil, os estudos epidemiológicos e socioeconômicos da IC são mais escassos. Uma meta-análise que avaliou a carga de IC na América Latina, incluindo principalmente estudos brasileiros (64%), relatou uma prevalência de 1% (CI 95%, 0,1-2,7) (15). A publicação da *Estatística Cardiovascular – Brasil* pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, a partir do ano de 2020, agrega dados oficiais do Ministério da Saúde e dados do projeto *Global Burden of Disease* (GBD). Observa-se uma diminuição de 5% da prevalência padronizada de IC entre os anos de 1990 e 2017, passando de 818 (CI 95%, 718-923) para 772 (CI 95%, 680-875) casos por 100.000 pessoas. Apesar desta ligeira queda, estima-se que em números absolutos a prevalência de IC em nosso país seja de aproximadamente 2 milhões de pessoas, com uma incidência de 240.000 novos casos por ano (16,17).

No GBD a IC não é considerada uma causa básica de morte, desta forma os dados de mortalidade nacionais devem ser buscados em outras fontes. Por esta mesma ressalva adotada pelo GBD, convém interpretar com cautela os dados de mortalidade do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) do DATASUS, baseado nas informações das causas de morte dos atestados de óbitos. A IC não pode ser considerada uma causa básica de morte por não ser uma doença em si, mas sim uma síndrome resultante de outras doenças, geralmente cardiovasculares. Um estudo ecológico que analisou dados de mortalidade por IC no Brasil de 1998 a 2019 evidenciou uma taxa média de 75,5 mortes por 100.000 habitantes, com tendência decrescente nestes 21 anos (18).

As hospitalizações por IC também são frequentes no Brasil, em especial na população com idade superior a 65 anos: dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) / DATASUS mostram que em 2022 houve 126.718 internações neste grupo etário por IC, sendo a principal causa dentre as doenças circulatórias e representando 4,4% de todas as internações. Uma comparação entre internações por IC no Brasil e nos Estados Unidos evidenciou que os pacientes brasileiros eram mais jovens, possuíam menor prevalência de etiologia isquêmica e

maior número de admissões prévias, o que reflete particularidades epidemiológicas da IC em nosso país onde causas reumáticas e infecciosas como a Doença de Chagas ainda são frequentes (19).

O I Registro Brasileiro de Insuficiência cardíaca (BREATHE) avaliou, entre 2011 e 2012, uma amostra de pacientes internados por IC crônica descompensada em todas as regiões do país. Observou-se que a causa mais frequente de descompensação foi a má-adesão terapêutica, um problema que se perpetua em razão da polifarmácia utilizada no tratamento da IC e baixo nível socioeconômico com dificuldade de acesso aos medicamentos. A idade média foi 64 anos e a taxa de mortalidade hospitalar observada de 12,6% superou o dobro da encontrada em registros americanos e europeus (20).

1.2. Carga econômica da insuficiência cardíaca

A prevalência ascendente da IC em todo o mundo, reflexo das já comentadas consequências epidemiológicas da transição demográfica, é acompanhada de outro importante problema: a sua carga econômica. Torna-se fundamental que os governos nacionais e instituições de saúde entendam os custos relacionados com a doença, de forma a terem maior apoio no planejamento da alocação de recursos para o seu cuidado em meio ao rápido crescimento e envelhecimento da população (13).

Há métodos bem definidos para se estimarem custos em saúde, desenvolvidos a partir de estudos econômicos pioneiros ligados à saúde ainda na década de 1960. De forma geral, o impacto econômico de um determinado agravo sobre a sociedade envolve custos diretos, indiretos e intangíveis. Os primeiros dizem respeito aos gastos com medicamentos, internações hospitalares, honorários profissionais e exames complementares, dentre outros custos relacionados intrinsecamente com o cuidado à saúde. Os custos indiretos, por sua vez, são aqueles relacionados com a perda de produtividade em consequência da doença, como o absenteísmo e a morte precoce. Já os custos intangíveis, de difícil avaliação, envolvem a dor e o sofrimento relacionados com a doença em si ou seu tratamento (21,22).

O custo global anual da IC no ano de 2012 foi estimado em 108 bilhões de dólares, sendo que cerca de 60% foram custos diretos e 40% indiretos. Esta relação, no entanto, é invertida em países não desenvolvidos ou em desenvolvimento, nos quais os custos indiretos da IC são predominantes (13). Dentre os custos diretos, o mais significativo é aquele relacionado com as internações hospitalares, que representam 70% de todos os custos (23). As hospitalizações por IC tendem a ser mais longas que a média geral por outras causas (duração média de 11 dias na

Europa) e envolvem tratamentos invasivos de alto custo. Nos Estados Unidos, por exemplo, o custo médio de uma internação por IC, sem a necessidade de terapia de suporte invasiva, entre os anos de 2010 e 2014 foi de US\$ 10.995, comparado com o custo de US\$ 129.547 quando houve na internação a necessidade de suporte circulatório e de US\$ 293.575 quando houve a realização de transplante cardíaco (8,24). No Brasil, o estudo BREATHE mostrou que 12,4% das internações por IC avaliadas entre 2011 e 2012 acabaram envolvendo a realização de cirurgia de troca valvar, procedimento com custo quase oito vezes maior que o custo médio da internação por IC pelo SUS. O implante de um cardiodesfibrilador ou ressincronizador, que chega a custar 37 vezes o valor da internação, ocorreu em 1,2% das admissões (25).

Além de permanecerem mais tempo internados e consumirem tecnologias hospitalares de maior custo, os pacientes com IC também são readmitidos com elevada frequência. A taxa de readmissão em 30 dias nos Estados Unidos é estimada em 20%, sendo que a causa primária era a própria doença em 65% dos casos (9). Apenas o custo anual de tais readmissões é estimado em US\$ 17,4 bilhões (26).

A situação brasileira não é diferente. Observa-se um aumento dos custos diretos e indiretos das doenças cardiovasculares no país nos últimos anos, e os custos das internações por doenças cardiovasculares é considerado o mais elevado entre as causas de internações hospitalares (27). Apenas em 2015, estima-se que os custos diretos relacionados com a IC em nosso país tenham sido da ordem de US\$ 4,4 bilhões (28).

Amostra de 70 pacientes com o diagnóstico de IC acompanhados pelo SUS durante o ano de 2002 estimou que apesar das hospitalizações constituírem os maiores custos diretos da doença, a utilização de medicamentos veio em seguida representando 38,9% do total (29). Tal fato ilustra o impacto que novas tecnologias podem ter sobre a carga econômica da IC.

2. CONSIDERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS E CLÍNICAS

O desempenho cardíaco depende de uma delicada interação entre a função miocárdica, influências neuro-humorais, o volume de sangue circulante e a complacência e resistência vascular periférica. Apesar de anormalidades na contratilidade miocárdica serem frequentemente a causa primeira da insuficiência cardíaca, situações como o enchimento ventricular prejudicado também podem levar à insuficiência cardíaca mesmo com a contratilidade normal (5,30). Aproximadamente um terço dos pacientes tem insuficiência cardíaca predominantemente diastólica, em que as manifestações clínicas da síndrome decorrem de alterações no relaxamento miocárdico e no aumento da rigidez do ventrículo, que por sua vez culminam no aumento da pressão diastólica ventricular. Pode-se afirmar então que os dois mecanismos fisiopatológicos básicos da insuficiência cardíaca são a disfunção sistólica e/ou diastólica do ventrículo esquerdo.

Com o desempenho cardíaco comprometido, há o início de uma série de mecanismos adaptativos que irão tentar manter a função de bombeamento do sangue normal. Algumas destas adaptações ocorrem já precocemente após a disfunção miocárdica, como o mecanismo de Frank-Starling (o aumento da pré-carga ajuda a manter a contratilidade normal) e a ativação de sistemas neuro-humorais, em especial a liberação de norepinefrina por nervos cardíacos adrenérgicos e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Estes sistemas agem com o objetivo de estabilizar a pressão arterial e manter a perfusão sistêmica normal. Tardiamente, a persistência da falha leva ao remodelamento e hipertrofia do miocárdio, terceiro e último mecanismo adaptativo. Tais respostas compensatórias, benéficas em estágios iniciais, tornam-se rapidamente não-adaptativas e eventualmente levam a um ciclo vicioso de piora e persistência da insuficiência cardíaca. Diversas estratégias terapêuticas intervêm nestas respostas adaptativas, com o objetivo de interromper este processo (5,31).

A redução do débito cardíaco leva a dispneia e a fadiga, manifestações clínicas cardinais da insuficiência cardíaca decorrentes da congestão pulmonar e que progressivamente limitam a tolerância aos esforços físicos. A retenção de fluidos também pode levar ao edema periférico, ortopneia, congestão hepática e ascite. Infelizmente não há um teste diagnóstico não-invasivo único que possa ser considerado o padrão-ouro para a síndrome, sendo a insuficiência cardíaca um diagnóstico iminente clínico. Critérios úteis para o seu diagnóstico surgiram do estudo de Framingham, e ainda hoje norteiam a avaliação da história e exame físico de tais pacientes. Neste estudo, a presença de dois critérios maiores ou um maior e dois menores eram requeridos para o diagnóstico (descritos no quadro 1). Uma revisão sistemática que incluiu 15 estudos de

pacientes com suspeita de IC evidenciou que a dispneia foi o único sintoma ou sinal com alta sensibilidade (89%), mas com baixa especificidade (51%). Outras manifestações, como a ortopneia, possuem alta especificidade (89%) mas baixa sensibilidade (44%) (5,32,33).

Quadro 1 – Critérios de Framingham para diagnóstico de IC

Critérios maiores
Dispneia paroxística noturna
Turgência jugular
Cardiomegalia à radiografia de tórax
Edema agudo de pulmão
Terceira bulha (ritmo de galope)
Aumento da pressão venosa central (> 16 cm H ₂ O no átrio direito)
Refluxo hepatojugular
Perda de peso > 4,5 kg em 5 dias em resposta ao tratamento
Critérios menores
Edema de tornozelos bilateral
Tosse noturna
Dispneia a esforços ordinários
Hepatomegalia
Derrame pleural
Diminuição da capacidade funcional em um terço da máxima registrada previamente
Taquicardia (FC > 120 bpm)

2.1. Classificação e estadiamento

A definição da insuficiência cardíaca envolve um amplo e longo espectro de gravidade da doença, que varia desde formas brandas até formas avançadas nas quais a função cardíaca depende de suporte externo. Para enfatizar a natureza progressiva da doença e estimular a adoção de intervenções terapêuticas precoces, as Diretrizes para Avaliação de Tratamento da Insuficiência Cardíaca Crônica em Adultos do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) apresentaram um sistema de classificação da doença em estágios, descrito na tabela 1. Tal sistema reforça a importância da identificação e manejo de fatores de risco estabelecidos e a identificação de pré-requisitos estruturais para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca (7).

Tabela 1 – Classificação da Insuficiência Cardíaca – ACC/AHA

Estágio	Descrição	Critérios
A	Risco de desenvolver IC	Sem doença estrutural ou sintomas de IC, mas com fatores de risco: tabagismo, dislipidemia, hipertensão, etilismo, diabetes e obesidade.
B	Pré-IC	Doença estrutural cardíaca presente, porém sem sintomas de IC. Exemplos: doença valvar, hipertrofia ventricular, redução da função sistólica ventricular
C	IC sintomática	Doença estrutural cardíaca presente com sintomas prévios ou atuais de IC
D	IC avançada	IC refratária ao tratamento clínico com hospitalizações frequentes e grande comprometimento da qualidade de vida

A classificação da IC pode ainda ser realizada de acordo com a restrição funcional imposta pelos sintomas. A mais frequentemente utilizada é a escala desenvolvida pela New York Heart Association (NYHA), que gradua a doença em quatro níveis e encontra-se descrita no quadro 2. Esta classificação é referendada pelas diretrizes brasileiras publicadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e pelo Ministério da Saúde (MS). Apesar da limitação relacionada com a subjetividade envolvida em sua classificação, destaca-se pela fácil aplicação e relevância clínica (34,35).

Há diferenças prognósticas e terapêuticas entre pacientes com insuficiência cardíaca e comprometimento da função sistólica ventricular esquerda e aqueles com a função sistólica normal. Desta forma, preconiza-se ainda a classificação inicial dos pacientes em três grupos: aqueles com fração de ejeção reduzida do VE (FEVE < 40%); aqueles com fração de ejeção preservada (FEVE > 50%) e aqueles com fração de ejeção levemente reduzida (FEVE entre 41 e 49%) (7,36). Apesar de tais diferenças, as manifestações clínicas são semelhantes e o diagnóstico muitas vezes representa um desafio, em especial nos casos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Quadro 2 – Classificação funcional da New York Heart Association (NYHA)

Classe NYHA	Descrição
I	Sem limitações para realização de atividade física. Atividades habituais não causam dispneia, cansaço, palpitações.
II	Discreta limitação para realização de atividade física. Atividades habituais causam dispneia, cansaço, palpitações.
III	Importante limitação para realização de atividade física. Atividades de intensidades inferiores causam dispneia, cansaço, palpitações.
IV	Limitações para realização de qualquer atividade física. Sintomas de IC em repouso.

2.2. Abordagem diagnóstica

A identificação das manifestações clínicas da congestão pulmonar e sistêmica muitas vezes não é uma tarefa simples. Os diversos mecanismos compensatórios presentes na IC podem limitar a acurácia dos sinais clínicos do excesso de retenção de fluidos. Se apenas tais sinais forem considerados, até 42% dos pacientes congestos (definidos como aqueles com aumento da pressão capilar pulmonar avaliado de forma invasiva) não serão identificados (37,38).

Apesar desta limitação, a história e o exame físico fornecem informações essenciais para a investigação etiológica, classificação prognóstica e resposta terapêutica da IC. A história deve valorizar a busca de pistas que levem a causas de insuficiência cardíaca que possuem tratamentos específicos, como por exemplo a amiloidose, distúrbios da tireoide, sarcoidose, hemocromatose e acromegalia (7). O relato de angina aos esforços pode indicar a possibilidade de cardiopatia isquêmica, assim como o antecedente de hipertensão arterial de longa data ou etilismo crônico podem sugerir cardiopatia hipertensiva ou alcoólica, todas causas frequentes de insuficiência cardíaca.

A maior parte das diretrizes clínicas recomenda a realização inicial do eletrocardiograma (ECG). Além do baixo custo e ampla disponibilidade, ele prontamente permite a identificação de causas específicas de IC como por exemplo a cardiomiopatia relacionada com uma arritmia atrial de alta resposta. Pacientes com IC e fração de ejeção reduzida (ICFEr) geralmente tem um ECG anormal. Alterações como a presença de um bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e ondas Q na parede anterior sugerem disfunção sistólica do VE (7,34,39). Rassi et al.

desenvolveram e validaram um escore prognóstico na cardiopatia chagásica, uma importante causa de IC em nosso meio, que utiliza critérios eletrocardiográficos (40).

A radiografia de tórax também é amplamente recomendada por diretrizes, ressaltando-se a sua importância na identificação de diagnósticos alternativos como por exemplo a presença de sinais sugestivos de doença pulmonar crônica. A presença de cardiomegalia e congestão venosa pulmonar possuem sensibilidade e especificidade limitadas, estimando-se que um em cada cinco pacientes admitidos na emergência com IC terão radiografia de tórax normal (41).

Há diversos exames laboratoriais úteis para a avaliação inicial do paciente com IC, sendo recomendável a realização de hemograma completo, eletrólitos séricos, função renal, glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, função tireoidiana e função hepática. Tais exames permitem a identificação de fatores de risco e comorbidades, possuindo também valor prognóstico (34). Diversos biomarcadores já foram avaliados em IC, sendo os peptídeos natriuréticos (BNP e NT-proBNP) aqueles com maior relevância clínica. São úteis não apenas para o diagnóstico diferencial da dispneia quando a probabilidade de IC é baixa como também para fins prognósticos. Tem especial relevância na investigação de pacientes com IC e fração de ejeção preservada (ICFEP) (42).

O ecocardiograma é talvez o mais importante exame de imagem na avaliação do paciente com IC, pois permite a análise simultânea de diversos aspectos do funcionamento cardíaco do ponto de vista anatômico e hemodinâmico. Alterações estruturais miocárdicas, valvares e pericárdicas podem ser acuradamente identificadas. O cálculo da fração de ejeção do VE permite a pronta classificação da IC do ponto de vista terapêutico e prognóstico (7,34,35).

Testes adicionais podem ser realizados nos pacientes com IC de etiologia ainda inexplicada, ou quando há discrepância entre os resultados dos exames diagnósticos iniciais e o quadro clínico. Especial atenção deve ser dada a investigação de doença arterial coronariana, mesmo nos pacientes que não tenham o relato de infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio ou angina. Estima-se que 7% dos pacientes com cardiomiopatia dilatada de causa inicialmente não identificada tenham, na verdade, cardiomiopatia isquêmica (43).

3. TRATAMENTO DA INSUFICÊNCIA CARDÍACA

3.1. A terapia farmacológica padrão

O estadiamento da IC em fases assintomáticas (estágios A e B, que englobam respectivamente os pacientes em risco para o desenvolvimento de IC e com pré-IC) denota a importância de intervenções não-farmacológicas de forma precoce. Dentre os fatores de risco que devem ser abordados, há forte evidência que o controle do peso, prática de atividade física, controle pressórico e glicêmico diminuem a chance de ocorrência da IC ao longo da vida (44,45).

Os pacientes no estágio B que possuem disfunção sistólica do VE (FEVE < 40%) representam um subgrupo com elevadas morbidade e mortalidade. Uma meta-análise evidenciou um risco relativo ajustado de 4,6 para a progressão para a fase sintomática (estágio C) (46). Recomenda-se o início da terapia farmacológica neste estágio, com a associação de dois grupos de medicamentos com convincente evidência de redução de progressão para a fase sintomática, hospitalizações por IC e mortalidade: os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e os betabloqueadores (47).

O final da década de 1980 assistiu a um marcante avanço no tratamento da IC crônica, quando a história natural da doença passou a ser modificada através da inibição neuro-hormonal. Até então o paradigma era o alívio da congestão sistêmica através de medicações diuréticas e a vasodilatação arterial, partindo-se de um princípio puramente hemodinâmico. Tal mudança ocorreu após serem observados os efeitos nocivos da ativação neuro-hormonal como resposta adaptativa na IC, e os benefícios desta inibição com a utilização de fármacos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA). O estudo SOLVD mostrou um número necessário para tratar (NNT) de 22 para redução de mortes em pacientes com IC e classe funcional II (NYHA) utilizando o enalapril, sendo que o ensaio CONSENSUS evidenciou um NNT de 6 para pacientes com classe funcional IV (NYHA) (48,49). Uma outra classe de medicamentos com efeitos semelhantes, mas com uma inibição mais específica da angiotensina II, também se mostrou benéfica no tratamento da IC: os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs). Diversos estudos também evidenciaram redução de hospitalizações e mortalidade com a sua utilização no lugar do iECA, em comparação com o placebo (50,51). Hoje os BRAs são recomendados em pacientes com intolerância a iECA por tosse ou angioedema (52).

A década de 1990 também presenciou progressos espetaculares no tratamento da IC crônica com fração de ejeção reduzida. O coração humano insuficiente tem seu sistema adrenérgico ativado como uma resposta compensatória, mas que logo se torna nociva. Partindo desta base fisiopatológica, a utilização de betabloqueadores (BB) revelou-se benéfica a ponto de também mudarem a história natural da IC. Carvedilol, succinato de metoprolol e bisoprolol demonstraram uma redução de cerca de 35% no risco relativo de morte geral em comparação com o placebo (53–55). Nesta mesma época, evidenciou-se que a utilização de diuréticos antagonistas dos receptores mineralocorticóides, quando em associação com inibidores da ECA e em pacientes gravemente sintomáticos (classe funcional III ou IV da NYHA) também trazia importantes benefícios clínicos. O estudo RALES mostrou um NNT de 10 para a redução de mortalidade com o uso da espironolactona nesta população (56).

Após um longo hiato, em 2014 buscou-se um novo alvo fisiopatológico no tratamento farmacológico da IC: a atenuação da ação deletéria da angiotensina II, aliada com o efeito protetor de peptídeos natriuréticos. Nascia uma nova classe de fármacos, denominados inibidores da neprilina e dos receptores da angiotensina II (INRA). O estudo PARADIGM-HF evidenciou que a droga sacubitril/valsartana quando testada em comparação ao enalapril em pacientes sintomáticos com ICFEr levava a uma redução de 20% das mortes cardiovasculares (57). Seu uso é atualmente recomendado em pacientes com ICFEr sintomáticos com terapia já otimizada, em substituição ao iECA ou BRA (52).

As diretrizes das sociedades brasileira, americana e europeia de cardiologia são unânimes na recomendação de que estas três classes de medicamentos – IECAs/BRA/INRA, beta-bloqueadores e antagonistas dos receptores mineralocorticóides sejam iniciados precocemente em todos os pacientes com ICFEr e sintomas (estágios C e D), devendo ser titulados até a dose alvo que evidenciou benefício na redução da mortalidade (7,34,58). Estas recomendações estão representadas na figura 1.

