

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIANGELA ADRIANE SEROISKA

CUSTO DA DOENÇA EM PACIENTES COM CARCINOMA MAMÁRIO TRATADOS
COM TAMOXIFENO

CURITIBA

2018

MARIANGELA ADRIANE SEROISKA

CUSTO DA DOENÇA EM PACIENTES COM CARCINOMA MAMÁRIO TRATADOS
COM TAMOXIFENO

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Assistência Farmacêutica, no Curso de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica (em rede), Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Astrid Wiens Souza
Coorientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

CURITIBA

2018

Seroiska, Mariangela Adriane
Custo da doença em pacientes com carcinoma mamário tratados com
tamoxifeno [recurso eletrônico] / Mariangela Adriane Seroiska – Curitiba, 2018.

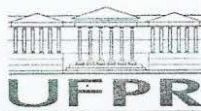
Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Assistência
Farmacêutica. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2018.

Orientadora: Professora Dra. Astrid Wiens Souza
Coorientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo

1. Câncer de mama. 2. Gestão em saúde. 3. Tamoxifeno. I. Souza, Astrid Wiens.
II. Pontarolo, Roberto. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.99449

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275




MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ASSISTÊNCIA
FARMACÉUTICA

TERMO DE APROVAÇÃO

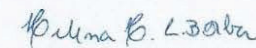
Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ASSISTÊNCIA FARMACÉUTICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MARIANGELA ADRIANE SEROISKA** intitulada: **CUSTO DA DOENÇA EM PACIENTES COM CARCINOMA MAMÁRIO TRATADOS COM TAMOXIFENO**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua Aprovação no rito de defesa.


A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.


CURITIBA, 28 de Fevereiro de 2018.


ASTRID WIENS SOUZA

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)


HELENA HIEMISCH LOBO BORBA
Avaliador Externo (UFPR)


ANA CAROLINA MELCHIOR
Avaliador Externo (UFPR)


LUANA LENZI
Avaliador Externo (UFPR)

Ao meu irmão.que me ensinou que,
em uma maratona, mais importante que
vencer é conseguir terminar a corrida.

A todos aqueles que me amam e
me apoiam...o amor de vocês me fez
chegar até aqui.

Ao Amor Supremo...gratidão!

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores Profa. Dra. Astrid Wiens Souza e Prof. Dr. Roberto Pontarolo, por todo carinho, apoio, paciência e generosidade em compartilhar seus conhecimentos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - UFPR e ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica (em rede) PPGASFAR-UFRGS.

A todos os professores e colegas das diversas disciplinas presenciais e em rede, por tudo que pude aprender e compartilhar.

Pelo Hospital São Vicente, na pessoa do seu Diretor Técnico Dr. Angelo Tesser pelas informações cedidas e pela oportunidade de aprendizado.

A todos os colaboradores e colegas de trabalho do Hospital São Vicente, por todo apoio e auxílio na emissão de relatórios e demais informações necessárias.

Aos meus colegas Farmacêuticos pela paciência nos dias de aula, seminários, congressos...

Gratidão!

Não nascemos, senão para a luta... De
batalha amplo campo é a terra! É renhida
e constante essa guerra, apanágio dos
filhos de Adão...

(Hino ao Sagrado Coração de Jesus)

RESUMO

O carcinoma mamário, ou câncer de mama, é considerado o segundo de maior incidência em todo mundo e o de maior mortalidade entre a população feminina. A estimativa do Instituto Nacional do Câncer para o Brasil, em 2016-2017, foi de 57.960 novos casos. Segundo dados do Ministério da Saúde, em 2014 os gastos públicos com atenção oncológica fecharam em aproximadamente R\$ 2,5 bilhões. Estes valores correspondem aos gastos com cirurgias, quimioterapia e radioterapia. O objetivo do presente estudo de custo da doença (cost-of-illness) foi avaliar o impacto dos custos diretos médicos em pacientes com carcinoma mamário tratados com tamoxifeno pelo Sistema Único de Saúde. A maioria dos pacientes do estudo foram mulheres, solteiras, declaradas brancas, residentes em Curitiba e na faixa etária média de 65 anos. O tempo médio de tratamento foi de 55 meses. Dentre as comorbidades associadas ao uso de tamoxifeno, a esteatose hepática demonstrou ser a mais relevante (26,1%). As variáveis de maior impacto sobre o custo do tratamento foram o tempo do tratamento, a realização de procedimentos cirúrgicos e o custo do tamoxifeno. Em relação a estas variáveis o custo do tamoxifeno foi a que mais impactou em relação ao custo total do tratamento, representando mais de 80% deste valor. A média do custo anual gasto com tamoxifeno pelos pacientes foi de R\$ 1.947,60. Os resultados dos custos médicos diretos do presente estudo foram analisados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e podem colaborar para o desenvolvimento de novas estratégias e diretrizes para o tratamento destes pacientes. Tais informações poderão ser utilizadas como ferramenta de suporte para tomadas de decisões garantindo tanto o direito individual ao tratamento quanto ao direito de acesso universal ao SUS.

Palavras-chave: Câncer de mama. Custo da doença. Tamoxifeno.

ABSTRACT

Breast carcinoma, or breast cancer, is considered the second most prevalent in the world and the highest mortality among the female population. The estimate of the National Cancer Institute for Brazil in 2016-2017 was 57,960 new cases. According to data from the Ministry of Health, in 2014 public expenditures on cancer care closed at approximately R \$ 2.5 billion. These values correspond to the expenses with surgeries, chemotherapy and radiotherapy. The objective of the present cost-of-illness study was to evaluate the impact of direct medical costs on breast cancer patients treated with tamoxifen by the National Health System. Most of the patients in the study were single women, resident in Curitiba and in the average age group of 65 years. The mean treatment time was 55 months. Among the comorbidities associated with the use of tamoxifen, hepatic steatosis was the most relevant (26.1%). The variables with the greatest impact on the cost of treatment were treatment time, surgical procedures and the cost of tamoxifen. In relation to these variables, the cost of tamoxifen was the one that most impacted in relation to the total cost of treatment, representing more than 80% of this value. The mean annual cost of tamoxifen patients was R \$ 1,947.60. The results of the direct medical costs of the present study were analyzed from the perspective of the Unified Health System (SUS) and can collaborate to develop new strategies and guidelines for the treatment of these patients. Such information may be used as a support tool for outpatient care of decisions guaranteeing both the individual right to treatment and the right of universal access to SUS

Key- words: Breast cancer. Cost-of-illness. Tamoxifen.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	CARCINOGENESE	16
FIGURA 2	INCIDÊNCIA DE NOVOS CASOS DE CÂNCER	18
FIGURA 3	ANATOMIA DA MAMA	19
FIGURA 4	TIPOS DE CÂNCER DE MAMA	22
FIGURA 5	EXAME CLÍNICO MAMA	25
FIGURA 6	PADRÃO CITOLÓGICO	26
FIGURA 7	MECANISMO DE AÇÃO DO TAMOXIFENO	30
FIGURA 8	MODULADORES SELETIVOS DO RECEPTOR DE ESTROGÊNIO	32
FIGURA 9	TEMAS DA ECONOMIA DA SAÚDE	35
FIGURA 10	ECONOMIA EM SAÚDE	38

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	49
GRÁFICO 2	PACIENTES QUE NÃO TRABALHAM	52
GRÁFICO 3	INÍCIO DO TRATAMENTO (ANO)	54
GRÁFICO 4	COMORBIDADES ASSOCIADAS AO TAMOXIFENO	56
GRÁFICO 5	COMORBIDADES NÃO ASSOCIADAS AO TAMOXIFENO	57
GRÁFICO 6	ESPECIALIDADES MÉDICAS	59
GRÁFICO 7	CUSTO DO TAMOXIFENO X TRATAMENTO	71

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	VARIÁVEIS SÓCIO DEMOGRÁFICAS	50
TABELA 2	DADOS SÓCIO DEMOGRÁFICOS	53
TABELA 3	CUSTO DAS CONSULTAS EM RELAÇÃO AO TIPO DE TRATAMENTO	60
TABELA 4	CUSTO DAS CONSULTAS EM RELAÇÃO AOS PACIENTES QUE REALIZARAM PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	61
TABELA 5	CUSTO DE EXAMES EM RELAÇÃO AO TIPO DO TRATAMENTO	65
TABELA 6	CUSTO DE EXAMES EM RELAÇÃO AOS PACIENTES QUE REALIZARAM PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	64
TABELA 7	CUSTO DE PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS EM RELAÇÃO AO TIPO DE TRATAMENTO	67
TABELA 8	CUSTO DE PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS EM RELAÇÃO AOS PACIENTES QUE REALIZARAM PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	67
TABELA 9	CUSTO DO TRATAMENTO COM TAMOXIFENO EM RELAÇÃO AO TIPO DO TRATAMENTO.	69
TABELA 10	CUSTO DO TRATAMENTO COM TAMOXIFENO EM RELAÇÃO AOS PACIENTES QUE REALIZARAM PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	70
TABELA 11	CORRELAÇÕES ESTATÍSTICAS ENTRE VARIÁVEIS.	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACB - Análise custo-benefício
- ACE - Análise custo-efetividade
- ACM - Análise custo-minimização
- ACR - Colégio Americano de Radiologia
- ACU - Análise custo-benefício
- APAC - Autorização de Procedimento Ambulatorial
- ATS - Avaliação de Tecnologias em Saúde
- BIRAD's® - *Breast Imagin greportingand data system* (Sistema de diagnóstico de imagem de mama).
- CBR - Colégio Brasileiro de Radiologia
- CDIS -Carcinoma ductal *in situ*
- CDI - Carcinoma ductalinvasivo
- CI - Carcinoma inflamatório
- CLIS - Carcinoma lobular *in situ*
- CLI - Carcinoma lobular invasivo
- CMF - ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluoracil (esquema de quimioterapia)
- COI - Custo da doença (*costofillness*)
- DBO - Ônus ou carga da doença (*burdenofdisease*)
- DCE - Método de experimentação de escolha discreta
- DECIT - Departamento de Ciências, Tecnologia e Insumos Estratégicos
- DALY's -*Disability adjusted life years*
- DNA - Ácidodesoxirribonucleico
- ECM - Exame clínico de mama
- ER - Receptor de estrogênio
- E2 - Ligação do estradiol
- FCM – Método de custo de fricção
- HAS – Hipertensão arterial sistêmica
- HCM - Método do capital humano
- HER-2 - *Human epidermal growth factor receptor 2*
- HIV – *Human immunodeficiency virus*
- INCA - Instituto Nacional do Câncer

MS - Ministério da Saúde

NES - Núcleo de Economia em Saúde

NHE - Núcleo Epidemiológico Hospitalar

PAAF - Punção aspirativa por agulha grossa

PAF - Fração atribuível a população

PAG - Punção por agulha grossa

PR - Receptor de progesterona

PV – Valor presente

QALY's - *Quality adjusted life years*

QoL- *Quality of life*

RX - Raio X

SERM - Modulador Seletivo do Receptor de Estrogênio

SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Médico Hospitalares do SUS.

SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

SUS - Sistema Único de Saúde

TMX - Tamoxifeno

TNM - Sistema de classificação dos tumores malignos

TPK - Tirosina quinase

UICC - União Internacional contra o Câncer

USG – Ultrassonografia

WTP – Método de disposição para pagar

YLL - *Years os life lost*

YLD - *Years lived with disability*

LISTA DE SÍMBOLOS

® - marca registrada

> - maior que

< - menor que

≥ - maior ou igual que

≤ - menor ou igual que

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 JUSTIFICATIVA	14
1.2. OBJETIVOS	15
1.2.1 Objetivos Geral	15
1.2.2 Objetivos Específicos	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 CARCINOMA MAMÁRIO	16
2.1.1 Conceitos e definições	16
2.1.2 Epidemiologia	17
2.1.3 Fisiologia do câncer de mama	18
2.1.3.1 As mamas	19
2.1.3.2 Tipos de câncer de mama	19
2.1.3.3 Fatores de risco	23
2.1.4 Diagnóstico	24
2.1.5 Tratamento	26
2.1.5.1 Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs)	29
2.1.6 Seguimento	32
2.2 ECONOMIA DA SAÚDE	33
2.2.1 Estudos de custo da doença	36
2.2.1.1 Conceitos e definições	36
2.2.1.2 Carga da doença	37
2.2.1.3 Tipos de custo	38
2.2.1.4 Abordagens utilizadas nos estudos COI	40
3 MATERIAL E MÉTODO	44
3.1 DESENHO DO ESTUDO	44
3.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO	44
3.3 POPULAÇÃO	44
3.4 AMOSTRAGEM	44
3.5 DADOS COLETADOS	45
3.6 USO DOS RECURSOS	45
3.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	46
3.7 ASPECTOS ÉTICOS	47
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	48
4.1 PERFIL DOS PACIENTES	48
4.2 USO DOS RECURSOS	57

4.2.1 Consultas médicas e não médicas	57
4.2.2 Exames de diagnóstico e laboratoriais	61
4.2.3 Custo procedimentos cirúrgicos	65
4.2.4 Custo do tamoxifeno	67
4.2.5 Correlações	70
5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	73
6 CONCLUSÕES	74
REFERÊNCIAS	75
ANEXO A	80
ANEXO B	81
ANEXO C	82
ANEXO D	83
APÊNDICE	84

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma mamário, ou câncer de mama, é considerado o segundo de maior incidência em todo mundo e o de maior mortalidade entre a população feminina. A estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o Brasil, no biênio 2016-2017, é de 57.960 novos casos de câncer de mama, com um risco de 56,2 novos casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2016a).

Quando a doença é diagnosticada no início, o tratamento tem maior potencial curativo. Segundo o INCA, na América do Sul, particularmente no Brasil, a sobrevida em cinco anos aumentou de 78% para 87% como resultado das políticas públicas adotadas. (SASSE, 2009; INCA, 2016b).

Segundo o Programa de Controle de Câncer de Mama, o tratamento para o carcinoma mamário varia de acordo com o estadiamento da doença em tratamento local (cirurgia e radioterapia) e sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica). Além disso, as características biológicas e as condições do paciente (idade, status menopausal, comorbidades, etc.) também influenciam na escolha da abordagem terapêutica (INCA, 2016a; BRASIL. Ministério da Saúde, 2015).

No tratamento hormonal o tamoxifeno é amplamente prescrito para todos os estágios da doença. Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde, a utilização do tamoxifeno é indicada na terapia adjuvante, neo-adjuvante e paliativa em que os tumores apresentam receptores hormonais positivos e para os pacientes em pré e pós menopausa (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b; LEITE *et al.*, 2011; LEAL, 2010).

O tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) que inibe o crescimento das células do câncer de mama por antagonismo competitivo de estrogênio. Está associado à maior sobrevida livre e global da doença quando utilizado no tratamento adjuvante, além da redução do câncer de mama contralateral (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b; LEITE *et al.*, 2011).

Os estudos sobre custo da doença (*costofillness*- COI), também conhecidos como carga ou ônus da doença (*burdenof disease*- DBO), estão entre os primeiros estudos econômicos ligados à saúde identificados na literatura. O método é uma abordagem empírica para estimar o impacto social das doenças e lesões, que combina os custos diretos médicos (remuneração profissional, medicamentos, exames complementares, diárias hospitalares), diretos não médicos, (transporte,

adaptações domiciliares, cuidados com alimentação e vestimentas), indiretos (perda de produtividade) e os intangíveis (mudanças na qualidade de vida, dor, sofrimento). (OLIVEIRA *et al.*, 2014; BRASIL. Ministério da Saúde, 2012a, 2008, 2009; AZEVEDO *et al.*, 2017).

A maioria dos estudos de custo da doença é baseada na prevalência e, dessa forma, não consideram as consequências em longo prazo, muito menos a eficácia das estratégias de intervenção, visto que se sustentam no custo da doença em determinado ano de estudo. Por este motivo, recomenda-se que, sempre que possível, seja utilizada a estimativa mais próxima do custo real e os valores, neste caso, devem ser expressos preferencialmente em uma moeda estável e em um ano específico. No caso de os dados abrangerem anos diferentes, o efeito da inflação deve ser considerado e ajustado (OLIVEIRA *et al.*, 2014; BRASIL. Ministério da Saúde, 2008, 2009, 2012a; FONSECA; ARAÚJO; SAAD, 2009).

A avaliação dos custos de uma doença pode ser realizada sob diferentes perspectivas, ou seja, sob o ponto de vista do paciente, do empregador, da seguradora ou plano de saúde, do governo ou da sociedade. O presente estudo realizou as avaliações dos custos do tratamento do carcinoma mamário com tamoxifeno sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. (AZEVEDO *et al.*, 2017; BRASIL. Ministério da Saúde, 2008, 2009; 2012a).

1.1 JUSTIFICATIVA

Segundo os dados do Ministério da Saúde, em 2014 os gastos públicos com atenção oncológica fecharam em aproximadamente R\$ 2,5 bilhões. Estes valores correspondem aos gastos com cirurgias, quimioterapia e radioterapia. Entre os anos de 2000 e 2014, estes gastos sofreram um aumento de 357% (BRASIL. Ministério da Saúde, 2008, 2009, 2012a, 2014b).

Devido ao relevante impacto social e econômico do câncer de mama, estudos do tipo custo da doença, tornam-se importantes para a saúde pública, pois conseguem quantificar os recursos gastos pelo sistema. Estes estudos também identificam os diferentes componentes de custo e o tamanho da contribuição de cada setor na sociedade. Ao quantificar os custos diretos médicos da doença, este tipo de estudo informa sobre quanto o SUS está gastando com uma condição de saúde específica e quanto poderia vir a ser poupado se a doença fosse abolida ou

no caso em que a terapia utilizada demonstrasse ser eficaz (BRASIL. Ministério da Saúde, 2008, 2009).

Os resultados do presente estudo podem colaborar para o desenvolvimento de novas estratégias e diretrizes para o tratamento destes pacientes na perspectiva do Sistema Único de Saúde – SUS. Tais informações obtidas através deste estudo poderão ser utilizadas como ferramenta de suporte para tomadas de decisões garantindo tanto o direito individual ao tratamento realmente benéfico quanto o direito de acesso universal ao SUS.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Realizar estudo do tipo custo da doença em pacientes com carcinoma mamário tratados com tamoxifeno em um hospital brasileiro, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde - SUS.

