

Análise de custo-utilidade de TSH recombinante para carcinoma diferenciado de tireoide na perspectiva da sociedade

Cost-utility analysis of rhTSH for differentiated thyroid carcinoma from a societal perspective

Mariana Millan Fachi¹; Aline de Fátima Bonetti²; Layssa Andrade Oliveira¹; Haliton Alves Oliveira Junior¹; Rosa Camila Lucchetta, ¹

¹ Health Technology Assessment Unit, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Brazil.

² Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Autor correspondente:

Rosa Camila Lucchetta. Health Technology Assessment Unit, Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Rua João Julião 331. São Paulo, São Paulo, Brazil. E-mail: rc.lucch@yahoo.com.br

Recebido em: 05/12/2024

Aceito para publicação em: 19/08/2025

Como citar:

Fachi MM, Bonetti A, Oliveira LA, Oliveira HA, Lucchetta RC. Análise de custo-utilidade de TSH recombinante para carcinoma diferenciado de tireoide na perspectiva da sociedade. *J Assist Farmac Farmacoecon*. 2025; v10(n4). doi: 10.22563/2525-7323.2025.v10.e00257

RESUMO

Objetivo: O tratamento de indivíduos com carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) inclui a tireoidectomia, seguida pela ablação com radioiodo (¹³¹I). Para a eficácia, é fundamental que os níveis de TSH estejam elevados, podendo ser alcançado pela interrupção do hormônio tireoidiano por 4-6 semanas após tireoidectomia. Porém, considerando as limitações da interrupção, o uso de TSH humano recombinante (rhTSH) seria uma alternativa. Este trabalho avalia se rhTSH é custo-efetivo comparado à indução de hipotireoidismo endógeno, sob a perspectiva da sociedade. **Métodos:** Foi realizada uma análise de custo-utilidade utilizando modelo de Markov com quatro estados de saúde (pré-ablação, ablação, pós-ablação e recuperado), para horizonte temporal de 17 semanas (ciclos semanais), incluindo custos médicos diretos e custos indiretos. A efetividade foi mensurada em anos de vida ajustado pela qualidade (QALY). Também foram realizadas análises de sensibilidade probabilística e determinística. **Resultados:** Os resultados indicaram que o tratamento com rhTSH oferece maior benefício clínico (0,2687 vs 0,2602 QALYs) a um custo incremental (R\$626,50), com razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 73.662/QALY ganho. Os fatores mais impactantes foram o preço do rhTSH, dias de trabalho perdidos e utilidade. **Conclusão:** Conclui-se que o rhTSH oferece maiores benefícios clínicos, apesar dos custos adicionais, e pode ser uma alternativa custo-efetiva dependendo do limite de disposição a pagar para a perspectiva da sociedade. O Brasil não recomendou um limite de disposição a pagar para essa perspectiva e, se coincidissem com o limite adotado para o SUS, o rhTSH seria custo-efetivo para um limite de R\$ 120.000/QALY ganho.

Palavras-chave: Neoplasias da Glândula Tireoide; Tirotropina Alfa; Análise de Custo-Efetividade; Anos de Vida Ajustados por Qualidade de Vida

ABSTRACT

Objective: The treatment of individuals with differentiated thyroid carcinoma (DTC) includes thyroidectomy followed by radioiodine (¹³¹I) ablation. For treatment effectiveness, elevated TSH levels are essential, which can be achieved through thyroid hormone withdrawal for 4-6 weeks after thyroidectomy. However, considering the limitations of withdrawal, the use of recombinant human TSH (rhTSH) could be an alternative. This study aims to evaluate whether rhTSH is cost-effective compared to the induction of endogenous hypothyroidism (IHE) by levothyroxine withdrawal, from the societal perspective. **Methods:** A cost-utility analysis was conducted following the Brazilian Ministry of Health's guidelines, using a Markov model with four health states (pre-ablation, ablation, post-ablation, and recovered). A 17-week time horizon (weekly cycles) was adopted from the societal perspective, including direct and indirect costs. Effectiveness was measured in quality-adjusted life years (QALYs). Probabilistic and deterministic sensitivity analyses were also performed. **Results:** The results showed that rhTSH treatment provides greater clinical benefit (0.2687 vs. 0.2602 QALYs) at an incremental cost (R\$ 4,762 vs. R\$ 4,135), with an incremental cost-utility ratio (ICUR) of R\$ 73,662/QALY gained. The most impactful factors were the cost of rhTSH, lost workdays, and utility values. **Conclusion:** The findings suggest that rhTSH offers greater clinical benefits, spite of additional costs and could be a cost-effective alternative depending on the willingness-to-pay threshold for society's perspective. Brazil did not recommend a willingness-to-pay threshold for this perspective and if it coincided with the threshold adopted for the SUS, rhTSH would be cost-effective for a threshold of R\$120,000/QALY gained.

Keywords: Thyroid Neoplasms; Thyrotropin Alfa; Cost-Effectiveness Analysis; Quality-Adjusted Life Years

Introdução

O carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) origina-se das células foliculares ou papilares da tireoide, que desempenham o papel de produzir e liberar hormônios. O CDT corresponde a 90% dos casos de câncer de tireoide, sendo a neoplasia maligna endócrina mais prevalente mundialmente ¹.

Nos últimos anos, embora a incidência mundial do CDT tenha aumentado, variando de 1,2 a 2,6 casos por 100.000 homens e de 2,0 a 3,8 casos por 100.000 mulheres anualmente, a sobrevivência dos pacientes continua alta, sobretudo quando o diagnóstico e o tratamento são realizados precocemente ^{1,2}, com taxa de mortalidade anual é de 0,5/100.000 em homens e mulheres ³⁻⁵.

O tratamento inicial do CDT é a tireoidectomia, que envolve a remoção total ou subtotal da glândula tireoide, dependendo da extensão do tumor. Após a cirurgia, dependendo da classificação de risco e da presença de tecido residual ou metástase, pode ser indicada a radioablação com ¹³¹I (radioiodo), visando destruir qualquer célula tireoidiana restante e reduzir o risco de recidiva. A combinação dessas terapias oferece um prognóstico favorável, com altas taxas de sobrevivência e controle da doença, especialmente quando realizada de forma precoce e adequada ⁶.