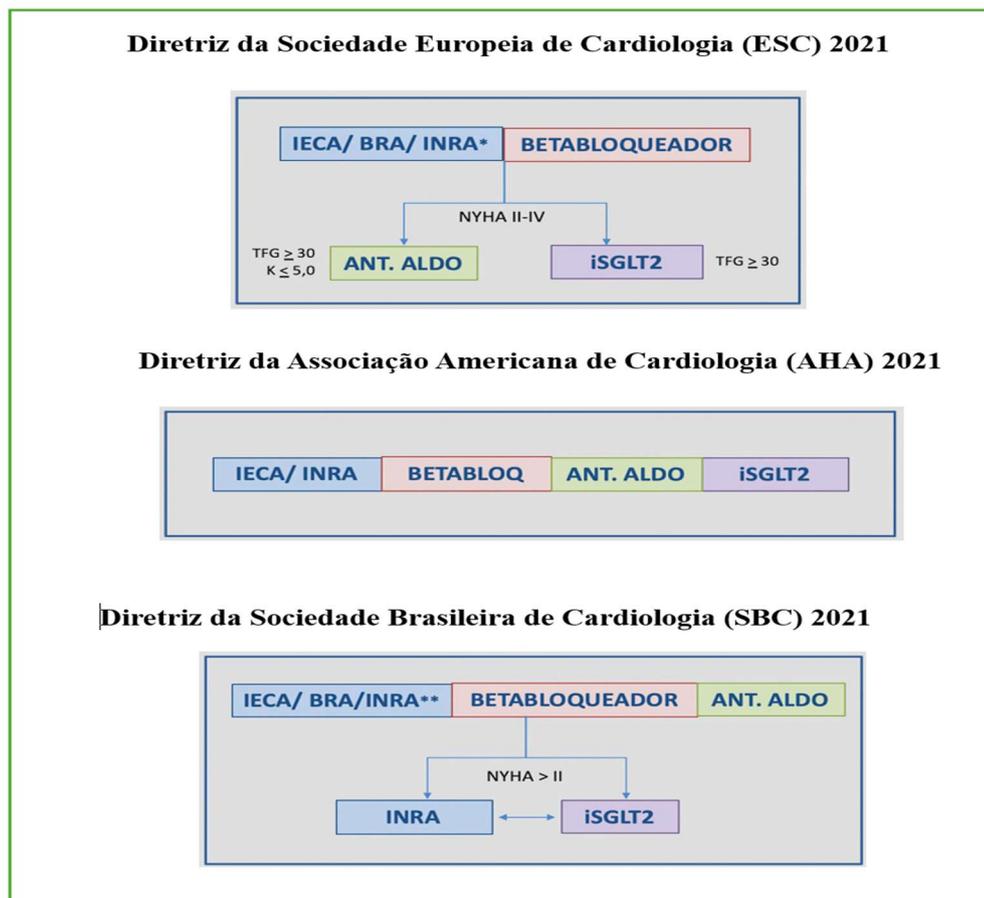


Figura 1 – A terapia farmacológica padrão da ICFeR, segundo as diferentes diretrizes.

Fonte: adaptado de Marcondes-Braga, 2022 (59)

3.2. Inibidores da SGLT2: a nova fronteira

O cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) é uma proteína de membrana expressada no túbulo renal proximal, onde atua mediando a reabsorção de aproximadamente 90% da glicose plasmática filtrada pelos rins, sendo o restante reabsorvido pelo cotransportador sódio-glicose 1 (SGLT1). Apesar da carga de glicose filtrada diariamente pelos rins aproximar-se de 180g, apenas cerca de 500mg são excretados normalmente pela urina neste período. Este processo é fundamental para a regulação glicêmica em seres humanos, e desde o início dos anos 2000 tornou-se um alvo para a investigação de possíveis intervenções farmacológicas no tratamento do diabetes (60).

A florizina, um inibidor não-seletivo do SGLT, foi inicialmente utilizada para explorar potenciais mecanismos para a regulação glicêmica mediada pelo SGLT. No entanto, além da glicosúria mediada pela inibição da SGLT2 a florizina também promovia má-absorção de glicose e diarreia, consequências da inibição do SGLT1 que é expresso principalmente no

intestino. A identificação da dapagliflozina, um potente inibidor seletivo do SGLT2, abriu posteriormente a possibilidade clínica de controle glicêmico no diabetes sem o efeito colateral gastrointestinal da inibição do SGLT1 e com baixo risco de hipoglicemia, já que não levava a interferências com os mecanismos contra regulatórios glicêmicos normais (61). Hoje há três outros agentes da classe iSGLT2: a canagliflozina, empagliflozina e ertugliflozina, esta última não disponível em nosso país.

O efeito glicosúrico da inibição do SGLT2 é também acompanhado por efeito natriurético. Em condições normais, o SGLT2 é responsável por cerca de 5% da reabsorção de sódio no túbulo renal proximal. Além disso, a glicose filtrada e não reabsorvida aumenta a osmolaridade tubular, reduzindo o gradiente osmótico entre o fluido tubular e o interstício e consequentemente diminuindo a reabsorção de água livre. Tais efeitos diminuem o volume plasmático, levando à queda da pressão arterial. Espera-se que estes dois fenômenos levem respectivamente à diminuição da pré-carga e da pós-carga cardíaca, com efeitos cardioprotetores que foram precocemente identificados com a utilização destes medicamentos (62).

Acredita-se que o efeito anti-hipertensivo da inibição do SGLT2 ocorra não apenas pelo aumento da natriurese e diurese osmótica, mas também por diminuição da rigidez arterial e efeitos na função endotelial e arquitetura vascular. O tratamento de pacientes diabéticos com medicamentos iSGLT2 tipicamente leva à redução da pressão arterial sistólica em 4-6 mmHg e da pressão arterial diastólica em 1-2 mmHg (63).

Também foi demonstrado que a inibição do SGLT2 pode levar a alterações metabólicas decorrentes da oxigenação de ácidos graxos, com o aumento na síntese hepática de cetonas como a beta-hidroxibutirato que se torna disponível para os miócitos como substrato energético com o aumento da eficiência cardíaca (62,63). Há ainda uma plêiade de efeitos metabólicos que podem estar relacionados com benefícios cardiovasculares, como a perda ponderal relacionada com o aumento da lipólise e perda calórica pela glicosúria, além do efeito uricosúrico (64). A figura 2 ilustra os diversos mecanismos cardioprotetores envolvidos com a inibição da SGLT2.

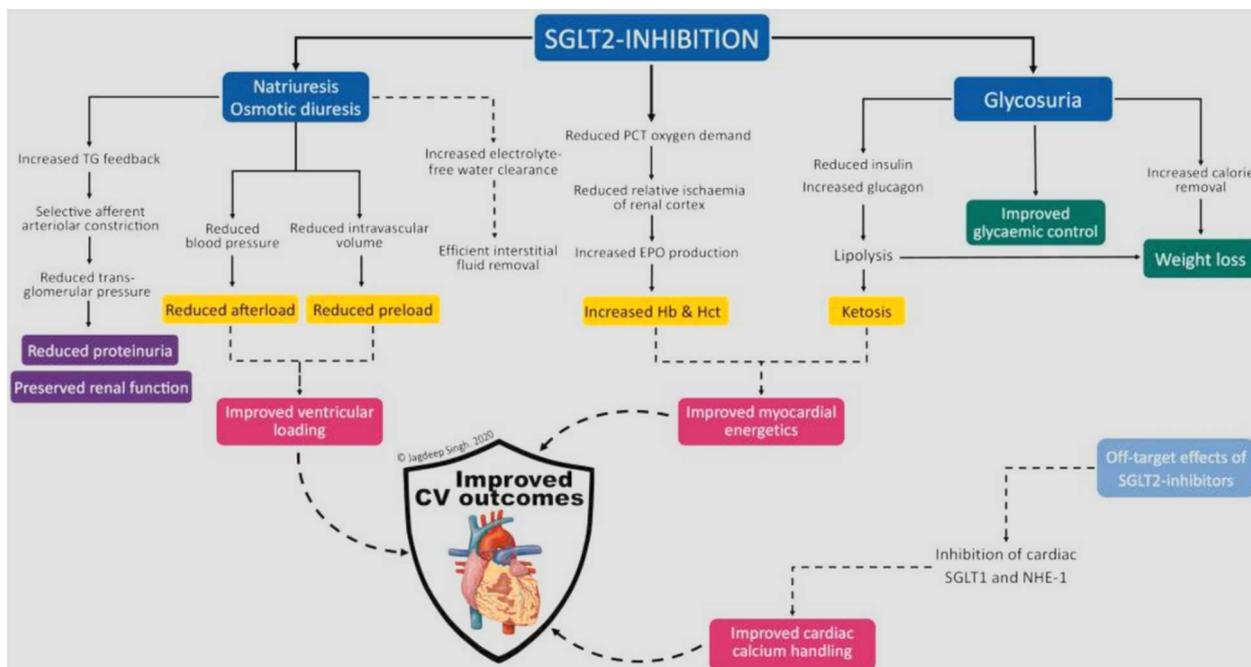


Figura 2 – Possíveis mecanismos cardioprotetores dos medicamentos iSGLT2.

Fonte: adaptado de Singh et al, 2021 (64)

3.2.1. Os ensaios de desfechos cardiovasculares

O estudo EMPA-REG OUTCOME, publicado em 2015, tornou-se o primeiro grande ensaio a avaliar desfechos cardiovasculares com a utilização de um medicamento iSGLT2. Foram avaliados 7.020 pacientes diabéticos, randomizados para o tratamento com empagliflozina ou placebo. Seus resultados evidenciaram reduções significativas de três desfechos cardiovasculares maiores: mortalidade por qualquer causa (HR 0,68; 95% CI 0,57–0,82), mortalidade cardiovascular (HR 0,62; 95% CI 0,49–0,77) e hospitalização por IC (HR 0,65; 95% CI 0,50–0,85). Um achado relevante foi a rapidez com que tais diferenças de desfecho foram observadas, apenas algumas semanas após o início do tratamento (65).

Os estudos CANVAS e DECLARE-TIMI 58 foram os próximos dois grandes ensaios a analisarem a relação entre os medicamentos da classe iSGLT2 e desfechos cardiovasculares, com a utilização respectivamente da canagliflozina e da dapagliflozina. Estes dois estudos possuíam uma proporção semelhante de pacientes com IC em relação ao EMPA-REG. A canagliflozina reduziu significativamente as hospitalizações por IC (HR 0,67; 95% CI 0,52–0,87), assim também como a dapagliflozina (HR 0,73; 95% CI 0,61–0,88), porém ambas sem afetar a mortalidade. Porém uma análise post-hoc do DECLARE-TIMI 58 observou uma redução significativa de mortalidade cardiovascular em pacientes com IC e fração de ejeção

reduzida do VE, o que abria a perspectiva de um novo estudo para investigar este subgrupo específico de pacientes.

3.2.2. O estudo DAPA-HF

O estudo DAPA-HF foi o primeiro ensaio a avaliar de forma prospectiva os benefícios da utilização de um medicamento iSGLT2, a dapagliflozina, exclusivamente em pacientes com o diagnóstico de IC e fração de ejeção reduzida (ICFER), com ou sem diabetes. Foram incluídos 4.744 pacientes de 20 países com idade acima de 18 anos, FEVE igual ou menor a 40%, sintomas de IC com classe funcional II a IV (NYHA) e dosagem de NT-proBNP superior a 600 pg/ml. Pacientes com o diagnóstico de diabetes tipo 1, hipotensão (pressão arterial sistólica menor que 95 mmHg) ou doença renal crônica com taxa estimada de filtração glomerular menor que 30 ml/min/1,73m² foram excluídos. Os pacientes foram então randomizados para o tratamento farmacológico padrão (com a utilização apropriada de iECA, BRA ou INRA, beta-bloqueadores e antagonistas dos receptores mineralocorticóides) com a adição de placebo ou dapagliflozina na dose de 10mg ao dia. O seguimento médio foi de 18 meses. No início do estudo, 42% dos pacientes em cada grupo apresentavam o diagnóstico de diabetes, e 3% receberam o diagnóstico ao longo do acompanhamento. Na tabela 2 estão descritas as características detalhadas da amostra de pacientes incluída no estudo.

Os benefícios da adição da dapagliflozina foram observados desde cedo, com redução significativa do desfecho primário composto por piora da IC (hospitalização ou visita urgente com necessidade de terapia intravenosa) ou morte cardiovascular (HR 0,74; 95% CI 0,65–0,85). Quando analisados separadamente, o primeiro componente do desfecho foi reduzido em 30% e o segundo, morte cardiovascular, em 18%. O NNT do estudo para o desfecho primário composto foi 21 (95% CI 15-38). A tabela 3 reuni os resultados de desfechos primários e secundários do estudo DAPA-HF. Os pacientes também foram avaliados quanto à percepção clínica da melhora dos sintomas, através da pontuação total no questionário KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*). Este questionário foi respondido eletronicamente pelos pacientes no momento da randomização, aos quatro e então aos oito meses. Trata-se de um questionário de 23 itens, que quantifica os sintomas (quanto à frequência, gravidade e mudanças recentes), aspectos físicos e aspectos sociais da qualidade de vida. Sua pontuação varia entre zero e 100, com pontuações altas refletindo melhores condições de saúde (66). Mais pacientes no grupo dapagliflozina apresentaram um aumento de pelo menos 5 pontos no questionário, considerada a diferença minimamente importante de pontuação (OR 1,15; 95% CI 1,08-1,23).

Tabela 2 – Características basais relevantes dos pacientes selecionados no DAPA-HF.
Adaptado de McMurray et al (3)

Característica	Dapagliflozina	Placebo
Idade (anos)	66,2 ± 11,0	66,5 ± 10,8
Sexo feminino (%)	23,8	23,0
Índice de Massa Corpórea	28,2 ± 6,0	28,1 ± 5,9
Raça (%)		
- Branca	70	70,5
- Negro	5,1	4,4
- Asiático	23,3	23,8
- Outra	1,6	1,3
Região (%)		
- América do Norte	14,1	14,4
- América do Sul	16,9	17,5
- Europa	46,1	44,7
- Ásia / Pacífico	22,9	23,3
Classe Funcional NYHA (%)		
- II	67,7	67,4
- III	31,5	31,7
- IV	0,8	1,0
Fração de Ejeção do VE (%)	31,2 ± 6,7	30,9 ± 6,9
Causa principal da IC (%)		
- Isquêmica	55,5	57,3
- Não-isquêmica	36,1	35,0
- Desconhecida	8,4	7,7
História médica (%)		
- Hospitalização prévia por IC	47,4	47,5
- Fibrilação Atrial	38,6	38,0
- Diabetes mellitus	41,8	41,8

Destaca-se que a população avaliada no DAPA-HF era composta por pacientes de risco cardiovascular consideravelmente maior que aquelas de estudos anteriores. A taxa de hospitalização por IC foi 10 vezes superior à taxa observada no estudo DECLARE-TIMI 58, que também comparava a utilização da dapagliflozina com o placebo. Além de uma definição diagnóstica muito mais clara da IC, ressalta-se que a maior parte dos pacientes recrutados para o DAPA-HF estava em uso da terapia farmacológica padrão para a IC de forma otimizada. Um

medicamento da classe iECA/BRA/INRA era utilizado por 94% dos pacientes, um beta-bloqueador por 96% e um antagonista dos receptores mineralocorticoides por 71%, o que enfatiza o benefício incremental da dapagliflozina em relação aos desfechos cardiovasculares.

Tabela 3 – Desfechos cardiovasculares primários e secundários de interesse do DAPA-HF. Adaptado de McMurray et al (3).

	Dapagliflozina	Placebo	HR/RR (95% CI)	Valor <i>p</i>
Desfecho composto primário (%)	16,3	21,2	0,74 (0,65-0,85)	< 0,001
Hospitalização ou visita urgente	10,0	13,7	0,70 (0,59-0,83)	NA
Hospitalização por IC	9,7	13,4	0,70 (0,59-0,83)	NA
Visita urgente	0,4	1,0	0,43 (0,20-0,90)	NA
Morte CV	9,6	11,5	0,82 (0,69-0,98)	NA
Desfechos secundários				
Morte CV ou hospitalização (%)	16,1	20,9	0,75 (0,65-0,85)	< 0,001
Mudança no KCCQ em 8 meses	6,1 ± 18,6	3,3 ± 19,2	1,18 (1,11-1,26)	< 0,001
Piora função renal (%)	1,2	1,6	0,71 (0,44-1,16)	NA
Morte por qualquer causa (%)	11,6	13,9	0,83 (0,71-0,97)	NA

Talvez o achado mais significativo do estudo, este benefício incremental foi observado de forma consistente independentemente do diagnóstico prévio de diabetes, conforme ilustrado na figura 3. Consequentemente, reforçou-se a existência de benefícios não mediados pelo controle glicêmico com a utilização de um iSGLT2 e pela primeira vez a sua potencial utilização em pacientes não-diabéticos. A ocorrência de efeitos adversos com a utilização da dapagliflozina foi baixa e semelhante entre os grupos de pacientes diabéticos e não-diabéticos. Apenas oito pacientes apresentaram hipoglicemia grave, e todos eram diabéticos (67).

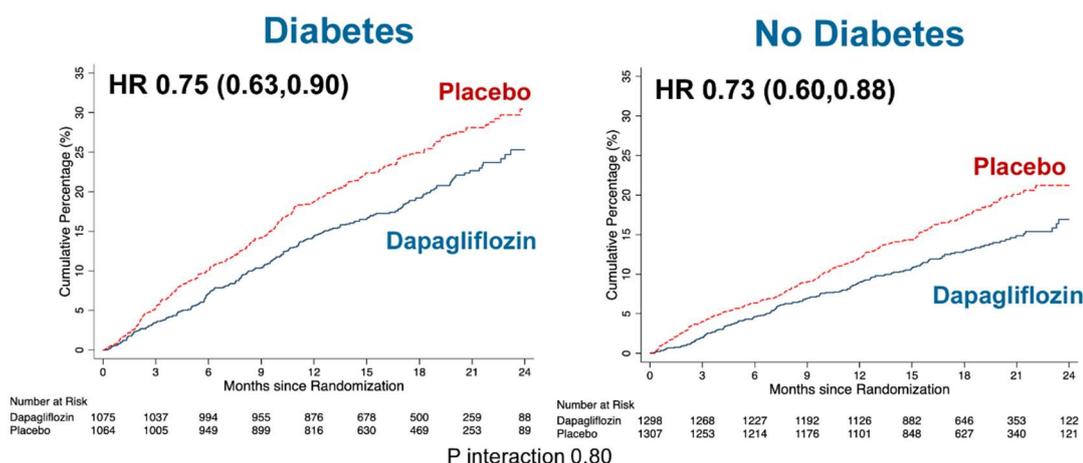


Figura 3 – Desfecho primário no DAPA-HF de acordo com o diagnóstico de diabetes.

Fonte: adaptado de McMurray et al (3,67)

Foi realizada uma análise exploratória do efeito da dapagliflozina em 14 subgrupos pré-especificados. De forma geral, o efeito benéfico foi consistente nos diferentes subgrupos como se observa na figura 4. Uma questão interessante a ser levantada é como os benefícios observados com a utilização da dapagliflozina comparam-se com os de outros medicamentos estudados para o tratamento de pacientes com IC. Dentre estes medicamentos, o que mais suscitaria interesse nesta análise seriam os inibidores da neprililina e dos receptores da angiotensina II (INRA), por alguns motivos: o grupo controle do estudo PARADIGM-HF utilizou a terapia farmacológica padrão de maneira semelhante ao grupo controle do estudo DAPA-HF e neste último apenas 11% dos pacientes eram tratados com INRA. Quando se compara a redução de risco observada nos dois estudos, observamos que além de substanciais são semelhantes, conforme demonstrado na tabela 4.