1.2.2 Objetivos Específicos

- a) Traçar o perfil clínico e farmacoterapêutico de pacientes diagnosticados com carcinoma mamário em tratamento com tamoxifeno;
- b) Estratificar os custos médicos diretos durante o tratamento com tamoxifeno, como diagnósticos, tratamentos, internamentos, comorbidades e reabilitação;
- c) Identificar a influência de fatores ligados ao perfil do paciente em tratamento com tamoxifeno sobre os custos médicos diretos (estadiamento, idade, sexo, comorbidades, entre outros).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARCINOMA MAMÁRIO

2.1.1 Conceitos e Definições

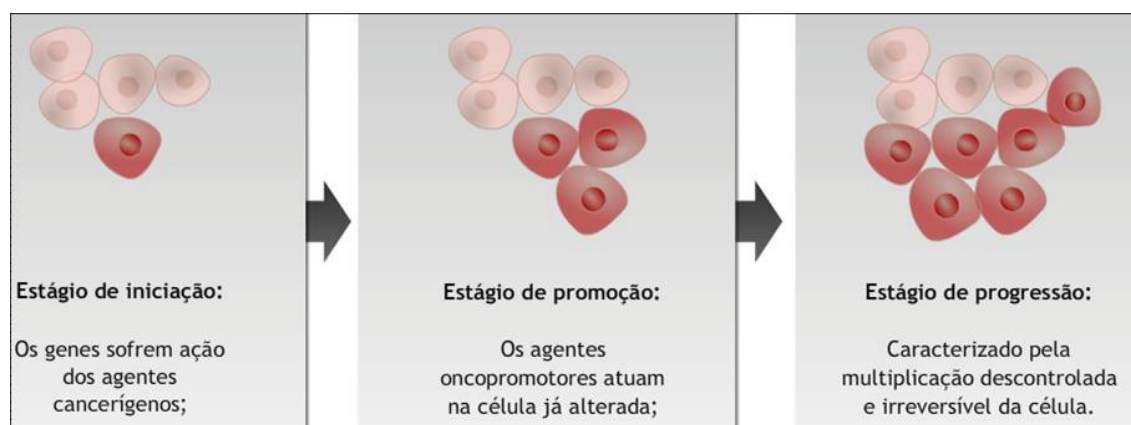
Tumor é a nomenclatura utilizada para definir o acúmulo de tecido causado pelo crescimento anormal das células com capacidade invasiva (tumor maligno ou neoplásico) ou não (tumor benigno) (INCA 2012a).

Câncer é a nomenclatura genérica dada a um conjunto de mais de 100 doenças que têm por característica o crescimento desordenado e anormal, por vezes agressivo e incontrolável, com capacidade de se espalhar para outras regiões do corpo e invadir outras estruturas orgânicas (SASSE, 2009; INCA, 2012a).

Uma célula normal pode sofrer uma mutação genética (alterações no ácido desoxirribonucléico DNA dos genes) e passar a receber instruções erradas para as suas atividades. Algumas destas alterações podem ocorrer em genes especiais, denominados proto-oncogenes, normalmente inativos em células normais e que, ao serem ativados, transformam-se em oncogenes, responsáveis pela malignização das mesmas (SASSE, 2009; INCA, 2012b).

O processo da formação do câncer, denominado carcinogênese, em geral é lento, podendo levar vários anos até a origem de um tumor palpável. Esse processo é composto de vários estágios, iniciado através da exposição dos genes a fatores cancerígenos até o estágio de multiplicação descontrolada e irreversível, conforme demonstra FIGURA 1.

FIGURA 1 – CARCINOGENESE



FONTE: INCA (2012b)

2.1.2 Epidemiologia

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, correspondendo a aproximadamente 25% dos casos novos a cada ano. Quanto à região do país, o câncer de mama é o mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste, Sul, Centro-Oeste e Nordeste. Na região Norte, é o segundo mais incidente, ficando atrás do câncer do colo de útero (INCA, 2016a).

Apesar de considerado de relativo bom prognóstico quando descoberto e tratado precocemente, as taxas de mortalidade continuam elevadas no Brasil (14 óbitos a cada 100 mil mulheres em 2013). Os homens também podem desenvolver câncer de mama, porém é raro, constituindo menos de 1% dos casos. Mesmo quando o diagnóstico não é tão precoce, novas terapias têm possibilitado muitas mulheres a viverem com a doença e apresentarem uma boa qualidade de vida (SASSE, 2009; INCA, 2016b).

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a sobrevida em cinco anos aumentou aproximadamente 85% nos países desenvolvidos durante o período de 2005 a 2009. Por outro lado, no mesmo período, a sobrevida em cinco anos é menos de 70% em países como Malásia (68%), Índia (60%), Mongólia (57%) e África do Sul (53%). Na América do Sul, particularmente no Brasil, a sobrevida em cinco anos aumentou nas últimas décadas, passando de 78% (1995 a 1999) para 87% (2005 a 2009) (INCA, 2016b).



No Brasil, segundo estimativa do INCA para o biênio 2016-2017, são esperados 57.960 casos novos de câncer de mama, conforme demonstra a FIGURA 2, com um risco estimado de 56,2 casos a cada 100 mil mulheres.

No estado do Paraná, a estimativa para o mesmo biênio é de 3.730 novos casos de câncer de mama, sendo que para Curitiba, capital do estado, o risco estimado é de 85,01 casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2016a).

Entre os fatores de risco para o surgimento do câncer de mama, o envelhecimento é considerado o principal. Os fatores de risco relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, não ter tido filhos, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal) estão bem estabelecidos em relação ao desenvolvimento do câncer de mama (INCA, 2012a, 2016a).

FIGURA 2 – INCIDÊNCIA DE NOVOS CASOS DE CÂNCER

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	61.200	28,6%	Homens 	Mulheres 	Mama feminina	57.960	28,1%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%			Cólon e Reto	17.620	8,6%
Cólon e Reto	16.660	7,8%			Colo do útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Cavidade Oral	11.140	5,2%			Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%			Corpo do útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%			Ovário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%			Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%			Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

FONTE: INCA (2016b).

2.1.3 Fisiopatologia do câncer de mama

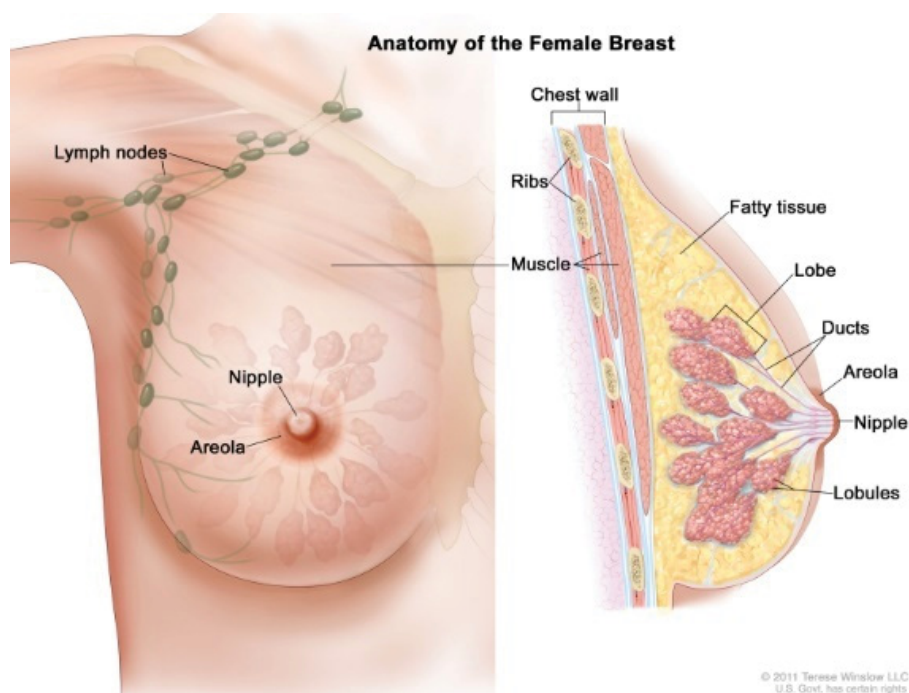
O carcinoma mamário é resultante da multiplicação de células anormais da mama formando um tumor. Aproximadamente 90% de todos os tumores de mama ocorrem nos ductos ou lobos. O carcinoma ductal é considerado o de maior incidência e o lobular é mais propenso a aparecer nas duas mamas. As metástases ocorrem para os linfonodos axilares do pescoço ou acima da clavícula e os órgãos mais afetados são a pele, os linfonodos distantes, ossos, pulmões e fígado. Outros tumores de mama menos comuns incluem tumores medulares, mucinosos, tubulares, papilares ou inflamatórios e a doença de Paget (SASSE, 2009).

2.1.3.1 As mamas

As mamas estão situadas na parede anterior do tórax, sobre os músculos do Grande Peitoral. Externamente, cada mama apresenta na região central uma aréola e uma papila. Na papila mamária exteriorizam-se de 15 a 20 orifícios ductais, que correspondem às vias de drenagem das unidades funcionantes, que são os lobos mamários. Assim, a mama é dividida em 15 a 20 lobos mamários independentes, separados por tecido fibroso, de forma que cada um tem a sua via de drenagem que converge para a papila, através do sistema ductal (RIBEIRO, 2014).

Conforme demonstra a FIGURA 3

FIGURA 3 – ANATOMIA DA MAMA



FONTE: Breast anatomy / Pubmed Health (2011).

Mulheres jovens apresentam mamas com maior quantidade de tecido glandular, o que torna esses órgãos mais densos e firmes. Próximo da menopausa, o tecido mamário vai se atrofiando e sendo substituído progressivamente por tecido gorduroso, até se constituir, quase que exclusivamente, de gordura e resquícios de tecido glandular na fase pós-menopausa (RIBEIRO, 2014; BRASIL 2017; INCA, 2012a).

As mamas têm como função principal a produção do leite para a amamentação, mas possuem grande importância psicológica para a mulher, representando papel fundamental na constituição de sua auto-estima e auto-imagem (RIBEIRO, 2014; BRASIL 2017; INCA, 2012a).

2.1.3.2 Tipos de câncer de mama

Existem diversos tipos e subtipos de câncer de mama. As principais características utilizadas para a classificação dos tumores de mama em termos de diagnóstico são: capacidade invasiva (*in situ* não invasivo), tipo histológico, avaliação imunohistoquímica e estadiamento (INCA, 2012b; SANGHANI, 2017).

O câncer não invasivo ou carcinoma *in situ* é o primeiro estágio em que o câncer pode ser classificado. Nesse estágio, as células cancerosas estão somente

na camada de tecido na qual se desenvolveram e ainda não se espalharam para outras camadas do órgão de origem. A maioria dos cânceres *in situ* possui boas chances de cura se estes forem tratados antes de progredir para a fase invasiva (INCA, 2012b; RIBEIRO, 2014).

No câncer invasivo as células invadem outras camadas celulares do órgão, ganham a corrente sanguínea ou linfática e podem se disseminar para outras partes do corpo. Essa capacidade que os tumores malignos apresentam, de invasão, de disseminação e de produção de outros tumores em outras partes do corpo a partir de um já existente, é denominada metástase (INCA, 2012b; RIBEIRO, 2014).

Na avaliação imunohistoquímica é possível evidenciar se o tumor possui os chamados receptores hormonais. Existem três tipos de receptores hormonais: o de estrogênio (ER), o de progesterona (PR) e o de *Human Epidermal growth factor receptor 2* (HER-2). O hormônio específico, ao se ligar ao receptor presente na célula tumoral, estimula a divisão celular, agravando a doença (INCA, 2012b; RIBEIRO, 2014). O estrogênio pode causar o câncer de mama através da ligação do estradiol (E₂) ao receptor de estrogênio (ER), estimulando a transcrição de genes envolvidos na proliferação e no aumento de divisões celulares, podendo conduzir a erros na replicação do DNA e aumentando as chances de mutação. O E₂ regula o crescimento, a diferenciação celular e vários processos fisiológicos em vários órgãos, incluindo a mama. A detecção de ER em células de carcinoma da mama é um dos principais indicadores da resposta para terapêutica endócrina. Aproximadamente 70-80% de todas as neoplasias da mama são ER positivo (INCA, 2012b; RIBEIRO, 2014).

A progesterona é o hormônio esteróide que atua no receptor de progesterona (PR). Uma vez que a expressão do PR é estimulada pelo ER, seus níveis são considerados um biomarcador da atividade de ER e são utilizados para a monitorização da eficácia terapêutica no tratamento hormonal. Cerca 50% de todas as neoplasias da mama ER positivo são PR positivo (INCA, 2012a; RIBEIRO, 2014).

O gene HER-2 é responsável pela produção da proteína HER-2, um proto-oncogenelocalizado no cromossoma 17 que codifica uma glicoproteína transmembranar de 185 KDa. A proteína HER-2 tem atividade intracelular de tirosinaquinase (TPK) e executa um papel de regulação do crescimento celular normal, quando expressa em baixos níveis. No carcinoma da mama invasivo

verifica-se a sobre-expressão e/ou amplificação do gene HER-2 em 15% a 30% dos casos (RIBEIRO, 2014).

A subdivisão histológica do câncer de mama é feita de acordo com fatores como a presença ou ausência de receptores hormonais e a extensão do tumor. Os tipos histológicos mais básicos de câncer de mama são:

Carcinoma ductal *in situ* (CDIS): é o câncer de mama mais frequente. Não é invasivo e nem metastático. Afeta os ductos mamários e pode ser multifocal (vários focos na mesma mama), conforme demonstra a FIGURA 4. Caracteriza-se pela presença de um ou mais receptores hormonais na superfície das células. Todo câncer de mama *in situ* tem potencial para se transformar em invasor (INCA, 2012b; RIBEIRO, 2014).

Carcinoma ductal invasivo (CDI): é o câncer de mama invasivo mais frequente. Caracteriza-se pela capacidade invasiva aos tecidos vizinhos da mama, podendo disseminar-se pelos vasos sanguíneos causando metástase. Representam 80% dos casos de câncer de mama. Apresentam um ou mais receptores hormonais na superfície das células (INCA, 2012b; RIBEIRO, 2014).

Carcinoma lobular *in situ* (CLIS): originam-se nas células dos lobos mamários, não possuem capacidade invasiva e geralmente são multifocais. O carcinoma lobular *in situ* representa de 2 a 6% dos casos de câncer de mama. As mulheres com esta neoplasia têm tendência a desenvolver câncer de mama do tipo invasivo (INCA, 2012b; RIBEIRO, 2014).

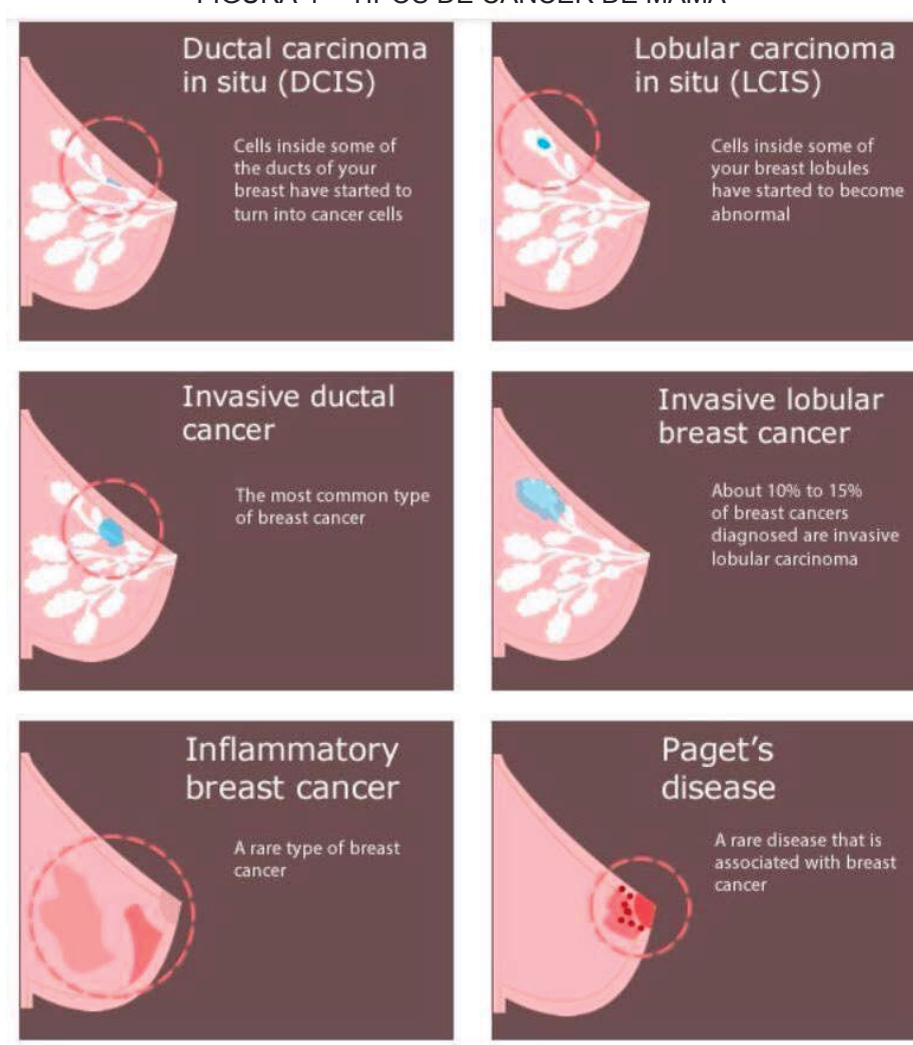
Carcinoma lobular invasivo (CLI): origina-se nos lobos mamários e é o segundo tipo mais comum. Possui capacidade metastática e geralmente apresenta receptores de estrógeno e progesterona na superfície das células, mas raramente a proteína HER-2. Tem maior tendência em afetar as duas mamas (INCA, 2012b; RIBEIRO, 2014).

Carcinoma inflamatório (CI): é a forma mais agressiva e a mais rara de câncer de mama. Apresenta-se como uma inflamação na mama, frequentemente de grande extensão. Inicia nas glândulas que produzem leite e possui alta capacidade de metástase. Caracteriza-se por uma incidência de recidiva local e de distância superiores a dos outros carcinomas da mama (INCA, 2012b; RIBEIRO, 2014).

Doença de Paget: é uma forma rara de câncer de mama que acomete a aréola ou mamilos, podendo afetar os dois ao mesmo tempo. Representa de 0,5 a 4,3% de todos os casos de carcinoma mamário. Caracteriza-se por alterações na

pele do mamilo, como crostas e inflamações, mas pode também apresentar-se assintomático. Existem duas teorias para explicar a origem da doença de Paget da mama: as células tumorais crescem nos ductos mamários e progridem em direção à epiderme do mamilo; ou desenvolvem-se já na porção terminal dos ductos, na junção com a epiderme (INCA, 2012b; RIBEIRO, 2014).

FIGURA 4 – TIPOS DE CÂNCER DE MAMA



FONTE: Sanghani (2017).

Estadiamento é o método utilizado para classificação do câncer de acordo com a extensão do tumor e, nos casos malignos, o seu grau de disseminação. O sistema de estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), denominado Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. Esse sistema se baseia na extensão anatômica da doença, levando em conta as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos das

cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N) e a presença ou ausência de metástase a distância (M). Esses parâmetros recebem graduações numéricas (T0 a T4; N0 a N3; e M0 a M1) que poderão ser melhor visualizadas nos ANEXOS A, B e C. Além das graduações numéricas, as categorias T e N podem ser subclassificadas em graduações alfabéticas (de a até c). Tanto as graduações numéricas como as alfabéticas expressam o nível de evolução do tumor e dos linfonodos comprometidos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011; INCA, 2012b).

O símbolo "X" é utilizado quando uma categoria não pode ser devidamente avaliada. Quando as categorias T, N e M são agrupadas em combinações pré-estabelecidas, ficam distribuídas em estádios que, geralmente, variam de I a IV. Estes estádios podem ser subclassificados em A e B, para expressar o nível de evolução da doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011; INCA, 2012b).

O estadiamento pode ser clínico e patológico. O estadiamento clínico é estabelecido a partir dos dados do exame físico e dos exames complementares pertinentes ao caso. O estadiamento patológico baseia-se nos achados cirúrgicos e no exame anatomopatológico da peça operatória. É estabelecido após tratamento cirúrgico e determina a extensão da doença com maior precisão. O estadiamento patológico pode ou não coincidir com o estadiamento clínico, e não é aplicável a todos os tumores. A indicação terapêutica do câncer depende do estadiamento da doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011; INCA, 2012b).