Para otimizar a captação de radioiodo, é necessário a obtenção de níveis elevados de TSH, o que pode ser alcançado por meio da interrupção temporária da reposição de hormônio tireoidiano. Contudo, essa conduta pode levar ao desenvolvimento de hipotireoidismo, o que prejudica a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, a tireotropina humana recombinante (rhTSH) surge como uma opção eficaz, permitindo a substituição do hormônio tireoidiano e minimizando os efeitos adversos do procedimento que tem importante impacto em absenteísmo ⁶⁻⁸. Assim, este estudo foi conduzido visando a determinar se o rhTSH é custo-efetivo comparado à indução de hipotireoidismo endógeno pela suspensão de levotiroxina, sob a perspectiva da sociedade. A adoção desta perspectiva justifica-se pelo fato de que um dos principais benefícios atrelados ao uso do rhTSH consiste na redução dos custos indiretos, especialmente os decorrentes do absenteísmo, que não são contemplados pela perspectiva do Sistema

Único de Saúde (SUS). Dessa forma, a abordagem sob a perspectiva da sociedade possibilita estimar de, maneira mais abrangente, o impacto econômico da tecnologia, incorporando tanto custos diretos médicos quanto custos indiretos.

Métodos

A análise econômica foi realizada conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas de avaliação econômica do Ministério da Saúde (MS).

A população-alvo para esta análise foram adultos com diagnóstico de CDT que necessitam do uso de radioiodo. Adotou-se a perspectiva da sociedade, tendo em vista que o principal objetivo do rhTSH é reduzir o prejuízo em qualidade de vida e, por consequência, absenteísmo.

Para esta análise considerou-se como intervenção o rhTSH (alfatirotropina). Este é indicado para uso como um tratamento coadjuvante para ablação por radioiodo de tecidos remanescentes de tireoide em pacientes que se submeteram à tireoidectomia total ou subtotal por câncer de tireoide bem diferenciado ⁹. Já o comparador consiste na interrupção do uso de levotiroxina, induzindo hipotireoidismo endógeno (causando elevação fisiológica do TSH) ¹⁰.

O horizonte temporal estabelecido para o modelo foi de 17 semanas, considerando ciclos com duração semanal. A escolha foi estabelecida conforme ensaios clínicos identificados ¹¹⁻²⁰, que evidenciaram o benefício em curto prazo (1 mês após a ablação) da tecnologia avaliada e de acordo com outros estudos de avaliação econômica da literatura que demonstraram que este período é suficiente para capturar as diferenças de recursos utilizados e custos associados entre os 2 braços do modelo ²¹⁻²⁵. Adicionalmente, não foi aplicada taxa de desconto para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS para estudos de período curto ²⁶.

Modelo

Foi desenvolvido um modelo de Markov com quatro estados de saúde com o intuito de captar os benefícios, consequências e custos desde o início do tratamento com tireoidectomia até a recuperação completa do paciente (após 17 semanas).

Os estados de saúde contemplados foram: (1) pré-ablação, (2) ablação, (3) pós-ablação e (4) recuperação (Figura 1). O estado (1) **Pré-ablação** refere-se à fase em que o paciente passa por uma tireoidectomia bem-sucedida e se prepara para a ablação. A duração deste estado pode variar de uma semana (para a intervenção) a quatro semanas (média identificada para o comparador nos estudos da literatura²¹⁻²⁵). No estado (2) **Ablação**, o paciente é submetido ao procedimento de ablação com radioiodo, com duração de uma semana para ambos os grupos. O estado (3) **Pós-ablação** representa o período de recuperação em que os pesos utilitários ainda não atingem o nível da recuperação completa, refletindo uma recuperação gradual do paciente ao longo de oito semanas. Por fim, o estado (4) **Recuperado** corresponde à fase em que o paciente já se recuperou completamente dos procedimentos de tireoidectomia e ablação. É importante ressaltar que o modelo não permite que os pacientes retornem ao estado de saúde anterior.

Ademais, para ambos os grupos avaliados (rhTSH ou suspensão de levotiroxina), assumiu-se que a tireoidectomia foi bem-sucedida, uma vez que os estudos clínicos da literatura^{11,14,15,17,18,20} indicaram uma taxa de sucesso superior a 90% e não observaram diferenças significativas entre as tecnologias avaliadas para esse desfecho.

O resultado é apresentado como a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) calculada pela diferença entre os custos e desfechos das intervenções (reais incrementais por ano de vida ajustado pela qualidade incremental - R\$/QALY).

Desfechos

O desfecho utilizado para medir a efetividade no modelo foi o número de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Dado que não foram identificados estudos nacionais que disponibilizassem dados

de utilidade específicos para CDT, as estimativas de utilidade para cada ciclo do modelo foram extraídas de uma meta-análise publicada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)²³. Nesta análise, a agência converteu os dados obtidos por meio do *Medical Outcome Study Short Form 36* (SF-36) em pesos de utilidade.

Adicionalmente, a utilidade média relatada para a população brasileira entre 40 e 44 anos é de $0,817 \pm 0,179$ ²⁷, valor inferior ao observado na meta-análise conduzida pelo NICE²³ para pacientes com CDT. Para ajustar essa discrepância, o valor de utilidade foi recalibrado considerando o escore de utilidade de saúde EQ-5D-3L para a população inglesa²⁸ e ajustado para a população brasileira conforme cálculo apresentado no apêndice 2 do material publicado pelo Ministério da Saúde²⁹ (fator multiplicador = utilidade da população brasileira dividida pela utilidade da população geral do país de origem da coorte para qual a utilidade do estado de saúde foi medida). As utilidades adotadas no modelo são apresentadas na Figura 2.