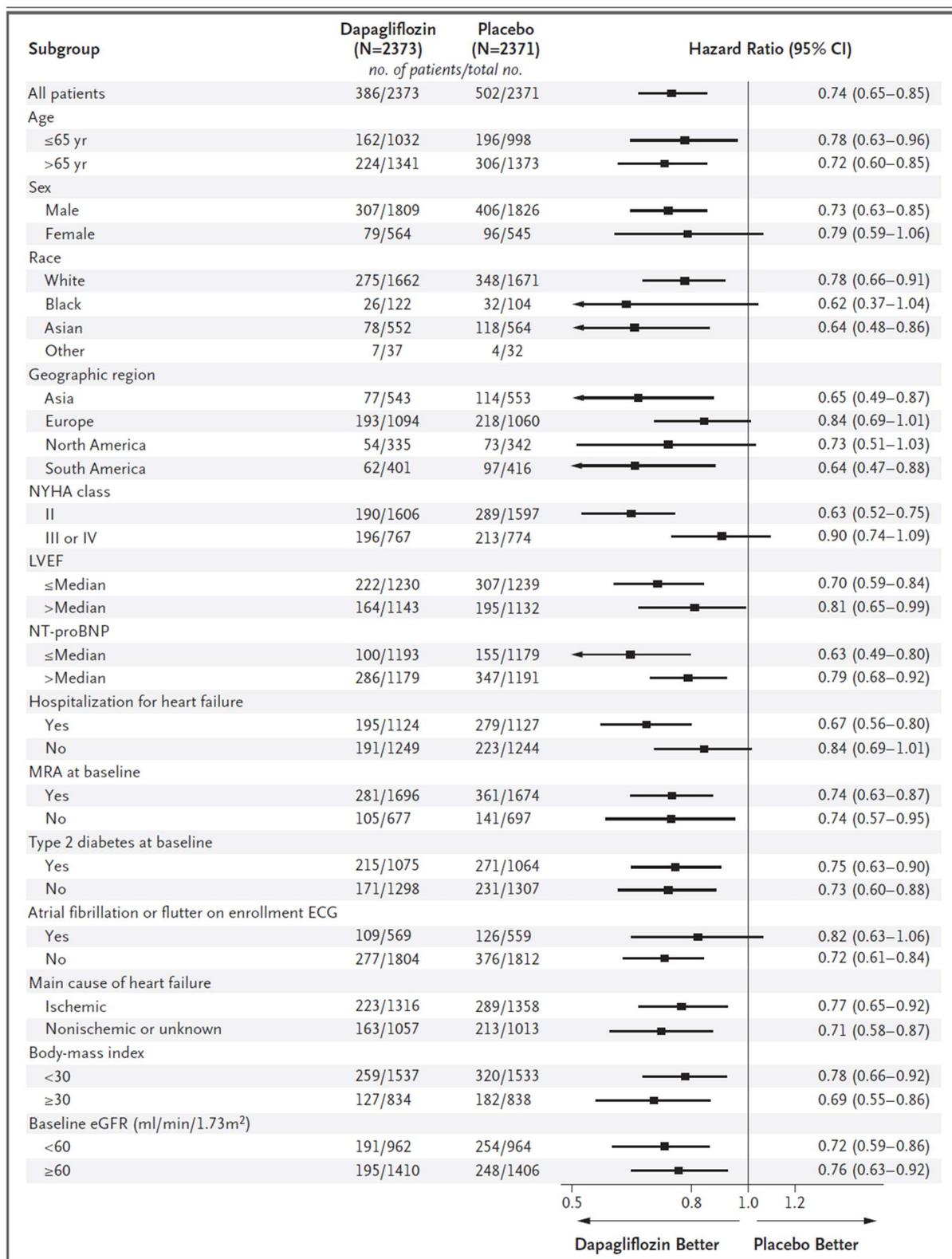


Figura 4 – Desfecho composto primário no DAPA-HF de acordo com subgrupos pré-especificados.

Fonte: adaptado de McMurray et al (3,67)

Tabela 4 – Análise comparativa dos resultados dos estudos DAPA-HF e PARADIGM-HF

Estudo	Terapia padrão	Morte CV / Hospitalização por IC HR (95% CI)	Hospitalização por IC HR (95% CI)	Morte CV HR (95% CI)	Morte por qualquer causa HR (95% CI)
PARADIGM-HF (n=8339) Enalapril vs INRA	iECA/BRA 100% BB 93% Ant. Aldo. 56%	0,80 (0,73-0,87)	0,79 (0,71-0,89)	0,80 (0,71-0,89)	0,84 (0,76-0,93)
DAPA-HF (n=4744) Placebo vs dapagliflozina	iECA/BRA 94% BB 96% Ant. Aldo. 71%	0,75 (0,65-0,85)	0,70 (0,59-0,83)	0,82 (0,69-0,98)	0,83 (0,71-0,97)

Uma análise de subgrupo do estudo DAPA-HF que não foi pré-especificada evidenciou que a redução de risco do desfecho primário composto com a utilização da dapagliflozina foi virtualmente idêntica para os pacientes que estavam em uso de INRA quando comparados com pacientes que não estavam em uso. O HR para o primeiro grupo foi 0,75 (95% CI 0,50-1,13) e para o último 0,74 (0,65-0,86). Também relevante foi a observação que o perfil de segurança foi semelhante entre estes dois grupos, incluindo o risco de hipovolemia que era uma preocupação com a utilização em conjunto da dapagliflozina e de um INRA. Tais achados reforçam a hipótese de efeitos biológicos distintos para estas duas classes de fármacos, com benefícios evidentes e aditivos na redução de morte cardiovascular e hospitalização por IC em pacientes com ICFEr (68,69).

4. AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE NO ÂMBITO DA IC

A maior oferta de tecnologias, como os inibidores da SGLT2, é um importante fator para o crescente consumo de recursos financeiros no acompanhamento e tratamento de pacientes com IC. Assim como acontece com a maior parte das novas tecnologias em saúde, o uso da dapagliflozina na ICFEr não é substitutivo mas aditivo, sendo a sua maior efetividade (quando comparada com o tratamento farmacológico padrão isolado) acompanhada por um maior custo. Cumpre então comparar os custos e consequências de cada uma destas estratégias – objetivo, por definição, de uma avaliação econômica em saúde.

A avaliação econômica de tecnologias em saúde surgiu na década de 1960, em meio à política social de *welfare state* em países desenvolvidos, o crescimento do setor econômico e intensos avanços tecnológicos na área médica (70). Um dos axiomas centrais da economia é que os recursos são finitos e os desejos são ilimitados, surgindo então o problema econômico básico: como decidir em meio à escassez? Sob a perspectiva de um economista, o custo não é uma quantia monetária mas sim o consumo de recursos que se tornam então indisponíveis para outros usos – o denominado custo de oportunidade. Este conceito sugere que ao escolher uma intervenção inadequada – que não proporciona benefícios adicionais – perde-se a chance de usar os mesmos recursos para investir em alternativas que poderiam gerar maiores benefícios para a população (71).

Assim como a avaliação econômica realizada em outros campos, a avaliação econômica em saúde compreende a identificação, medição e valoração de custos e desfechos de alternativas. Seu objetivo não é escolher a estratégia mais barata em termos monetários, mas sim subsidiar a tomada de decisão quanto ao uso eficiente dos recursos disponíveis (72). Os custos e as consequências, no entanto, podem variar de acordo com a perspectiva adotada. Uma internação hospitalar por IC descompensada, por exemplo, tem um custo para o sistema de saúde que é diferente do custo para o prestador de serviço. A definição da perspectiva adotada – seja da sociedade, que é a mais abrangente, do prestador de serviços ou do sistema de saúde – é fundamental para a interpretação dos resultados da avaliação econômica (73).

Deve-se escolher um período de tempo que seja adequado para contabilizar os benefícios e custos das intervenções estudadas, definido como horizonte temporal. Se este horizonte for curto, ele pode não captar todos as consequências de uma determinada estratégia. Caso a avaliação econômica investigue, por exemplo, o implante do cardioversor desfibrilador para a prevenção primária de morte súbita na ICFEr, devem ser considerados não apenas os

custos iniciais do implante, mas também os custos de longo prazo como a troca de gerador ou upgrades no sistema. Tais custos seriam captados adotando-se como horizonte temporal a expectativa de vida dos pacientes (74).

Como as avaliações econômicas utilizam dados de eficácia de uma determinada intervenção, é importante que estes dados reflitam de forma acurada a evidência clínica disponível. De acordo com a forma como estas informações são obtidas, o estudo econômico pode ser desenhado de duas formas: aninhados em estudos clínicos (também chamados de “*piggyback*”) ou estruturados em modelos matemáticos. No primeiro caso, a avaliação econômica é conduzida em paralelo ao ensaio clínico randomizado, com a coleta prospectiva e planejada de dados econômicos em conjunto com os dados de eficácia. Cumpre salientar que nem sempre este é o melhor desenho para uma análise econômica, pois os ensaios clínicos randomizados são altamente homogêneos e restritivos (pouco refletindo o mundo real) e possuem em geral horizonte de tempo curto. Assim, o desenho mais utilizado em avaliações econômicas é a modelagem, que permite a integração de dados de diferentes fontes, a comparação de diversos cenários e a escolha de um horizonte de tempo adequado. Modelos matemáticos, no entanto, são apenas uma representação da realidade, cabendo ao pesquisador delineá-lo de forma que ele seja fidedigno ao cenário que pretende representar.

Há diversos tipos de modelos, escolhidos de acordo com a representação conceitual do problema em questão. O mais simples é a árvore de decisão, na qual a evolução prevista para os pacientes de acordo com a adoção de diferentes tratamentos é representada com eventos que ocorrem apenas uma vez, com poucos estados de saúde (por exemplo apenas “doente” e “curado”) e em horizontes temporais curtos. É um modelo adequado para a avaliação de doenças agudas. Caso os eventos se repitam, como em doenças crônicas, o pesquisador deve utilizar um modelo de transições denominado modelo de Markov. Neste modelo, em geral com horizonte temporal mais longo, podem ser definidas a duração de cada ciclo no qual os eventos de interesse podem ocorrer, os estados de saúde nos quais os pacientes simulados podem estar, as probabilidades de transição entre estes estados e os valores associados a cada estado e evento (que correspondem aos custos e desfechos em saúde). Este modelo trata os pacientes como uma coorte homogênea. Caso haja a necessidade de representar os pacientes individualmente, pode-se associar a microssimulação, que exige cálculos mais complexos (75).

Os modelos de árvore de decisão e Markov são também chamados de modelos estáticos, porque assumem que as probabilidades de transição entre os estados de saúde são fixas. Há, no entanto, situações clínicas nas quais estas probabilidades variam, como por exemplo em doenças infecciosas e transmissíveis. Neste caso, pode-se optar por um modelo dinâmico, no

qual a taxa de transição entre dois estados de saúde varia de acordo com a prevalência da infecção (força de infecção). Outras situações podem ainda exigir que o tempo seja tratado de forma contínua, e não discreta como nos modelos de Markov (onde há a definição de intervalos fixos de tempo). O modelo de simulação de eventos discretos (SED) seria mais adequado nestes casos, sendo especialmente útil na avaliação de situações de recursos com disponibilidade limitada como o transplante de órgãos (74,75).

O Brasil possui, desde 2008, suas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica em Saúde (75). Estas diretrizes estabelecem que, em relação aos desfechos estudados, a preferência seja por anos de vida com ajuste para a qualidade (AVAQ, ou mais comumente QALY da expressão em inglês “*quality-adjusted life year*”). Um ano de vida em perfeita saúde é definido como 1 QALY, o produto de uma duração temporal (1 ano) e a qualidade de vida percebida (1 utilidade) (26). Utilidades são preferências ponderadas diante da incerteza, que refletem as escolhas dos pacientes por diferentes estados de saúde (76). Permitem, desta forma, captar o impacto subjetivo e funcional da doença, ampliando muito os desfechos mais usuais de morbidade e mortalidade. As utilidades são mensuradas através de uma escala cardinal que vai do zero (morte) até 1 (saúde perfeita). Uma das maiores vantagens com a sua utilização na avaliação econômica em saúde é que permitem a comparação de diferentes áreas, fornecendo um desfecho genérico comum (77).

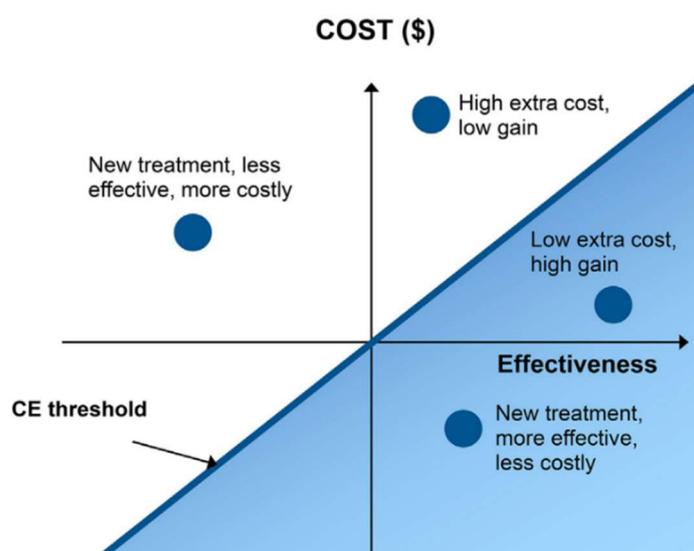
De acordo com Drummond (78), há três formas básicas de avaliação econômica em saúde, categorizadas de acordo com a forma como os desfechos em saúde são medidos (tabela 5). No estudo de custo-efetividade, os desfechos são avaliados na sua forma mais natural, que reflete a prática clínica. Por exemplo, número de infartos do miocárdio evitados na doença arterial coronariana ou número de hospitalizações evitadas na insuficiência cardíaca. Quando há vários desfechos de interesse, estes podem ser avaliados através da utilização de QALYs, sendo denominados estudos de custo-utilidade. Finalmente, quando se deseja avaliar as consequências de uma intervenção na sua forma mais ampla, pode-se expressar os desfechos em termos monetários. Estas análises são chamadas de estudos de custo-benefício. Há ainda um tipo especial de estudo, utilizado quando as intervenções estudadas têm a mesma eficácia desejando-se apenas conhecer a que teria menor custo. Estes estudos, de custo-minimização, têm aplicabilidade limitada.

Tabela 5 - Tipos de avaliação econômica em saúde

Tipo	Custos	Desfechos em saúde	Vantagens	Desvantagens
Custo-efetividade	Monetários	Medida clínica	Desfechos concretos na prática clínica	Restrita a desfechos comuns
Custo-utilidade	Monetários	Utilidade	Considera efeitos na morbidade e mortalidade	Validação dos instrumentos para mensuração da utilidade
Custo-benefício	Monetários	Monetários	Fácil comparação entre vários estudos	Difícil valoração monetária dos desfechos
Custo-minimização	Monetários	Equivalência de desfechos	Praticidade	Aplicabilidade limitada

Fonte: adaptado de Silva et al. (71)

As avaliações econômicas descritas acima são também denominadas avaliações econômicas completas, porque comparam alternativas em relação aos seus custos e desempenho. Avaliações econômicas que não comparam alternativas são classificadas como parciais. Na comparação de alternativas no estudo de custo-efetividade, quatro cenários são possíveis, visualizados no plano de custo-efetividade apresentado na figura 5.

**Figura 5** - Planos de custo-efetividade.

Fonte: Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2016.

A origem do plano é a tecnologia atual, sendo o eixo horizontal a diferença de efetividade e o eixo vertical a diferença de custos em relação à tecnologia comparada. Caso a nova tecnologia esteja situada no quadrante superior esquerdo, ou seja, mais cara e menos efetiva, pode-se dizer que foi dominada pela tecnologia atual. O oposto ocorre no quadrante inferior direito: neste caso, a nova tecnologia é mais efetiva e mais barata, desta forma dominando a tecnologia atual. A maior parte das novas tecnologias, no entanto, encontra-se no quadrante superior direito: possuem maior efetividade e também maior custo, não havendo claramente tecnologia dominante. Torna-se necessário, nestes casos, o cálculo da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e o estabelecimento de um limiar de disposição a pagar (74,79).

A razão de custo-efetividade incremental representa a razão entre a diferença de custos e diferença de efetividade entre as intervenções comparadas, representando então o custo por uma unidade de efetividade (utilizada no estudo). É o principal resultado de uma análise econômica (75).

$$RCEI = \frac{Custo (1) - Custo (2)}{Efetividade (1) - Efetividade (2)}$$

Para decidir sobre a nova intervenção, é necessário saber qual valor a sociedade está disposta a pagar por este ganho adicional em saúde. O valor deste limiar é influenciado por diferentes aspectos, tais como a escassez de recursos e a relação entre oferta e demanda. Diversas agências nacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) já incorporaram a utilização dos limiares de custo-efetividade no processo de tomada de decisão em saúde. No Brasil, a CONITEC estabeleceu, após consulta pública no ano de 2022, o limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000 por QALY e R\$ 35.000 por “ano de vida ganho” (80).

Para determinar se o modelo utilizado na avaliação econômica foi apropriado para o fenômeno estudado, é fundamental que haja transparência na descrição da sua estrutura e que seus métodos sejam testados, de forma a demonstrar que os resultados projetados estão concordantes com a realidade. Esta última etapa é denominada validação, e pode ser realizada de forma interna e externa (75).

É fundamental lembrar, ainda, que todas as avaliações econômicas são realizadas em condições de incerteza, que devem ser contornadas. Estas incertezas podem ser de quatro tipos: metodológica, estrutural, quanto à heterogeneidade e quanto aos parâmetros (72). A incerteza

metodológica diz respeito à abordagem utilizada na avaliação econômica, como por exemplo a escolha da perspectiva e do horizonte temporal. Já a incerteza estrutural é relacionada com a definição do modelo analítico, como as escolhas sobre os estados de saúde e probabilidades de transição. A incerteza quanto à heterogeneidade pode ser contornada através da estratificação da amostra em subgrupos. Finalmente, a incerteza quanto aos parâmetros é a mais frequentemente citada nas avaliações econômicas. Diz respeito aos valores das variáveis utilizadas no modelo, os quais estão sujeitos a uma margem de erro em relação ao valor real do parâmetro populacional ou de custo. Esta incerteza deve ser abordada através da análise de sensibilidade (78).

Na análise de sensibilidade, os parâmetros são variados dentro de uma gama de valores plausíveis, sendo então avaliada a magnitude da alteração na RCEI. Quando os dados provêm de amostras, pode-se usar como variação os limites do intervalo de confiança da estimativa (75). A análise de sensibilidade pode ser basicamente de três tipos: univariada, multivariada ou de Monte Carlo. No primeiro tipo, varia-se apenas um parâmetro por vez, de forma determinística (com a determinação exata de valores mínimos e máximos). Já na análise multivariada, dois ou mais parâmetros são modificados simultaneamente. A análise de Monte Carlo varia todos os parâmetros ao mesmo tempo, de forma probabilística (74). Uma avaliação econômica é considerada robusta quando a RCEI sofre pouca influência na análise de sensibilidade.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo geral

Avaliar a eficiência, por meio da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), do uso da dapagliflozina adicionada à terapêutica clínica padrão otimizada de pacientes sintomáticos com insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção reduzida, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

5.2. Objetivos específicos

Estimar os custos médicos diretos, no Brasil, da terapêutica clínica padrão otimizada para pacientes com ICFEr sintomática e da adição da dapagliflozina.

Estimar o ganho em anos de vida com ajuste para qualidade (QALY) com a adição da dapagliflozina à terapêutica clínica padrão otimizada.

Estimar os anos de vida salvos com a adição da dapagliflozina à terapêutica clínica padrão otimizada, em comparação com a terapêutica clínica padrão otimizada isolada.

Estimar as hospitalizações adicionalmente evitadas com a adição da dapagliflozina à terapêutica clínica padrão otimizada, em comparação com a terapêutica clínica padrão otimizada isolada.

Incorporar o grau de incerteza dos resultados, utilizando análises de sensibilidade.

6. MÉTODOS

6.1. Elaboração da pergunta

A pergunta estruturada do estudo foi: em pacientes adultos com ICFEr sintomáticos, considerando o horizonte de tempo até o final da vida e a perspectiva do SUS, qual é a razão de custo-efetividade da adição da dapagliflozina à terapêutica clínica padrão, em comparação com a terapêutica clínica padrão isolada?

Para identificar os pontos importantes na elaboração desta pergunta, foi utilizado o acrônimo PICO (*patient or population, intervention, comparison, outcome* – em português, paciente ou população, intervenção, comparação e desfecho), da maneira a seguir:

População: pacientes adultos com ICFEr (FEVE < 40%) sintomáticos (CF II-IV NYHA) com terapia clínica padrão otimizada.

Intervenção: dapagliflozina adicionada à terapêutica clínica padrão otimizada.

Comparador: terapêutica clínica padrão otimizada isolada.

Desfechos: anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), anos de vida salvos e hospitalizações adicionalmente evitadas.

Perspectiva: SUS, em âmbito federal (Ministério da Saúde)

Horizonte analítico: até o fim da vida

6.2. População do estudo

A população alvo do estudo foi composta por uma coorte fechada e simulada de 1.000 pacientes adultos, com o diagnóstico de ICFEr sintomática. Estes pacientes possuem características basais semelhantes aos pacientes incluídos no estudo DAPA-HF, com a adaptação de parte dos parâmetros epidemiológicos para a realidade brasileira (3).

Assumiu-se, desta forma, a idade inicial de 66 anos para a população do modelo e a prevalência estimada de diabetes em 42%. As características detalhadas da população incluída no DAPA-HF podem ser visualizadas na tabela 2.

6.3. Delineamento do estudo, estratégias avaliadas e desfechos

Trata-se de uma avaliação econômica completa do tipo custo-efetividade, desenvolvida na perspectiva do SUS, no Brasil, para o ano de 2023. O horizonte analítico adotado foi de vida inteira, compatível com a cronicidade da IC.

Foram comparadas duas estratégias terapêuticas. A primeira estratégia constitui o atual tratamento clínico da ICFeR, preconizado por diretrizes nacionais e internacionais (7,34,58,81). A terapia farmacológica padrão é baseada na utilização de três classes diferentes de fármacos, todos com eficácia comprovada na redução da morbidade e mortalidade na ICFeR: um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueador dos receptores da angiotensina (BRA) ou um inibidor da neprililina e dos receptores da angiotensina II (INRA); um beta-bloqueador e um antagonista dos receptores mineralocorticoides. Os medicamentos utilizados de cada uma destas classes foram apresentados na tabela 6, assumindo-se a posologia utilizada como sendo a dose alvo de cada um deles para o tratamento da ICFeR.

Tabela 6 - Tratamento farmacológico padrão da ICFeR

Classe	Medicamento e dose	Posologia
IECA	Enalapril 20mg	1 comprimido 2 vezes ao dia
BRA	Losartana 50mg	2 comprimidos 1 vez ao dia
INRA	Sacubitril/valsartana 97/103mg	1 comprimido 2 vezes ao dia
Beta-bloqueador	Carvedilol 25mg	1 comprimido 2 vezes ao dia
Antagonista dos receptores mineralocorticoides	Espironolactona 25mg	1 comprimido 1 vez ao dia

Além destes medicamentos, alguns pacientes também utilizavam, para o controle dos sintomas, diuréticos de alça (furosemida, assumindo-se uma dose diária de 40mg duas vezes ao dia) e digitálicos (digoxina, assumindo-se uma dose diária de 0,125mg uma vez ao dia).