2.1.3.3 Fatores de risco

Os principais fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento do câncer de mama estão ligados à idade, aos fatores genéticos e aos endócrinos. A idade é o fator de risco e de mortalidade mais importante para o câncer de mama, de modo que o risco de morte aumenta em cerca de 70–80% nos tumores diagnosticados a partir dos 50 anos de idade (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014).

Os fatores endócrinos estão relacionados principalmente ao estímulo estrogênico (endógeno ou exógeno), diretamente relacionado ao tempo de exposição. Possuem maior risco as mulheres com história de menarca precoce

(primeira menstruação antes dos 12 anos), menopausa tardia (após os 50 anos de idade), primeira gestação após os 30 anos, nuliparidade e terapia de reposição hormonal pós-menopausa, principalmente se prolongada por mais de cinco anos. As evidências sobre o aumento de risco de câncer de mama com o uso de contraceptivos orais são conflitantes (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b; INCA, 2012a).

O histórico familiar, principalmente com caso de parente de primeiro grau diagnosticado com câncer de mama antes dos 50 anos de idade, também é um fator de risco importante, correspondendo a cerca de 5 a 10% do total de casos (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b).

A exposição a radiações ionizantes em idade inferior a 40 anos, a ingestão regular de álcool (> ou = 30g/dia), obesidade (principalmente após a menopausa) e sedentarismo são outros fatores de risco do câncer de mama (INCA, 2012a; BRASIL. Ministério da Saúde, 2014a).

Segundo o Documento de Consenso do Câncer de Mama de 2004, são definidos como grupos populacionais com risco muito elevado para o desenvolvimento do câncer de mama (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b):

- Mulheres com histórico familiar de pelo menos um parente de primeiro grau com diagnóstico de câncer de mama abaixo dos 50 anos de idade.
- Mulheres com histórico familiar de pelo menos um parente de primeiro grau com diagnóstico de câncer de mama bilateral ou câncer de ovário, em qualquer faixa etária.
- Mulheres com histórico familiar de câncer de mama masculino.
- Mulheres com diagnóstico histopatológico de lesão mamária proliferativa com atipia ou neoplasia lobular in situ.

Por outro lado, os principais fatores associados a um risco diminuído de desenvolver câncer de mama são: sexo masculino, menarca após os 14 anos, menopausa antes dos 45 anos, primeira gestação a termo e amamentação precoces (idade inferior a 30 anos), atividade física regular e hábitos alimentares saudáveis (consumo de alimentos com baixo teor de gordura, sal e açúcar; aumento no teor de grãos integrais, tubérculos, vegetais e frutas). (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b; INCA, 2012a).

2.1.4 Diagnóstico

O exame clínico da mama (ECM) é parte fundamental para o diagnóstico de câncer. Recomenda ser realizado como parte do exame físico e ginecológico, e constitui a base para a solicitação dos exames complementares. Como tal, deve contemplar os seguintes passos para sua adequada realização: inspeção estática e dinâmica, palpação das axilas e palpação da mama com a paciente em decúbito dorsal, conforme demonstra a FIGURA 5 (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014a).

FIGURA 5 – EXAME CLÍNICO DA MAMA



FONTE: BRASIL. Ministério da Saúde (2014a).

No diagnóstico das lesões palpáveis, a ultrassonografia (USG) é o método de escolha para avaliação por imagem em mulheres com menos de 35 anos. Naquelas com idade igual ou superior a 35 anos, a mamografia é o método de eleição. Se houver lesões suspeitas deve-se buscar a confirmação do diagnóstico, que pode ser citológico, por meio de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), ou histológico, quando o material for obtido por punção, utilizando-se agulha grossa (PAG) ou biópsia cirúrgica convencional (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014a).

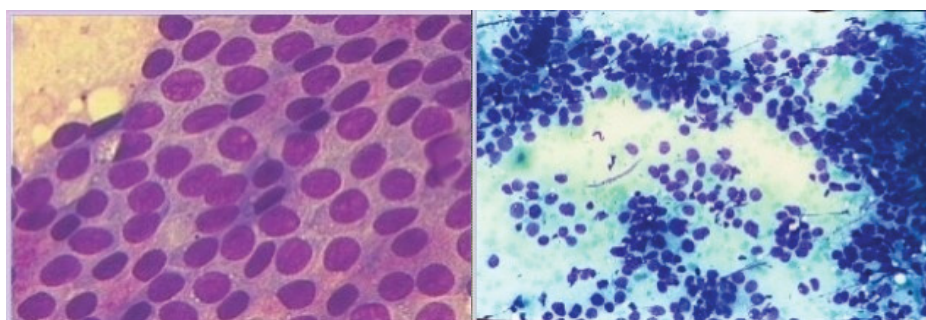
A conduta nas lesões não palpáveis segue a proposta do Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®), publicado pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR) e recomendada pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), em reunião de Consenso em 1998. O Sistema BI-RADS® é um sistema de classificação de diagnóstico que possui seis categorias, que vão desde a classificação negativa para presença de tumor, suspeita e/ou presença de tumor benigno, suspeita e/ou

presença tumor maligno. A classificação BI-RADS® poderá ser visualizada no ANEXO D (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014a).

Nos casos Categoria 3 (BI-RADS®) devem ser realizados dois controles radiológicos com intervalo semestral, seguidos de dois controles com intervalo anual. Nas lesões Categoria 4 e 5 (BI-RADS®) está indicado estudo histopatológico, que pode ser realizado por meio de PAG, mamotomia ou biópsia cirúrgica (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014a).

Os critérios citológicos para a avaliação das lesões mamárias podem ser categorizados como: padrão citológico benigno, negativo para malignidade; e padrão citológico positivo para malignidade, o qual apresenta celularidade alta, com células epiteliais atípicas, geralmente isoladas e com citoplasma intacto, ausência de núcleos nus e redução da coesão celular (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014a).

FIGURA 6 – PADRÃO CITOLÓGICO BENIGNO (ESQUERDA) MALIGNO (DIREITA)



FONTE: Marília Cechella (2017).

No diagnóstico histopatológico são avaliadas as características da neoplasia (estadiamento, medida microscópica, classificação histológica, etc.), o estado linfonodal (número de linfonodos dissecados, linfonodos comprometidos, invasão capsular, etc.), o comprometimento das margens cirúrgicas de ressecção (margem comprometida) e o resultado dos marcadores prognósticos avaliados por imunohistoquímica (receptores hormonais) (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014a).

2.1.5 Tratamentos

O tratamento do câncer de mama deve envolver uma equipe multidisciplinar, visando o cuidado integral do paciente. As modalidades terapêuticas disponíveis atualmente são a cirúrgica e a radioterápica, para o tratamento loco-regional, e a

hormonioterapia e a quimioterapia, para o tratamento sistêmico (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011).

Um tratamento é chamado neoadjuvante quando é administrado antes do tratamento definitivo, em geral cirúrgico ou radioterápico. Possui quatro modalidades de tratamento: a quimioterapia, a hormonioterapia, a radioterapia e a terapia-alvo. Tem por objetivo a redução do tamanho do tumor para tentar evitar, no caso do câncer de mama, a mastectomia (retirada cirúrgica completa da mama (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011).

O tratamento é chamado de adjuvante quando administrado após um tratamento considerado definitivo (cirúrgico ou radioterápico). Dependendo do tipo e do estadiamento do tumor, o tratamento adjuvante pode consistir de quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia, imunoterapia e terapia-alvo. Essas modalidades de tratamento têm por objetivo destruir focos microscópicos de células cancerosas que não são detectáveis por exames de sangue ou de imagem. O risco de um paciente apresentar focos microscópicos é estimado com base na apresentação clínica e nas características do tumor. A partir desses dados, são avaliadas as indicações de uma ou mais modalidades de tratamento adjuvante (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA 2011).

Uma vez que as estratégias adjuvantes ou neoadjuvantes, somadas a cirurgia e/ou radioterapia falham, é possível o desenvolvimento de metástase. Apesar de alguns tumores com metástase serem curáveis, infelizmente representam uma minoria. Nestes casos a quimioterapia e modalidades como a hormonioterapia possuem um papel paliativo no sentido de evitar o crescimento do tumor, diminuir seu volume e manter o paciente com poucos sintomas melhorando sua qualidade de vida (BRASIL. Ministério da Saúde 2014b, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011).

A indicação de diferentes tipos de cirurgia depende do estadiamento clínico e do tipo histológico, podendo ser conservadora, quando ocorre a ressecção de um segmento da mama (setorectomia, a tumorectomia alargada e a quadrantectomia), com retirada dos gânglios axilares ou linfonodo sentinela, ou não-conservadora (mastectomia) sistêmica (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011).

São modalidades de mastectomia: simples ou total (retirada da mama com pele e complexo aréolo papilar); com preservação de um ou dois músculos peitorais acompanhada de linfadenectomia axilar (radical modificada); com retirada do(s) músculo(s) peitoral(is) acompanhada de linfadenectomia axilar (radical); com reconstrução imediata; e poupadora de pele (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b).

A radioterapia é utilizada com o objetivo de destruir as células remanescentes após a cirurgia ou para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia. Após cirurgias conservadoras deve ser aplicada em toda a mama da paciente, independentemente do tipo histológico, idade, uso de quimioterapia ou hormonioterapia ou mesmo com as margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico. A utilização de quimioterapia com antracíclicos no período após as cirurgias radicais ou conservadoras protelam o início da radioterapia para o término da terapêutica sistêmica, não devendo ser este período superior a seis meses desde a realização da cirurgia (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011).

Não existe um regime quimioterápico ideal para todos os pacientes com câncer de mama. No entanto, dois princípios em relação à quimioterapia devem ser observados: após o início do tratamento, o mesmo deverá ser administrado em doses completas e dentro dos intervalos recomendados para cada regime, e o manejo das complicações decorrentes do tratamento adjuvante deve ser acompanhado por um profissional adequadamente treinado e com experiência em oncologia clínica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011).

É recomendado iniciar o tratamento quimioterápico adjuvante assim que o paciente esteja recuperado do procedimento cirúrgico e o mesmo deverá ser baseado no risco de recorrência (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011).

As mulheres com indicação de mastectomia como tratamento primário podem ser submetidas à quimioterapia neoadjuvante, seguida de tratamento cirúrgico conservador, complementado por radioterapia. Para aquelas que apresentarem receptores hormonais positivos, a hormonioterapia também está recomendada (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011).

Pacientes em estádios I, II e III operável são consideradas com risco mínimo de recorrência e devem ser submetidas a seguimento periódico. Para aquelas

pacientes com risco baixo de recorrência recomenda-se o uso de tamoxifeno (TMX) por cinco anos. Para as que apresentam risco elevado, o tratamento será condicionado à avaliação dos seguintes fatores: responsividade aos hormônios, presença de menopausa e comprometimento nodal. Não há indicação para a substituição do tamoxifeno por inibidor de aromatase. Nos casos de contra-indicação para uso de tamoxifeno (doença tromboembólica, doença cerebrovascular ou carcinoma de endométrio e tumores iniciais, que se desenvolvam durante uso de tamoxifeno), sugere-se inibidor de aromatase como terapia adjuvante somente em mulheres na pós-menopausa e com tumores positivos para receptores hormonais (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011).

Para as pacientes em estadió III não-operável no tratamento neoadjuvante está recomendado o uso de antracíclico (até 6 ciclos) ou do esquema ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluoracil (CMF). Na impossibilidade da administração de quimioterapia, a hormonioterapia deve ser instituída. Recomenda-se o uso de tamoxifeno por um período de quatro a seis meses. Em caso de falha no uso de antracíclico, deve-se adotar a radioterapia, acrescida de hormonioterapia, se o tumor for receptor positivo. Não houve consenso sobre o uso neoadjuvante dos taxanese seus benefícios para as mulheres com câncer de mama, uma vez que são necessários maiores estudos a seu respeito. O tratamento adjuvante consiste no uso de tamoxifeno por 5 anos em pacientes com tumores positivos para receptores hormonais (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011).

Para pacientes no estadió IV (terapia paliativa), a doença metastática deve ser confirmada cito ou histologicamente, sempre que possível. A indicação de hormonioterapia isolada deve ocorrer sempre que possível e somente em tumores com receptor hormonal positivo. A quimioterapia está recomendada nos tumores negativos para receptores hormonais, nos casos de doença visceral sintomática ou extensa e quando há progressão após intervalo curto de manipulação hormonal prévia (4 meses). Há evidências recentes de aumento de sobrevida com utilização precoce de trastuzumab associado à quimioterapia em pacientes com tumores que superexpressam HER-2. No entanto, a sua utilização está condicionada a estudos de avaliação econômica a serem realizados pelo Ministério da Saúde (BRASIL.

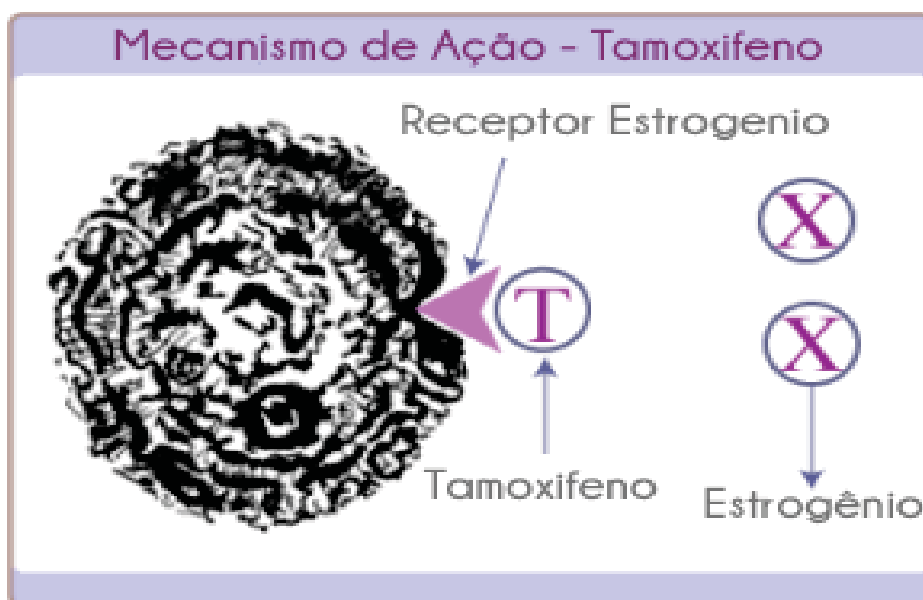
Ministério da Saúde, 2014b; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA, 2011).

2.1.5.1 Moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM)

Os Moduladores Seletivos do Receptor de Estrogênio (SERM) são compostos não hormonais que competem com o estrogênio pelo receptor de estrogênio, ligando-se a estes com alta afinidade. Este processo desencadeia alterações conformacionais que resultam em efeito agonista, agonista parcial ou antagonista, de acordo com a localização do ER no tecido. No tecido mamário atuam principalmente como antagonistas, conforme demonstra a FIGURA 7 (VIANA, 2007).

No grupo dos SERM (FIGURA 8) os fármacos mais frequentemente utilizados são tamoxifeno, clomifeno e toremifeno, indicados para tratamento e prevenção de carcinoma mamário, e o raloxifeno, empregado principalmente para prevenção de osteoporose.

FIGURA 7 – MECANISMO DE AÇÃO DO TAMOXIFENO



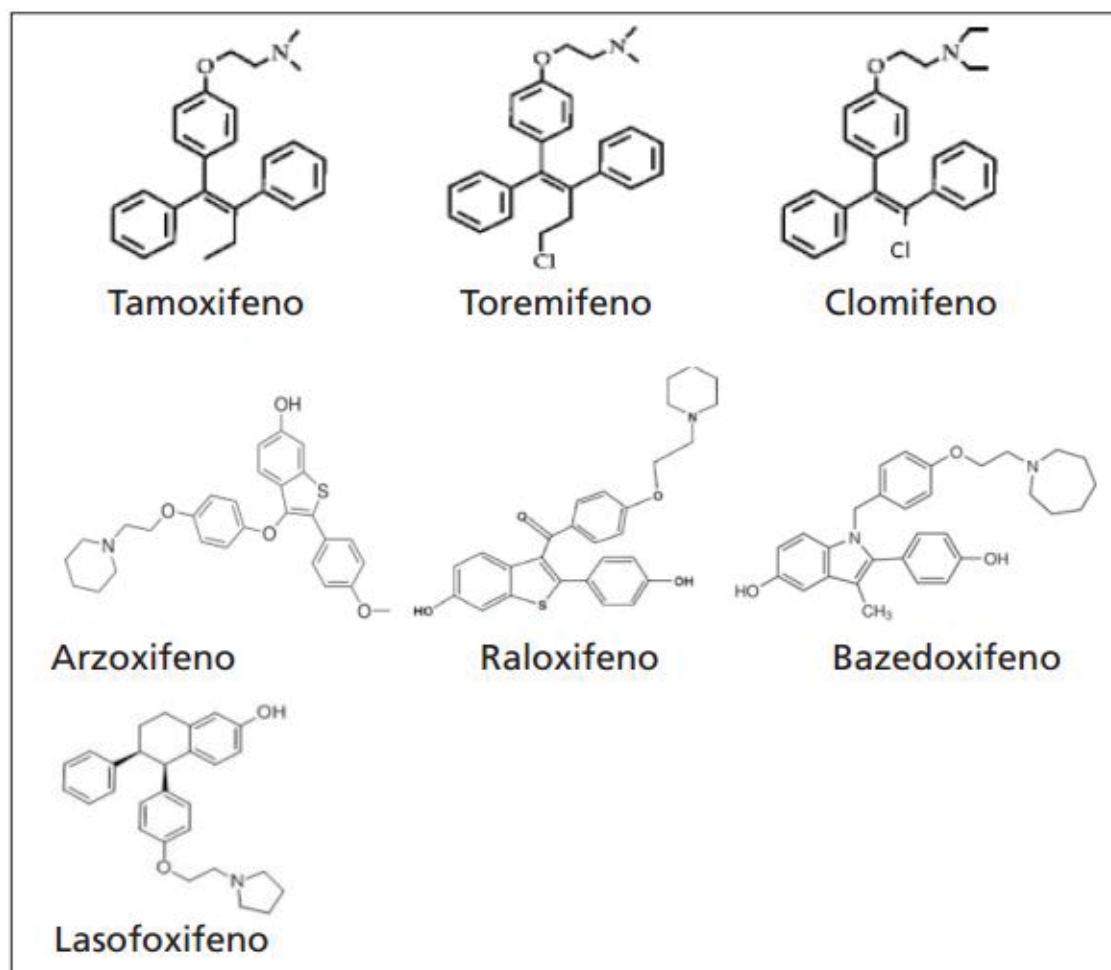
FONTE: Elisa Weidle de Araujo (2016).

O uso mais comum do tamoxifeno é no tratamento do câncer de mama, devido à sua ação antagonista nas células mamárias. No caso do câncer de mama, o tamoxifeno inibe a proliferação das células agindo como antagonista do estrogênio; entretanto, ele pode agir como um agonista parcial, estimulando a

proliferação das células endometriais aumentando as chances do desenvolvimento de uma neoplasia endometrial; ou como um agonista nos ossos para intensificar a densidade óssea (VIANA, 2007).

Este fármaco é utilizado tanto em mulheres pós-menopáusicas quanto pré-menopáusicas que apresentem tumor ER positivo. Esta indicação decorre do fato de que foi verificado que a maioria das pacientes que apresentam ER negativo não respondem ao tratamento com tamoxifeno (VIANA, 2007).