Custos

Para a análise, foram considerados custos médicos diretos e custos indiretos. Os custos diretos englobaram despesas hospitalares e ambulatoriais, incluindo procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes, conforme as orientações do PCDT de CDT¹⁰. O custo indireto incluído referiu-se à perda de produtividade, medida pelo absenteísmo, ou seja, ausência no trabalho devido a problemas de saúde relacionados à doença ou ao tratamento com rhTSH e interrupção de levotiroxina. Maiores detalhes dos custos incluídos são apresentados na Tabela 1. Todos os valores foram obtidos em reais (BRL, R\$) e refletem preços de fevereiro de 2024, sem conversão para outras moedas.

Figura 1. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde.

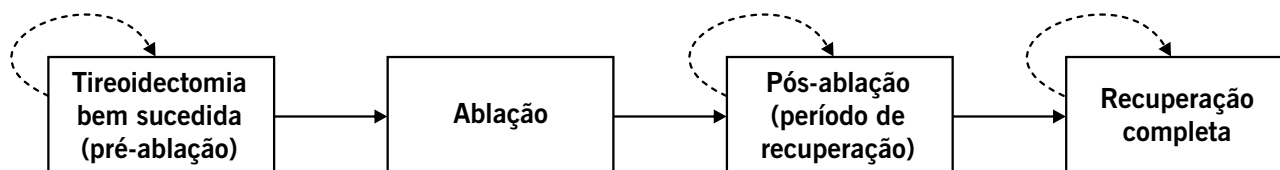
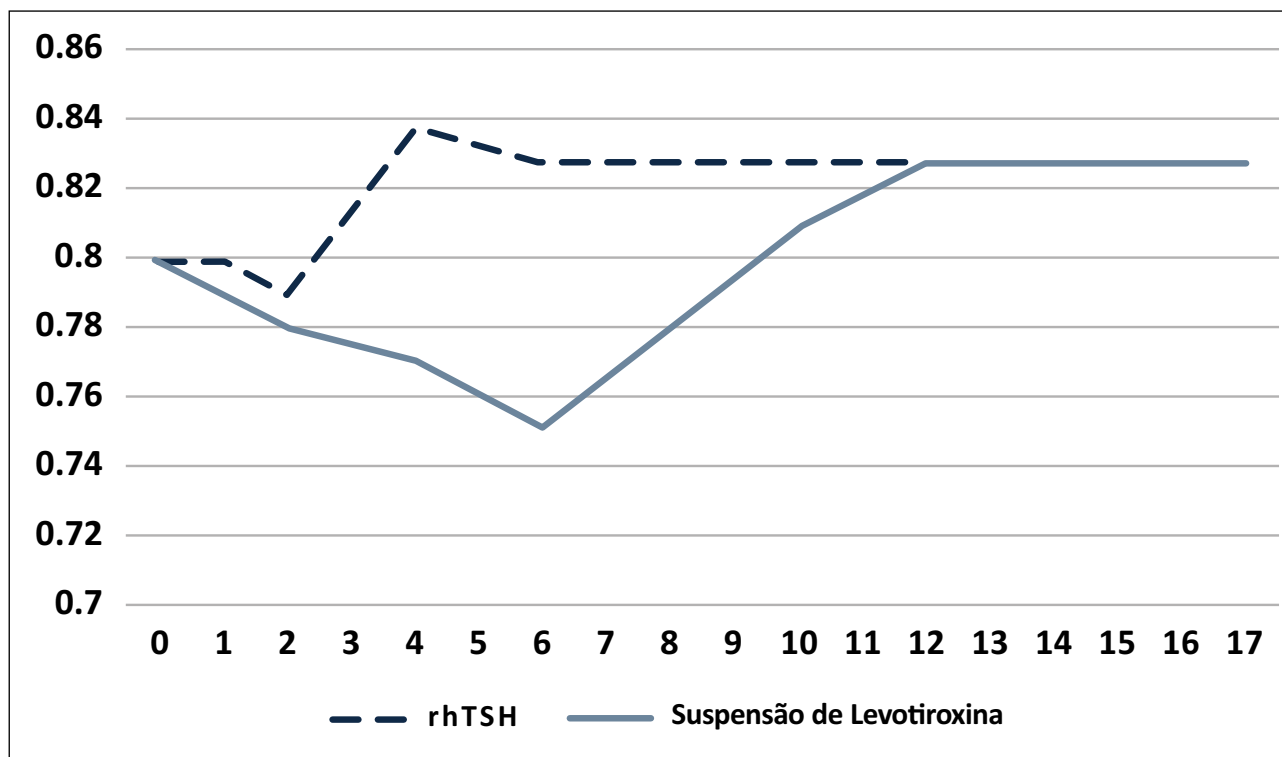


Figura 2. Valores de utilidade utilizados no modelo.



Fonte: Adaptado de *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* ²³.

Análise de sensibilidade

Realizaram-se análises de sensibilidade probabilística (PSA) e determinística univariada (diagrama de tornado). Na PSA, foram conduzidas 1.000 simulações, variando simultaneamente todos os parâmetros conforme funções estatísticas amplamente aceitas na literatura: distribuição beta para variáveis com valores entre 0 e 1 (como parâmetros de proporção, utilidade) e distribuição gama para variáveis com valores de 0 ao infinito (como custos, dias de trabalho perdido). Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão nos planos de custo-efetividade incrementais e em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados por análise descritiva. Já a análise determinística univariada foi apresentada por diagrama de tornado, no qual a variação de cada parâmetro foi definida com base em dados disponíveis na literatura; na ausência desses, aplicou-se uma variação padrão de $\pm 20\%$. Para custos baseados na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos - SIGTAP, os valores foram multiplicados pelo fator de correção de 2,8 ³⁰.

Premissas e limitações

Algumas premissas e limitações inerentes à construção do modelo econômico devem ser destacadas. Primeiramente, devido à escassez de dados nacionais, alguns parâmetros foram obtidos a partir de estudos internacionais, os quais podem não refletir integralmente a realidade do Brasil, introduzindo incertezas ao modelo. Para minimizar o impacto dessa limitação, foram realizados ajustes quando possível e análises de sensibilidade para avaliar a robustez dos resultados frente a variações nesses dados.