A segunda estratégia terapêutica incluía, além da terapêutica farmacológica padrão, a dapagliflozina na dose diária de 10mg uma vez ao dia.

Os desfechos avaliados foram: anos de vida ajustados por qualidade (QALYs), anos de vida salvos e hospitalizações adicionalmente evitadas.

6.4. Descrição e estrutura do modelo

Como a população alvo do estudo constitui uma coorte fechada, em que os pacientes podem apresentar de forma repetida desfechos relacionados com a progressão da doença, foi adotado um modelo de estados transicionais (modelo de Markov, em homenagem ao matemático russo Andrei Markov que idealizou o modelo no início do século XX). Quando este modelo é aplicado na área da saúde, ele pressupõe que os pacientes se movem entre estados de saúde mutuamente exclusivos, em ciclos com duração pré-definida. A morte é considerada um estado absorvivo, já que os pacientes nesse estado ali permanecem até o final da coorte (82). Em cada ciclo, os pacientes possuem uma probabilidade definida de continuarem no mesmo estado ou então moverem-se para outros estados do modelo, acumulando os custos e o valor de utilidade associados a cada um dos estados pelos quais transitaram (83). O modelo de Markov é amplamente utilizado em avaliações econômicas em saúde, em particular nos estudos envolvendo a insuficiência cardíaca (84).

6.4.1. Estados de saúde, eventos transitórios e ciclos de tempo

Os pacientes da coorte foram alocados em três estados de saúde possíveis: “vivo e estável”; “vivo pós-hospitalização” e “morto”. Foi assumido como pressuposto que todos os pacientes iniciaram o modelo no estado “vivo e estável”. A história natural da IC é caracterizada pela cronicidade e recorrência de hospitalizações, que constituem um desfecho de relevância em razão dos elevados custos e comprometimento da qualidade de vida (85). Além disso, a hospitalização por IC é associada com um elevado risco de readmissão após a alta hospitalar (86). Para capturar este risco, optou-se por um estado de saúde específico para os pacientes que foram hospitalizados no ciclo anterior e continuaram vivos. Neste estado, os pacientes teriam uma maior probabilidade de serem novamente hospitalizados no ciclo seguinte.

A duração do ciclo de tempo nos quais os pacientes poderiam transitar entre os diferentes estados de saúde foi estabelecida em três meses, compatível com a elevada frequência de eventos clínicos observada nos pacientes com IC crônica. Uma revisão sistemática da literatura que avaliou modelos de custo-efetividade na IC identificou que a maioria dos estudos utilizou ciclos de tempo entre 1 e 3 meses (11).

Além das hospitalizações, outro desfecho clínico de interesse na IC são as visitas à urgência que não culminam em internação hospitalar. Tais visitas não planejadas possuem custos e penalizam a qualidade de vida, sendo desta forma consideradas como evento transitório no modelo. A figura 6 é uma representação gráfica dos diferentes estados de saúde e eventos

transitórios que compõem o modelo, com as setas indicando o sentido nos quais os pacientes podem mover-se em cada ciclo.

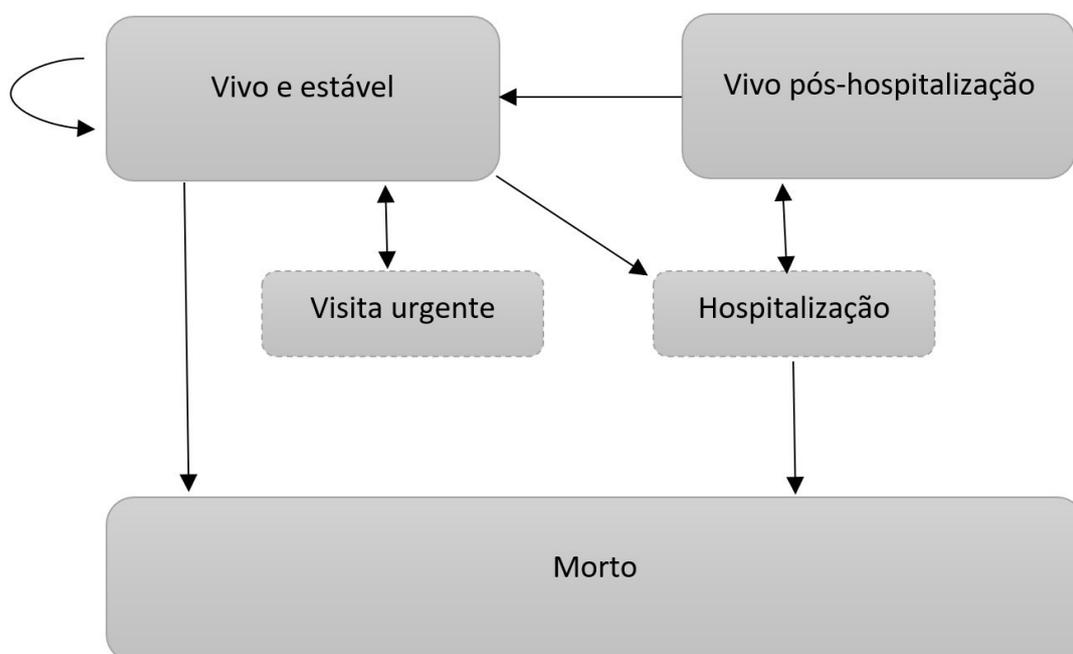


Figura 6 - Representação gráfica dos estados de saúde adotados no modelo

O modelo analítico inicia-se com um nó de decisão, do qual se originam duas coortes hipotéticas que representam as duas estratégias terapêuticas em comparação. Cada coorte é representada por um nó de Markov: na primeira, denominada “tratamento padrão”, foi utilizada a terapia farmacológica padrão para a ICFEr; na segunda, denominada “tratamento dapagliflozina”, a dapagliflozina foi adicionada à terapia farmacológica padrão. Os estados de saúde possíveis e eventos transitórios são os mesmos para os dois grupos, variando-se as probabilidades de transição e ganhos de utilidade de acordo com a estratégia adotada.

No estado “vivo e estável”, a coorte hipotética foi submetida à probabilidade de hospitalização por IC, visita urgente ou morte por qualquer causa. A probabilidade de o paciente permanecer no estado “vivo e estável” foi calculada como 1 (um) menos a probabilidade de transição para os outros estados.

Após a ocorrência do evento visita urgente, o indivíduo necessariamente volta para o estado “vivo e estável” no ciclo seguinte. Já no caso da ocorrência de uma hospitalização, o indivíduo internado foi submetido à probabilidade de morte hospitalar ou alta, neste caso movendo-se no ciclo seguinte para o estado “vivo pós-hospitalização”.

No estado “vivo pós-hospitalização”, o paciente foi submetido à probabilidade de readmissão. A probabilidade de não ser readmitido foi calculada como 1 (um) menos a probabilidade de readmissão, situação na qual voltaria para o estado “vivo e estável”.

A figura 7 ilustra a estrutura do modelo, que foi planejado e executado utilizando-se o software TreeAge Pro 2024. O software também foi utilizado para o cálculo da RCEI e para a realização da análise de sensibilidade.

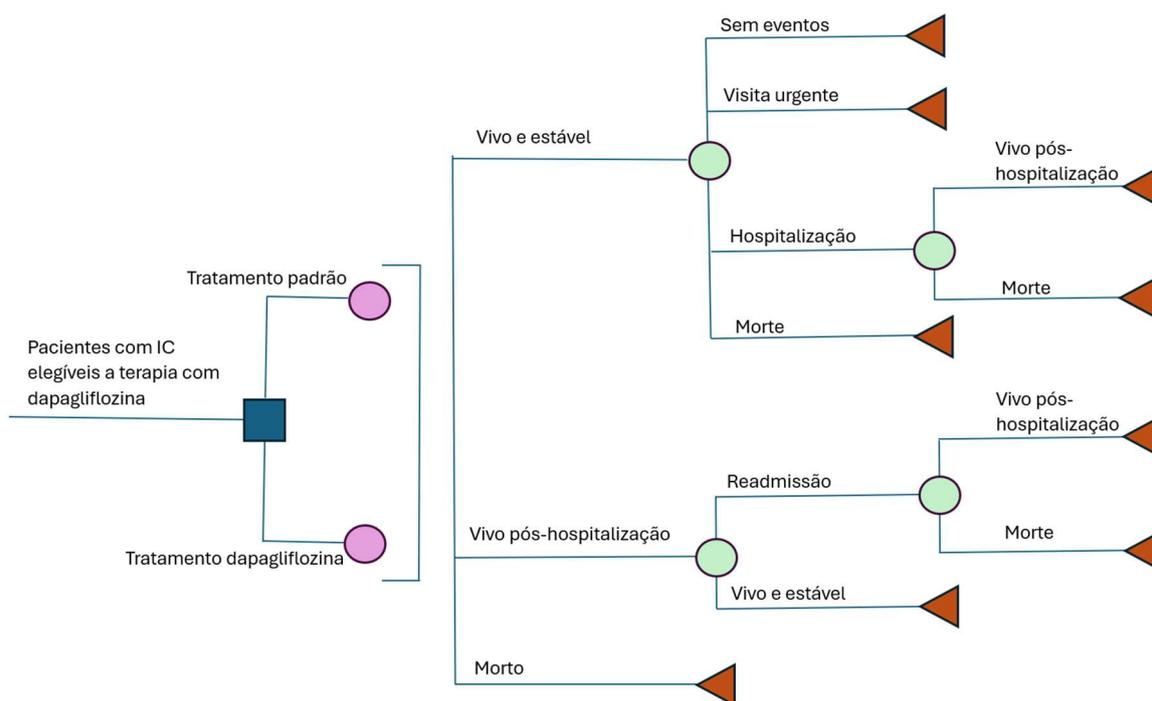


Figura 7 - Modelo analítico

6.5. Fontes de dados

6.5.1. Parâmetros epidemiológicos

As probabilidades de transição para os eventos transitórios (hospitalização e visita urgente) foram retiradas do estudo DAPA-HF (3). O estudo utilizou uma taxa, que representa uma transição em qualquer ponto do tempo (ou seja, inclui o fator tempo permanecido em risco no denominador). Para a correta utilização no modelo de Markov, estas taxas foram convertidas em probabilidades (87). Além disso, foi necessária a conversão das probabilidades para o ciclo de tempo adotado no modelo (uma probabilidade anual, por exemplo, foi convertida para uma

probabilidade trimestral). As probabilidades variam entre 0 e 1, possuindo o tempo implícito (83).

A conversão de uma taxa em uma probabilidade foi calculada através da equação:

$$p = 1 - \exp(-r * t)$$

onde a probabilidade é expressa por “*p*”, a taxa por “*r*” e o tempo é expresso por “*t*”.

A probabilidade de transição para o estado “morte” a partir do estado de saúde “vivo e estável” foi calculada buscando-se em dados nacionais a probabilidade de morte específica por IC. Como veremos em detalhes adiante, esta probabilidade foi estimada através do cálculo da razão de riscos entre a mortalidade observada no estudo DAPA-HF e a mortalidade geral da população brasileira, ajustada pela idade.

No evento transitório hospitalização, o indivíduo foi submetido à probabilidade de morte durante a internação. Esta probabilidade foi calculada a partir de um registro brasileiro de pacientes hospitalizados com ICFEr (25).

Finalmente, a probabilidade de readmissão hospitalar para os pacientes no estado de saúde “vivo pós-hospitalização” foi estimada utilizando-se uma coorte norte-americana de pacientes com IC acompanhados em um centro médico acadêmico, devido à escassez de estudos nacionais com a avaliação deste dado epidemiológico (9).

6.5.1.1. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “vivo e estável” e o evento “visita urgente”

No estudo DAPA-HF (3), foi observada no grupo controle uma taxa de 0,7 visitas urgentes por 100 pacientes/ano (CI 95%: 0,4 - 1,0). Esta taxa, equivalente a 0,007 visitas urgentes por paciente/ano, foi então convertida numa probabilidade trimestral através da já citada fórmula:

$$p \text{ (trimestral)} = 1 - \exp(-0,007 * 1/4)$$

resultando no valor de 0,002 aplicado no grupo “tratamento padrão”.

Para o grupo “tratamento dapagliflozina”, foi aplicado o *hazard-ratio* (*HR*) da dapagliflozina para o evento visitas urgentes do estudo DAPA-HF, estimado em 0,43 (CI 95%: 0,20 – 0,90). Como o *HR* é uma medida relativa, não pode ser aplicado sobre a probabilidade, mas apenas sobre a taxa. Desta forma, a conversão de taxa para probabilidade trimestral foi realizada após a aplicação do *HR* sobre a taxa de visitas urgentes observada no grupo controle. A probabilidade trimestral foi então estimada em 0,0007. Este cálculo foi realizado da seguinte forma:

$$\text{Taxa (grupo dapagliflozina)} = \text{HR} * \text{taxa (grupo controle)}$$

$$\text{Taxa (grupo dapagliflozina)} = 0,43 * 0,007 = 0,00301$$

O passo seguinte foi a conversão desta taxa em uma probabilidade trimestral, aplicada no grupo “tratamento dapagliflozina”:

$$p (\text{trimestral}) = 1 - \exp (-0,00301 * 1/4)$$

resultando no valor de 0,0007.

6.5.1.2. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “vivo e estável” e o evento “hospitalização”

A taxa de hospitalizações por IC no grupo controle do estudo DAPA-HF foi de 9,8 eventos por 100 pacientes/ano. Esta taxa, equivalente a 0,098 hospitalizações por paciente/ano, foi então convertida numa probabilidade trimestral:

$$p (\text{trimestral}) = 1 - \exp (-0,098 * 1/4)$$

sendo então estimada em 0,024.

Foi assumido como pressuposto que com a progressão da idade houve um aumento do risco de hospitalização. Para estimar este risco, foi utilizado um modelo negativo binomial desenvolvido por McEwan et al (88), também utilizado em outro estudo de custo-efetividade da dapagliflozina na IC (89). Este modelo, baseado nas características dos pacientes e eventos observados no estudo DAPA-HF, estimou um risco relativo incremental anual de 1,16 (CI 95%:

1,00 – 1,31) para hospitalização por IC. Este risco foi aplicado na taxa de hospitalização por IC no início do modelo, que foi então convertida em probabilidades trimestrais crescentes. A tabela suplementar 1 fornece em detalhes os valores de probabilidade por idade deste parâmetro.

No grupo “tratamento dapagliflozina”, foi utilizado o *HR* de 0,70 (CI 95%: 0,59 – 0,83) observado no estudo DAPA-HF para o evento hospitalização. Para o primeiro ciclo do modelo, esta probabilidade trimestral foi estimada em 0,017. A estimativa se deu através do seguinte cálculo:

$$\text{Taxa (grupo dapagliflozina)} = \text{HR} * \text{taxa (grupo controle)}$$

$$\text{Taxa (grupo dapagliflozina)} = 0,70 * 0,098 = 0,0686$$

Em seguida, esta taxa foi convertida em uma probabilidade trimestral:

$$p (\text{trimestral}) = 1 - \exp (-0,0686 * 1/4)$$

$$p (\text{trimestral}) = 0,0170$$

6.5.1.3. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “vivo e estável” e o estado de saúde “morte”

A probabilidade de transição entre os estados de saúde “vivo e estável” e o estado de saúde “morte” representa a mortalidade específica da IC. No estudo DAPA-HF, os dados de mortalidade por qualquer causa do grupo controle estão disponíveis apenas pelo período de seguimento de 18 meses. Para estimar a sobrevivência a longo prazo dos pacientes incluídos no modelo além deste período, foram utilizados os preceitos do método DEALE (*declining exponential approximation of life expectancy*).

O método, desenvolvido em 1982, propõe um caminho relativamente simples: adicionar à equação da mortalidade geral da população um coeficiente, que espelhará o aumento da mortalidade associado à doença em questão, ajustado para o sexo, raça e idade. O primeiro passo foi, então, calcular a probabilidade de morte para o grupo controle no estudo DAPA-HF. A taxa observada de 9,5 mortes por 100 pacientes/ano foi então convertida numa probabilidade para o período de 1,5 anos:

$$p (\text{morte geral estudo}) = 1 - \exp (-0,095 * 1,5)$$

resultando na probabilidade de 0,1328.

Como o objetivo é comparar a mortalidade observada no estudo à mortalidade geral da população, o passo seguinte foi calcular a probabilidade de morte geral da população brasileira com idade entre 66 e 67,5 anos (correspondente à idade média da amostra do estudo DAPA-HF). Estes dados foram obtidos a partir da tábua completa de mortalidade do ano de 2022, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Esta tábua forneceu os dados descritos na tabela 7.

Tabela 7 – Tábua de mortalidade brasileira (adaptada)

Idade	Probabilidade de morte entre as duas idades	Probabilidade de sobrevida entre as duas idades (1 – probabilidade morte)
66-67	0,0189	0,9811
67-68	0,0204	0,9796

Assumindo uma progressão exponencial da mortalidade, para encontrar a probabilidade de morte entre a idade de 67 e 67,5 anos foi utilizada a seguinte fórmula:

$$p(6 \text{ meses}) = 1 - \sqrt{1 - p(1 \text{ ano})}$$

$$p(6 \text{ meses}) = 1 - \sqrt{1 - 0,0204}$$

cujo resultado foi a probabilidade de morte de 0,0103, com a probabilidade de sobrevida entre 67 e 67,5 anos sendo estimada em 0,9897. Com estes dados, foi possível então calcular a probabilidade de sobrevida da população brasileira para o período desejado:

$$p(\text{sobrevida entre 66 e 67,5 anos}) = 0,9811 * 0,9897 = 0,9710$$

A probabilidade de morte geral para o período foi calculada então em 0,029 (1 – 0,9710). Finalmente, foi possível comparar a mortalidade observada durante o período de seguimento do estudo DAPA-HF com a mortalidade geral da população brasileira com idade entre 66 e 67,5 anos. O cálculo foi o seguinte:

$$RR \text{ mortalidade} = \frac{0,1328}{0,0290}$$

estimando-se uma razão de riscos de 4,6.

Desta forma, os pacientes com IC incluídos no estudo têm uma probabilidade de morte 4,6 vezes maior do que a população brasileira geral. Este aumento de risco foi incluído no modelo através da seguinte fórmula:

$$\text{Taxa de mortalidade IC} = \text{RR mortalidade} * \text{taxa de mortalidade geral}$$

Foi assumido como pressuposto que este aumento da mortalidade seria mantido após o final do seguimento do estudo DAPA-HF. Esta razão de risco foi aplicada na tábua completa de mortalidade da população brasileira, para cada idade incluída no modelo. Estas probabilidades foram então convertidas em probabilidades trimestrais. Assim o modelo incorporou na probabilidade de morte específica para pacientes com IC o aumento de risco representado pela idade. A tabela 8 reúne as probabilidades de morte por idade utilizadas no modelo.

Tabela 8 - Probabilidades de morte específica utilizadas no caso-base (população do modelo)

Idade	Probabilidade de morte (geral)	RR mortalidade	Probabilidade de morte (IC)
66	0,0174	4,6	0,0800
67	0,0189	4,6	0,0869
68	0,0204	4,6	0,0938
69	0,0220	4,6	0,1012
70	0,0237	4,6	0,1090
71	0,0256	4,6	0,1178
72	0,0278	4,6	0,1279
73	0,0303	4,6	0,1394
74	0,0333	4,6	0,1532
75	0,0367	4,6	0,1688
76	0,0404	4,6	0,1858
77	0,0442	4,6	0,2033
78	0,0483	4,6	0,2222
79	0,0525	4,6	0,2415
100	1		1

Foi assumido como pressuposto no modelo que os pacientes que completassem 100 anos morreriam no ciclo seguinte. O cálculo das probabilidades de morte geral e específica por IC entre as idades de 79 e 100 anos foi realizado através de interposição linear.

6.5.1.4. Probabilidade de transição entre o evento “hospitalização” e o estado de saúde “morte”

A probabilidade de morte após a hospitalização reflete a mortalidade intra-hospitalar da IC. Para estimar esta probabilidade, foi utilizada como fonte o I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca, publicado em 2015 (25). Este registro incluiu 463 pacientes internados com ICFeR, sendo observada um coeficiente de mortalidade intra-hospitalar de 9% (90). Este coeficiente é semelhante ao de outros registros brasileiros. Uma coorte de 816 pacientes admitidos com IC em um hospital terciário identificou um coeficiente de 11,2% (91). Foi assumido como pressuposto no modelo que a dapagliflozina não teria impacto sobre este coeficiente, sendo a mesma para os grupos tratamento padrão e dapagliflozina.

Este coeficiente é significativamente superior ao coeficiente de mortalidade observado em registros americanos e europeus, onde a mortalidade hospitalar variou entre 4% e 6,7% (92,93).