Para o tratamento do câncer de mama sugere-se o uso de tamoxifeno na dose de 10mg duas vezes ao dia administrado por via oral. A dose deve ser aumentada para 20mg duas vezes ao dia após um mês de tratamento, caso não haja resposta. Entretanto, deve ser indicada pelo oncologista que irá estipulá-la de acordo com o tipo de carcinoma e o tratamento requerido (BRASIL. Ministério da Saúde, 2015).



FONTE: Ferreira et al. (2011).

O documento do Consenso para Controle do Câncer de mama e os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia recomendam para as pacientes em tratamento adjuvante um tratamento de 05 anos (60 meses) com possibilidade de extensão da terapia para 10 anos (120 meses), conforme estudos recentes. Não há um consenso em relação ao tempo de tratamento para as pacientes em terapia paliativa (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b, 2015).

Facilmente absorvido após a administração oral, o tamoxifeno atinge os níveis plasmáticos máximos 4 a 7 horas após a ingestão. Demonstra duas fases de eliminação. Na primeira fase possui uma meia-vida de 7 a 14 horas, e na segunda de 4 a 11 dias. O equilíbrio dinâmico durante a terapia com doses de manutenção pode levar várias semanas ou até mesmo meses para se estabelecer, devido à meia vida prolongada deste fármaco (VIANA, 2007).

Após a circulação entero-hepática, os metabólitos são excretados no intestino pelo ducto biliar ocorrendo a reabsorção e recirculação entero-hepática dos

metabólitos hidrolisados e conjugados do tamoxifeno. Os metabólitos que não são reabsorvidos acabam sendo excretados nas fezes, sendo mínima a excreção pela urina (VIANA, 2007).

Os efeitos adversos mais comuns são os relacionados às ações antiestrogênicas do fármaco tais como: náuseas, vômitos e ondas de calor. Alguns sintomas são diagnosticados com menor frequência como irregularidades menstruais, sangramento vaginal, corrimento, prurido vulvar e dermatites. O tamoxifeno também pode provocar a retenção de líquido em mulheres com metástase óssea pode ocasionalmente causar hipercalemia (VIANA, 2007).

A maior preocupação da administração do tamoxifeno se dá devido ao seu potencial em causar câncer endometrial. Outro efeito adverso preocupante é o aumento do risco de tromboembolismo venoso. Em algumas mulheres (a minoria), tratadas com altas doses de tamoxifeno por um período superior a um ano de tratamento, constatou-se o desenvolvimento de reações tóxicas oculares, tais como retinopatias e ceratopatias (VIANA, 2007).

2.1.6 Seguimento

Na presença de sintomas (recidiva ou metástase) deve-se proceder novamente avaliação na possibilidade, ou não, de reiniciar novo tratamento conforme o diagnóstico. Na ausência de sintomas, os exames de seguimento são apenas dois: exame físico completo (o exame ginecológico é imprescindível no caso de hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno) e mamografia (bilateral ou da mama restante, se a mulher foi mastectomizada). A mamografia é feita anualmente, inclusive durante a hormonioterapia adjuvante, enquanto que cintigrafia óssea, RX de Tórax, US abdominal ou outros exames somente são solicitados quando haja sintoma a esclarecer. Terminado o tratamento adjuvante, o acompanhamento ambulatorial é semestral, caso a cirurgia tenha sido conservadora; ou anual, se se procedeu à mastectomia. Não há indicação de realização de hemograma, bioquímica no sangue, radiografia de tórax, ultrassonografia abdominal ou transvaginal, cintilografia óssea e marcadores tumorais na ausência de sintomas ou de indicações clínicas que justifiquem sua solicitação (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b).

2.2 ECONOMIA DA SAÚDE

Del Nero (2002, p. 20-21) define Economia da Saúde como:

O ramo do conhecimento que tem por objetivo a otimização das ações de saúde, ou seja, o estudo das condições ótimas de distribuição dos recursos disponíveis para assegurar à população a melhor assistência à saúde e o melhor estado de saúde possível, tendo em conta meios e recursos limitados.

A Economia da Saúde integra as teorias econômicas, sociais, clínicas e epidemiológicas a fim de estudar os mecanismos e fatores que determinam e condicionam a produção, a distribuição, o consumo e o financiamento dos serviços de saúde. Assim, constitui-se instrumento indispensável para a gestão em saúde e alocação de recursos pela orientação que oferece à tomada de decisão, buscando alternativas mais eficientes e racionais (HERRERA *et al.*, 2002; BRASIL. Ministério da Saúde, 2012a).

Os grandes temas abordados pela Economia da Saúde podem ser evidenciados através do esquema da FIGURA 9.



FONTE: BRASIL. Ministério da Saúde (2012b).

A elaboração de estudos econômicos é atividade fundamental na Economia da Saúde, por serem os recursos financeiros escassos, com necessidade de racionalização dos gastos e otimização do capital.

As avaliações econômicas, portanto, fornecem ferramentas de racionalização do orçamento destinado ao cuidado à saúde e são conceituadas por Drummond (2001) como “a análise comparativa de ações alternativas em termos de custos e consequências”. Podem ser classificadas em quatro tipos de estudos (DRUMMOND, 2001):

- a) **Análise custo-minimização (ACM):** compara alternativas que produzem resultados semelhantes em termos de efetividade, apenas com diferença nos custos totais. É considerada uma forma especial de análise custo-efetividade em que as consequências das alternativas são equivalentes.
- b) **Análise custo-efetividade (ACE):** compara alternativas de intervenção, tanto em termos de custos como de consequências, porém de uma forma incremental - a diferença de custos com diferenças de resultados. Os custos são medidos em unidades monetárias e os efeitos das diferentes alternativas em unidades naturais, como número de mortes evitadas, número de anos de vida ganhos, número de dias com incapacidade, etc.

- c) Análise custo-benefício (ACB): mede os custos e benefícios das alternativas em unidades monetárias. É, pois, eventualmente empregada em análises de alternativas sanitárias pela difícil tradução dos resultados de saúde em unidades monetárias, processo obtido por estudos de disposição a pagar da população por determinados resultados em saúde.
- d) Análise custo-utilidade (ACU): compara alternativas cujas consequências estejam medidas em termos de utilidade, que, segundo Drummond (2001, p. 18), “reflete as preferências dos indivíduos ou da sociedade por determinado conjunto de resultados em saúde”. A análise custo-utilidade é vantajosa, pois fornece uma unidade comum de comparação dos resultados de saúde; também incorpora a dimensão de qualidade de vida ao resultado em saúde, e não apenas quantidade.

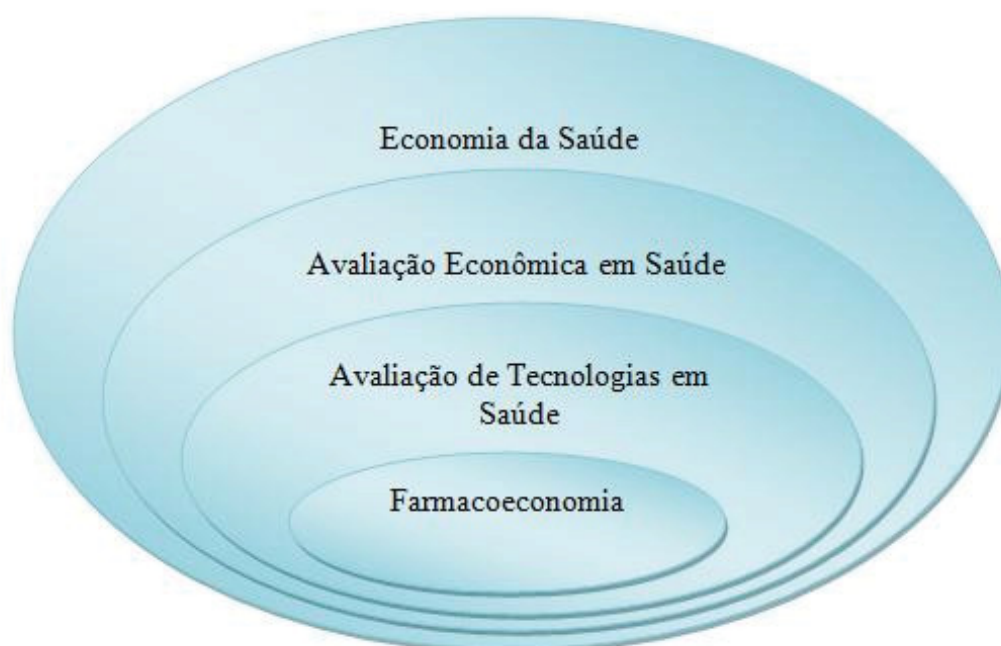
As avaliações econômicas têm seu melhor uso no processo de avaliação de intervenções em saúde, que visa auxiliar os gestores da Saúde na tomada de decisão quanto à incorporação de tecnologias (BRASIL. Ministério da Saúde, 2012a). São consideradas tecnologias em saúde: medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte e os programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados sanitários são prestados à população (BRASIL. Ministério da Saúde 2012a).

Segundo publicação do Departamento de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (DECIT) do Ministério da Saúde, o termo Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) corresponde a um processo abrangente por meio do qual são avaliados os impactos clínicos, sociais e econômicos das tecnologias em saúde, levando-se em consideração aspectos como eficácia, efetividade, custos, segurança, custo-efetividade, entre outros (BRASIL. Ministério da Saúde, 2012a).

A Farmacoeconomia é a aplicação da economia ao estudo dos medicamentos, otimizando os gastos financeiros sem prejuízo ao tratamento do paciente. Diferentes estudos farmacoeconômicos podem ser empregados, sendo que os principais são: custo-minimização, custo-utilidade, custo-benefício e custo-efetividade. A análise farmacoeconômica encontra-se dentro do contexto dos estudos de ATS (FIGURA10) e apresenta-se como uma ferramenta capaz de

fornecer informações para ajudar os gestores a comparar alternativas e decidir sobre a melhor opção para as necessidades do serviço de saúde, associando racionalização de despesas e eficiência clínica. Além da mensuração dos custos, a farmacoeconomia também analisa os benefícios, que podem ser econômicos ou não econômicos, tais como efeitos na saúde, aumento na expectativa e na qualidade de vida (PACKEISER *et al*, 2014; BRASIL. Ministério da Saúde, 2012a).

Além das avaliações econômicas de tecnologias, outros estudos econômicos podem ser realizados. São exemplos as análises de impacto orçamentário da incorporação de tecnologias; de projetos de lei que alteram as fontes de financiamento do SUS; de aplicação de medidas visando estimular ou restringir o consumo de produtos; de alocação equitativa de recursos (BRASIL. Ministério da Saúde, 2012a).



FONTE: Balbinotto Neto, G.; Garcia, R.L. (2006).

2.2.1 Estudos de custo da doença

2.2.1.1 Conceitos e definições

Os estudos sobre custo da doença estão entre os primeiros estudos econômicos ligados à saúde identificados em literatura. Proposto como metodologia por Dorothy Rice na década de 60, continuam sendo o método de avaliação mais comumente utilizado em economia da saúde (OLIVEIRA *et al*, 2014)

O principal objetivo dos estudos COI, também conhecidos como ônus ou carga da doença (DBO), é reconhecer, identificar, listar, medir e valorar os custos de uma determinada doença ou problema de saúde, buscando evidenciar a carga econômica que a mesma impõe à sociedade. Por isso, caracterizam-se por estudos basicamente de análise descritiva (JEFFERSON; DEMICHELI; MUGFORD, 2000; CHANGIK, 2014).

Estes estudos possuem categorias que variam desde a incidência ou prevalência da doença; o seu efeito sobre a longevidade e a morbidade; a diminuição do estado de saúde e da qualidade de vida (QoL- *quality of life*); e os aspectos financeiros, que incluem despesas diretas e indiretas como resultado da

morte prematura, deficiência ou lesão e as comorbidades associadas. (CHANGIK, 2014).

Nos estudos de custo da doença, o estudo do DBO procura demonstrar especificamente o "fardo" dos anos de vida perdidos devido a morte prematura (YLL- *years os life lost*) e os anos perdidos por incapacidade ou morbidade (YLD- *years lived with disability*). Essas duas categorias compõem uma outra medida denominada DALY's totais (*disability adjusted life year*), que são os anos de vida ajustados por incapacidade. Esta medida mensura os custos dos cuidados de saúde e da "contribuição econômica ou social perdida" como resultado da morte prematura ou da deficiência (OLIVEIRA *et al.*, 2014; CHANGIK, 2014; PEREIRA *et al.*, 2014).

2.2.1.2 Carga da doença

Os resultados de saúde são quantificados usando medidas como a mortalidade (YLL) ou morbidade (YLD ou perda de QoL). Os QALYs (*quality adjusted life years*), que são os anos de vida ajustado pela qualidade, e os DALYs são medidas comumente utilizadas que combinam e padronizam os resultados (OLIVEIRA *et al.*, 2014; CHANGIK, 2014; PEREIRA *et al.*, 2014).

Os QALYs são utilizados para ilustrar os benefícios à saúde. Correspondem aos anos de vida ajustados por um peso de qualidade, medido através de uma escala de preferência, com pontuações variando entre 1,0 (saúde perfeita), 0 (estado de morte) e estados considerados piores do que o estado de morte possuem pontuações negativas e são subtraídos dos números de QALYs. Ao determinar as preferências sociais para valores de utilidade, existem vários métodos adotados, como a aposta padrão, a compensação da pessoa, o *trade-off* do tempo, *Health Utilities Index* (HUI), EQ-5D e qualidade de bem-estar (OLIVEIRA *et al.*, 2014; WEINSTEIN; TORRANCE; MCGUIRE, 2009).

Os DALYs são uma medida de utilidade que quantificam o "fardo" das doenças ao nível da população, representando a perda de um ano de vida saudável e ilustrando o impacto negativo de uma condição clínica. O DALY é um somatório dos indicadores YLL e YLD, que levam em consideração o fardo dos estados de doenças fatais e não fatais (OLIVEIRA *et al.*, 2014; WEINSTEIN; TORRANCE; MCGUIRE, 2009).

2.2.1.3 Tipos de custos

Conforme citado anteriormente, o método de custo da doença combina os custos diretos, os indiretos e os intangíveis (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Os custos diretos podem ser classificados como médicos e não médicos. Os custos diretos médicos se referem aos gastos diretamente relacionados aos cuidados com a saúde, como a remuneração de profissionais de saúde, pagamento de medicamentos, exames complementares, diárias hospitalares, etc. Os custos diretos não médicos incluem as despesas com o transporte do paciente para a(s) unidade(s) de saúde, adaptações domiciliares e em veículos realizadas em função de uma doença, bem como os cuidados necessários com alimentação e vestimentas, entre outros. Os custos indiretos estão relacionados à perda da capacidade de trabalho ou de lazer devido à morbidade ou mortalidade precoce causados por uma doença. Por sua vez, os custos intangíveis correspondem as mudanças ou aos aspectos da qualidade de vida sofridos em decorrência da doença em si, ou do seu tratamento, como a dor ou o sofrimento. São custos difíceis de avaliar pois dependem exclusivamente da percepção do indivíduo em relação a sua condição de saúde e depende de aspectos físicos, emocionais e sociais. A valoração destes custos em literatura é bastante controversa e dependente do desenvolvimento de metodologia própria para este fim (AZEVEDO *et al.*, 2017).

A mensuração dos custos indiretos em estudos COI normalmente é realizada através de três métodos principais:

- a) Método do capital humano (HCM): O capital humano é o conjunto de habilidades, conhecimento e atitudes, atributos adquiridos pelo trabalhador através da educação, perícia e experiência, que favorecem a realização do trabalho de modo a produzir um valor econômico ou “valor de mercado”. Através do HCM mensura o valor da produção perdida, ou seja, as perdas de produtividade associadas à morbidade e mortalidade, que são o “valor de mercado” dos ganhos futuros desse indivíduo para a produção em uma sociedade, caso este continuasse a trabalhar em plena saúde. Apesar da controvérsia entre autores de que este método superestimaria o valor da produção perdida, o HCM é adotado pela maioria dos pesquisadores do COI (OLIVEIRA *et al.*, 2014; CHANGIK, 2014).
- d) Método de custo de fricção (FCM): estima o valor presente dos ganhos futuros do capital humano quando ocorre a substituição do trabalhador

doente ou prejudicado por outro trabalhador do grupo até que o mesmo possa retornar ou ser eventualmente substituído, através da mensuração dos custos de interrupção inicial mais custos de treinamento. O FCM limita-se à doença, lesão ou morte prematura do período curto definido como "período de fricção". O método pressupõe que variáveis como a morte prematura ou a incapacidade não afetariam a produtividade total após este período, o que é altamente controverso e até paradoxal (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

- e) Método de disposição para pagar (WTP): mede o montante que um indivíduo está disposto a pagar a fim de reduzir a probabilidade de doença ou mortalidade. Existem vários métodos para determinar e estimar a WTP de um indivíduo, como realizar pesquisas, examinar os salários extras para trabalhos altamente arriscados, examinar a demanda por produtos que levam a um maior nível de saúde ou segurança. Dentre estes, o método de experimentação de escolha discreta (DCE) vem sendo recentemente utilizado com maior frequência, auxiliando nas análises de QALY tradicionais. A técnica DCE é uma medida de benefício baseada em atributo, com base nos pressupostos de que, em primeiro lugar, as alternativas (bens ou serviços) podem ser descritas por suas características (atributos) e, em segundo lugar, a avaliação de um indivíduo (isto é, benefício, utilidade, satisfação ou preferência) depende dos níveis desses atributos (OLIVEIRA *et al.*, 2014; CHANGIK, 2014).

Embora a inclusão dos custos indiretos em estudos de custódia de doença seja comum e amplamente aceita, não o é sem controvérsia. A ideia de colocar um valor sobre a vida levanta questões éticas, especialmente sobre o método correto de estimação (OLIVEIRA *et al.*, 2014; CHANGIK, 2014; PEREIRA *et al.*, 2014).

As três metodologias descritas para mensuração dos custos indiretos possuem vantagens e limitações. Na metodologia HCM, certos grupos recebem um valor maior do que outros, devido ao status socioeconômico atual, o que pode ocasionar resultados falsos de estimação. A abordagem WTP, é de difícil implementação em estudos COI. Além disso, em algumas doenças específicas é necessária a realização de pesquisas extensas, como CVM ou DCE, em que, apesar dos resultados dependerem fortemente das respostas a questões hipotéticas específicas sobre a disposição do indivíduo para evitar certas doenças, muitas vezes

a condição socioeconômica ou da doença acabam causando um viés na seleção das alternativas por parte dos entrevistados (OLIVEIRA *et al.*, 2014; CHANGIK, 2014; PEREIRA *et al.*, 2014).

2.2.1.4 Abordagens utilizadas nos estudos COI

A classificação da abordagem baseada em prevalência ou incidência é utilizada nos estudos COI conforme a tratativa dos dados epidemiológicos. Os estudos baseados em prevalência avaliam o número de casos de óbitos e hospitalizações atribuíveis a doenças em um determinado ano e os custos decorrentes destes dados. A abordagem baseada em incidência estima os custos de vida de uma condição desde o início até seu desaparecimento (cura ou morte). Na abordagem baseada na prevalência, o COI é medido no presente e no passado em um determinado ano, enquanto os estudos baseados em incidência estimam o COI atual e futuro em um determinado ano (CHANGIK, 2014).