O tempo de permanência em cada estágio do modelo foi definido com base nas médias reportadas nos estudos utilizados. Os custos diretos foram definidos com base no PCDT para CDT, mas não necessariamente refletem a forma como o manejo clínico é conduzido na prática cotidiana, podendo haver variações na realidade. Embora essas abordagens padronizem o modelo, reconhece-se que pode não capturar a variabilidade individual dos pacientes; por isso, análises de sensibilidade foram conduzidas para explorar o efeito de diferentes durações nos resultados.

Tabela 1. Custos diretos e indiretos incluídos na análise econômica

Recurso	Valor utilizado* (em R\$)	Quantidade rhTSH	Quantidade - Indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão LT)	Variação (mínimo -máximo)	Fonte
Pré-Ablação					
Tireoidectomia total	451,37	1	1	R\$ 451,37- R\$ 1.263,85	SIGTAP/DATASUS (04.02.01.004-3)
Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH)	8,96	1	1	R\$ 8,96- R\$ 25,09	SIGTAP/DATASUS (02.02.06.025-0)
Dosagem de tiroxina livre (T4 livre)	11,60	1	1	R\$ 11,60 - R\$ 32,48	SIGTAP/DATASUS (02.02.06.038-1)
Dosagem de anticorpo de tireoglobulina	17,16	1	1	R\$ 17,16- R\$ 48,05	SIGTAP/DATASUS (02.02.03.062-8)
Consulta convencional	10,00	1	1 + consultas relacionadas ao manejo de manifestações de hipotireoidismo ¹	R\$ 10,00- R\$ 28,00	SIGTAP/DATASUS (03.01.01.007-2)
Administração de rhTSH	0,00	2 ²	----	-----	SIGTAP/DATASUS (03.01.10-020-9)
rhTSH - Alfatirotropina	1.821,95	2 ²	----	R\$ 1.366,46- R\$ 2.277,44	BPS - menor preço
Ablação					
Terapia T4 - Levotiroxina por dia	R\$ 0,07 ³	1 comprimido de 100 mg/dia	----	R\$ 0,05- R\$ 0,08	BPS - menor preço
Iodoterapia de CDT (30 mCi) - Ambulatorial	R\$ 443,79	Proporção de pacientes que utilizaram: 15,3% ⁴	Proporção de pacientes que utilizaram: 15,3% ⁴	R\$ 443,79- R\$ 1.242,61	SIGTAP/DATASUS - SIA (03.04.09.005-0)
Iodoterapia de CDT (50 mCi) - Ambulatorial	R\$ 614,70	Proporção de pacientes que utilizaram: 18,9% ⁴	Proporção de pacientes que utilizaram: 18,9% ⁴	R\$ 614,70- R\$ 1.721,16	SIGTAP/DATASUS - SIA (03.04.09.006-9)
Iodoterapia de CDT (100 mCi) - Hospitalar	R\$ 1.071,90	Proporção de pacientes que utilizaram: 65,9% ⁴	Proporção de pacientes que utilizaram: 65,9% ⁴	R\$ 1.071,90 R\$ 3.001,32	SIGTAP/DATASUS - SIH (03.04.09.002-6)
Internação hospitalar para administração de Iodoterapia de CDT (100 mCi)	R\$ 976,62	Média de diárias: 1,11	Média de diárias: 1,11	R\$ 976,62 1.220,77	DATASUS - SIH
Varredura de campo inteiro com radioiodo	R\$ 338,70	1	1	R\$ 338,70- R\$ 948,36	SIGTAP/DATASUS (02.08.03.004-2)
Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH)	8,96	1	1	R\$ 8,96- R\$ 25,09	SIGTAP/DATASUS (02.02.06.025-0)
Dosagem de tiroxina livre (T4 livre)	11,60	1	1	R\$ 11,60 - R\$ 32,48	SIGTAP/DATASUS (02.02.06.038-1) -
Consulta convencional	R\$ 10,00	1	1	R\$ 10,00- R\$ 28,00	SIGTAP/DATASUS (03.01.01.007-2)
Pós-Ablação					
Terapia T4 - Levotiroxina por dia	R\$ 0,07 ³	1 comprimido de 100 mg/dia	Dose de 2,6 µg/kg/dia durante 7 dias ⁵ e após considerou-se a dose de manutenção (100mg/dia)	R\$ 0,05- R\$ 0,08	BPS - média ponderada
Varredura de campo inteiro com radioiodo	R\$ 338,70	1	1	R\$ 338,70- R\$ 948,36	SIGTAP/DATASUS (02.08.03.004-2)
Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH)	34,11	1	1	R\$ 8,96- R\$ 25,09	SIGTAP/DATASUS (02.02.06.025-0)

Recurso	Valor utilizado* (em R\$)	Quantidade rhTSH	Quantidade - Indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão LT)	Varição (mínimo -máximo)	Fonte
Dosagem de tiroxina livre (T4 livre)	R\$ 11,60	1	1	R\$ 11,60 - R\$ 32,48	SIGTAP/DATASUS (02.02.06.038-1)
Consulta convencional	R\$ 10,00	1	1	R\$ 10,00- R\$ 28,00	SIGTAP/DATASUS (03.01.01.007-2)
Recuperado					
Terapia T4 - Levotiroxina por dia	0,05-0,08	1 comprimido de 100 mg/dia	1 comprimido de 100 mg/ dia	R\$ 0,05- R\$ 0,08	BPS - média ponderada
Custos indiretos					
Dias de trabalho - Absenteísmo	R\$ 144,95	3,1 ± 11,5 dias ⁶	11,2 ± 19,1 ⁶	R\$ 130,46- R\$ 159,45	Rendimento real habitual (março, abril e maio de 2023)/dias úteis do mês - Borget et al, 2007 ³¹ .