6.5.1.5. Probabilidade de transição entre o estado de saúde “vivo pós-hospitalização” e o evento “readmissão”

Apesar de poucos registros de hospitalizações por IC haverem coletado informações sobre a mortalidade pós-hospitalar e as readmissões, sabe-se que estas taxas são elevadas (14). No estudo OPTIMIZE-HF, uma coorte de aproximadamente 10% dos pacientes iniciais do registro foi seguida após a alta, observando-se uma taxa de readmissão entre 60 e 90 dias de aproximadamente 30% (94). Uma análise de dados do sistema norte-americano *Medicare* estimou uma taxa de readmissão em 30 dias após uma hospitalização por IC em 20,9% (86). De todas as readmissões, estima-se que 37% ocorram também por IC e 63% por outras causas (95).

No modelo, foi utilizada como fonte o estudo de Bress et al. (9), que identificou uma probabilidade de readmissão em 30 dias de 20%. Esta probabilidade foi então convertida em uma probabilidade trimestral de 24,65%, a mesma também utilizada no estudo econômico de King et al (96).

Foi adotado como pressuposto no modelo que esta probabilidade seria a mesma para o grupo do tratamento padrão e o grupo da adição da dapagliflozina. Uma análise *post-hoc* do estudo DAPA-HF (97), no entanto, fornece evidências de que a dapagliflozina também diminuiria a taxa de hospitalizações subsequentes, provavelmente com impacto na taxa de readmissão.

6.5.1.6. Resumo dos parâmetros epidemiológicos utilizados no modelo

A tabela 9 resume as probabilidades de transição utilizadas no modelo analítico de Markov, referentes à mudança de estado de saúde e à ocorrência de eventos transitórios. Foram incluídos na tabela os respectivos intervalos de confiança e distribuição, para fins da realização posterior de análise de sensibilidade.

Tabela 9 – Resumo dos parâmetros epidemiológicos utilizados no modelo

Parâmetro	Caso-base	Varição para análise de sensibilidade	Referência	Fonte
Probabilidade trimestral visita urgente (grupo controle)	0,002	0,001 a 0,003	± 10%	DAPA-HF (3)
Probabilidade trimestral hospitalização (grupo controle)	0,024	0,022 a 0,026	± 10%	DAPA-HF (3)
HR dapagliflozina para visita urgente	0,43	0,20 a 0,90	CI 95%	DAPA-HF (3)
HR dapagliflozina para hospitalização	0,70	0,59 a 0,83	CI 95%	DAPA-HF (3)
Probabilidade de morte hospitalar	0,09	0,08 a 0,10	± 10%	Castro et al (90)
Probabilidade de readmissão	0,2465	0,2091 a 0,2869	CI 95%	Bress et al (9)
Probabilidade trimestral de morte geral (grupo controle)	Probabilidade de acordo com a idade (vide tabela 8)			IBGE
HR dapagliflozina para morte geral	0,83	0,71 a 0,97	CI 95%	DAPA-HF (3)

6.5.2. Estimativa de custos

Foi adotada a perspectiva do SUS para a valoração dos recursos, sendo considerados apenas os custos médicos diretos. Estes custos foram categorizados nos seguintes grupos: (I) custos da terapia farmacológica padrão da IC; (II) custos do medicamento dapagliflozina; (III) custos da assistência ambulatorial e (IV) custos da assistência hospitalar (internações e visitas urgentes).

6.5.2.1. Custos da terapia farmacológica padrão

Os medicamentos que fazem parte da terapia farmacológica padrão da IC são distribuídos e fornecidos no âmbito do SUS pelas secretarias municipais e estaduais de saúde. Os custos unitários dos medicamentos foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS), sistema mantido pelo Ministério da Saúde e alimentado pela União, estados, Distrito Federal e municípios com informações de compras de medicamentos e produtos para a saúde. A utilização do BPS como fonte de dados na Avaliação de Tecnologias em Saúde é recomendada pelas Diretrizes Metodológicas para a Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos da CONITEC (98).

Foi utilizada a média ponderada de preços para o ano de 2023. A posologia, conforme já comentado anteriormente, foi retirada das diretrizes brasileiras para o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. A proporção de uso dos medicamentos pela coorte hipotética foi retirada do estudo DAPA-HF. A tabela 10 reuni os dados de custos da terapia farmacológica padrão.

Tabela 10 - Custos da terapia farmacológica padrão da IC

Medicamento	Posologia	Código	Custo unitário	Proporção de uso	Custo total anual	Fonte
Enalapril 20mg	1 comp 2x ao dia	BR0267652	R\$ 0,05	56%	R\$ 20,48	BPS/MS
Losartana 50mg	2 comp 1x ao dia	BR0268856	R\$ 0,07	27%	R\$ 13,64	BPS/MS
Sacubitril/valsartana 97/103mg	1 comp 2x ao dia	BR0445432	R\$ 3,35	11%	R\$ 266,56	BPS/MS
Espironolactona 25mg	1 comp 1x ao dia	BR0267653	R\$ 0,14	71%	R\$ 36,08	BPS/MS
Carvedilol 25mg	1 comp 2x ao dia	BR0267567	R\$ 0,17	96%	R\$ 119,38	BPS/MS
Digoxina 0,25mg	1/2 comp 1x ao dia	BR0267647	R\$ 0,13	19%	R\$ 4,41	BPS/MS
Furosemida 40mg	1 comp 2x ao dia	BR0267663	R\$ 0,06	93%	R\$ 40,52	BPS/MS
Valor total					R\$ 501,07	

O custo total anualizado por paciente foi calculado em R\$ 501,07. Este valor foi então convertido em um custo trimestral de R\$ 125,27, que foi incorporado no modelo no estado de saúde “vivo e estável” dos grupos “tratamento padrão” e “tratamento dapagliflozina”.

6.5.2.2.Custos do medicamento dapagliflozina

A dapagliflozina foi utilizada em adição à terapia farmacológica padrão, no grupo “tratamento dapagliflozina”, na dose de 10mg 1 vez ao dia. Seus custos também foram buscados no Banco de Preços em Saúde (BPS), usando como referência o ano de 2023. Os valores de custos foram corrigidos pela inflação (medida pelo IPCA) para o mês de dezembro de 2023.

O custo unitário médio foi R\$ 4,10, que corresponde a um custo total anualizado de R\$ 1.496,50 por paciente. Este custo foi convertido em um valor trimestral de R\$ 374,13, que foi então somado ao custo trimestral da terapia farmacológica padrão no grupo “tratamento dapagliflozina” do modelo.

6.5.2.3.Custos da assistência ambulatorial

O custo da assistência ambulatorial prestado aos pacientes com IC nos dois grupos do modelo considerou os custos individuais das consultas médicas especializadas e dos exames complementares para avaliação terapêutica e prognóstica.

Foi assumido como pressuposto que todos os pacientes da coorte realizaram consultas médicas trimestrais na cardiologia, baseando-se em opinião de especialistas.

Os exames complementares realizados em cada consulta médica estão descritos na tabela 11, e seguem recomendações da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica, publicada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) (34) e das Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (35), publicadas pelo Ministério da Saúde. Seus custos foram buscados em consulta ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), utilizando-se como referência o ano de 2023. A frequência de utilização dos exames de imagem (radiografia de tórax, ecocardiografia, teste ergométrico computadorizado, cintilografia miocárdica e cateterismo cardíaco) foi retirada de um estudo econômico de custos da IC sob a perspectiva da sociedade (29).

Tabela 11 - Custos da assistência ambulatorial

Procedimento	Uso	Quantidade (anual)	Custo unitário	Custo total (anual)	Código
Consulta médica	100%	4,00	R\$ 10,00	R\$ 40,00	03.01.01.007-2
Eletrocardiograma (ECG)	100%	4,00	R\$ 5,15	R\$ 20,60	02.11.02.003-6
Hemograma completo	100%	4,00	R\$ 4,11	R\$ 16,44	02.02.02.038-0
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética TGO/AST	100%	4,00	R\$ 2,01	R\$ 8,04	02.02.01.064-3
Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica TGP/ALT	100%	4,00	R\$ 2,01	R\$ 8,04	02.02.01.065-1
Dosagem de uréia	100%	4,00	R\$ 1,85	R\$ 7,40	02.02.01.069-4
Dosagem de creatinina	100%	4,00	R\$ 1,85	R\$ 7,40	02.02.01.031-7
Dosagem de sódio	100%	4,00	R\$ 1,85	R\$ 7,40	02.02.01.063-5
Dosagem de potássio	100%	4,00	R\$ 1,85	R\$ 7,40	02.02.01.060-0
Dosagem de cálcio	100%	4,00	R\$ 1,85	R\$ 7,40	02.02.01.021-0
Dosagem de magnésio	100%	4,00	R\$ 2,01	R\$ 8,04	02.02.01.056-2
Dosagem de glicose	100%	4,00	R\$ 1,85	R\$ 7,40	02.02.01.047-3
Dosagem de hemoglobina glicosilada (HbA1C)	100%	4,00	R\$ 7,86	R\$ 31,44	02.02.01.050-3
Dosagem de colesterol total	100%	4,00	R\$ 1,85	R\$ 7,40	02.02.01.029-5
Dosagem de colesterol HDL	100%	4,00	R\$ 3,51	R\$ 14,04	02.02.01.027-9
Dosagem de colesterol LDL	100%	4,00	R\$ 3,51	R\$ 14,04	02.02.01.028-7
Dosagem de triglicerídeos	100%	4,00	R\$ 3,51	R\$ 14,04	02.02.01.067-8
Dosagem de TSH	100%	4,00	R\$ 8,96	R\$ 35,84	02.02.06.025-0
Dosagem de ferro sérico	100%	4,00	R\$ 3,51	R\$ 14,04	02.02.01.039-2
Dosagem de ferritina	100%	4,00	R\$ 15,59	R\$ 62,36	02.02.01.038-4
Dosagem de saturação de transferrina	100%	4,00	R\$ 2,01	R\$ 8,04	02.02.01.002-3
Dosagem de caracteres físicos, elementos e sedimentos na urina	100%	4,00	R\$ 3,70	R\$ 14,80	02.02.05.001-7
Dosagem de BNP ou NT-proBNP	100%	1,00	R\$ 27,00	R\$ 27,00	02.02.01.079-1
Ecocardiografia transtorácica	100%	1,00	R\$ 39,94	R\$ 39,94	02.05.01.003-2
Radiografia do tórax (PA e perfil)	100%	2,00	R\$ 9,50	R\$ 19,00	02.04.03.015-3
Teste ergométrico computadorizado	8%	1,00	R\$ 30,00	R\$ 2,40	02.11.02.006-0
Cintilografia miocárdica (estresse)	15%	1,00	R\$ 408,52	R\$ 61,28	02.08.01.002-5
Cateterismo cardíaco	14%	1,00	R\$ 614,72	R\$ 86,06	02.11.02.001-0
Valor total (anualizado)				R\$ 597,28	

O estudo DAPA-HF incluiu um número virtualmente idêntico (42%) de pacientes diabéticos nos grupos controle e intervenção. Desta forma, foram incorporados no modelo os custos ponderados do acompanhamento ambulatorial adicional e do tratamento específico do diabetes, conforme descrito na tabela 12. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellitus tipo 2, publicado pelo Ministério da Saúde (99), foi utilizado como fonte para as recomendações de cuidados adicionais ao paciente diabético. Os custos foram buscados em consulta ao BPS, utilizando-se como referência o ano de 2023. O percentual de uso de cada medicamento foi retirado do próprio estudo DAPA-HF.

O custo trimestral da assistência ambulatorial foi então estimado em R\$ 151,22 por paciente, sendo assumido o pressuposto que este custo foi o mesmo para toda a coorte. No grupo “tratamento padrão”, este custo foi somado ao custo da terapia farmacológica padrão. Já no grupo “tratamento dapagliflozina”, este custo foi somado aos custos da terapia farmacológica padrão e da dapagliflozina.

Tabela 12 - Custos adicionais para pacientes diabéticos

Procedimento / medicamento	Posologia	Código	Custo unitário	Uso	Custo total
Metformina 850mg	1 comp 3x ao dia	BR0267691	R\$ 0,07	52%	R\$ 39,63
Glicazida MR 60mg	2 comp 1x ao dia	BR0442755	R\$ 0,27	21%	R\$ 41,79
Linagliptina 5mg	1 comp 1x ao dia	BR0407214	R\$ 6,16	15%	R\$ 339,51
Semaglutida 4mg/3ml	0,5mg/sem	BR0462141	R\$ 622,71	1%	R\$ 37,36
Insulina NPH	40 UI / dia	BR0271157	R\$ 19,34	27%	R\$ 759,56
Seringas	1 seringa / frasco	BR0442278	R\$ 0,39	27%	R\$ 15,32
Agulhas	1 agulha / aplicação	BR0397516	R\$ 0,10	27%	R\$ 19,64
Monitor	1 unidade / 5 anos	BR0389555	R\$ 37,46	100%	R\$ 7,49
Fitas	120 unidades / ano	BR0339565	R\$ 0,31	100%	R\$ 37,20
Consulta médica oftalmologia	N/A	03.01.01.007-2	R\$ 10,00	100%	R\$ 10,00
Dosagem de microalbumina na urina	N/A	02.02.05.009-2	R\$ 8,12	100%	R\$ 8,12
Valor total (anualizado)					R\$ 1.315,61

6.5.2.4. Custos da assistência hospitalar

6.5.2.4.1. Custos do evento “hospitalização”

O custo da assistência hospitalar ao paciente internado com IC descompensada foi obtido a partir do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do DATASUS. A consulta ao sistema foi realizada utilizando-se como referência o ano de 2023 e a insuficiência cardíaca como morbidade, para todo o país. O valor unitário médio dos serviços hospitalares pagos pelo SUS, por meio da Autorização de Internação Hospitalar (AIH), foi estimado em R\$ 2.330,03. O tempo médio de internação foi 8,4 dias.

O I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca (25) observou que 1,2% dos pacientes internados com IC necessitaram de desfibrilador implantável / ressincronizador, e 1,7% de marcapasso cardíaco. Como estes são procedimentos não incluídos na AIH, seus custos ponderados foram incorporados no modelo a partir de dados obtidos em consulta ao SIGTAP. Desta forma, o custo da hospitalização foi calculado em R\$ 3.055,45 por evento.

6.5.2.4.2. Custos do evento “visita urgente”

Foi considerado que os pacientes com o diagnóstico de IC e piora clínica realizaram uma consulta médica de forma não planejada (atendimento de urgência em Unidade Básica de Saúde - UBS, Unidade de Pronto-Atendimento - UPA ou hospital). Neste período, além da consulta médica foram realizados exames complementares para definição terapêutica e decisão quanto à internação hospitalar. Cerca de 67% dos pacientes com IC que procuram o atendimento de urgência apresentam o perfil hemodinâmico “quente e úmido”, com boa perfusão e predomínio de sintomas congestivos (25). Assim, assumiu-se como pressuposto que todos os pacientes receberam duas ampolas de diurético intravenoso (furosemida). A tabela 13 descreve os procedimentos e respectivos custos envolvidos no atendimento de urgência dos pacientes com IC, sendo incorporado no modelo o custo de R\$ 92,48 por evento.

Tabela 13 - Custos do evento visita urgente

Procedimento	Uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Código
Consulta médica	100%	1,00	R\$ 10,00	R\$ 10,00	03.01.01.007-2
Eletrocardiograma (ECG)	100%	1,00	R\$ 5,15	R\$ 5,15	02.11.02.003-6
Hemograma completo	100%	1,00	R\$ 4,11	R\$ 4,11	02.02.02.038-0
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética TGO/AST	100%	1,00	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.064-3
Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica TGP/ALT	100%	1,00	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.065-1
Dosagem de uréia	100%	1,00	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.069-4
Dosagem de creatinina	100%	1,00	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.031-7
Dosagem de sódio	100%	1,00	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.063-5
Dosagem de potássio	100%	1,00	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.060-0
Dosagem de cálcio	100%	1,00	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.021-0
Dosagem de magnésio	100%	1,00	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.056-2
Dosagem de glicose	100%	1,00	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.047-3
Dosagem de BNP ou NT-proBNP	100%	1,00	R\$ 27,00	R\$ 27,00	02.02.01.079-1
Dosagem de caracteres físicos, elementos e sedimentos na urina	100%	1,00	R\$ 3,70	R\$ 3,70	02.02.05.001-7
Radiografia do tórax (PA e perfil)	100%	1,00	R\$ 9,50	R\$ 9,50	02.04.03.015-3
Ecocardiografia transtorácica	20%	1,00	R\$ 67,86	R\$ 13,57	02.05.01.003-2
Medicamento: furosemida injetável 20mg	100%	2,00	R\$ 1,16	R\$ 2,32	BR0267666
Valor total (por evento)				R\$ 92,48	

6.5.3. Estimativas de utilidade

O estudo DAPA-HF utilizou um instrumento específico para avaliação da qualidade de vida no âmbito da IC, o questionário KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*). Como já comentado anteriormente, sua pontuação geral varia entre 0 e 100, com maiores valores indicando menos sintomas. É uma medida menos subjetiva e arbitrária que a classificação em classes funcionais (NYHA), além de ser centrada no paciente. Para cada um

dos três domínios do questionário, a validade, reprodutibilidade, responsividade e interpretabilidade foram estabelecidas de forma independente. As pontuações basais foram semelhantes nos dois grupos do estudo DAPA-HF: 68,6 no grupo controle e 68,4 no grupo de intervenção. Após oito meses, a pontuação subiu respectivamente para 72,7 e 75, com uma diferença estatisticamente significativa a favor da dapagliflozina (66).

Os valores de um instrumento específico de avaliação de qualidade de vida como o KCCQ, no entanto, não podem ser diretamente aplicados em uma avaliação econômica. Eles devem ser antes mapeados em um instrumento genérico, como o questionário EQ-5D (77). Este questionário é amplamente utilizado em estudos de custo-utilidade, sendo por exemplo o instrumento recomendado pelo *National Institute of Clinical Excellence* (NICE), do Reino Unido (100). Ele já foi traduzido e adaptado culturalmente no Brasil, sendo também recomendado pelas diretrizes metodológicas nacionais de avaliação econômica (75). As respostas do questionário EQ-5D são então convertidas em uma pontuação de utilidade, finalmente incorporada no estudo de custo-efetividade para o cálculo dos anos de vida com ajuste para a qualidade (QALY).

O modelo utilizou o algoritmo validado de Spertus et al (101) para realizar o mapeamento das pontuações do KCCQ em pontuações de utilidade. Este modelo de mapeamento foi desenvolvido utilizando os dados dos questionários KCCQ e EQ-5D de duas coortes norte-americanas que somavam mais de 4.000 pacientes com IC. Baseado neste mapeamento, a utilidade inicial da coorte simulada foi 0,78. Esta pontuação de utilidade é compatível com a observada em estudos brasileiros. Um ensaio clínico de 50 pacientes com IC, a maioria em classe funcional II (NYHA), estimou um valor basal de utilidade de 0,73 (102).

Foi considerado no modelo um declínio anual da utilidade, em razão da progressão da idade e da doença. Como fonte para esta estimativa, foi utilizado um registro sueco de IC que incluiu 5.344 pacientes e estimou uma queda anual de 0,7% na utilidade (103). Esta queda anual foi convertida em uma queda trimestral, e então aplicada aos dois grupos do modelo analítico. A tabela suplementar 2 resume os valores de utilidade aplicados no modelo, incorporando este declínio anual.

O efeito estimado da dapagliflozina sobre a qualidade de vida foi capturado através da diferença observada no estudo DAPA-HF nas pontuações do KCCQ entre os grupos controle e intervenção em oito meses, que foi mapeada para um ganho anual de utilidade de 0,0083. Este ganho anual foi então convertido em um ganho trimestral, sendo somado à utilidade basal no grupo “tratamento dapagliflozina” do modelo.

Foram aplicadas penalidades na utilidade para os eventos transitórios hospitalização e visita urgente. Os estudos econômicos de King et al (96) e de Ford et al (104), realizados em pacientes com IC, utilizaram um decréscimo de utilidade para a ocorrência de hospitalização estimado em 0,100, mesma estimativa utilizada no modelo. Desta forma, no estado de saúde “vivo pós-hospitalização” foi realizado um decréscimo de 0,100 na utilidade basal. Para a estimativa da queda de utilidade relacionada com uma visita urgente, foram utilizados dados do próprio estudo DAPA-HF. O instrumento genérico EQ-5D-5L foi prospectivamente coletado para permitir a realização de avaliações econômicas do DAPA-HF, observando-se uma queda da pontuação de utilidade de 0,0357 no mês posterior à ocorrência de uma visita urgente. Esta foi a mesma penalidade utilizada na avaliação econômica de McEwan et al (88).

A tabela 14 reuni os dados de utilidade utilizados no modelo, com os respectivos intervalos utilizados para a análise de sensibilidade.

Tabela 14 - Parâmetros de utilidade utilizados no modelo

Estado de saúde ou evento transitório	Utilidade	Intervalo para análise de sensibilidade	Fonte
Vivo e estável (tratamento padrão)	0,78	0,66 a 0,89	McMurray et al (3) Thomas et al (101)
Acréscimo utilidade dapagliflozina	0,0083	0,0042 a 0,013	McMurray et al (3) Thomas et al (101)
Hospitalização	-0,100	-0,080 a -0,130	King et al (96) Ford et al (104)
Visita urgente	-0,0357	-0,0467 a -0,025	McEwan et al (88)

6.6. Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade univariada determinística e análise probabilística para avaliar a influência da incerteza sobre as variáveis utilizadas no modelo de decisão. Estas análises foram realizadas considerando os parâmetros epidemiológicos, de custos e de utilidade utilizados no modelo. Para os parâmetros relacionados com a probabilidade de transição entre os diferentes estados de saúde, foram utilizados os limites do intervalo de confiança descritos nos respectivos estudos. Quando estes não estavam disponíveis, utilizou-se uma variação arbitrária de 10% do valor estimado no caso-base. Estes limites estão descritos na tabela 12, juntamente com os respectivos parâmetros. Em relação aos dados de custos, os parâmetros foram variados em 20%. Os parâmetros de utilidade por sua vez foram variados de

acordo com os valores mínimos e máximos oriundos do desvio padrão observados nos estudos, estando descritos na tabela 14.