Segundo Tarricone (2004), a abordagem baseada na prevalência torna-se útil nos casos em que a carga da doença possa ter sido subestimada devido às diferenças numéricas entre as duas abordagens para conceber políticas de contenção de custos, uma vez que este tipo de estudo fornece uma imagem global da carga da doença e dos principais componentes de custo. Já a abordagem baseada na incidência auxilia na elaboração de medidas preventivas, pois fornece uma estimativa das economias que podem ser acumuladas se a medida preventiva for implementada. Além disso, nesta abordagem a gestão da doença é analisada durante todo o período, o que favorece o desenvolvimento de diretrizes clínicas e terapêuticas projetadas para aumentar a eficácia e a eficiência em todas as etapas do manejo da doença (TARRICONE, 2004; CHANGIK, 2014).

A abordagem prospectiva ou retrospectiva nos estudos COI ocorre de acordo com a relação estabelecida entre o início do estudo e a coleta de dados. Na abordagem retrospectiva, todos os eventos relevantes aconteceram antes do início do estudo. Neste caso, são apenas coletados os dados previamente registrados. Na abordagem prospectiva, os eventos relevantes não ocorreram antes do início do estudo, o que significa que a coleta de dados deverá ser feita acompanhando os pacientes ao longo do tempo. A principal vantagem dos estudos de abordagem

retrospectiva é o fato de serem menos onerosos e demorados que os de análise prospectiva (CHANGIK, 2014).

A abordagem *top-down* ou de cima para baixo, também denominada risco epidemiológico ou atribuível, foi desenvolvida por Morganstern *et al.*(1980) e mede a proporção de uma doença em relação a exposição à mesma ou aos fatores de risco. Esta abordagem utiliza dados agregados juntamente com uma fração atribuível à população (PAF 1) para o cálculo dos custos atribuíveis (CHANGIK, 2014). Neste caso, a proporção de cuidados médicos para a doença B atribuível à doença A é medida através da seguinte fórmula, na qual P_A é a taxa de prevalência da doença A e rr_{BA} é o risco relativo não ajustado de doença B para pessoas com doença A, em comparação com aqueles sem doença A (CHANGIK, 2014).

$$PAF = \frac{P_A(rr_{BA} - 1)}{[P_A(rr_{BA} - 1) + 1]} \quad (1)$$

Esta equação aplica-se apenas em casos limitados em que não existem fatores que afetam a associação entre as duas doenças. As variáveis de confusão como idade, sexo e outros fatores semelhantes podem estar relacionadas a ambas as doenças em questão (OLIVEIRA *et al.*, 2014; CHANGIK, 2014).

Os custos neste tipo de abordagem são calculados por meio da multiplicação dos custos totais com o tratamento da doença pela proporção dos serviços utilizados pelos pacientes. A vantagem deste método é que utiliza diretamente os custos totais sem a necessidade de extrapolação. Porém, existe a necessidade de um banco de dados de qualidade (HENRIKSSON *et al.*, 2001; LARG; MOSS, 2011).

A abordagem de cima para baixo é susceptível de apresentar má alocação de custos porque o uso do Núcleo hospitalar epidemiológico (NHE) pode levar à subestimação ou sobre estimativa dos custos diretos totais. Além disso, a exclusão de categorias de custo na contabilidade do NHE, como o transporte e o cuidado informal, também prejudica as estimativas de custos por categoria de doenças, uma vez que diferentes categorias de doenças podem absorver diferentes custos não relacionados à saúde. Ademais, outro problema com este método é que todos os custos são atribuídos apenas ao diagnóstico primário, o que pode causar um problema grave se considerarmos que uma parte relevante de todas as descargas

hospitalares envolve pacientes com múltiplos diagnósticos (OLIVEIRA *et al.*, 2014; CHANGIK, 2014).

Na abordagem *bottom-up*, ou de baixo para cima, a estimativa de custo pode ser estratificada em duas etapas. Na primeira etapa são medidos e quantificados os insumos de saúde empregados, e na segunda etapa são estimados os custos unitários dos insumos utilizados para produzir e conferir serviços médicos e de cuidados de saúde específicos. Os custos totais resultam da multiplicação dos custos unitários pelas quantidades utilizadas. A maior dificuldade surge nesta etapa, uma vez que os dados necessários e disponíveis variam conforme o escopo do estudo. Na maioria dos casos, os conjuntos de dados de levantamento de nível nacional são usados principalmente porque fornecem dados confiáveis sobre a utilização de cuidados médicos, de modo que os pesquisadores sejam facilmente capazes de quantificar o montante de serviços de assistência médica, juntamente com custos unitários ou valores de preço (OLIVEIRA *et al.*, 2014; CHANGIK, 2014).

A abordagem econométrica tenta estimar a diferença de custos entre uma coorte com a doença e outra coorte sem a doença. As duas coortes são combinadas, geralmente através de uma série de análises de regressão, por vários fatores demográficos e mediadores e outras condições crônicas. Dentro da abordagem econométrica, existem dois principais métodos de estimativa de custos: uma abordagem de diferenças médias e uma abordagem de regressão em múltiplos estágios. A abordagem de diferenças médias compara os custos médios incorridos em cada uma das duas coortes para determinar a diferença incremental atribuível à doença. Estudos que utilizam a abordagem das diferenças médias às vezes apenas fornecem o custo por caso da doença em vez do custo total (OLIVEIRA *et al.*, 2014; CHANGIK, 2014).

O desconto é um método econômico que nos permite calcular o valor presente (PV) de renda ou pagamentos que ocorrem no futuro. O PV de um valor específico recebido no futuro após o ano de vencimento quando a taxa de desconto (que está intimamente relacionada com a taxa de juros real) e r é dada pela fórmula (2). (CHANGIK, 2014).

$$PV = \frac{\textit{payment}}{(1+r)^n} \quad (2)$$

O desconto é relevante para os custos diretos e indiretos que se acumulam após o primeiro ano. Uma série de valores de taxa de desconto podem ser adotados para descontar os valores monetários futuros, cada um representando uma abordagem ligeiramente diferente. As taxas de desconto variam de zero a 10 por cento (CHANGIK, 2014).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo exploratório de custo da doença, quantitativo, retrospectivo, com caráter de prevalência e de abordagem *bottom-up*.

3.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO

A coleta de dados foi realizada no Ambulatório de Oncologia do Hospital São Vicente em Curitiba, Paraná, o qual funciona diariamente das 10:00 às 12:00h e atende pacientes em tratamento com hormonioterapia.

3.3 POPULAÇÃO

Participaram do estudo pacientes com câncer de mama tratados com tamoxifeno no Ambulatório de Oncologia do Hospital São Vicente (HSV-FUNEF).

Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes diagnosticados com carcinoma mamário em tratamento com tamoxifeno;
- Idade superior a 18 anos;
- Atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Os critérios de exclusão foram:

- Gestantes;
- Pacientes portadores de HIV (*human immunodeficiency virus*);
- Pacientes em uso de tamoxifeno associado a quimioterapia ou radioterapia;
- Pacientes em período inferior a 6 meses de tratamento;
- Pacientes sem dados ou com dados de prontuário incompletos.

3.4 AMOSTRAGEM

Foram coletados os dados dos prontuários de pacientes com diagnóstico de carcinoma mamário, em tratamento com tamoxifeno tratados no Ambulatório de Oncologia do HSV-FUNEF.

A listagem inicial dos pacientes foi obtida através de relatório de consumo de tamoxifeno por paciente, extraído do sistema utilizado na unidade hospitalar (MV®) pelo período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de janeiro de 2016.

3.5 DADOS COLETADOS

Os dados dos participantes da pesquisa foram coletados dos prontuários e registrados em uma ficha clínica desenhada especificamente para o estudo, conforme descrito no Apêndice. Na sequência, os dados retirados das fichas clínicas foram compilados em planilhas em Microsoft Office Excel® e Microsoft Office Word®.

Foram coletados dados referentes às características do paciente (informações demográficas, data de diagnóstico da doença, estadiamento, data de início e término do tratamento, comorbidades e outros tratamentos utilizados), da doença (tempo do diagnóstico ao tratamento, escolha do tratamento, regime e posologia, frequência, duração, efeitos colaterais, intervenções, suspensão, alterações, consultas, exames de diagnóstico e internações) e dos recursos utilizados (custo de consultas, exames, procedimentos cirúrgicos, medicamento).

3.6 USO DE RECURSOS

Por se tratar de um estudo sob perspectiva do SUS, foram incluídos apenas os custos diretos médicos, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (BRASIL. Ministério da Saúde, 2009). Estes foram a somatória dos custos de consultas médicas e não médicas (multidisciplinares), exames laboratoriais, exames de diagnóstico, medicamentos, procedimentos cirúrgicos, atendimentos em pronto atendimento e unidades de terapia intensiva (UTI) e internações.

Para o cálculo do valor gasto com consultas foi utilizada a tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP- DATASUS), com valores referentes ao mês de outubro de 2017. O valor

de cada consulta especificado por esta tabela foi multiplicado pelo número de consultas de cada paciente no período de coorte adotado pelo estudo.

O valor dos exames de diagnóstico e laboratoriais também foram retirados da tabela do SIGTAP e o valor de cada exame foi multiplicado pelo número total de exames realizados pelos pacientes dentro do período avaliado.

Para o cálculo dos valores de internação e procedimentos cirúrgicos foi utilizada a Autorização de Internação Hospitalar (AIH) emitida para cada paciente no decorrer do período avaliado.

Para análise do custo de medicamentos e demais insumos farmacêuticos foram utilizados a tabela Brasíndice® e o valor de custo médio obtido no sistema hospitalar utilizado pela instituição (MV®).

Os custos avaliados foram separados em grupos:

- Medicamentos, consultas, exames, cirurgias e internações (Microsoft Office Excel®).
- Comparação entre pacientes que realizaram algum procedimento cirúrgico durante o tratamento (cirúrgico e não cirúrgico) para avaliação das diferenças de custos entre eles.
- Comparação entre os tipos de tratamento (adjuvante e paliativo) para avaliação das diferenças de custos entre eles.

Algumas variáveis foram selecionadas para correlacionar com os custos através do coeficiente de correlação de postos de Spearman® ou rho de Spearman, utilizado para avaliar a intensidade de relação entre duas variáveis lineares ou não.

3.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados referentes ao perfil dos pacientes e custos do carcinoma mamário foram analisados por estatística descritiva e testes de associação. A escolha dos testes estatísticos foi baseada na distribuição dos dados. Para avaliar a normalidade das variáveis foi utilizado o teste Kolmogorov-Smirnov. Em caso de distribuição normal, as variáveis foram apresentadas como média e desvio padrão e aplicou-se o teste t de Student. Em caso de distribuição não normal, os valores foram expressos como mediana e *range*, sendo utilizados os testes de Mann-Whitney e Kruskal-

Wallis. Foi empregado o teste de chi-quadrado para comparação de proporções. Para os testes de correlação foi utilizado o coeficiente rho de Spearman. Todas as análises estatísticas foram realizadas com auxílio do programa estatístico SPSS v.17.0. Foram considerados estatisticamente significativos resultados com valor de $p < 0,05$.

3.8 ASPÉCTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, protocolo de registro CEP/SD - PB: 1912874/ 2017-02.

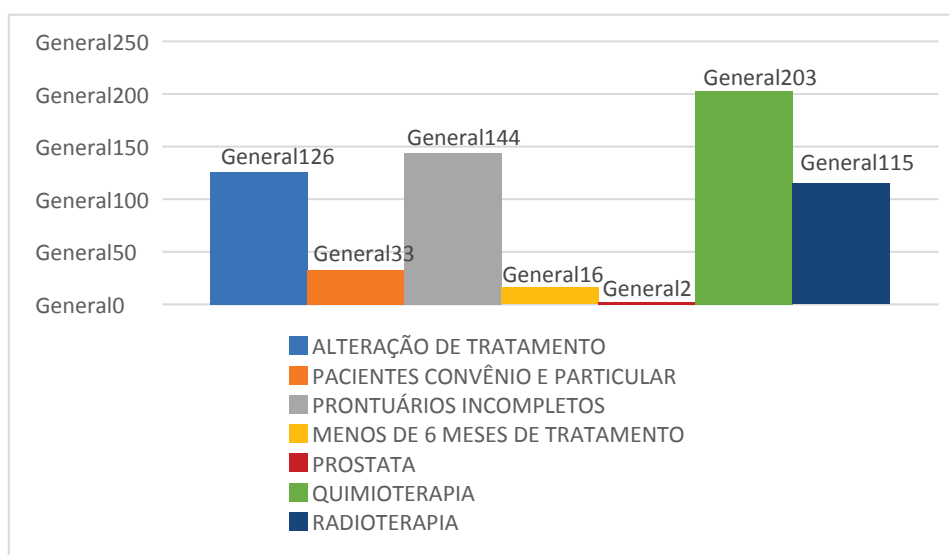
Foram aplicados o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o total de pacientes da amostra que atenderam aos critérios inclusão descritos no estudo. Todos os pacientes assinaram o TCLE.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 PERFIL DOS PACIENTES

Foram analisados os prontuários dos 815 pacientes submetidos à hormonioterapia com tamoxifeno, dos quais 639 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, resultando na amostra de 176 pacientes. Os principais critérios de exclusão evidenciados foram a associação de quimioterapia ou radioterapia ao tratamento, pacientes que sofreram alguma alteração de tratamento durante o período de corte do estudo e os prontuários incompletos, conforme demonstra o GRÁFICO 1.

GRÁFICO1 – CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO OS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO



FONTE: o autor, 2018.

Para melhor análise, os dados sociodemográficos dos pacientes foram compilados em tabela única (TABELA 1).

Dos pacientes incluídos, a maioria era do sexo feminino (98,9%) com média de idade de 65,3 anos e com desvio padrão de 13,7 anos. A idade mínima foi de 25 anos e a máxima de 95 anos.

A idade é um dos principais fatores de risco para o câncer de mama, com risco de morte aumentado nos tumores diagnosticados após os 50 anos de idade (INCA, 2016a; BRASIL. Ministério da Saúde, 2014a). A faixa etária média obtida

neste estudo diverge dos estudos de Leite *et al.* (2010) e de Aguiar *et al.* (2008), nos quais a idade média esteve na faixa entre 40 e 60 anos. Entretanto, encontra-se em equivalência com o estudo de Haddad *et al.* (2015) no qual a faixa etária da maioria da população foi de 50 a 69 anos.

TABELA 1 – VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS

Variável	
Sexo	N (%)
Masculino	2 (1,1)
Feminino	174 (98,9)
Estado Civil	N (%)
Casado	65 (36,9)
Divorciado	11 (6,3)
Não declarado	2 (1,1)
Separado	1 (0,6)
Solteiro	67 (38,1)
Viúvo	30 (17,0)
Raça	N (%)
Branca	171 (97,2)
Negra	4 (2,3)
Parda	1 (0,6)
Grau de escolaridade	N (%)
1ª a 8ª completo	22 (12,5)
1ª a 8ª incompleto	6 (3,4)
2º grau completo	18 (10,2)
3º grau completo	8 (4,5)
Alfabetizado	1 (0,6)
Mestrado	1 (0,6)
Não declarado	120 (68,2)
Ocupação	N (%)
Trabalha	49 (27,8)
Não trabalha	125 (71,0)
Não declarado	2 (1,1)
Localidade	N (%)
Capital	131 (74,4)
Região Metropolitana	27 (15,3)
Outros	18 (10,3)

FONTE: o autor, 2018.

O estudo de Haddad *et al.* (2015) foi realizado em mulheres submetidas a cirurgia de câncer de mama. Este procedimento é um dos pressupostos ao tratamento adjuvante, que caracteriza o tipo de tratamento presente na maioria da população deste estudo, como será evidenciado no transcorrer da presente discussão.

Neste estudo destaca-se a prevalência de solteiros (38,1%), o que divergiu dos dados encontrados nas referências literárias, em que a maioria da população era de casados. O estado conjugal está associado a um melhor suporte social e qualidade de vida do paciente (AGUIAR *et al.*, 2008; LEITE *et al.*, 2011; HADDAD *et al.*, 2015; MAKFUL *et al.*, 2006).

Em relação à raça, 97,2% dos pacientes declararam-se da raça branca e 2,3% da raça negra. Os resultados obtidos foram aproximados ao estudo de Formolo (2016), realizado no Rio Grande do Sul, que apresentou um predomínio de 93,8% de mulheres brancas. Dados do IBGE demonstram o predomínio da raça branca na região sul do Brasil (FORMOLO, 2016; IBGE, 2017).

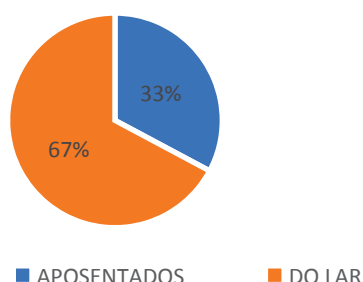
Segundo a American Cancer Society®, mulheres brancas são mais propensas a desenvolver o câncer de mama e as mulheres da raça negra teriam um pior prognóstico da doença, estando mais propensas ao desenvolvimento antes dos 45 anos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011). O fator de pior prognóstico da doença estaria relacionado a oportunidade de acesso aos serviços de saúde e ao tratamento da doença (SOARES *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2013). O alto grau de miscigenação entre as raças no Brasil, bem como o perfil de subjetividade na determinação de cor da pele (autoreferenciada), podem gerar viés na interpretação dos dados coletados (PINHEIRO *et al.*, 2013).

Em relação ao grau de escolaridade, em 68% dos prontuários não havia registro com relação a esta variável. Dos que possuíam registro 12,5% dos pacientes apresentaram ensino fundamental completo (1ª a 8ª séries) e 10,2% ensino médio completo. Dados dos estudos referenciados demonstram que a maioria dos pacientes apresentavam o ensino fundamental incompleto (LEITE *et al.*, 2011; HADDAD *et al.*, 2015; MAGALHÃES *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2013). O fato de a maior parte dos prontuários não possuir o registro desta variável dificultou a análise e comparação com as referências literárias.

No tangente à ocupação, 27,8% dos pacientes declararam estar trabalhando. Os dados obtidos apresentam-se muito próximos aos evidenciados nos estudos de (HADDAD *et al.* 2015; CARVALHO *et al.* 2013).

Dos pacientes que declararam não estar trabalhando, 33,0% declararam estar aposentados e 67% referenciaram-se como “do lar” (GRÁFICO 2). A manutenção das atividades laborais ajuda na recuperação física, cognitiva, emocional e interpessoal do paciente, na medida em que proporciona uma remuneração, apoio social, propósito na vida, sentido de contribuição, distração e autoestima. Dados do Instituto Nacional de Seguridade Social (INSS) apontaram, em 2011, para CID 10 referentes às neoplasias, um custo anual de R\$140.688,45. Neste grupo encontra-se o auxílio doença, concedido a todo trabalhador impedido de trabalhar por 15 dias ou mais, com comprovação em perícia médica (GALLASCH *et al.*, 2017).

GRÁFICO 2 – PACIENTES QUE NÃO TRABALHAM



FONTE: o autor, 2018.

Em relação à localidade, 74,4% dos pacientes residem em Curitiba e 13,5% na região metropolitana desta cidade. Os dados deste estudo foram superiores aos dados do estudo de Guimarães *et al.* (2012), no qual apenas 50% dos pacientes residiam na capital. Segundo o mesmo autor, alguns estudos demonstram que pacientes que recebem tratamento fora de suas cidades possuem um maior impacto na qualidade de vida devido ao estresse do tempo de deslocamento em rodovias, com congestionamento e risco de acidente.

Os dados clínicos dos pacientes foram compilados em tabela única para facilitar a análise dos mesmos (TABELA 2).