Legenda: BPS: Banco de Preço em Saúde; CDT: carcinoma diferenciado da tireoide; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS); PMVG: Preço Máximo Venda ao Governo, SIA: Sistema de Informações Ambulatoriais de Saúde; SIH: Sistema de Informações Hospitalares.

Nota: *Consulta realizada em 14 de fevereiro de 2024.

¹ Assumiu-se que além da consulta convencional, foram realizadas consultas adicionais devido a ausência do tratamento de levotiroxina, isto é, devido ao aparecimento de manifestações relacionadas ao hipotireoidismo. A proporção de consultas adicionais foi estabelecida conforme o material do NICE (2022)²³: 18% necessitaram de uma consulta adicional, e 20% necessitaram de 2 consultas adicionais.

² A dosagem recomendada de alfatirotopina é de duas doses de 0,9 mg administrada em intervalos de 24 horas por injeção intramuscular na região glútea (0,9 mg IM a cada 24 horas, por 2 dias)⁹.

³ Valor por dia estabelecido pelo menor preço encontrado para as apresentações de 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 175, 200 mg e considerando 100 mg a dose diária de manutenção do medicamento (intervalo recomendado em bula de 75 mg a 125 mg)³⁶.

⁴ Estabelecido conforme proporção que fizeram cada um dos procedimentos encontrada no SIH-DATASUS - 2022 e de acordo com o estudo conduzido por Schwengber et al, 2020³⁷.

⁵ Foi considerado a dose de 2,6 µg/kg/dia durante 7 dias, conforme recomendação da bula³⁶. Além disso, assumiu-se o peso médio de 74,1 kg para o cálculo, conforme peso médio para a faixa etária de 40 a 59 anos^{38,39} (faixa etária mais acometida por CDT).

⁶ Duração média de licença estabelecido conforme estudo conduzido por Borget et al, 2007³¹.

Quanto aos custos indiretos, o modelo considerou apenas o absenteísmo, devido à escassez de informações sobre outros impactos econômicos, como custos informais de cuidado ou perda de produtividade adicional. A inclusão desses custos sem evidências robustas, poderia alterar os resultados e potencialmente fragilizar o modelo se estimados de forma inadequada.

Finalmente, os valores de utilidade inicialmente reportados nos estudos foram medidos pelo SF-36 e posteriormente recalibrados para o EQ-5D-3L, permitindo a incorporação desses dados no modelo. Apesar de ser uma prática reconhecida e semelhante

à adotada pelo NICE, essa conversão representa uma possível limitação, uma vez que pode introduzir pequenas discrepâncias na estimativa final de QALYs.

Resultados

O tratamento com rhTSH foi associado a um maior benefício clínico e um maior custo total em relação à indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina). A razão de custo efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 73.661,68 por QALY ganho, na perspectiva da sociedade, como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-utilidade.

Estratégia	Efetividade (QALY)	Custo (R\$)	RCUI
rhTSH	0,2687	R\$ 4.761,98	R\$ 73.661,68
Indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina)	0,2602	R\$ 4.135,48	
Diferença	0,0085	R\$ 626,50	

Legenda: QALY, ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-utilidade incremental.

Ainda, observou-se uma concordância entre os resultados da análise de sensibilidade probabilística com os resultados do cenário base, visto que os resultados das simulações estão em sua totalidade no quadrante superior direito, confirmando que o rhTSH apresenta maior benefício clínico e custo incremental (Figura 3). Com relação a curva de aceitabilidade, a uma disposição a pagar de R\$ 40 mil/QALY ganho, há 0% de probabilidade

de rhTSH ser a opção mais custo-efetiva, ao passo que para um limiar de R\$ 120 mil/QALY ganho, há 100% de probabilidade de rhTSH ser a opção mais custo-efetiva (Figura 4)..

Adicionalmente, a análise de sensibilidade determinística demonstrou que o preço da tecnologia e dias de trabalho perdidos são os parâmetros que mais impactam no modelo econômico, como demonstrado na Figura 5.

Figura 3. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida ajustado pela qualidade - QALY) na perspectiva da sociedade.

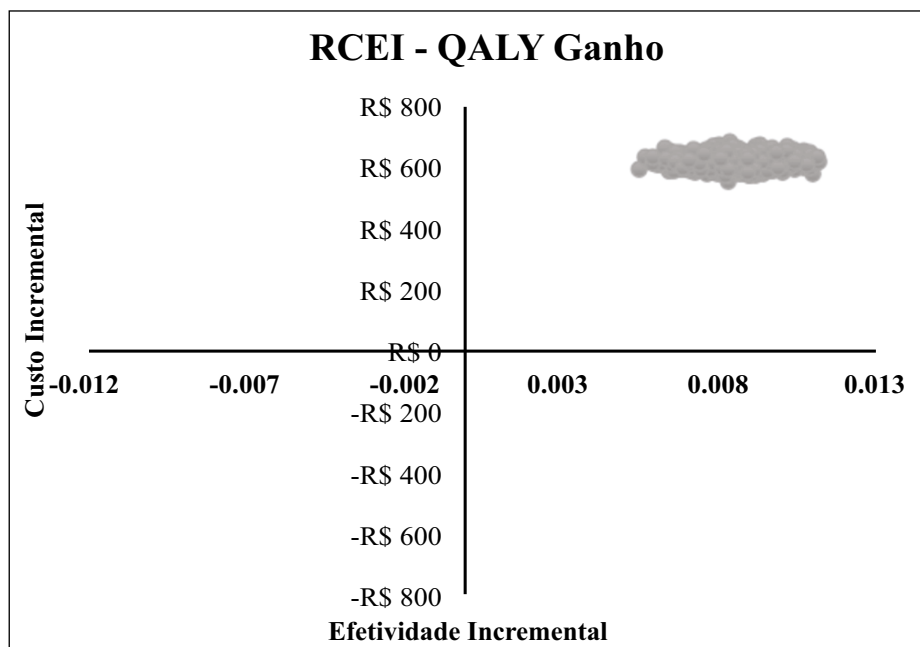


Figura 4. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (desfecho: anos de vida ajustado pela qualidade - QALY) na perspectiva da sociedade.