A análise de sensibilidade determinística foi realizada variando-se cada um dos parâmetros de forma isolada, mantendo-se os demais parâmetros inalterados. Para cada variação de parâmetro, foi calculada uma RCEI resultante. Estes dados foram então utilizados para a construção de um diagrama de tornado, que permitiu identificar quais parâmetros tiveram o maior impacto sobre a RCEI. Já a análise de sensibilidade multivariada probabilística foi realizada através de simulações de Monte Carlo de segunda ordem. Foram executadas 10.000 simulações com a variação simultânea e randômica dos parâmetros do modelo de acordo com as distribuições de probabilidade definidas. Para as probabilidades de transição e para os parâmetros de utilidade, foram utilizadas a distribuição beta. Para os parâmetros de efetividade da dapagliflozina (HR) foi utilizada a distribuição log-normal, e para os parâmetros de custo, a distribuição gama. O resultado da análise de sensibilidade probabilística foi expresso através de um gráfico de dispersão, que evidenciou a distribuição das simulações em relação ao limiar de disposição a pagar estabelecido, e através da curva de aceitabilidade de custo-efetividade, que mostrou o percentual de simulações que geraram resultados considerados custo-efetivos.

6.7. Análise de cenários

Além da análise de sensibilidade determinística e probabilística, diferentes cenários foram avaliados no modelo quanto ao impacto resultante sobre o cálculo da RCEI em comparação com o caso-base. No primeiro cenário avaliado, a taxa de desconto aplicada sobre a efetividade e os custos foi variada para zero (não-desconto) e para 10%, mantendo-se os demais parâmetros inalterados. Conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (75), o objetivo neste cenário foi determinar a extensão que a seleção arbitrária de uma taxa de desconto poderia afetar a conclusão do estudo.

Como o estudo DAPA-HF possuiu um tempo de seguimento relativamente curto, foi testado também um cenário alternativo onde o horizonte temporal foi variado para dois e cinco anos, mantendo-se os demais parâmetros do modelo inalterados. Desta forma, a incerteza quanto à duração do efeito da intervenção pôde ser avaliada. No caso-base, foi utilizado um horizonte temporal de 10 anos, sendo atingida no modelo a expectativa de vida média da população brasileira (horizonte temporal de vida inteira), assumindo-se como pressuposto a manutenção do efeito da dapagliflozina por todo o período.

Finalmente, foi testado um cenário onde os pacientes simulados foram divididos em duas coortes, de acordo com o diagnóstico de diabetes. O paciente diabético tem taxas de morbidade e mortalidade maiores, o que representa um importante fator de heterogeneidade na população estudada no modelo (66,105). Além disso, apresenta custos adicionais relacionados com o seguimento clínico e tratamento. Por último, e talvez a incerteza maior, as estimativas de efetividade da dapagliflozina também diferiram entre pacientes diabéticos e não-diabéticos (67). Neste cenário, então, foram alterados os seguintes parâmetros na coorte de pacientes diabéticos e não-diabéticos: probabilidade de visita urgente, probabilidade de hospitalização, probabilidade de morte por qualquer causa, HR da dapagliflozina para visita urgente, HR da dapagliflozina para hospitalização, HR da dapagliflozina para morte por qualquer causa e utilidade basal. Os custos adicionais para pacientes diabéticos descritos na tabela 12 foram somados aos custos da assistência ambulatorial, tratamento clínico padrão e da dapagliflozina na coorte de pacientes diabéticos. Estes parâmetros estão listados na tabela suplementar 3.

7. REFERÊNCIAS

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* [Internet]. 2020 Oct;396(10258):1204–22.
2. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *The Lancet*. 2015 Feb;385(9970):812–24.
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303>
4. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação: Dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ($FEVE \leq 40\%$), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides. Brasília, 2022.
5. Braunwald E. Tratado de Doenças Cardiovasculares. 7a. Edição. Zipes DP, Peter Libby ROB, editors. Saunders; 2006.
6. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):572–80.
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 3;79(17):e263–421.
8. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data from the American Heart Association. *Circulation*. 2024 Feb 20;149(8):E347–913.
9. Bress AP, King JB, Brixner D, Kielhorn A, Patel HK, Maya J, et al. Pharmacotherapy Treatment Patterns, Outcomes, and Health Resource Utilization among Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction at a U.S. Academic Medical Center. *Pharmacotherapy*. 2016 Feb 1;36(2):174–86.

10. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *New England Journal of Medicine*. 2015 Apr 2;372(14):1333–41.
11. Di Tanna GL, Bychenkova A, O’Neill F, Wirtz HS, Miller P, Ó Hartaigh B, et al. Evaluating Cost-Effectiveness Models for Pharmacologic Interventions in Adults with Heart Failure: A Systematic Literature Review. Vol. 37, *PharmacoEconomics*. Springer International Publishing; 2019. p. 359–89.
12. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jan 9;8(1):30–41.
13. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 2014 Feb 15;171(3):368–76.
14. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: Lessons learned from hospitalized heart failure registries. Vol. 63, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2014. p. 1123–33.
15. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2016 Nov;69(11):1051–60.
16. Oliveira GMM de, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2024 Mar 5;121(2).
17. Cestari VRF, Garces TS, Sousa GJB, Maranhão TA, Souza JD, Pereira MLD, et al. Distribuição Espacial de Mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil, 1996-2017. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Nov 17
18. Arruda VL de, Machado LMG, Lima JC, Silva PR de S. Tendência da mortalidade por insuficiência cardíaca no Brasil: 1998 a 2019. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2022;25.
19. Rohde LE, Clausell N, Ribeiro JP, Goldraich L, Netto R, William Dec G, et al. Health outcomes in decompensated congestive heart failure: a comparison of tertiary hospitals in Brazil and United States. *Int J Cardiol*. 2005 Jun;102(1):71–7.
20. de Albuquerque DC, Neto JD de S, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian registry of heart failure - Clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Jul 6;104(6):433–42.

21. Silva EN da, Silva MT, Pereira MG. Identificação, mensuração e valoração de custos em saúde. *Epidemiol Serv Saude*. 2016 Apr 1;25(2):437–9.
22. de Oliveira ML, Santos LMP, da Silva EN. Bases metodológicas para estudos de custos da doença no Brasil. *Revista de Nutricao*. 2014;27(5):585–95.
23. Čerlinskaitė K, Hollinger A, Mebazaa A, Cinotti R. Finding the balance between costs and quality in heart failure: a global challenge. *Eur J Heart Fail*. 2018 Aug 1;20(8):1175–8.
24. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. Vol. 23, *Heart Failure Reviews*. Springer New York LLC; 2018. p. 131–45.
25. Albuquerque DC de, Souza Neto JD de, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015
26. Albert C, Estep JD. Economic Impact of Chronic Heart Failure Management in Today's Cost-Conscious Environment. Vol. 11, *Cardiac Electrophysiology Clinics*. W.B. Saunders; 2019. p. 1–9.
27. Siqueira A de SE, De Siqueira-Filho AG, Land MGP. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Jul 1;109(1):39–46.
28. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The economic burden of heart conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Jul 1;111(1):29–36.
29. Vianna Araujo D, Reis Tavares L, Veríssimo R, Bosi Ferraz M, Tinoco Mesquita São Paulo E, -Niterói S. Custo da Insuficiência Cardíaca no Sistema Único de Saúde Cost of Heart Failure in the Unified Health System. Vol. 84, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005.
30. Houser SR, Margulies KB. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure? Vol. 92, *Circulation Research*. 2003. p. 350–8.
31. Kemp CD, Conte J V. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*. 2012 Sep;21(5):365–71.
32. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Vol. 13, *Health Technology Assessment*. 2009.

33. Pitt B, L Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D, Boston tt. Part II: New insights pathophysiology of into the epidemiology and heart failure The Epidemiology of Heart Failure: The Framingham Study. Vol. 22.
34. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, de Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018 Sep 1;111(3):436–539.
35. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria conjunta nº 17, de 18 de novembro de 2020. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida [Internet]. 2020.
36. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, de Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018 Sep 1;111(3):436–539.
37. Beck-da-Silva L, Rohde LE, Goldraich L, Clausell N. Clinical findings, natriuretic peptides, and echocardiography: integrating tools to optimize heart failure management. Vol. 13, *Congestive heart failure* (Greenwich, Conn.). 2007. p. 158–63.
38. Stevenson LW. The Limited Reliability of Physical Signs for Estimating Hemodynamics in Chronic Heart Failure. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 1989 Feb 10;261(6):884.
39. Khunti K, Baker R, Grimshaw G. Diagnosis of patients with chronic heart failure in primary care: usefulness of history, examination, and investigations. *British Journal of General Practice*, 2000, 50, 50-54.
40. Rassi A, et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. *N Eng J Med* 2006;355:799-808.
41. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Abraham WT. Prevalence of Negative Chest Radiography Results in the Emergency Department Patient With Decompensated Heart Failure. *Ann Emerg Med.* 2006 Jan;47(1):13–8.
42. Kelder JC, Cramer MJ, Van Wijngaarden J, Van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Vol. 124, *Circulation.* 2011. p. 2865–73.
43. Ichael GM, Elker F, Hompson IET, Oshua J, Are MH, Alph R, et al. Volume 342 Number 15 · 1077 Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy (abstract). 2000.

44. Aggarwal M, Bozkurt B, Panjrath G, Aggarwal B, Ostfeld RJ, Barnard ND, et al. Lifestyle Modifications for Preventing and Treating Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Nov;72(19):2391–405.
45. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure – meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016 Mar;34(3):373–84.
46. Echouffo-Tcheugui JB, Erqou S, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016 Apr;4(4):237–48.
47. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, Ciampi A, Klein M, Sussex B, et al. Additive Beneficial Effects of Beta-Blockers to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study fn1fn1This study was supported by a University-Industry grant from the Medical Research Council, Ottawa, Ontario, Canada and Bristol Myers Squibb, Montreal, Quebec, Canada. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Feb;29(2):229–36.
48. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. *New England Journal of Medicine*. 1992 Sep 3;327(10):685–91.
49. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1987 Jun 4;316(23):1429–35.
50. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2009 Nov;374(9704):1840–8.
51. Cohn JN, Tognoni G. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2001 Dec 6;345(23):1667–75.
52. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021 May 26;
53. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2001–7.

54. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2002 Oct 22;106(17):2194–9.
55. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9–13.
56. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1999 Sep 2;341(10):709–17.
57. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014 Sep 11;371(11):993–1004.
58. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
59. Marcondes-Braga FG. Pharmacological Treatment Sequencing for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *ABC Heart Fail Cardiomyop*. 2022 Apr 12;2(1):31–5.
60. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium–glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int*. 2009 Jun;75(12):1272–7.
61. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, McCann PJ, Patel M, Girotra RN, et al. Discovery of Dapagliflozin: A Potent, Selective Renal Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *J Med Chem*. 2008 Mar 13;51(5):1145–9.
62. Staels B. Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Mechanisms. *Am J Med*. 2017 Jun;130(6):S30–9.
63. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure. *Circulation*. 2017 Oct 24;136(17):1643–58.
64. Fathi A, Vickneson K, Singh JS. SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis. *Heart Fail Rev*. 2021 May 4;26(3):623–42.
65. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 26;373(22):2117–28.

66. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020 Jan 14;141(2):90–9.
67. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1353.
68. McMurray JJV, Solomon SD, Docherty KF, Jhund PS. The Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF) in context. *Eur Heart J*. 2021 Apr 1;42(13):1199–202.
69. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, Dewan P, Køber L, Kosiborod MN, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2020 Oct 1;8(10):811–8.
70. Novaes HMD, de Soárez PC. Health Technologies Assessment: origins, development, and current challenges. In the international and Brazilian scenarios. *Cad Saude Publica*. 2020 Sep 1;36(8).
71. Silva EN da, Silva MT, Pereira MG. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde. *Epidemiol Serv Saude*. 2016 Jan 1;25(1):205–7.
72. Nunes Da Silva E, Galvão TF, Pereira MG, Silva MT. Como citar Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. *Rev Panam Salud Publica*. 2014;35(3):219–27.
73. Kazi DS, Mark DB. The Economics of Heart Failure. Vol. 9, *Heart Failure Clinics*. 2013. p. 93–106.
74. Vanni T, Luz PM, Ribeiro RA, Novaes HMD, Polanczyk CA. Avaliação econômica em saúde: aplicações em doenças infecciosas. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(12):2543–52.
75. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília, 2014.
76. Gonçalves Campolina A, Mesquita Ciconelli R. Qualidade de vida e medidas de utilidade: parâmetros clínicos para as tomadas de decisão em saúde. Vol. 19, *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 2006.
77. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: The QALY and utilities. Vol. 96, *British Medical Bulletin*. 2010. p. 5–21.

78. Drummond M F, Aguiar-Ibáñez R, Nixon J. Economic Evaluation. *Singapore Med J.* 2006;47(6):456–62.
79. Piña IL, Desai NR, Allen LA, Heidenreich P. Managing the Economic Challenges in the Treatment of Heart Failure. Vol. 61, *Progress in Cardiovascular Diseases.* W.B. Saunders; 2018. p. 476–83.
80. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília, 2022.
81. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging topics update of the brazilian heart failure guideline – 2021. Vol. 116, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* Arquivos Brasileiros de Cardiologia; 2021. p. 1174–212.
82. Lim AH, Abdul Rahim N, Zhao J, Cheung SYA, Lin YW. Cost effectiveness analyses of pharmacological treatments in heart failure. Vol. 13, *Frontiers in Pharmacology.* Frontiers Media S.A.; 2022.
83. Cesar Sato R, Moraes Zouain D. Modelos de Markov aplicados a saúde Markov Models in health care. Vol. 8, *revendo ciencias basicas einstein.* 2010.
84. Komorowski M, Raffa J. Markov models and cost effectiveness analysis: Applications in medical research. In: *Secondary Analysis of Electronic Health Records.* Springer International Publishing; 2016. p. 351–67.
85. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2007 Oct;116(13):1482–7.
86. Wadhwa RK, Joynt Maddox KE, Wasfy JH, Haneuse S, Shen C, Yeh RW. Association of the Hospital Readmissions Reduction Program with Mortality among Medicare Beneficiaries Hospitalized for Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, and Pneumonia. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2018 Dec 25;320(24):2542–52.
87. Gidwani R, Russell LB. Estimating Transition Probabilities from Published Evidence: A Tutorial for Decision Modelers. *Pharmacoeconomics.* 2020 Nov 1;38(11):1153–64.
88. McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, Jhund PS, Docherty KF, Böhm M, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2020 Nov 1;22(11):2147–56.

89. Parizo JT, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon JA, Khush KK, Spertus JA, Heidenreich PA, et al. Cost-effectiveness of Dapagliflozin for Treatment of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021 Aug 1;6(8):926–35.
90. Castro RRT, Lechnewski L, Homero A, Albuquerque DC de, Rohde LE, Almeida D, et al. Índice Hemodinâmico Agudo Prediz Mortalidade Intra-Hospitalar de Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda Descompensada. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Jan 27;116(1):77–86.
91. Poffo MR, Assis AV de, Fracasso M, Londero Filho OM, Alves SM de M, Bald AP, et al. Profile of Patients Hospitalized for Heart Failure in Tertiary Care Hospital. *International Journal of Cardiovascular Sciences.* 2017
92. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006 Apr 11;27(22):2725–36.
93. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005 Feb;149(2):209–16.
94. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Hospitalized for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jul;52(5):347–56.
95. Krumholz HM. Post-Hospital Syndrome — An Acquired, Transient Condition of Generalized Risk. *New England Journal of Medicine.* 2013 Jan 10;368(2):100–2.
96. King JB, Shah RU, Bress AP, Nelson RE, Bellows BK. Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Combination Therapy Compared With Enalapril for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction [Internet]. 2016. Available from: <http://www.acc.org/jacc-journals-cme>
97. Jhund PS, Ponikowski P, Docherty KF, Gasparyan SB, Böhm M, Chiang CE, et al. Dapagliflozin and Recurrent Heart Failure Hospitalizations in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: An Analysis of DAPA-HF. *Circulation.* 2021 May 18;143(20):1962–72.
98. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, 2021.

99. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. Brasília, 2020.
100. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guide to the Methods of Technology Appraisal. Londres, 2013.
101. Thomas M, Jones PG, Cohen DJ, Suzanne A V., Magnuson EA, Wang K, et al. Predicting the EQ-5D utilities from the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in patients with heart failure. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021 Oct 1;7(4):388–96.
102. Moreira DM, Vieira JL, Mascia Gottschall CA. The Effects of METHotrexate Therapy on the Physical Capacity of Patients With ISchemic Heart Failure: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (METIS Trial). *J Card Fail*. 2009 Dec;15(10):828–34.
103. Berg J, Lindgren P, Mejhert M, Edner M, Dahlström U, Kahan T. Determinants of Utility Based on the EuroQol Five-Dimensional Questionnaire in Patients with Chronic Heart Failure and Their Change Over Time: Results from the Swedish Heart Failure Registry. *Value in Health*. 2015 Jun;18(4):439–48.
104. Ford E, Adams J, Graves N. Development of an economic model to assess the cost-effectiveness of hawthorn extract as an adjunct treatment for heart failure in Australia. *BMJ Open*. 2012 Sep 1;2(5):e001094.
105. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. Vol. 140, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. E294–324.

CAPÍTULO 2

Custo-efetividade da Dapagliflozina para o Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida no Brasil

1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa caracterizada pela incapacidade do ventrículo de se encher ou ejetar sangue, resultante de muitas doenças cardíacas estruturais ou funcionais de alta prevalência (1). Afeta mais de 56 milhões de pessoas em todo o mundo, e sua incidência é comparável às quatro causas mais comuns de câncer combinadas (2,3). Os avanços marcantes no tratamento da IC observados nas últimas três décadas levaram à melhora da sobrevida, levando a um aumento em sua prevalência e no ônus dos custos de tratamento e hospitalização (4). Foi estimado que o custo global total da IC em 2012 foi de US\$ 108 bilhões, com hospitalizações repetidas respondendo pela maioria desses custos e se tornando um grande desafio para os sistemas de saúde (5). No Brasil, a IC é uma das principais causas de internação hospitalar, respondendo por mais de 4% de todas as hospitalizações entre pacientes com mais de 65 anos. Os custos diretos totais para o sistema público de saúde brasileiro (SUS) relacionados ao atendimento hospitalar da IC em 2022 foram de quase US\$ 90 milhões (6).

O tratamento ótimo atual de pacientes com IC e fração de ejeção reduzida (HFrEF), que abrange quase metade dos pacientes com IC e está associado a elevadas taxas de mortalidade, inclui várias classes de agentes farmacológicos e dispositivos. Agentes do sistema renina-angiotensina (de preferência acoplados a um inibidor de neprilisina para maior benefício), betabloqueadores e antagonistas do receptor mineralocorticoide (MRA) demonstraram efeitos favoráveis de longo prazo na morbidade e mortalidade. Mais recentemente, uma nova classe de agentes antidiabéticos – os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) – apresentou resultados cardiovasculares favoráveis em vários ensaios. O estudo *Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure* (DAPA-HF) demonstrou que a dapagliflozina adicionada à terapia padrão HFrEF reduziu significativamente o risco de morte cardiovascular e hospitalização por IC, além de melhorar os sintomas e a qualidade de vida quando comparado ao placebo, independentemente do estado glicêmico (7).

Considerando a crescente carga econômico da IC, seria de grande interesse avaliar a relação de custo-efetividade da inibição do SGLT2. Ao reconciliar seus custos de aquisição com os benefícios projetados para a saúde, especialmente a prevenção de hospitalizações por IC, uma avaliação econômica apoiaria formuladores de políticas públicas em saúde, pagadores e provedores. Esses estudos foram relatados em vários países, com a maioria deles indicando que a dapagliflozina é custo-efetiva como uma terapia complementar para IC (8–12). No entanto, esses resultados devem ser analisados com cautela fora de sua população-alvo original, uma vez que há diferenças relevantes na IC em relação aos dados epidemiológicos e custos de tratamento entre países distintos. Como outros países de renda intermediária, o Sistema de Saúde Pública brasileiro luta contra uma maior incidência de doenças crônicas não transmissíveis como IC e uma agenda inacabada de doenças tropicais e negligenciadas. Portanto, o objetivo deste estudo é estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da adição de dapagliflozina à terapia padrão em comparação à terapia padrão isolada em pacientes com ICFe crônica no Brasil.