TABELA 2 – DADOS CLÍNICOS

Variável	N (%)
BI-RADS®	
0	44 (25,0)
1	16 (9,1)
2	90 (51,1)
3	15 (8,5)
4	4 (2,3)
5	2 (1,1)
6	2 (1,1)
Não declarado	3(1,7)
Comorbidades associadas ao tamoxifeno	
Espessamento endométrio	10 (5,7)
Esteatose hepática	46 (26,1)
Osteopatias	4 (2,3)
Não desenvolveram	116 (65,9)
Comorbidades não associadas ao tamoxifeno	
Possuem	36 (20,5)
Não possuem	133 (75,6)
Não declarado	7 (4,0)
Metástase	
Hepática	2 (1,1)
Múltiplos órgãos	3 (1,7)
Pulmonar	3 (1,7)
Recidiva de mama	1 (0,6)
Não desenvolveram	167 (94,9)

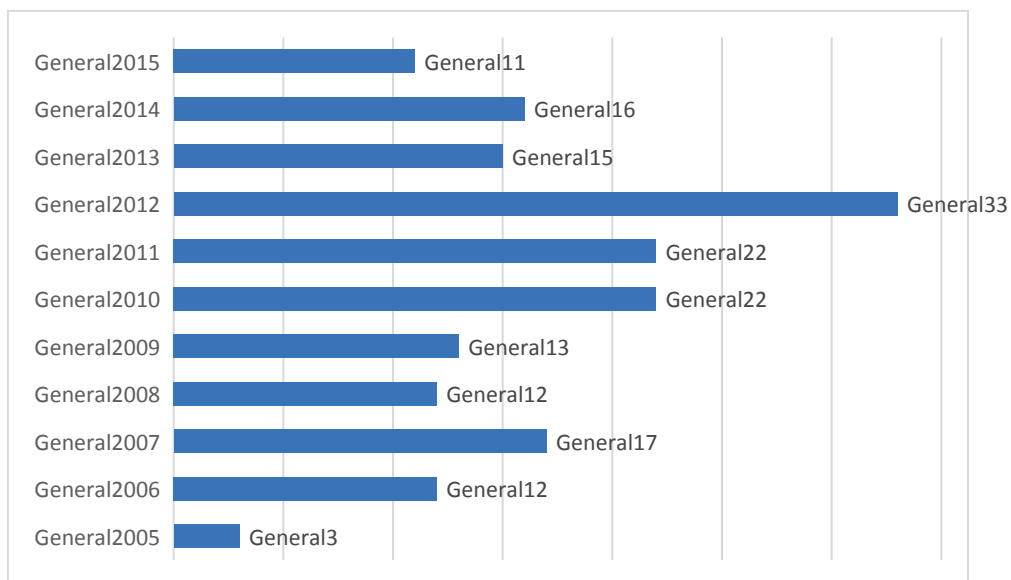
DP – Desvio Padrão

FONTE: o autor, 2018

A média do tempo de tratamento foi de 55 meses, com desvio padrão de ± 14 meses (TABELA 2). Os valores encontram-se próximos aos descritos nos estudos de Guedes *et al.* (2017), Brito *et al.* (2014) e Oliveira *et al.*, (2012).

Uma média de 16 pacientes iniciaram o tratamento por ano durante o período do estudo (GRÁFICO 3).

GRÁFICO 3 – INÍCIO TRATAMENTO (ANO)



FONTE: o autor, 2018.

Segundo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia, o tempo de tratamento com tamoxifeno recomendado é de cinco anos (60 meses), mas atuais evidências sugerem um protocolo de dez anos (120 meses) para alguns casos. Dos pacientes que iniciaram o tratamento durante o período do estudo, 49,4% completaram ≥ 60 meses do tratamento. (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b; BÖNMANN; LISSARASSA 2016).

As vantagens da hormonioterapia, incluindo o aumento da sobrevida, são clinicamente evidentes e o acesso gratuito à medicação no Sistema Único de Saúde (SUS) contribui para este bom prognóstico. Estudos garantem que a redução das taxas de mortalidade e recorrência da doença são eficazes no cumprimento integral do tempo de tratamento. Entretanto, os resultados muitas vezes não são alcançados devido ao não cumprimento do tempo total do tratamento. Uma das principais causas citadas são o tempo prolongado da terapia associada a ausência do tumor e/ou sintomas (GUEDES *et al.*, 2017; BRITO *et al.*, 2014; LIEDKE, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Não foram evidenciados registros em prontuário do estadiamento da doença pelo sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos, preconizada pela União

Internacional Contra o Câncer (UICC). A única evidência de classificação registrada em prontuário foi a de BI-RADs®, publicada pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR) e recomendada pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) para o diagnóstico de lesões não palpáveis. Este fato dificultou a comparação e análise da variável estadiamento em relação a outras referências literárias.

Em relação à classificação BI-RADs® de diagnóstico, 51,1% dos pacientes apresentaram diagnóstico de BI-RADs® 2, seguido de 25% apresentando BI-RADs® 0. No prontuário de 3 pacientes não foi encontrada a descrição desta classificação de diagnóstico. Os dados obtidos no estudo (TABELA 2) apresentaram-se próximos aos dados obtidos no estudo de (ROCHA 2006).

A classificação zero de BI-RADs® é indicativa de avaliação incompleta, em que seriam necessários exames de imagem complementares à mamografia para confirmação do resultado (VASCONCELOS *et al.*, 2011). Fatores como a densidade das mamas e a interpretação do profissional podem caracterizar a emissão desta categoria em laudos (VASCONCELOS *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2014). Evidenciamos que para estes pacientes, juntamente com a mamografia, foram solicitados a ultrassonografia de mama ou raio X de tórax conforme orientado pelo documento do Consenso de controle do câncer de mama (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014a). Não evidenciamos registro posterior de classificação diferente nos exames solicitados.

A categoria 2 de BI-RADs® é indicativa de achados benignos cuja conduta é o controle de rotina nos casos de nódulos sólidos e de características benignas estáveis por mais de dois anos, linfonodos intramamários, implantes, alterações arquiteturais após procedimentos cirúrgicos, características estas evidenciadas nos pacientes em tratamento adjuvante e paliativo deste estudo (VASCONCELOS *et al.*, 2011).

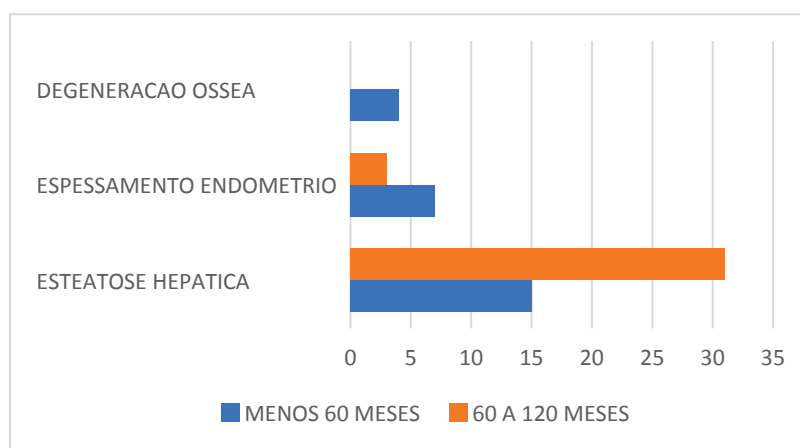
Em relação às comorbidades associadas ao uso de tamoxifeno a esteatose hepática demonstrou ser a mais relevante (26,1%). Este dado encontra-se muito próximo ao citado no estudo de El-Beshbishy (2005), que foi de 30%. O espessamento do endométrio representou 5,7% da amostra e as osteopatias 2,3%. Estes valores foram menores dos que encontrado em literatura (AMARAL *et al.*, 2008; BARRA *et al.*, 2013). No estudo de Feitosa *et al.*(2002), o valor encontrado para o desenvolvimento de espessamento do endométrio em pacientes em uso de

tamoxifeno foi de 26,7%. Em 65,9% dos pacientes não foram evidenciados registros em prontuário de comorbidades associadas ao tratamento.

A ocorrência de alterações hepáticas é descrita em literatura em mais de 30% dos pacientes que usam tamoxifeno. Dentre estas alterações estão incluídas a hepatite tóxica, esteatose hepática não alcoólica e necrose. Apesar de sua ação anti-estrogênica, o tamoxifeno possui ações agonistas ao estrogênio nos receptores do fígado e no metabolismo lipídico, o que ocasionaria estas alterações hepáticas descritas (BARBOSA, 2009; EL- BESHBIHY, 2005).

Como os demais SERMs o tamoxifeno atua com agonista ou antagonista do estrogênio, dependendo do tecido alvo. No endométrio, assim como no fígado, o tamoxifeno possui ação agonista ao estrogênio, o que propiciaria o aparecimento de alterações endometriais. Estudos demonstram que o uso prolongado de tamoxifeno aumenta o risco de câncer de endométrio (AMARAL *et al.*, 2008; BARRA *et al.* 2013; FEITOSA, 2002). Este dado também pode ser evidenciado neste estudo, conforme demonstrado através do GRÁFICO 4.

GRÁFICO 4– COMORBIDADES ASSOCIADAS AO TAMOXIFENO

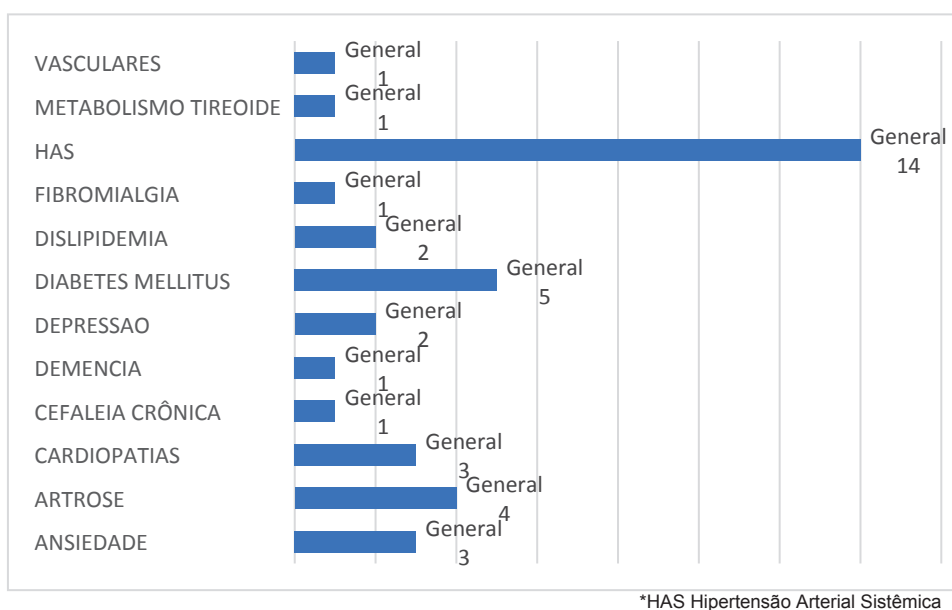


FONTE: o autor, 2018.

Segundo literatura, por ser um agente receptor seletivo de estrogênio, o tamoxifeno ocasiona o risco de perda óssea quando administrado em mulheres prémenopausadas. Nas mulheres pós menopause, ao contrário, confere certa proteção ao tecido ósseo por sua ação agonista ao estrogênio neste tecido (GALI, 2001; PEREZ; WEILBAECHER, 2006; SOUZA, 2010).

No presente estudo evidenciou-se que 20,5% dos pacientes apresentavam algum registro em prontuário de comorbidades não associadas ao tratamento. Dos 36 pacientes com registro de comorbidades não associada ao tratamento, 14 indivíduos (38,9%) apresentaram hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguido de 5 pacientes (13,9%) que apresentaram diabetes mellitus (DM), conforme representado no GRÁFICO 5.

GRÁFICO 5 – COMORBIDADES NÃO ASSOCIADAS AO TAMOXIFENO



FONTE: o autor, 2018.

Os efeitos do tamoxifeno sobre o sistema cardiovascular ainda não são totalmente conhecidos e existe muita divergência de informação na literatura. No entanto, estudos como o de Borgo (2009), demonstram a importância dos efeitos benéficos do tamoxifeno sobre reatividade vascular coronariana por mecanismos que podem contribuir na proteção contra doenças cardiovasculares e seus fatores de risco, associados à terapia de reposição hormonal. Segundo literatura, o tamoxifeno se torna a opção de escolha para pacientes com histórico prévio de HAS, diferentemente dos inibidores de aromatase, que potencializam o risco cardiovascular (CONCEIÇÃO, 2015; SILVA; LIMA; NARDIN, 2017; PEREZ; WEILBAECHER, 2006; LOPES 2009).

Segundo dados coletados, 5,1% dos pacientes apresentaram metástase secundária, sendo a metástase pulmonar e a de múltiplos órgãos, percentualmente

equivalentes, as mais frequentes. Este dado apresentou-se inferior ao percentual relatado no estudo de Brum *et al.* (2017), no qual 10% das pacientes com câncer de mama apresentaram metástase à distância no momento do diagnóstico. Dos pacientes metastáticos, 67,0% estavam em tratamento paliativo e 33,0% em tratamento adjuvante. Em 94,9% dos pacientes analisados em nosso estudo não foram evidenciados registros de metástases secundárias.

Segundo estudos, o uso do tamoxifeno está associado à diminuição do risco de recidiva de câncer de mama. Não foram encontradas referências em literatura que associassem o uso do tamoxifeno a uma maior incidência de risco de câncer pulmonar ou de múltiplos órgãos (SILVA; LIMA; NARDIN, 2017; PHILIPS *et al.*, 2013).

4.2 USO DOS RECURSOS

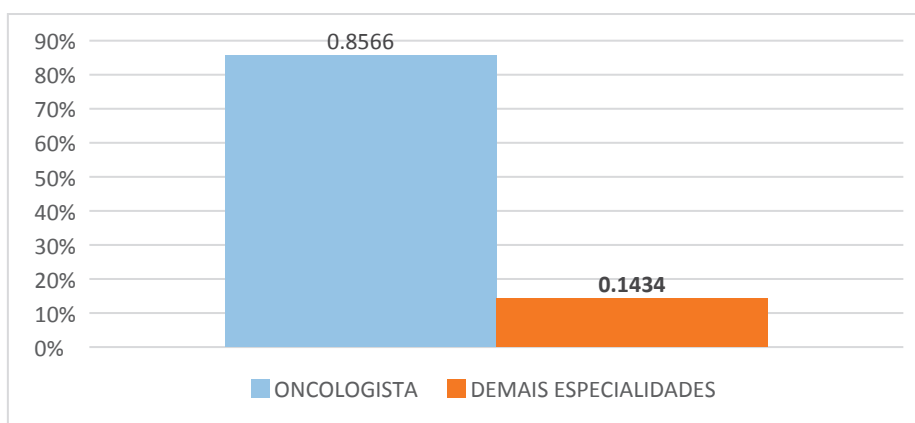
4.2.1 Consultas médicas e não médicas

A média do número de consultas médicas realizadas por paciente durante o período de tratamento foi de 16 consultas para pacientes em tratamento adjuvante e 13 consultas para os pacientes em tratamento paliativo.

A média do tempo de tratamento evidenciado no estudo foi de 55 meses (DP ± 14 meses). Observamos uma média de consultas médicas de 3,5 consultas/ano para os pacientes em tratamento adjuvante e 2,8 consultas/ano para os pacientes em tratamento paliativo. Não houve diferença significativa na média de consultas médicas entre os pacientes dos diferentes grupos de tratamento. Não existe um consenso em literatura sobre a frequência do número de consultas necessárias para acompanhamento dos pacientes em hormonioterapia. O Consenso (BRASIL. Ministério da Saúde, 2015) e os Protocolos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b) preconizam uma média de acompanhamento de 3-6 meses para a maioria dos casos. A especialidade médica com o maior número de consultas ambulatoriais foi a oncologia, com um número médio de 3,4 consultas/ano e um desvio padrão de $\pm 2,2$. Ela representou 85,7% do número total de consultas médicas (GRÁFICO 6). Dentre as demais especialidades médicas estão a clínica geral, dermatologia, endocrinologia, cardiologia, entre outras.

Apenas 26 pacientes (14,7%) realizaram consultas não médicas durante o período do estudo. A média do número de consultas não médicas para estes pacientes foi de 0,81 consultas/ano, com um desvio padrão de $\pm 0,59$. Dentre os profissionais multidisciplinares consultados estão o nutricionista, psicólogo, assistente social e farmacêutico. A consulta farmacêutica representou 79% do total de consultas não médicas realizadas. Evidenciamos, nestes casos, que as consultas farmacêuticas realizadas foram solicitadas pelo médico ou pelo paciente para orientações ou dúvidas sobre o uso do medicamento.

GRÁFICO 6– ESPECIALIDADES MÉDICAS



FONTE: o autor, 2018.

Documentos como o Consenso de Controle do Tratamento do Câncer de Mama (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b) preconizam a atuação da equipe multidisciplinar nas ações de atenção aos pacientes com carcinoma mamário desde o diagnóstico até o seguimento pós tratamento, visando uma maior qualidade de vida, auxiliando no seu retorno às atividades físicas, sociais e profissionais.

Um total de 50 pacientes (28,4%) realizaram consultas de Pronto Atendimento (PA) durante o período do estudo. A média do número de consultas de Pronto Atendimento (PA) para estes pacientes foi de 0,53 consultas/ano, com um desvio padrão de $\pm 0,4$. O motivo das consultas realizadas foi variado sendo na sua grande maioria de clínica geral de comorbidades não relacionadas ao tratamento.

Não evidenciamos diferença significativa no número de consultas médicas realizadas entre os pacientes que realizaram algum procedimento cirúrgico durante o tratamento em comparação aos que não realizaram procedimento cirúrgico,

demonstrando que o fato da realização da cirurgia não impactou no número médio de consultas médicas realizadas.

O valor médio dos custos com consultas médicas, não médicas e de pronto atendimento em relação ao tipo de tratamento foram compilados nas TABELA3.

TABELA 3 – CUSTO DAS CONSULTAS EM RELAÇÃO AO TIPO DE TRATAMENTO

CUSTO (R\$)	ADJUVANTE		PALIATIVO		p
	MÉDIA* (±DP)	MEDIANA (25-75)	MÉDIA* (±DP)	MEDIANA (25-75)	
Consultas Médicas	160,00 (80)	160,00 (100-210)	125,00 (62)	150,00 (50-170)	0,15
Consultas Não Médicas	3,07 (10)	0 (0-0)	8,82 (11)	3,15 (0-12,6)	0,02
Consultas PA	29,30 (66)	0 (0-44)	30,95 (47)	0 (0-44)	0,46
Custo Tratamento	10.635,40 (3.544)	10.229,40 (5.637-9.914)	8.014,64 (2.488,12)	7.788,60 (5.637-9.914)	0,10

Correlação significativa em p-valor <0,05(Wilcoxon-Mann-Whitney®)

* do tratamento completo.

FONTE: o autor, 2018.

O valor médio dos gastos em consultas médicas no grupo de pacientes em tratamento adjuvante foi de R\$ 39,64 consultas/ano com um desvio padrão de $\pm 27,94$. Para os pacientes em tratamento paliativo este valor foi de R\$ 40,20 consultas/ano com um desvio padrão de $\pm 29,54$. O valor pago por consulta médica ambulatorial em atenção especializada, conforme tabela do SIGTAP (out/2017), é de R\$10,00.