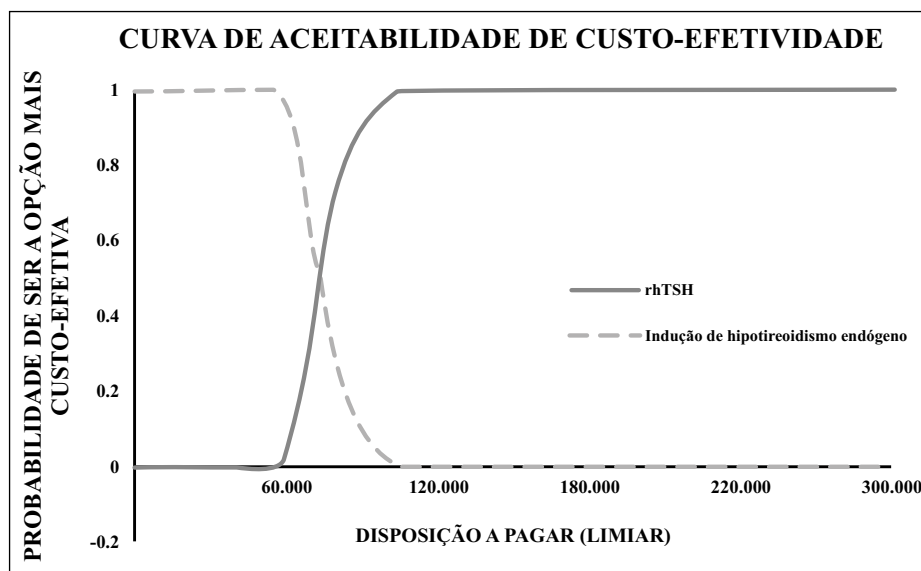
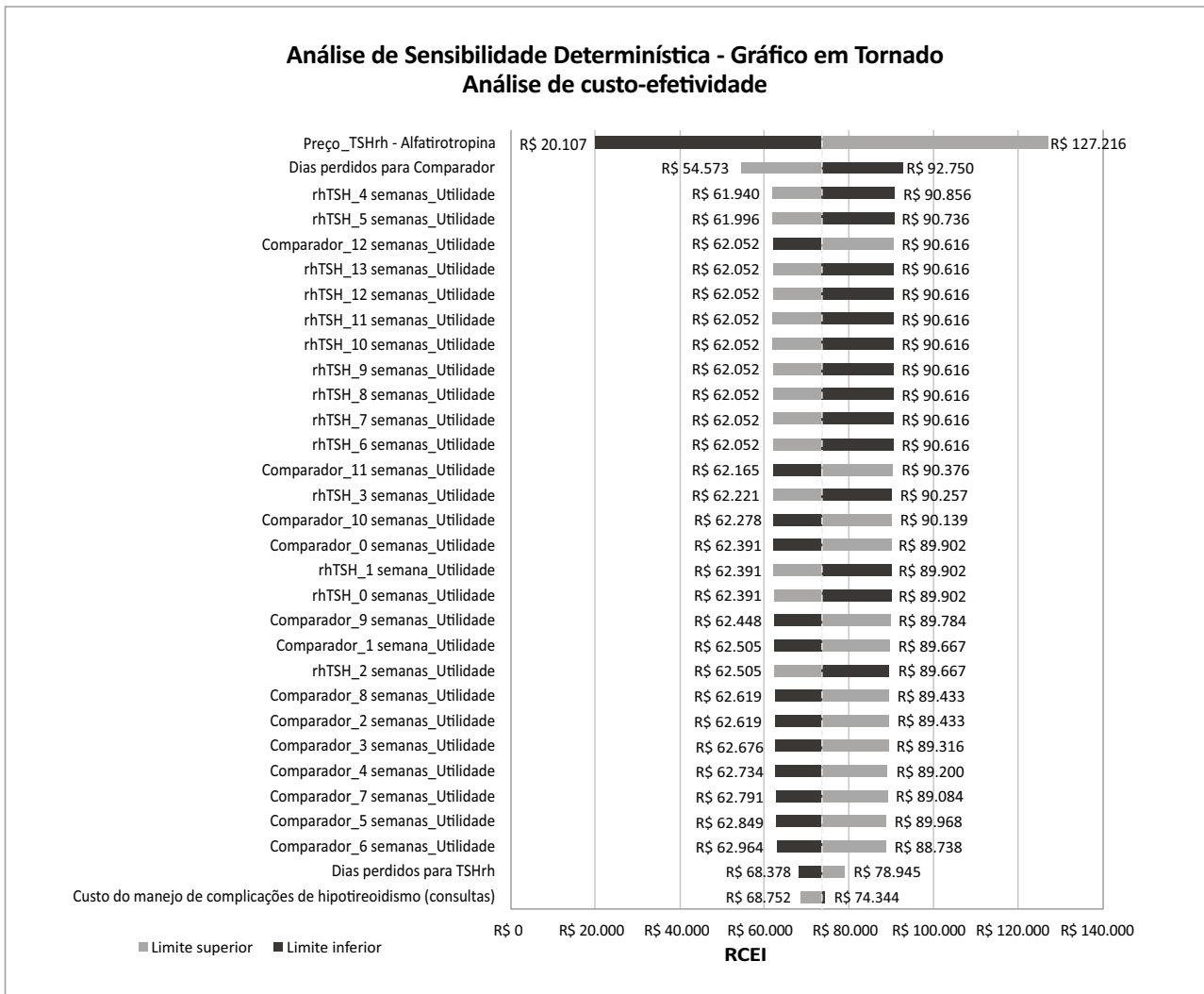


Figura 5. Diagrama de tornado (desfecho: QALY ganho) na perspectiva da sociedade.