2. MÉTODOS

Desenho do estudo e estratégias avaliadas

A análise de custo-efetividade (CEA) considera a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro (SUS). Dada a natureza crônica e progressiva da IC, nossa análise adotou um horizonte analítico de vida inteira. Construímos um modelo de transição de estados para simular a progressão da doença de pacientes com ICFe, comparando duas estratégias de tratamento: a primeira baseada na terapia padrão para ICFe (grupo tratamento padrão) e a segunda baseada na adição da dapagliflozina (10 mg ao dia) à terapia padrão para ICFe (grupo tratamento dapagliflozina). A terapia padrão para o tratamento da ICFe incluiu doses otimizadas de agentes do sistema renina-angiotensina (losartana, enalapril ou sacubitril/valsartana), betabloqueadores (carvedilol), espirolactona, digoxina e furosemida. Está de acordo com as Diretrizes Brasileiras de IC publicadas pelo Ministério da Saúde e pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (13).

O desfecho primário foi medido como a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da dapagliflozina como terapia complementar entre pacientes com ICFe, calculada como custo incremental dividido por QALYs incrementais. Estabelecemos um limite de custo-efetividade de US\$ 8.000 por QALY ganho, de acordo com a recomendação do Ministério da Saúde (14).

Outros desfechos de interesse foram os anos de vida salvos (YoLS) e o número de hospitalizações evitadas.

População

Nossa coorte hipotética incluiu 1.000 pacientes com características semelhantes ao estudo DAPA-HF. Assim, no primeiro ciclo, todos os pacientes tinham HFrEF crônica e a idade média de 66 anos. O DAPA-HF foi um estudo randomizado, duplo-cego e orientado por eventos que incluiu pacientes com mais de 18 anos com HFrEF estabelecida e sintomática (classe funcional II a IV da *New York Heart Failure* e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 40% ou menos) que foram tratados de forma otimizada com terapia farmacológica padrão. Pacientes com hipotensão (pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg), diabetes tipo 1 ou taxa de filtração glomerular estimada menor que 30 ml/min/1,73 m² foram excluídos. Os pacientes foram então randomizados para receber dapagliflozina 10 mg diariamente ou placebo, além da terapia padrão, com um acompanhamento médio de 18,2 meses. Mais detalhes sobre as características basais dos indivíduos incluídos no DAPA-HF podem ser encontrados em outras fontes (7,15).

Descrição do modelo

Utilizamos um modelo de estados transicionais de Markov compreendendo três estados de saúde mútuos: ‘doença estável’, ‘pós-hospitalização devido à IC’ e ‘morte’. Todos os indivíduos iniciam o modelo no estado de saúde ‘doença estável’, sendo expostos ao risco de passar por uma visita de atendimento de urgência por IC, uma hospitalização por IC ou morrer por qualquer causa. Caso não ocorra nenhum destes eventos, os pacientes permaneceriam neste mesmo estado de saúde no ciclo seguinte. Em cada ciclo de três meses, a coorte acumula anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) e custos com base na ocorrência desses eventos. Quando hospitalizados, os pacientes enfrentam a probabilidade de morrer (mortalidade hospitalar) ou fazer a transição para o estado de saúde específico ‘pós-hospitalização devido à IC’. Neste estado, assumimos que há um risco aumentado de readmissão no próximo ciclo, consistente com dados clínicos de pacientes com IC (15,16). Se não forem readmitidos, os pacientes retornariam subsequentemente ao estado de saúde ‘doença estável’. A modelagem foi realizada no *TreeAge Pro Healthcare 2024 (TreeAge Software)*. A figura 1 representa a estrutura do modelo.

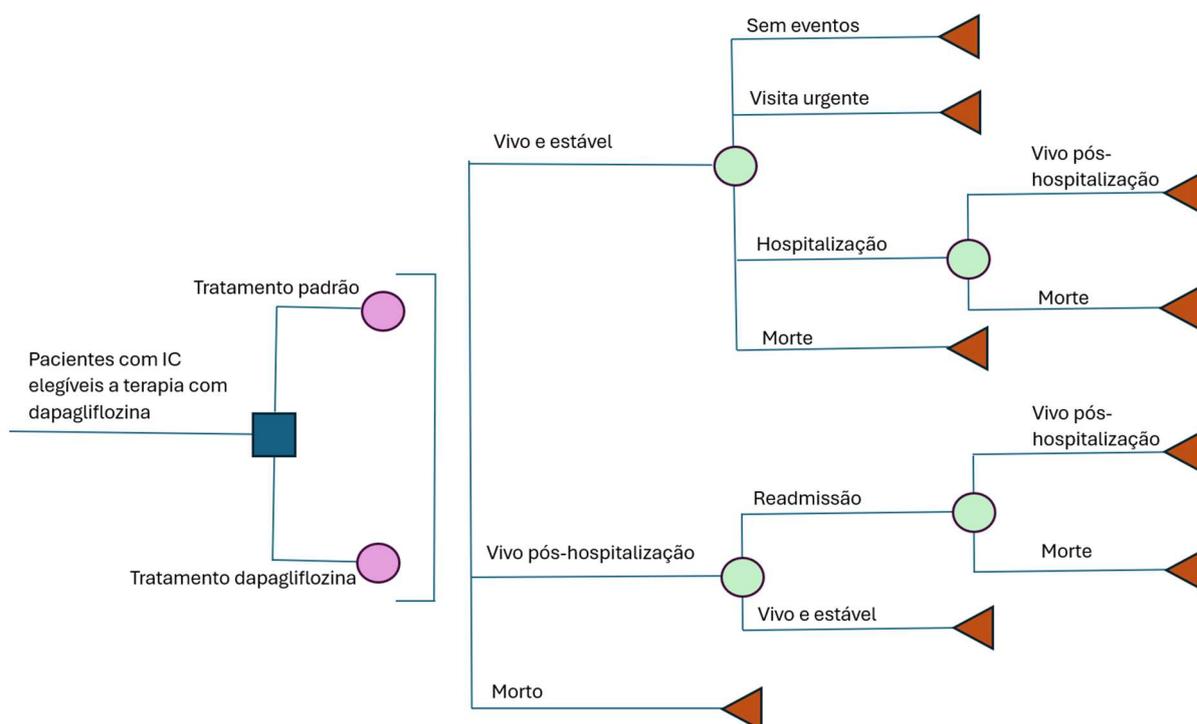


Figura 1 – Estrutura do modelo

Parâmetros clínicos

Mortalidade por qualquer causa

No estudo DAPA-HF, a taxa de morte por todas as causas durante o acompanhamento do estudo foi calculada em 9,5 eventos por 100 pacientes/ano no grupo controle. Com base no princípio *declining exponential approximation of life expectancy* (DEALE), comparamos essa taxa de mortalidade observada no estudo com a taxa de mortalidade da população brasileira ajustada pela idade, obtida do Censo Demográfico Brasileiro de 2022 publicado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Assumimos então que esta razão de riscos, calculada em 4,6, foi sustentada após o término do período do estudo. Em seguida, aplicamos essa razão de riscos nos dados de mortalidade específicos por idade do Brasil, estimando assim a sobrevivência específica por idade no braço de controle durante e além do horizonte do estudo. As taxas anuais foram convertidas em probabilidades de transição trimestrais, correspondendo à duração do ciclo do modelo. Esse processo de conversão usou a relação exponencial padrão entre as taxas e as probabilidades correspondentes (16,17). Para o grupo tratamento dapagliflozina, as taxas de mortalidade específicas por idade foram obtidas aplicando o *hazard-ratio* (HR) do ensaio DAPA-HF. Mais detalhes sobre os parâmetros utilizados no modelo podem ser encontrados na tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros do modelo e intervalos para análise de sensibilidade

Parâmetro	Caso-base	Varição	Distribuição	Fonte
Tratamento padrão				
Probabilidade de visita urgente por IC	0,002 ^a	0,001 to 0,003	Beta	(7)
Probabilidade de hospitalização	0,024 ^b	0,022 to 0,026	Beta	(7)
Probabilidade de morte hospitalar	0,09	0,08 to 0,10	Beta	(18)
Probabilidade de readmissão	0,246	0,209 to 0,287	Beta	(19)
Eficácia da dapagliflozina				
HR para morte por qualquer causa	0,83	0,71 to 0,97	Log-normal	(7)
HR para visita urgente	0,43	0,20 to 0,90	Log-normal	(7)
HR para hospitalização	0,70	0,59 to 0,83	Log-normal	(7)
Utilidade basal para IC	0,78	0,66 to 0,89	Beta	(20)
Desutilidade de hospitalização	-0,100	-0,080 to -0,130	Beta	(21)
Desutilidade de visita urgente por IC	-0,036	-0,0396 to -0,0324	Beta	(12)
Custos (2023 US\$)				
Tratamento padrão ^c	82,71	66,17 to 99,25	Gamma	BPS/MS SIGTAP/DATASUS
Dapagliflozina ^d	74,97	65,72 to 82,22	Gamma	BPS/MS SIGTAP/DATASUS
Visita urgente por IC	18,53	14,82 to 22,24	Gamma	SIGTAP/DATASUS
Hospitalização	611	488,80 to 733,20	Gamma	SIH/DATASUS

Todos os parâmetros são baseados em uma duração de ciclo trimestral. As probabilidades de transição para hospitalização se aplicaram apenas ao primeiro ciclo e, depois disso, foram aumentadas seguindo tendências relacionadas à idade.

Abreviações: BPS, Banco de Dados de Preços de Saúde do Brasil; DATASUS, Departamento de Informática do sistema público de saúde do Brasil; IC, intervalo de confiança; DAPA-HF, *Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure*; IC, insuficiência cardíaca; SIGTAP, Tabela Brasileira de Procedimentos Assistenciais; SIH, Sistema de Informações Hospitalares do Brasil; MS, ministério da saúde.

a: Conversão da taxa observada do DAPA-HF de 0,007 eventos por paciente-ano no grupo placebo em uma probabilidade de 3 meses, usando a fórmula: $1 - \exp(-r*t) = 1 - \exp(-0,007*1/4) = 0,002$

b: Conversão da taxa observada de DAPA-HF de 0,098 eventos por paciente-ano no grupo placebo em uma probabilidade de 3 meses, usando a fórmula: $1 - \exp(-r*t) = 1 - \exp(-0,098*1/4) = 0,024$

c: inclui medicamentos de terapia padrão para HFrEF e custos adicionais relacionados ao monitoramento ambulatorial

d: apenas custo das medicações

Hospitalização e visita de atendimento urgente por IC

Estimamos a probabilidade trimestral de hospitalização por IC e visita de atendimento de urgência a partir do grupo controle do DAPA-HF. A taxa observada de hospitalização no estudo foi de 9,8 por 100 pacientes/ano, que foi convertida para uma probabilidade de 3 meses de 0,024. Calculamos o aumento do risco de hospitalização conferido pela idade usando um modelo estatístico criado por McEwan et al (12), que é baseado nas características e eventos dos pacientes do estudo DAPA-HF. De acordo com esse modelo, o risco aumenta em 16% a cada ano. O risco de morte durante uma hospitalização por IC foi de 9%, derivado do primeiro Registro Brasileiro de IC (18). Assumimos conservadoramente que a dapagliflozina não teve efeito na redução da mortalidade hospitalar. Após uma hospitalização não fatal, os pacientes nesse estado apresentavam maior risco de readmissão no próximo ciclo. Como o DAPA-HF não forneceu o risco de readmissão, utilizamos um estudo observacional de Bress et al (19) que descreveu uma taxa de readmissão de 30 dias após uma hospitalização por IC de 20% (uma probabilidade trimestral de 0,246). Ocorreram muito poucas visitas de atendimento de urgência no estudo DAPA-HF; por isso, incorporamos em nosso modelo um risco constante de 0,002 ao longo de três meses, após converter a taxa observada no ensaio, que foi de 0,7 por 100 pacientes/ano. Também aplicamos o HR da dapagliflozina para hospitalização e visita de atendimento de urgência para o grupo tratamento dapagliflozina, retirado do ensaio DAPA-HF.

Qualidade de vida

Como há escassas fontes sobre dados de utilidade em pacientes brasileiros com insuficiência cardíaca, assumimos em nosso modelo uma pontuação média de utilidade basal de 0,78 no primeiro ciclo. Essa utilidade foi estimada a partir do instrumento específico para avaliação de qualidade de vida na IC utilizado no estudo DAPA-HF, o Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). A pontuação geral média do KCCQ relatada no estudo foi de 68, então mapeada por Parizo et al. (20) com base na valoração do EQ-5D-3L pelo método de escolha temporal (*time trade-off*) nos Estados Unidos. Para levar em conta os efeitos do envelhecimento e da progressão da doença, a pontuação de utilidade basal foi reduzida em 0,174% em cada ciclo trimestral (22). Calculamos uma desutilidade única de -0,100 para cada hospitalização e readmissão (21). O decréscimo estimado de utilidade associado a uma visita de atendimento de urgência foi de -0,036 (12).

Custos

Nosso modelo considerou apenas custos médicos diretos. Extraímos os custos de aquisição dos medicamentos de terapia padrão para ICFEr do Banco de Dados de Preços em Saúde (BPS) do Brasil, um registro nacional que divulga os preços de compra de medicamentos pagos por todos os níveis de governo (23). Os custos identificados em anos diferentes de 2023 foram ajustados com base na taxa de inflação oficial estimada pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) no Brasil (24). Esses custos foram então calculados com base na proporção de pacientes com IC usando cada medicamento no estudo DAPA-HF. O custo estimado da dapagliflozina foi de US\$ 299,90 anuais, quase 3 vezes o custo da terapia padrão no braço de intervenção.

Também houve custos adicionais relacionados ao acompanhamento ambulatorial de pacientes com ICFEr, que foram igualmente aplicados a ambos os braços do modelo. Assumimos que todos os pacientes realizaram consulta médica, exames laboratoriais, ECG, ecocardiografia e outros exames especializados de acordo com a frequência observada em um estudo transversal brasileiro de pacientes com IC (25). Pacientes com diabetes tiveram custos de base mais altos do que pacientes sem diabetes, devido ao uso de medicamentos antidiabéticos orais, insulina e monitoramento domiciliar de glicose.

Em relação aos custos de hospitalização, adotamos o reembolso médio de cada internação hospitalar de acordo com os registros do Sistema de Informações Hospitalares Brasileiro (SIH/SUS) para o ano de 2023. O custo da hospitalização foi de US\$ 611, incluindo o custo médio ponderado dos procedimentos não cobertos na admissão inicial. Os custos das consultas de atendimento de urgência foram baseados na Tabela Brasileira de Procedimentos Assistenciais (SIGTAP), que inclui o valor de referência de todos os procedimentos médicos cobertos pelo SUS. Todos os custos foram obtidos na moeda brasileira de 2023 (real, R\$) e convertidos para dólares americanos (US\$) de acordo com a taxa média oficial para o ano de 2023 (1 US\$: 4,99 BRL) (26). De acordo com as diretrizes brasileiras de avaliação econômica, o valor futuro dos custos e efeitos foi descontado a uma taxa anual de 5% (23).

Análises de sensibilidade e de cenários

Realizamos análises de sensibilidade determinística (Tornado) e probabilística (PSA) para explorar o impacto da incerteza relacionada a variáveis epidemiológicas e de custos. Para a análise determinística, cada parâmetro foi variado isoladamente em seu intervalo de confiança de 95%. Quando não havia intervalo de confiança especificado, assumimos $\pm 10\%$ de variação para probabilidade e $\pm 20\%$ de variação para custos médicos. Os resultados do impacto de cada

parâmetro no RCEI são exibidos como um diagrama de tornado. A análise de sensibilidade probabilística foi realizada usando 10.000 iterações do modelo por meio de uma simulação de Monte Carlo de segunda ordem, onde os valores dos parâmetros foram simultaneamente e aleatoriamente extraídos de distribuições estatísticas pré-especificadas. Usamos a distribuição beta para os parâmetros de probabilidade e utilidade, distribuição gama para custos e log-normal para HR (no grupo tratamento dapagliflozina). Os resultados da PSA são apresentados como um gráfico de dispersão e através da curva de aceitabilidade de custo-efetividade. Além disso, análises de cenário foram conduzidas para avaliar suposições do modelo e testar a força dos resultados do estudo. Primeiro, a taxa de desconto foi reduzida para 0% (sem desconto) e depois aumentada para 10%. Segundo, o horizonte de tempo do modelo foi reduzido de vitalício para 2 e 5 anos. Por fim, a coorte simulada foi estratificada pelo status de diabetes. No estudo DAPA-HF, os efeitos da dapagliflozina na hospitalização por IC e morte por qualquer causa foram semelhantes entre pacientes com e sem diabetes no início do estudo. Quando comparados ao placebo, os pacientes diabéticos no grupo dapagliflozina tiveram uma redução de 24% no risco de hospitalização e uma redução de 22% na mortalidade por todas as causas. Entre os pacientes não diabéticos, a dapagliflozina reduziu o risco de hospitalização em 37% e a mortalidade por todas as causas em 12%.

3. RESULTADOS

Caso-base

Os principais resultados do nosso modelo são apresentados na tabela 2. Entre 1.000 pacientes hipotéticos com HFrEF, a adição de dapagliflozina ao tratamento padrão evitou aproximadamente 319 hospitalizações adicionais por IC e 106 visitas urgentes por IC. Comparado apenas com o tratamento padrão, a adição de dapagliflozina resultou em 374,49 anos de vida (YoLS) adicionais e um ganho total de QALY de 366,99. O custo total ao longo da vida no grupo tratamento dapagliflozina foi de US\$ 3.699.287,45, resultando em um custo incremental de US\$ 1.517.878,49 em relação ao grupo tratamento padrão. Como resultado, o custo e o efeito incrementais resultaram em um RCEI de US\$ 4.053,16 por YoLS e US\$ 4.136,08 por QALY ganho.

Tabela 2. Resultados de custo-efetividade para a análise de caso-base (por 1.000 pacientes)

Parâmetro	Tratamento dapagliflozina	Tratamento padrão	Diferença
<i>Eficácia clínica</i>			
Hospitalizações	1.303,20	1.621,77	318,57
Visitas urgentes por IC	110,98	217,41	106,43
Anos-vida	5.333,01	4.958,52	374,48
QALYs	3.819,92	3.452,93	366,99
<i>Custos (2023 US\$)</i>			
Medicações	3.177.258,47	1.524.677,77	1.652.580,7
Hospitalizações	520.313,10	653.338,78	133.025,68
Visitas urgentes por IC	1.715,88	3.392,41	1.676,53
Custos totais	3.699.287,45	2.181.408,96	1.517.878,49
<i>Custo-efetividade (2023 US\$)</i>			
RCEI por hospitalização evitada	-	-	4.764,78
RCEI por ano de vida salvo	-	-	4.053,16
RCEI por QALY	-	-	4.136,08

Abreviaturas: RCEI, razão de custo-efetividade incremental; QALY, ano de vida ajustado por qualidade.

Análise de sensibilidade

As variáveis epidemiológicas e de custo que mais impactaram o RCEI foram apresentadas em um diagrama de tornado (figura 2). Os parâmetros mais influentes no RCEI foram o HR da dapagliflozina para morte por todas as causas e hospitalização, e o custo da dapagliflozina. Notavelmente, a probabilidade de morte ou readmissão após uma hospitalização por IC teve impacto mínimo no resultado do estudo. Em todo o IC de 95% (0,71 a 0,97) para HR de mortalidade por todas as causas, o RCEI variou de US\$ 3.117 a US\$ 7.305. No geral, a dapagliflozina foi custo-efetiva em todos os parâmetros avaliados na análise de sensibilidade univariada.

Os resultados da análise probabilística, derivados de 10.000 simulações de Monte Carlo, são exibidos em um gráfico de dispersão (*scatterplot*, figura 3). Assumindo um limiar de custo-efetividade de US\$ 8.000 por QALY ganho, a adição de dapagliflozina ao tratamento padrão foi custo-efetiva em 96,6% das iterações. A curva de aceitabilidade de custo-efetividade é mostrada na figura 4.

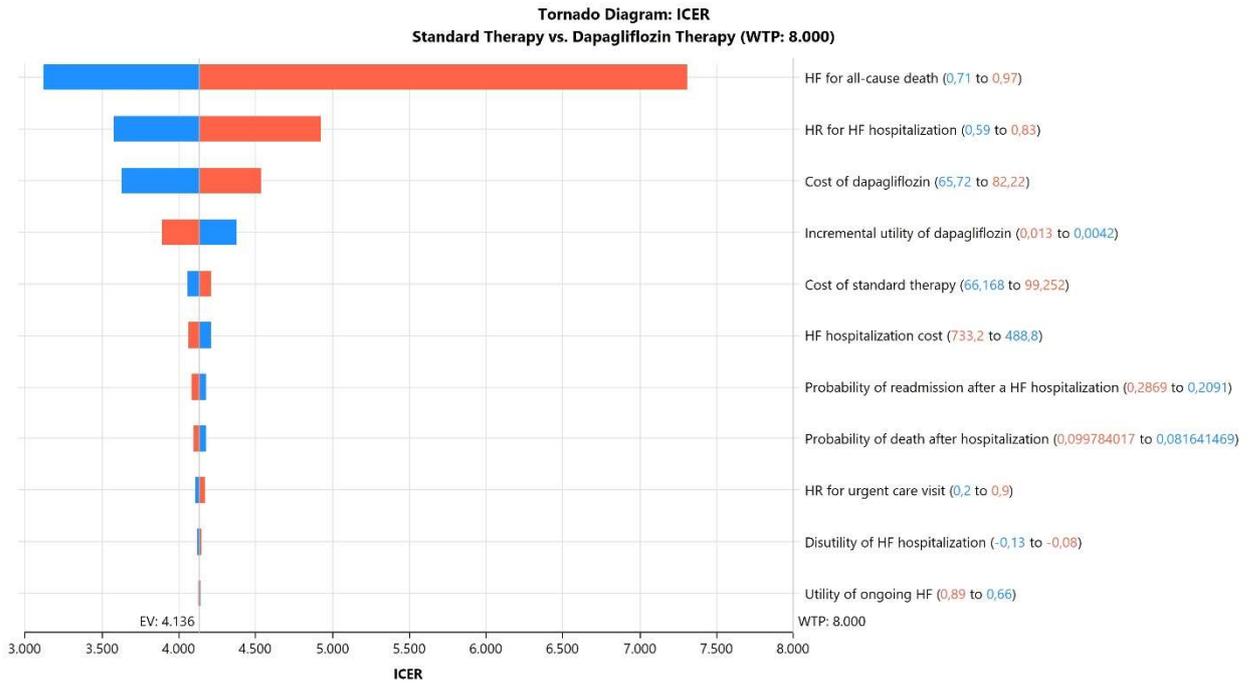


Figura 2 – Diagrama de Tornado (análise de sensibilidade determinística). Barras azuis indicam o uso de limites inferiores, enquanto barras vermelhas representam limites superiores. Abreviações: ICER, razão de custo-efetividade incremental; HF, insuficiência cardíaca; HR, razão de risco.