O valor médio dos gastos com consultas médicas durante o período do estudo para os pacientes em tratamento paliativo demonstrou ser 22,3% inferior ao valor gasto no pelo grupo de pacientes em tratamento adjuvante (TABELA 3). Este valor está diretamente relacionado ao número médio de consultas médicas, que foi menor neste grupo conforme descrito em análise anterior. O valor médio dos gastos com consultas médicas para os pacientes em tratamento paliativo, assim como no tratamento adjuvante, correspondeu a 1,5% do valor total gasto com o tratamento.

Para os pacientes em tratamento adjuvante que realizaram consultas não mé o custo médio foi de R\$ 5,03 consultas/ano com um desvio padrão de $\pm 3,37$. Para os pacientes em tratamento paliativo o custo com as consultas não médicas foi de R\$ 5,27 consultas/anocom um desvio padrão de $\pm 5,33$. O valor unitário pago pela consulta de profissionais de nível superior (exceto médico) no ambulatório de atenção especializada é de R\$ 6,30, conforme tabela SIGTAP (out./2017).

O valor médio gasto com consultas não médicas demonstrou ser 65,2% maior no grupo de pacientes em tratamento paliativo em relação aos pacientes em tratamento adjuvante (TABELA 3). Este valor está diretamente relacionado ao número médio de consultas não médicas que foi maior no grupo em tratamento paliativo, conforme descrito em análise anterior. O valor médio gasto com consultas não médicas demonstrou ser inferior a 0,1% do valor total do tratamento, tanto para os pacientes em tratamento adjuvante quanto para os pacientes em tratamento paliativo.

Para os pacientes em tratamento adjuvante que realizaram consultas no Pronto Atendimento o valor médio gasto foi de R\$ 22,70 consultas/ano com um desvio padrão de $\pm 17,71$. Para os pacientes em tratamento paliativo que realizaram consultas no Pronto Atendimento o valor médio gasto foi de R\$ 30,29 consultas/ano com um desvio padrão de $\pm 1,29$. O valor médio gasto com consultas do pronto atendimento tanto para os pacientes em tratamento adjuvante quanto em tratamento paliativo foi inferior a 0,5% em relação ao custo total do tratamento.

A TABELA 4 relaciona o valor gasto com consultas médicas em relação aos pacientes que realizaram algum procedimento cirúrgico durante o período do estudo.

TABELA 4 – CUSTO DAS CONSULTAS EM RELAÇÃO AOS PACIENTES QUE REALIZARAM PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

CUSTO (R\$)	COM CIRURGIA		SEM CIRURGIA		p
	MÉDIA* (\pm DP)	MEDIANA (25-75)	MÉDIA* (\pm DP)	MÉDIA* (\pm DP)	
Consultas Médicas	146,00 (75)	140,00 (90-200)	160,00 (80)	146,00 (75)	0,15
Consultas Não Médicas	29,7 (7,2)	0 (0-0)	3,50 (11)	29,7 (7,2)	0,02
Consultas PA	53,00 (88)	0 (0-0)	21,27 (53)	53,00 (88)	0,46
Custo Tratamento	14.497,70	13.417,80	9.108,6	14.497,70	0,10

(3.196) (12.198-15.433) (2.452,96) (3.196)

Correlação significativa em p-valor <0,05 (Wilcoxon-Mann-Whitney®)

* do tratamento completo.

FONTE: o autor, 2018.

O valor médio gasto com consultas médicas pelos pacientes que realizaram procedimento cirúrgico foi de R\$ 29,12 consultas/ano com um desvio padrão de $\pm 15,33$. Para os pacientes que não realizaram procedimento cirúrgico o valor médio gasto com consultas médicas por ano foi de R\$ 45,07 consultas/ano com um desvio padrão de $\pm 32,50$. A média do valor gasto com consultas médicas representaram um valor menor que 2,0% do custo total do tratamento tanto para os pacientes que realizaram algum procedimento cirúrgico quanto para os que não realizaram (TABELA 4).

A média de valores gastos com consultas não médicas demonstrou ser significativo entre os pacientes que realizaram procedimento cirúrgico e os que não realizaram. O valor médio gasto com consultas não médicas pelos pacientes que realizaram procedimento cirúrgico foi de R\$ 3,31 consultas/ano, com um desvio padrão de $\pm 1,64$. Para os pacientes que não realizaram procedimento cirúrgico o valor médio gasto com consultas não médicas foi de R\$ 5,86 com um desvio padrão de $\pm 4,11$. A média do valor gasto com consultas não médicas também representaram um valor menor que 2,0% do custo total do tratamento tanto para os pacientes que realizaram algum procedimento cirúrgico quanto para os que não realizaram. Houve diferença significativa de valores gastos com consultas não médicas entre os pacientes que realizaram procedimento cirúrgico e os que não realizaram ($p < 0,05$), conforme demonstra a TABELA 4.

Não foram encontrados relatos detalhados em literatura de valores de custo de consultas médicas e não médicas em pacientes com carcinoma mamário em tratamento exclusivamente hormonioterápico, o que dificultou a realização de análises comparativas de custos.

4.2.2 Exames diagnósticos e laboratoriais

Foram relacionados os valores médios gastos pelos pacientes com exames diagnósticos e de laboratório durante o período do estudo, com o tipo de tratamento realizado (TABELA 5).

Os pacientes em tratamento adjuvante apresentaram um valor médio de gasto com exames de diagnóstico de R\$103,31 exames/ano com um desvio padrão de $\pm 71,51$. Para os pacientes em tratamento paliativo, o valor médio gasto com exames de diagnóstico foi de R\$ 106,38 exames/ano com um desvio padrão de $\pm 112,37$. O valor médio gasto com exames de diagnóstico pelos pacientes em tratamento adjuvante e paliativo corresponderam respectivamente a 3,78% e 4,34% do valor médio do custo do tratamento (TABELA 5).

TABELA 5 – CUSTODE EXAMES EM RELAÇÃO AO TIPO DE TRATAMENTO

CUSTO (R\$)	ADJUVANTE		PALIATIVO		p
	MÉDIA* (\pm DP)	MEDIANA (25-75)	MÉDIA* (\pm DP)	MEDIANA (25-75)	
Exames	401,70	318,50	347,70	212,20	0,15
Diagnóstico	(322)	(135-569)	(318)	(76-580)	
Exames	29,60	12	13,80	0	0,02
Laboratório	(39)	(0-46)	(24)	(0-13)	
Custo Tratamento	10.635,40	10.229,40	8.014,64	7.788,60	0,10
	(3.544)	(5.637-9.914)	(2.488,12)	(5.637-9.914)	

Correlação significativa em p-valor $<0,05$ (Wilcoxon-Mann-Whitney®)

* do tratamento completo

FONTE: o autor, 2018.

Os pacientes que realizaram procedimento cirúrgico apresentaram uma média de gasto com exames de diagnóstico por ano de R\$117,27 exames/ano, com um desvio padrão de $\pm 70,22$. A média de gasto com exames de laboratório foi de R\$ 10,43 exames/ano com um desvio padrão de $\pm 9,13$. A média do custo de exames de diagnóstico e de laboratório corresponderam um valor $\leq 1,00\%$ da média do custo do tratamento. Não houve correlação significativa valores de custos de exames laboratoriais e de diagnóstico entre os pacientes que realizaram procedimento cirúrgico e os que não realizaram. (TABELA 6).

Os exames de diagnóstico mais solicitados foram a mamografia, ultrassonografia de mama, raio-X de tórax e ultrassonografia de abdômen total. Avaliando o número de mamografias realizadas por paciente durante o tratamento foram de 0,59 exames/paciente/ano, com desvio padrão de $\pm 0,4$. Assim, a média do custo com mamografia foi de R\$ 26,77 exames/ano com um desvio padrão de

$\pm 18,05$. O valor unitário pago pelo exame é de R\$ 45,00, conforme tabela SIGTAP (out/2017). Cabe ressaltar que o número de mamografias recomendadas pelo protocolo é de 3 por ano, sendo que neste estudo observou-se um valor bem menor que o recomendado pelo Consenso (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b), com um valor mínimo de 0,20 e máximo 2,77 mamografias/ano. Alguns dos fatores limitantes deste justificariam os valores fora do mínimo recomendado pelo protocolo. Neste caso, não seria a baixa qualidade do sistema de saúde, mas fatores como tratamento paralelo realizado pelos pacientes e a não descrição dos exames em prontuário pelo médico uma possível justificativa para valores tão divergentes do recomendado.

TABELA 6 – CUSTO DE EXAMES EM RELAÇÃO AOS PACIENTES QUE REALIZARAM PROCEDIMENTO CIRURGICO

CUSTO (R\$)	COM CIRURGIA		SEM CIRURGIA		p
	MÉDIA* (\pm DP)	MEDIANA (25-75)	MÉDIA* (\pm DP)	MEDIANA (25-75)	
Exames Diagnóstico	146,00 (75)	14,000 (90-200)	331,60 (283)	255,40 (114-462)	0,17
Exames Laboratório	2,90 (7)	0 (0-0)	20,40 (32)	3,50 (0-31)	0,59
Custo Tratamento	14.497,70 (3.196)	13.417,80 (12.198-15.433)	9.108,6 (2.452,96)	9.9378,80 (10.328)	0,00

Correlação significativa em p-valor $< 0,05$ (Wilcoxon-Mann-Whitney®)

* do tratamento completo

FONTE: o autor, 2018.

Obtendo resultado da mesma forma, o número médio de ultrassonografias de mama solicitadas foram de 0,51 exames/paciente/ano, com desvio padrão de $\pm 0,36$. A média do valor gasto em ultrassonografia de mama durante o tratamento foi de R\$ 12,50 exames/ano, com um desvio padrão de $\pm 8,62$, o que corresponde a custo médio anual de R\$10,28. O valor unitário pago pelo exame é de R\$ 24,20, conforme tabela SIGTAP (out/2017).

O número médio de exames de raio-X de tórax solicitados foram de 0,73 exames/paciente/ano, com desvio padrão de $\pm 0,68$. A média do valor gasto em raio-X foi de R\$5,00paciente/ano, com um desvio padrão de $\pm 4,65$, o que corresponde a

um gasto médio anual de R\$ 3,95. O valor unitário pago pelo raio-X, conforme tabela SIGTAP (out/2017) é de R\$ 6,88.

O número médio de ultrassonografias de abdômen total foi de 0,58 exames/paciente, com desvio padrão de $\pm 0,48$. A média do valor gasto durante o tratamento foi de R\$ 82,37 ultrassonografias/ano, isto corresponde a um gasto médio anual de R\$ 21,40 paciente/ano, com um desvio padrão de $\pm 18,09$. O valor unitário pago pelo exame segundo tabela SIGTAP (out/2017) é de R\$ 37,95.

No estudo de Kaliks *et al.* (2013), o custo médio por pacientes com raio-x e US de abdômen foi de R\$ 651,00. No estudo de custo-efetividade de Peregrino et al. (2009), o custo das mamografias variou entre R\$ 29,69 (histórico natural da doença partir dos 40 anos) até R\$ 146,60 (mamografia rastreamento anual a partir dos 40 anos e bianual dos 50-69 anos).

O número médio de exames laboratoriais solicitados durante o período do tratamento foi de 10,27 exames, com um desvio padrão de 13,80. O número médio de exames laboratoriais foi de 2,24 exames/ano. A representatividade do desvio padrão encontrado principalmente no grupo de pacientes que realizaram procedimento cirúrgico, justifica-se pela necessidade de acompanhamento pré e pós cirúrgico.

O exame laboratorial mais frequentemente solicitado foi o hemograma, com uma média de solicitação de 0,05 exames/ano, com um desvio padrão de $\pm 0,05$. O valor médio gasto por ano foi de R\$ 2,41 com um desvio padrão de $\pm 2,5$. O valor unitário pago pelo hemograma conforme tabela do SIGTAP (out/2017) é de R\$ 4,11.

A creatinina apresentou uma média de 0,16 exames/ano, com um desvio padrão de $\pm 1,90$. A média do valor gasto por ano foi de R\$ 1,12 com um desvio padrão de $\pm 1,1$. O valor unitário pago pela tabela SIGTAP (out/2017) para a creatinina é de R\$ 1,85. A Fosfatase Alcalina (FA), enzima que investiga principalmente as doenças do fígado e dos ossos teve uma média de solicitação de 0,53 exames/ano, com um desvio padrão de $\pm 0,49$. O custo unitário da FA pago pela tabela SIGTAP (out./2017) é de R\$ 2,01.

O uso do Tamoxifeno, como analisado anteriormente, está relacionado a possibilidade de desenvolvimento de alterações hepáticas (esteatose) e de degeneração óssea (pacientes pré menopausa), o que justifica o monitoramento destes parâmetros laboratoriais.

Segundo as referências literárias e o Documento do Consenso do Controle do Câncer de Mama, o rastreamento com mamografia deve ser anual acima dos 40 anos e no seguimento terapêutico pós tratamento adjuvante e bienal acima dos 50 anos (BRASIL, 2015; NORMS and Guidelines Cancer controland Prevention, 2002; STEIN *et al.*, 2009).

Segundo os Protocolos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia (BRASIL. Ministério da Saúde, 2014b), os exames complementares necessários para o estadiamento são hemograma completo, dosagens séricas de glicose, ureia, creatinina, fosfatase alcalina e aminotransferases/transaminases, eletrocardiograma (ECG) e radiografia simples de tórax. Em casos de pacientes com FA aumentada, com dores ósseas ou em estágio III, recomenda-se adicionar os exames de cintilografia óssea e ultrassonografia abdominal. Os marcadores tumorais CA15-3, CA72.4, CEA e outros não possuem papel no diagnóstico, prognóstico, seguimento ou acompanhamento após tratamento de pacientes com câncer de mama. A ressonância magnética (RM) pode ser utilizada em casos específicos, para complementar o diagnóstico de doença metastática.

4.2.3 Custo dos Procedimentos Cirúrgicos

Os principais procedimentos cirúrgicos realizados pelos pacientes deste estudo, conforme código da tabela SIGTAP (out./2017), foram:

- 04.16.12.002-4 - Mastectomia radical com linfadenectomia axilar em oncologia. Valor total repassado ao hospital de R\$ 2.462,85.
- 04.16.12.005-9 - Segmentectomia/Quadrantectomia/Setorectomia. Valor total repassado ao hospital de R\$ 1.913,83.
- 04.13.04.002-0 - Correção de retração cicatricial vários estágios (plástica). Valor total repassado ao hospital de R\$ 503,12.

O valor médio do custo dos procedimentos cirúrgicos foi agrupado, separando os pacientes em relação ao tipo de tratamento e se realizaram ou não procedimento cirúrgico (TABELA 7 e 8).

O valor médio do custo com procedimentos cirúrgicos durante o período de tratamento no grupo dos pacientes em tratamento adjuvante foi de R\$ 739,81

procedimentos/ano com um desvio padrão de $\pm 584,66$. Apenas um paciente em tratamento paliativo realizou procedimento cirúrgico durante o período do estudo. O valor médio do custo com procedimentos cirúrgicos foi de R\$ 401,97 procedimentos/ano. O valor médio do custo com procedimentos cirúrgicos correspondeu a 9,28% do valor médio do custo total do tratamento para os pacientes em tratamento adjuvante e 2,5% para os pacientes em tratamento paliativo (TABELA 7).

TABELA 7 – CUSTO DE PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS EM RELAÇÃO AO TIPO DE TRATAMENTO

CUSTO (R\$)	ADJUVANTE		PALIATIVO		p
	MÉDIA* (\pm DP)	MEDIANA (25-75)	MÉDIA* (\pm DP)	MEDIANA (25-75)	
Custos Cirurgias	987,30 (2.217)	0 (0-430)	201,00 (635)	0 (0-0)	0,22
Custo Tratamento	14.497,70 (3.196)	13.417,80 (12.198-15.433)	9.108,6 (2.452,96)	9.9378,80 (10.328)	0,00

Correlação significativa em p-valor $<0,05$ (Wilcoxon-Mann-Whitney®)

* do tratamento completo

FONTE: o autor, 2018.

O valor médio do custo com procedimentos cirúrgicos para os pacientes que realizaram algum procedimento cirúrgico durante o período do estudo, independente do tipo de tratamento foi de R\$ 732,30 procedimentos/ano, com um desvio padrão de $\pm 580,17$. Foi possível evidenciar que o valor médio do custo com cirurgias durante o período do estudo para os pacientes que realizaram tais procedimentos correspondeu a 25,43% do valor médio do custo total do tratamento destes pacientes (TABELA 8).

TABELA 8 – CUSTO DE PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS EM RELAÇÃO AOS PACIENTES QUE REALIZARAM PROCEDIMENTO CIRÚRGICO.

CUSTO (R\$)	COM CIRURGIA		SEM CIRURGIA		p
	MÉDIA* (\pm DP)	MEDIANA (25-75)	MÉDIA* (\pm DP)	MEDIANA (25-75)	
Custos Cirurgias	3.686,67 (2.882)	2.693,50 (1.454-4.699)	0 (0)	0 (0-0)	0,00
Custo Tratamento	14.497,70	13.417,80	9.108,6	9.9378,80	0,00

(3.196) (12.198-15.433) (2.453) (10.328)

Correlação significativa em p-valor <0,05 (Wilcoxon-Mann-Whitney®)

* do tratamento completo

FONTE: o autor, 2018.

É possível evidenciar que houve diferença estatística significativa nas variáveis custo de cirurgias e custo total do tratamento nos pacientes que realizaram procedimento cirúrgico. Estas variáveis são diretamente correlacionadas (TABELA 7 e 8).

Os dados deste estudo diferem dos dados obtidos por Kaliks *et al.* (2013), no qual o custo médio por paciente gasto com Mastectomia + Serectomia foi de R\$ 12.125,00. No entanto, o estudo abrange pacientes em vários estágios da doença e não possui os mesmos critérios adotados no estudo conduzido por nosso grupo, o que dificulta uma análise comparativa. Não encontramos estudos que relacionassem o custo de procedimentos cirúrgicos em pacientes exclusivamente hormonioterápicos.

4.2.4 Custo do Tamoxifeno

O tratamento com o tamoxifeno recomendado, conforme o documento do Consenso para Controle do Câncer de Mama e os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia, é de cinco anos (60 meses) com possibilidade de extensão da terapia para 10 anos (120 meses), segundo estudos recentes (Brasil. Ministério da Saúde, 2014b, 2015). Conforme análise anterior, a média do tempo de tratamento deste estudo foi de 55,0 meses ou 4,6 anos.

A posologia recomendada e adotada para os pacientes deste estudo foi de 20 mg de citrato de tamoxifeno ao dia, podendo ser utilizado em dose única ou fracionado duas vezes ao dia. A forma farmacêutica adotada foi de comprimido revestido de 20 mg e a apresentação comercial foi a embalagem de 30 comprimidos.

O custo da embalagem de 30 comprimidos de citrato de tamoxifeno adotado para o cálculo do estudo foi retirada da Tabela Brasíndice® (out./2017), no valor unitário de R\$ 162,30. Não foi utilizado o valor de custo médio de compra do sistema utilizado pela unidade hospitalar (MV®) devido à grande variação de custos decorrente de contratos e/ou negociações de compra.

Cada paciente utilizou uma caixa de citrato de tamoxifeno por mês de tratamento, as quais foram retiradas mensalmente pelos mesmos na Farmácia Oncológica do Ambulatório de Oncologia do Hospital São Vicente em Curitiba, local onde foi realizado este estudo.

Com o objetivo de verificar a existência de variação do custo do tratamento com tamoxifeno entre os pacientes, foram elaboradas as TABELAS 9 e 10, separando os pacientes em relação ao tipo do tratamento e se realizaram ou não procedimento cirúrgico.