Discussão

O tratamento inicial com tireoidectomia, seguido ou não de radioiodo, apresenta altos índices de sucesso terapêutico e controle da doença. A ablação com radioiodo visa destruir tecidos tireoidianos remanescentes, reduzindo o risco de recidiva. Entretanto, a indução de hipotireoidismo endógeno, decorrente da suspensão de levotiroxina, está associada a uma queda significativa na qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, a rhTSH surge como uma alternativa eficaz, permitindo otimizar a captação do radioiodo sem a necessidade de induzir sintomas de hipotireoidismo. A análise econômica baseada em um modelo de Markov revelou que, com um custo incremental para a sociedade de R\$

626,50, o uso de rhTSH proporciona benefícios adicionais à saúde, representados por um ganho incremental de 0,0085 QALY na preparação para ablação por radioiodo.

Além dos ganhos em saúde, há benefícios sociais e econômicos significativos relacionados à produtividade. Estudos com dados pareados de pacientes submetidos aos dois métodos de estimulação apontaram diferenças estatisticamente significativas no absenteísmo entre os grupos. Por exemplo, 15,6% dos pacientes que desenvolveram hipotireoidismo relataram uma redução acentuada na capacidade de realizar atividades normais, em comparação com 8,6% no grupo que utilizou rhTSH³¹. Essa diferença fundamentou a aplicação de um diferencial de 50% nos dados de Luster et al³² e no modelo atual.

Estes achados estão alinhados com estudos internacionais que avaliaram as intervenções sob a perspectiva da sociedade, no Canadá³³ (\$ 13.391 por QALY ganho), Estados Unidos da América (\$ 52.554 por QALY ganho)²⁴ e Coreia (₩26.697.361 por QALY ganho)²¹. Ainda, em determinados contextos houve dominância de rhTSH, como em hospitais espanhóis (economia de -£614,16 e 0,048 QALY ganho)²² e na Alemanha³².

Um ponto forte deste estudo é a adoção da perspectiva da sociedade, que permite considerar tanto custos diretos quanto indiretos, oferecendo uma visão mais ampla do impacto econômico das intervenções. Essa abordagem ainda é pouco explorada em pesquisas nacionais, reforçando a relevância do estudo para subsidiar decisões de saúde pública. Contudo, existem limites associados à aplicação desta perspectiva no cenário nacional, especialmente, pela ausência de um limiar oficial de custo-efetividade fora do SUS, o que dificulta a interpretação dos resultados em contextos distintos do sistema público de saúde. A título de referencial, o NICE, agência equivalente à Conitec, preconiza a incorporação de custos indiretos nas análises e não possui limiares diferentes a depender da presença destes custos. Considerando o mesmo racional, o limiar definido para o Sistema Único de Saúde (SUS) para condições graves como câncer (i.e., R\$ 120.000/QALY ganho) e, portanto, este tratamento seria considerado custo-efetivo³⁴. Além disso, a incorporação do rhTSH pode ser mais vantajosa para subgrupos específicos, como pacientes com comorbidades cardiovasculares ou condições clínicas que contra indiquem a indução do hipotireoidismo³⁵.

Como é inerente a modelos econômicos, algumas premissas foram adotadas, o que pode limitar a validade externa da análise. O tempo de absentismo utilizado no modelo foi derivado de um estudo observacional realizado na França, o que pode limitar sua aplicabilidade ao contexto brasileiro. A ausência de dados nacionais específicos de CDT resultou no uso de estimativas internacionais ajustadas à realidade brasileira, uma prática aceita, mas que adiciona incertezas ao modelo. Além disso, os custos indiretos considerados se restringiram ao absentismo, sem incluir outros potenciais impactos econômicos, como custos informais de cuidado, que não foram suficientemente evidenciados na literatura.

Para fortalecer a base de evidências, futuros estudos devem focar na mensuração do impacto do ab-

senteísmo no Brasil, considerando as especificidades do sistema de trabalho e de saúde local. Pesquisas prospectivas e com amostras representativas são essenciais para fornecer dados mais robustos que subsidiem modelos econômicos e orientem decisões de saúde pública no país.

Conclusão

O estudo contribui para uma melhor compreensão da relação entre custos e benefícios do uso de rhTSH no tratamento de CDT, destacando seu potencial como uma alternativa custo-efetiva (dependendo do limiar adotado), especialmente para pacientes que apresentam contra-indicação à indução de hipotireoidismo endógeno. A adoção dessa tecnologia pode trazer benefícios significativos em termos de qualidade de vida e produtividade, sendo especialmente relevante para perspectivas que buscam equilibrar benefícios clínicos com sustentabilidade financeira. Contudo, ainda são necessários estudos adicionais para confirmar a validade e ampliar a aplicabilidade dos resultados em diferentes contextos populacionais e econômicos.

Contribuição dos autores:

MMF, HAO, RCL: Conceituação. MMF, AFB: Curadoria de dados, Análise formal. investigação, metodologia. MMF, LAO, RCL, HAO: Administração e planejamento. RCL, HAO: Supervisão e validação. MMF, AFB, LAO: Redação. HAO, RCL: Revisão e edição.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Financiamento

Este trabalho conta com o apoio parcial do Programa de Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), por meio do termo de ajuste 04/2020. O financiador não teve participação ativa na concepção, redação ou decisão de publicação deste manuscrito.