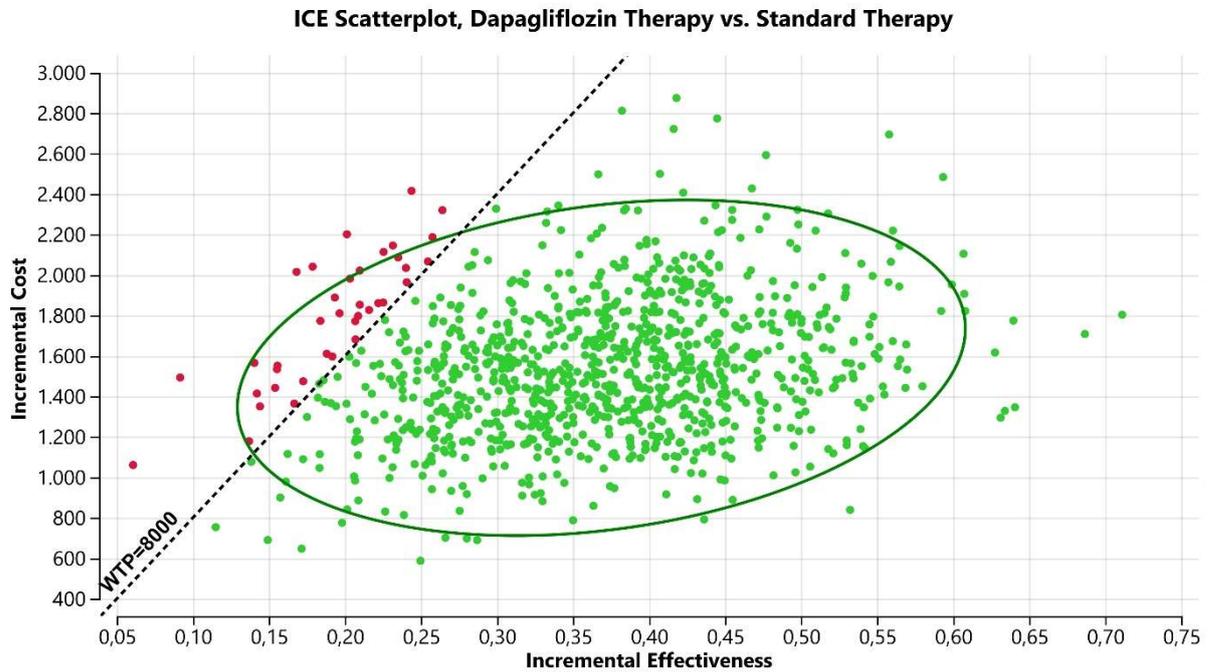


Figura 3 – Gráfico de dispersão do RCEI (análise de sensibilidade probabilística). Abreviações: WTP, limiar de disposição a pagar.

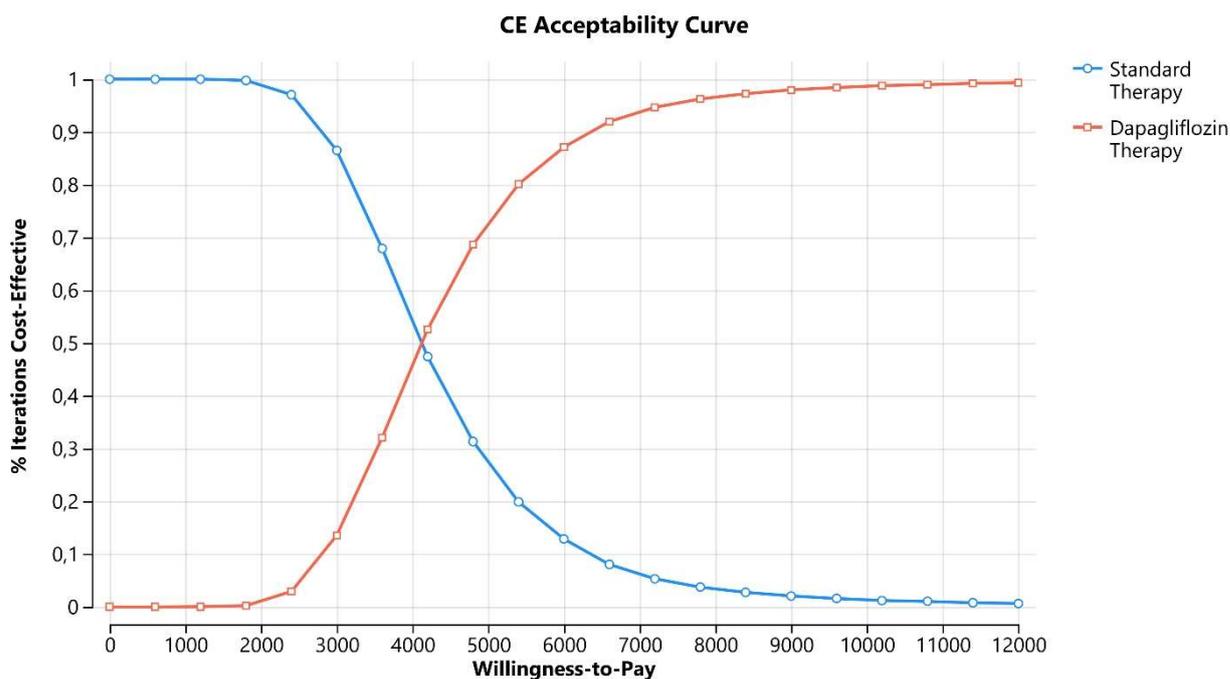


Figura 4 – Curva de aceitabilidade de custo-efetividade

Análise de cenários

Os cenários hipotéticos testados em nosso modelo e os respectivos resultados e RCEIs são mostrados na tabela 3. A variação da taxa de desconto teve pouco efeito no RCEI. Quando a taxa de desconto foi definida como 0%, o RCEI foi estimado em US\$ 3.850. Por outro lado, uma taxa de desconto de 10% resultou em um RCEI de US\$ 4.433. Na análise probabilística, ambas as situações tiveram mais de 99% de probabilidade de serem custo-efetivas. Em relação ao horizonte de tempo, à medida que se tornou mais curto, o RCEI aumentou gradualmente. Ao limitar o horizonte de tempo a 2 anos, o RCEI por QALY ganho foi aumentado para US\$ 10.294. Este foi o único cenário em que a dapagliflozina não seria custo-efetiva. A dapagliflozina precisaria ser eficaz por pelo menos 4,3 anos para atingir o limite de disposição a pagar de USD 8.000. Embora a dapagliflozina tenha permanecido custo-efetiva independentemente do estado de diabetes, o RCEI para pacientes diabéticos foi menor do que para pacientes não diabéticos (US\$ 3.582,57 vs US\$ 4.666,73, respectivamente).

Tabela 3 – Análise de cenários

Categoria	Cenário	RCEI por QALY (2023 US\$)
Caso-base		4.136
Taxa de desconto	0%	3.850
	10%	4.433
Horizonte temporal	2 anos	10.294
	5 anos	6.098
Diagnóstico de diabetes	Sim	3.583
	Não	4.667

4. DISCUSSÃO

A análise de caso-base para este modelo de simulação de HF_rEF no Brasil mostrou que o uso adjunto de dapagliflozina ao tratamento padrão é altamente custo-efetivo em comparação ao tratamento padrão isolado. O RCEI calculado de USD 4.136 por QALY ganho foi aproximadamente metade do limite de disposição a pagar brasileiro de USD 8.000 por QALY ganho. A observação de que a dapagliflozina foi custo-efetiva em 96,6% de 10.000 simulações implica que nossas conclusões se mantêm estáveis em uma ampla gama de estimativas de parâmetros-chave do modelo.

Os resultados foram particularmente sensíveis ao impacto da mortalidade e ao custo da dapagliflozina. Portanto, é de suma importância conduzir uma avaliação mais precisa do efeito da dapagliflozina na mortalidade. De acordo com o IC de 95% usado no estudo DAPA-HF, a mortalidade por todas as causas variou de uma redução de 3% a 29%. No entanto, mesmo ao usar no modelo esse limite inferior de uma redução de mortalidade de 3%, a relação de custo-efetividade da dapagliflozina ainda permanece. Embora no estudo DAPA-HF o HR da dapagliflozina para morte cardiovascular e morte por qualquer causa tenham sido semelhantes (0,82 e 0,83, respectivamente), houve menos mortes não cardiovasculares no braço da dapagliflozina. Isso sugere o efeito de outros mecanismos benéficos da inibição do SGLT2, afetando assim os benefícios econômicos da dapagliflozina.

IC e DM têm uma associação bem estabelecida, ampliando o risco de desfechos adversos. Indivíduos com DM têm um risco de duas a quatro vezes maior de desenvolver IC, enquanto, por exemplo, a prevalência de DM em pacientes com IC é maior do que na população em geral (27). O diabetes desencadeia processos que aceleram a aterosclerose e a doença arterial coronária, uma das principais causas de IC_Fer em todo o mundo e no Brasil (28). Além disso, os distúrbios metabólicos associados ao DM promovem rigidez miocárdica e disfunção diastólica, precipitando, em última análise, IC devido à cardiomiopatia diabética (29). Uma

análise de subgrupo do DAPA-HF indicou que a dapagliflozina reduz o risco de mortes CV em 15% em pacientes sem diabetes e 21% em pacientes com diabetes, fornecendo evidências de que os benefícios da inibição do SGLT2 não se limitam a pessoas com diabetes (30). Em nosso modelo, uma análise de cenário demonstrou que a dapagliflozina teve custo-efetividade semelhante entre pacientes com e sem diabetes.

Análises anteriores de custo-efetividade já demonstraram que a dapagliflozina é custo-efetiva entre pacientes com ICFEr. No entanto, há diferenças notáveis nas estimativas de eficácia a longo prazo da dapagliflozina entre estudos de diferentes países, independentemente do nível de renda. Nossa estimativa de 0,37 QALYs por pessoa ganhos está mais próxima do ganho de 0,38 QALYs no modelo chinês (10) e do ganho de 0,37 QALYs no modelo egípcio (31), mas um pouco diferente do ganho de 0,60 QALYs estimado para a população tailandesa (32). Análises anteriores realizadas da perspectiva de sistemas de saúde de países de alta renda também evidenciaram estimativas diversas para a eficácia da dapagliflozina. Isaza et al. (8) estimaram um ganho de 0,63 QALYs nos EUA, enquanto Savira et al. (9) estimaram um ganho de 0,29 QALYs na Austrália. O RCEI também variou substancialmente em estudos anteriores. O RCEI de US\$ 4.136 por QALY ganho estimado em nosso estudo é marcadamente menor do que o RCEI de US\$ 12.305 em Taiwan (11), sendo mais próximo do RCEI de US\$ 3.638 nas Filipinas (33) e maior do que o RCEI de US\$ 1.991 estimado na Tailândia (32). Embora todos esses estudos tenham concluído que a dapagliflozina era custo-efetiva, permanecem claras lacunas no nível de evidência de estudos de avaliação econômica entre países de renda mais alta e mais baixa (34). Embora 80% das mortes globais por doenças cardiovasculares tenham ocorrido em países de baixa e média renda entre 1990 e 2019 (35), as evidências epidemiológicas e econômicas disponíveis sobre doenças cardiovasculares em países de alta renda excedem em muito as encontradas em países de baixa renda. Essas evidências, no entanto, podem não ser diretamente transferíveis ou generalizáveis para países de baixa renda (36).

As preocupações com custos são mais críticas em sistemas de saúde com recursos limitados em países de baixa e média renda. Apesar de serem considerados custo-efetivos e eventualmente fornecidos gratuitamente pelo sistema de saúde pública brasileiro, novos medicamentos como a dapagliflozina não estão prontamente disponíveis nem são acessíveis para a maioria da população brasileira. Portanto, a adesão pode ser comprometida à medida que as despesas diretas aumentam. Além de levar a piores resultados de saúde, a não adesão também aumenta as despesas com assistência médica, que são insustentáveis para os sistemas de saúde em países de baixa e média renda (37).

Este estudo tem algumas limitações. Primeiro, a maioria das probabilidades e efeitos de transição foram derivados de um único ensaio com um acompanhamento relativamente curto de 18 meses. Previmos os resultados de sobrevida a longo prazo de forma paramétrica, combinando dados do ensaio e tabelas de vida brasileiras. A incerteza introduzida por este modelo foi avaliada nas análises de sensibilidade, e a relação de custo-efetividade manteve sua robustez. Assumimos em nosso estudo uma adesão de 100% à dapagliflozina, uma situação altamente improvável no mundo real. Além disso, investigamos apenas a heterogeneidade com base no diagnóstico do diabetes. Optamos por uma análise mais ampla em nível populacional, portanto, não avaliamos em nosso modelo os efeitos pela gravidade dos sintomas. Também não avaliamos os efeitos adversos relacionados à dapagliflozina. Os resultados de segurança no ensaio DAPA-HF, no entanto, não foram significativamente diferentes entre os grupos controle e intervenção, e a tolerabilidade geral do uso de dapagliflozina foi muito favorável. Finalmente, aplicamos em nosso modelo dados de utilidade do ensaio DAPA-HF devido à escassez de dados locais. A pontuação média de utilidade basal para pacientes com IC foi, no entanto, notavelmente semelhante às normas da população brasileira geral para EQ-5D-3L, estratificada por idade (38).

Em conclusão, este estudo de avaliação econômica sugeriu que, da perspectiva da saúde pública brasileira, adicionar dapagliflozina à terapia padrão em pacientes com ICFe provavelmente será custo-efetivo em comparação à terapia padrão isolada, independentemente do diagnóstico do diabetes. Mais avaliações são necessárias para investigar os efeitos de longo prazo e no mundo real da dapagliflozina na população brasileira.

5. REFERÊNCIAS

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 3;79(17):e263–421.
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* [Internet]. 2020 Oct;396(10258):1204–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620309259>
3. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):572–80.
4. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113(6):646–59.
5. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 2014 Feb 15;171(3):368–76.
6. Ministério da Saúde (Brasil). Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Nov 21;381(21):1995–2008. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303>
8. Isaza N, Calvachi P, Raber I, Liu CL, Bellows BK, Hernandez I, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Netw Open*. 2021 Jul 27;4(7):E2114501.
9. Savira F, Wang BH, Kompa AR, Ademi Z, Owen AJ, Zoungas S, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin in chronic heart failure: An analysis from the Australian healthcare perspective. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Sep 1;28(9):975–82.
10. Jiang Y, Zheng R, Sang H. Cost-Effectiveness of Adding SGLT2 Inhibitors to Standard Treatment for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients in China. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 11;12.
11. Liao C Te, Yang CT, Toh HS, Chang WT, Chang HY, Kuo FH, et al. Cost-effectiveness evaluation of add-on dapagliflozin for heart failure with reduced ejection fraction from

- perspective of healthcare systems in Asia–Pacific region. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Dec 1;20(1).
12. McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, Jhund PS, Docherty KF, Böhm M, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov 1;22(11):2147–56.
 13. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging topics update of the brazilian heart failure guideline – 2021. Vol. 116, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*; 2021. p. 1174–212.
 14. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília; 2022.
 15. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019 May 1;21(5):665–75.
 16. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2008. 87–93 p.
 17. Gidwani R, Russell LB. Estimating Transition Probabilities from Published Evidence: A Tutorial for Decision Modelers. *Pharmacoeconomics*. 2020 Nov 1;38(11):1153–64.
 18. Albuquerque DC de, Souza Neto JD de, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;
 19. Bress AP, King JB, Brixner D, Kielhorn A, Patel HK, Maya J, et al. Pharmacotherapy Treatment Patterns, Outcomes, and Health Resource Utilization among Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction at a U.S. Academic Medical Center. *Pharmacotherapy*. 2016 Feb 1;36(2):174–86.
 20. Parizo JT, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon JA, Khush KK, Spertus JA, Heidenreich PA, et al. Cost-effectiveness of Dapagliflozin for Treatment of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2021 Aug 1;6(8):926–35.
 21. King JB, Shah RU, Bress AP, Nelson RE, Bellows BK. Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Combination Therapy Compared With Enalapril for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction [Internet]. 2016. Available from: <http://www.acc.org/jacc-journals-cme>

22. Berg J, Lindgren P, Mejhert M, Edner M, Dahlström U, Kahan T. Determinants of Utility Based on the EuroQol Five-Dimensional Questionnaire in Patients with Chronic Heart Failure and Their Change Over Time: Results from the Swedish Heart Failure Registry. *Value in Health*. 2015 Jun;18(4):439–48.
23. Kohler JC, Mitsakakis N, Saadat F, Byng D, Martinez MG. Does Pharmaceutical Pricing Transparency Matter? Examining Brazil's Public Procurement System. *Global Health*. 2015 Dec 4;11(1):34.
24. Ministerio do Planejamento Orcamento e Gestao (Brasil). 2023. Sistema Nacional de Indices de Precos ao Consumidor [Internet].
25. Vianna Araujo D, Reis Tavares L, Veríssimo R, Bosi Ferraz M, Tinoco Mesquita São Paulo E, -Niterói S. Custo da Insuficiência Cardíaca no Sistema Único de Saúde Cost of Heart Failure in the Unified Health System. Vol. 84, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005.
26. Banco Central do Brasil. 2023. Taxas de Cambio [Internet].
27. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. Vol. 140, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. E294–324.
28. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2016 Nov;69(11):1051–60.
29. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. Vol. 61, *Diabetologia*. Springer Verlag; 2018. p. 21–8.
30. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1353.
31. Abdelhamid M, Elsisí GH, Seyam A, Shafie A, Kirolos M, Emad S, et al. Dapagliflozin cost-effectiveness analysis in heart failure patients in Egypt. *J Med Econ*. 2022;25(1):450–6.
32. Krittayaphong R, Permsuwan U. Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin treatment in heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2021 Jan 1;322:183–90.

33. Mendoza VL, Tumanan-Mendoza BA, Punzalan FER. Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction in the Philippines. *ESC Heart Fail.* 2021 Dec 1;8(6):5132–41.
34. Do LA, Synnott PG, Ma S, Ollendorf DA. Bridging the gap: aligning economic research with disease burden. *BMJ Glob Health.* 2021 Jun 7;6(6):e005673.
35. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Nov;74(20):2529–32.
36. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of Economic Evaluations Across Jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value in Health.* 2009 Jun;12(4):409–18.
37. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/42682>. 2003. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action.
38. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes.* 2021 Dec 10;19(1):162.

APÊNDICES**Apêndice 1**

Tabela suplementar 1: probabilidades de transição entre o estado de saúde “vivo e estável” e o evento “hospitalização”, com a aplicação de risco relativo incremental anual de 1,16

Idade	Probabilidade de hospitalização (anual)¹
66	0,0934
67	0,1083
68	0,1256
69	0,1457
70	0,1690
71	0,1961
72	0,2274
73	0,2638
74	0,3060
75	0,3550
76	0,4118
77	0,4777
78	0,5541
79	0,6428

1. A probabilidade inicial aplicada no modelo, referente à idade de 66 anos, foi obtida convertendo-se a taxa observada no estudo DAPA-HF em uma probabilidade.

Apêndice 2

Tabela suplementar 2: valores de utilidade aplicados no modelo, com a incorporação de um declínio anual de 0,7%

Idade	Valor de utilidade
66	0,78
67	0,773
68	0,766
69	0,759
70	0,752
71	0,745
72	0,738
73	0,731
74	0,724
75	0,717
76	0,71
77	0,703
78	0,696
79	0,689

Apêndice 3

Tabela suplementar 3: parâmetros epidemiológicos, de utilidade e de efetividade da dapagliflozina, para pacientes diabéticos e não-diabéticos

Parâmetro	Caso-base	Pacientes com DM	Pacientes sem DM
Probabilidade trimestral visita urgente (grupo controle)	0,002	0,0017	0,006
Probabilidade trimestral hospitalização (grupo controle)	0,024	0,030	0,019
<i>HR</i> dapagliflozina para visita urgente	0,43	0,62	0,25
<i>HR</i> dapagliflozina para hospitalização	0,70	0,76	0,63
<i>HR</i> dapagliflozina para morte geral	0,83	0,78	0,88
Utilidade	0,78	0,76	0,80

Fonte: Petrie et al. (67)