Declaração e disponibilidade de dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito

Editor responsável

Lindemberg Assunção Costa

Referências

- Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated thyroid cancer—treatment: state of the art. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1292.
- Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17(3):176-88. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00448-z>
- Dunlap Q, Davies L. 17 - Differentiated Thyroid Cancer Incidence. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands (Third Edition)* [Internet]. Elsevier; 2021. p. 174-180.e2. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032366127000017X>
- Agate L, Lorusso L, Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors. *J Endocrinol Invest*. 2012 Sep 27;35:3-9.
- Olson E, Wintheiser G, Wolfe KM, Droessler J, Silberstein PT. Epidemiology of thyroid cancer: a review of the National Cancer Database, 2000-2013. *Cureus*. 2019;11(2).
- Giovanella L, Duntas LH. Management of endocrine disease: the role of rhTSH in the management of differentiated thyroid cancer: pros and cons. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(4):R133-45.
- Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, Lawson SA, Luster M, Van Nostrand D, et al. SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for nuclear medicine evaluation and therapy of differentiated thyroid cancer: abbreviated version. *Soc Nuclear Med*; 2022.
- Chung JK, Kim HW, Youn H, Cheon GJ. Sodium iodide symporter (NIS) in the management of patients with thyroid carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2018;52:325-6.
- Sanofi-Genzyme. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. THYROGEN® (alfatirotopina).
- Brasil. Ministério da Saúde. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/carcinoma-diferenciado-da-tireoide-pcdt.pdf>. 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma Diferenciado da Tireoide.
- Chianelli M, Todino V, Graziano FM, Panunzi C, Pace D, Guglielmi R, et al. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(3):431-6.
- Emmanouilidis N, Müller JA, Jäger MD, Kaaden S, Helfritz FA, Güner Z, et al. Surgery and radioablation therapy combined: introducing a 1-week-condensed procedure bonding total thyroidectomy and radioablation therapy with recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(5):763-9.
- Emmanouilidis N, Schrem H, Winkler M, Klempnauer J, Scheumann GFW. Long-term results after treatment of very low-, low-, and high-risk thyroid cancers in a combined setting of thyroidectomy and radio ablation therapy in euthyroidism. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2013;2013. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L369453593&from=export> <http://dx.doi.org/10.1155/2013/769473>
- Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010;20(2):173-9.
- Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1674-85.
- Nygaard B, Bastholt L, Bennedbæk FN, Klausen TW, Bentzen J. A placebo-controlled, blinded and randomised study on the effects of recombinant human thyrotropin on quality of life in the treatment of thyroid cancer. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2013;2(3):195-202. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L603882566&from=export> <http://dx.doi.org/10.1159/000354803>
- Schlumberger M, Catargi B, Borget I, De, reis D, Zerdoud S, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1663-73.

18. Taïeb D, Sebag F, Cherenko M, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Farman-Ara B, et al. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(1):115-23.
19. Borget I, Bonastre J, Catargi B, Dé, réis D, Zeroud S, et al. Quality of Life and Cost-Effectiveness Assessment of Radioiodine Ablation Strategies in Patients With Thyroid Cancer: Results From the Randomized Phase III ESTIMABL Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2885-92.
20. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):926-32.
21. Sohn SY, Jang HW, Cho YY, Kim SW, Chung JH. Economic evaluation of recombinant human thyroid stimulating hormone stimulation vs. thyroid hormone withdrawal prior to radioiodine ablation for thyroid cancer: The Korean perspective. *Endocrinology and Metabolism*. 2015;30(4):531-42.
22. Vallejo JA, Muros MA. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer treatment in Spanish hospitals. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. 2017 Nov;36(6):362-70.
23. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng230/evidence/thyroid-stimulating-hormone-economic-analysis-pdf-11317255165>. 2022. Thyroid cancer: assessment and management Cost-utility analysis: recombinant human thyroid stimulating hormone (rhTSH) versus thyroid hormone withdrawal in people in preparation of Radioactive Iodine Ablation (RAI).
24. Wang TS, Cheung K, Mehta P, Roman SA, Walker HD, Sosa JA. To stimulate or withdraw? A cost-utility analysis of recombinant human thyrotropin versus thyroxine withdrawal for radioiodine ablation in patients with low-risk differentiated thyroid cancer in the United States. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(4):1672-80.
25. Mernagh P, Suebwongpat A, Silverberg J, Weston A. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer: The Canadian perspective. *Value in Health*. 2010;13(2):180-7.
26. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
27. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 29];19(1):1-7. Available from: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>
28. McNamara S, Schneider PP, Love-Koh J, Doran T, Gutacker N. Quality-Adjusted Life Expectancy Norms for the English Population. *Value in Health* [Internet]. 2023 Feb 1;26(2):163-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.07.005>
29. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas. 2023 [cited 2024 Oct 17]; Available from: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf
30. Brasil. Ministério da Saúde., Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional - Brasil, 2010-2014 [Internet]. 2018 [cited 2024 Nov 26]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
31. Borget I, Corone C, Nocaudie M, Allyn M, Iacobelli S, Schlumberger M, et al. Sick leave for follow-up control in thyroid cancer patients: comparison between stimulation with Thyrogen and thyroid hormone withdrawal. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2007 May 1;156(5):531-8. Available from: <https://doi.org/10.1530/EJE-06-0724>
32. Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: A one hundred thirty-patient pilot survey on consequenc-

- es of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration. *Thyroid*. 2005;15(10).
33. Mernagh P, Suebwongpat A, Silverberg J, Weston A. Cost-Effectiveness of Using Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone before Radioiodine Ablation for Thyroid Cancer: The Canadian Perspective. *Value in Health [Internet]*. 2010;13(2):180-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301510603610>
34. BRASIL. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [cited 2022 Nov 30]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
35. Zhang H, Yang Y, Gao C, Tian L. Effect of Thyroid-Stimulating Hormone Suppression Therapy on Cardiac Structure and Function in Patients With Differentiated Thyroid Cancer After Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 30, *Endocrine Practice*. 2024.
36. Merck S/A. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulletario/>. Levotiroxina sódica Merck S/A Bula para o profissional de saúde.
37. Schwengber WK, Mota LM, Nava CF, Rodrigues JAP, Zanella AB, Kuchenbecker RDS, et al. Patterns of radioiodine use for differentiated thyroid carcinoma in Brazil: insights and a call for action from a 20-year database. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64:824-32.
38. IBGE. <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pns/pns-2019>. 2019. PNS - Pesquisa Nacional de Saúde 2019 Tabelas - .
39. IBGE. <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/8172>. Percentis do peso das pessoas de 15 anos ou mais de idade, por sexo e grupo de idade.