TABELA 9– CUSTO DO TRATAMENTO COM TAMOXIFENO EM RELAÇÃO AO TIPO DO TRATAMENTO.

CUSTO (R\$)	ADJUVANTE		PALIATIVO		p
	MÉDIA* (±DP)	MEDIANA (25-75)	MÉDIA* (±DP)	MEDIANA (25-75)	
Custo Tamoxifeno	9.023,30 (2.240)	9.738,00 (9.251-9.738)	9.023,30 (2.240)	9.738,00 (9.251-9.738)	0,11
Custo Tratamento	14.497,70 (3.196)	13.417,80 (12.198-15.433)	9.108,6 (2.452,96)	9.9378,80 (10.328)	0,00

Correlação significativa em p-valor <0,05 (Wilcoxon-Mann-Whitney®)

* do tratamento completo

FONTE: o autor, 2018.

A média do custo com tamoxifeno durante o período do tratamento para os pacientes deste estudo foi de R\$ 8.924,66, com um desvio padrão de $\pm 2.265,83$. A média do custo anual com tamoxifeno foi de R\$ 1.947,60, independente do tipo de tratamento ou da realização de procedimento cirúrgico.

No estudo de Kaliks *et al.* (2013), o custo anual do tratamento com tamoxifeno foi de R\$ 1.095,00 por paciente. No estudo de Sasse *et al.* (2009), o custo semestral do tamoxifeno para pacientes do SUS (incluindo a droga, exames e eventos adversos) seria de R\$ 563,67. Os valores usados por este autor referem-se às mesmas tabelas utilizadas neste estudo, porém do ano de 2005, o que dificulta uma análise comparativa de valores.

Em relação ao tipo de tratamento, a média do custo do tratamento com tamoxifeno demonstrou ser 19,24% maior nos pacientes em tratamento adjuvante em comparação aos pacientes em tratamento paliativo. Este fato está diretamente

relacionado a média do tempo de tratamento dos pacientes neste estudo que foi de 55,60 meses, para os pacientes em tratamento adjuvante, com um desvio padrão de $\pm 13,80$, e de 44,90 meses, com um desvio padrão de $\pm 13,35$, para os pacientes em tratamento paliativo. A média do custo do tratamento com tamoxifeno representou 62,24% da média do custo total do tratamento para os pacientes em tratamento adjuvante e 99,00% para os pacientes em tratamento paliativo (TABELA 9).

O uso do tamoxifeno não está diretamente correlacionado à necessidade ou ao tipo de cirurgia, no entanto o custo do tamoxifeno demonstrou possuir correlação significativa (p -valor $<0,05$) ao ser comparado entre os pacientes que realizaram procedimento cirúrgico e os que não realizaram, conforme demonstrado na TABELA 10.

Comparando os pacientes que realizaram ou não algum procedimento cirúrgico é possível evidenciar que os pacientes cirúrgicos apresentaram a média do gasto com tamoxifeno durante o tratamento 14% maior que os pacientes que não realizaram procedimento cirúrgico. Este fato pode ser correlacionado ao custo do tratamento total ser superior neste grupo devido aos custos agregados aos procedimentos cirúrgicos. Para os pacientes que realizaram algum procedimento cirúrgico durante o tratamento a média do custo do tratamento com tamoxifeno representou 68,71% da média do custo total do tratamento e 94,06% para os pacientes que não realizaram nenhum procedimento cirúrgico (TABELA 10).

TABELA 10– CUSTO DO TRATAMENTO COM TAMOXIFENO EM RELAÇÃO AOS PACIENTES QUE REALIZARAM PROCEDIMENTO CIRURGICO.

CUSTO (R\$)	COM CIRURGIA		SEM CIRURGIA		p
	MÉDIA* (\pm DP)	MEDIANA (25-75)	MÉDIA* (\pm DP)	MEDIANA (25-75)	
Custos Tamoxifeno	9.961,60 (1.452)	9.738,00 (9.738-9.738)	8.568,40 (2.387)	9.575,70 (7.953-9.738)	0,00
Custo Tratamento	14.497,70 (3.196)	13.417,80 (12.198-15.433)	9.108,6 (2.452,96)	9.9378,80 (10.328)	0,00

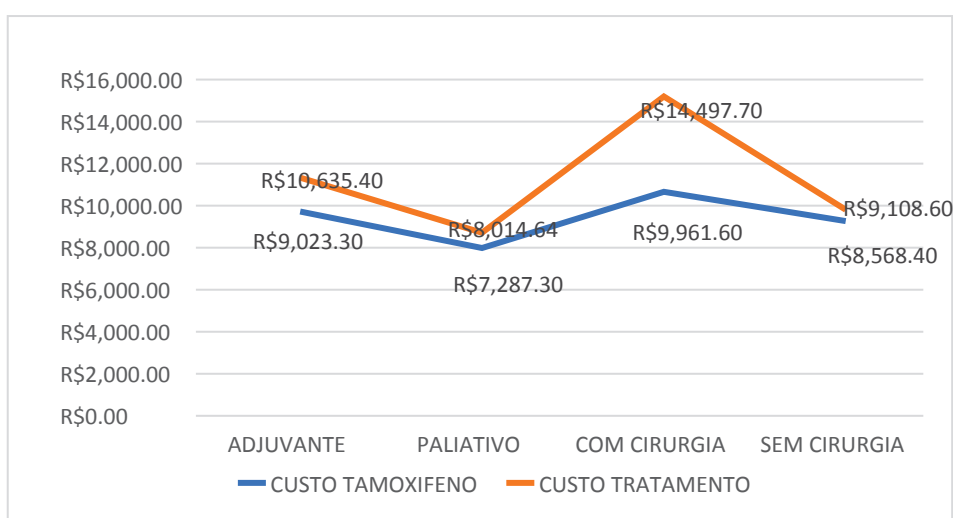
Correlação significativa em p -valor $<0,05$ (Wilcoxon-Mann-Whitney®)

* do tratamento completo.

FONTE: o autor, 2018).

Em relação às outras variáveis de custo analisadas neste estudo, o custo do tamoxifeno foi o que mais impactou em relação ao custo total do tratamento. A média do custo do tratamento com tamoxifeno apresentados nas TABELAS 9 e 10 representaram mais de 80% do valor médio do total do tratamento dos pacientes, exceto no grupo de que realizou algum procedimento cirúrgico durante o tratamento. A relação entre os custos destas duas variáveis pode ser melhor visualizada no GRÁFICO 7.

GRÁFICO 7– CUSTO TAMOXIFENO EM RELAÇÃO AO CUSTO DO TRATAMENTO



FONTE: o autor, 2018.

4.2.5 Correlações

Para evidenciar a existência de correlações entre as variáveis do estudo, foi determinado o coeficiente de correlação de postos de Spearman ou rho de Spearman (TABELA 11).

Os valores descritos na tabela referem-se aos coeficientes de correlação, que indicam a força desta correlação entre as variáveis. O sinal deste coeficiente indica se a correlação é positiva (ambas as variáveis aumentam no mesmo sentido) ou negativa (quando uma das variáveis aumenta, a outra diminui). O valor é significativo nas correlações quando $op\text{-}valor < 0,05$.

Conforme análises estatísticas realizadas entre as variáveis, as que apresentaram uma forte correlação em relação ao custo do tratamento, objeto deste

estudo, foram o tempo do tratamento, o custo das cirurgias e o custo do tamoxifeno, conforme demonstra a TABELA11.

TABELA 11- CORRELAÇÕES ESTATÍSTICAS ENTRE VARIÁVEIS (Spearman's rho)

Tempo tratamento (meses)	BI- RADS®	Custo											
		Consultas Médicas	Consultas Não Médicas	Custo Exames Diagnóstico	Custo exames Laboratório	Custo Cirurgias	Custo Consultas PA	Custo Total Tamoxifeno	Custo Total Tratamento				
BI-RADS®	0,066												
Custo Consultas Médicas	-0,363**	0,038											
Custo Consultas Não Médicas	0,069	0,007	0,025										
Exames Diagnóstico	0,266**	0,193*	-0,040	0,041									
Exames Laboratório	0,365**	0,147	-0,081	0,017	0,422**								
Custo Cirurgias	0,405**	0,126	-0,101	0,027	0,373**	0,367**							
Custo Consultas PA	0,079	0,005	-0,142	0,059	0,210**	0,197**	0,197**						
Custo Total Tamoxifeno	1,000**	0,066	-0,363**	0,069	0,266**	0,405**	0,079	0,079					
Custo Total Tratamento	0,815**	0,150*	-0,198**	0,050	0,557**	0,743**	0,204**	0,204**	0,815**				

* p-valor<0,05 ** p-valor<0,001

0,00 a 0,19 correlação bem fraca
 0,20 a 0,39 correlação fraca
 0,40 a 0,69 correlação moderada
 0,70 a 0,89 correlação forte
 0,90 a 1,00 correlação muito forte

FONTE: o autor, 2018.

A variável tempo do tratamento apresentou uma forte correlação em relação ao custo total do tratamento (ρ 0,815). Estas duas variáveis possuem uma correlação diretamente proporcional, visto fato de que quanto maior for o tempo do tratamento, maior será o custo do mesmo. A média do tempo de tratamento do estudo foi de 55 meses. A média do custo total do tratamento para os pacientes com tempo de tratamento ≥ 55 meses foi de R\$2.316,13 tratamento/ano, com um desvio padrão de $\pm 506,60$. Este valor é 6,55% maior que a média do custo do tratamento para os pacientes com tempo de tratamento < 55 meses, que foi de R\$ 2.143,66 tratamento/ano com um desvio padrão de $\pm 126,60$.

Foi possível ainda evidenciar que as variáveis tempo de tratamento e custo das consultas médicas apresentaram uma correlação fraca e inversamente proporcional ($\rho - 0,363$). Neste caso, não é possível afirmar que o uso do medicamento por um tempo maior de tratamento diminuiria o número de consultas médicas, visto que o protocolo e a necessidade de renovação das APAC's junto a Secretaria Municipal de Saúde, para a liberação do tamoxifeno, preconizam a realização de uma consulta com intervalo mínimo de quatro meses (BRASIL. Ministério da Saúde 2014b). Fatores limitantes deste estudo, como o caso dos pacientes que realizavam acompanhamento externo com outros profissionais do sistema de saúde complementar ou particular, podem ter contribuído para este valor de correlação.

Foi possível evidenciar a forte correlação entre o custo de procedimentos cirúrgicos e o custo total do tratamento (ρ 0,743). A correlação entre estas duas variáveis apresenta-se diretamente proporcional, sendo que os pacientes que realizaram algum procedimento cirúrgico apresentaram a média do custo total do tratamento superior aos pacientes que não realizaram nenhum procedimento cirúrgico, conforme dados analisados anteriormente na TABELA 9.

A correlação entre as variáveis custo total do tratamento e o custo do tamoxifeno demonstrou ser forte (ρ 0,815) e diretamente proporcional. Quanto maior o tempo do tratamento com tamoxifeno, maior o seu custo e o impacto deste no custo total do tratamento. A correlação entre o tempo do tratamento e o custo do tamoxifeno demonstrou ser muito forte (ρ 1,00). Os pacientes com tempo de tratamento ≥ 60 meses foram os que apresentaram as maiores médias de valor em relação ao custo do tamoxifeno e, conseqüentemente, do custo total do tratamento. Conforme analisado anteriormente, a média do custo do tamoxifeno

representou mais de 80% do custo total do tratamento para os pacientes deste estudo (TABELAS 10 e 11). Estudos demonstram que, quanto maior o tempo de tratamento, maior a taxa de sobrevivência a longo prazo e maior a qualidade de vida dos pacientes (GUEDES *et al.*, 2017; BRITO *et al.*, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2012; PEREGRINO, 2010).

Não foi possível realizar modelagem de regressão linear para os custos pois estes não apresentam distribuição normal, sendo este um dos requisitos para realização do teste.

5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A principal limitação deste estudo esteve na descrição dos dados em prontuário. Vários pacientes foram excluídos da amostra por falta de dados que comprovassem o diagnóstico, como, por exemplo, resultado do laudo de exames e a ausência de dados como o estadiamento impossibilitaram a análise comparativa com outras referências bibliográficas.

Outro fator limitante e de exclusão de vários pacientes da amostra foram os prontuários de pacientes que realizavam a consulta médica no ambulatório para retirar o tamoxifeno pelo SUS na Farmácia do Ambulatório de Oncologia, mas realizavam acompanhamento externo com outros profissionais através do sistema de saúde complementar ou particular.

Os resultados do presente estudo refletem os dados de uma instituição filantrópica brasileira, mas deve-se ter cautela em extrapolar estes dados para o âmbito nacional.

Foram utilizados os custos do Brasíndice® para o tamoxifeno devido à variação dos preços nas cotações realizadas pela instituição, resultante de negociações e/ou contratos. Os resultados deste custo podem variar entre instituições.

O fato de não encontrarmos publicações com as mesmas variáveis adotadas por este estudo dificultaram a realização de análises comparativas de alguns dos resultados obtidos, conforme mencionado no decorrer do texto.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo de custo da doença traçou o perfil clínico e farmacoterapêutico dos pacientes diagnosticados com carcinoma mamário em tratamento com tamoxifeno atendidos na Farmácia do Ambulatório de Oncologia do Hospital São Vicente no período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de janeiro de 2016.

Foram estratificados os custos médicos diretos relacionados ao tratamento durante o período do estudo, bem como a influência de fatores ligados ao perfil do paciente que poderiam influenciar nos custos médicos diretos como idade, sexo, comorbidades não associadas ao uso de tamoxifeno entre outros.

Os resultados foram analisados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e podem colaborar para o desenvolvimento de novas estratégias e diretrizes para o tratamento destes pacientes. Tais informações obtidas através deste estudo podem ser utilizadas como ferramenta de suporte para tomadas de decisões garantindo tanto o direito individual ao tratamento realmente benéfico quanto o direito de acesso universal ao SUS.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR A.D. de F. *et al.* Social demographic and clinical profile of patients in the breast cancer treatment. **Revista do Instituto de Ciências da Saúde**, Campinas, v.26, n. 2, p. 191-195, abr./jun. 2008.
- AMARAL N. *et al.* Tamoxifen and asymptomatic endometrial thickness, **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, Coimbra, v. 2, n. 2, p. 80-83. 2008.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer** : fact and statistic. 2011. Disponível em: <http://www.cancer.org>. Acesso em: 20 ago. 2017.
- ARAÚJO, E. W. de. **Mecanismo de ação do tamoxifeno**. 2016. Disponível em: <http://cliniademastologia.com/>. Acesso em: 20 fev. 2017.
- AZEVEDO D.B. *et al.* Profile of women with breast cancer. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, Recife, v.11, n. 6, p. 2264-2272, jun. 2017. Disponível em: <http://bases.bireme.br>. Acesso em: 16 out. 2017.
- BALBINOTTO NETO, G.; GARCIA, R. L. **Introdução à avaliação econômica em saúde**. 2006. Disponível em: <http://slideplayer.com.br/slide/359101/>. Acesso em: 18 jan. 2017.
- BARBOSA A.R.F. *et al.* O efeito do tamoxifeno no perfil lipídico, hepático e função renal de pacientes portadoras de câncer de mama. **Revista Publica**, Natal, v.4, n. 2, p.41-47, 2009. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br>. Acesso em: 02 ago. 2017.
- BARRA A. de A. *et al.* Endometrial assessment in patients taking tamoxifen. **FEMINA**, São Paulo, v 41, n.1, p. 20-26, jan./fev. 2013.
- BÖNMANN T. J.; LISSARASSA, Y. P. S. Principais Efeitos Colaterais e alterações endometriais relacionadas ao uso do tamoxifeno em tratamento de câncer de mama. **Revista Saúde Integrada**, Santo Ângelo, v. 9, n.18, p. 25-28. 2016.
- BORGIO, M. V. **Efeitos do tratamento crônico com tamoxifeno sobre a reatividade vascular do leito coronariano de ratas espontaneamente hipertensas**. 2009. 56 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2009. Disponível em: http://portais4.ufes.br/posgrad/teses/tese_3644_Disserta%E7%E3o%20Mariana%20Veronez%20Borgio.pdf. Acesso em 03/12 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento, 2008. 104 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 150 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Exame clínico da mama: Manual do Ministério da Saúde**, 2014a. Disponível em: <http://pt.slideshare.net/onlyoliveira/sade-da-mulher-em-ancer-de-mama>. Acesso em: 12 set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. **Núcleos de Economia da Saúde: orientações para implantação**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento. 2012a. 36 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.008, de 30 de setembro de 2015: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama**. 2015. Disponível em: http://www.anamt.org.br/site/upload_arquivos/legislacao_2015_51020151558527055475.pdf. Acesso em: 20 set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, 2014b. 356 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação-Geral de Economia da Saúde. **Rede de Economia da Saúde para a Gestão do SUS: [Figura]: Temas da Economia da Saúde**. DESID/SE/MS, 2012b. Disponível em: <http://slideplayer.com.br/slide/1756193/>. Acesso em: 10 mar. 2017.

BREAST anatomy: [Figura]. **PubMedHealth**. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth>. Acesso em: 25 ago. 2017.

BRITO C. *et al.* Factors associated to persistence with hormonal therapy in women with breast cancer, Manguinhos, **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.48, n. 2, p. 284-295. 2014.

BRUM I. V. *et al.* Metastatic breast cancer: clinic pathological features and survival according to the site of metastasis. **Medicina Online**, Ribeirão Preto, v.50, p. 158-168, 2017. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br>. Acesso em: 18 jul. 2017.

CARVALHO P.L. *et al.* Quality of life of women in treatment of breast cancer. **Journal of the Health Sciences Institute**, São Paulo, v.31, n.2, p.187-189. 2013.

CEHELLA, M. **Dificuldades diagnósticas em PAAF de mama: [Figura]**. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/mcechella/dificuldades-diagnosticas-em-paaf-de-mama-marilia-cechella>. Acesso em: 20/03/2017.

CHANGIK J. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. **Clinical and Molecular Hepatology**, Seul, v.20, p. 327-33. 2014.

CONCEIÇÃO, S. B. da. **Hormonioterapia no tratamento do câncer de mama: revisão de literatura**. 2015. 56 f. Trabalho de Conclusão de Curso – (Comissão de Residência do Hospital Servidor Público Municipal) São Paulo, 2015.

DEL NERO, C. R. O que é economia da saúde. *In*: PIOLA, S. F.; VIANNA, S. M. (Orgs.). **Economia da saúde: conceitos e contribuição para a gestão em saúde**. Brasília: IPEA, 2002. p. 5-21.

DRUMMOND, Mike F. *et al.* Conceptos básicos de evaluación económica. *In*: **Métodos para La evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria**. 2. ed. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2001. cap. 2, p. 7-30.

EL-BESHBISHY, H. Hepatoprotective effect of green tea (*Camelia sinensis*) extract against tamoxifen-induced liver injury in rats. **Journal of Biochemistry and Molecular Biology**, Hong Kong, v. 38, p. 563-570. 2005.

FEITOSA F.E.L *et al.* Endometrial Findings in Patients with Breast Cancer Using Tamoxifen. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 24, n.4, p. 233-239, maio 2002.

FERREIRA, M. C. F. *et al.* **Moduladores seletivos do receptor estrogênico [SERM]: novas moléculas e aplicações práticas**. 2011. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n9/a2956.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2017.

FONSECA M.; ARAÚJO, G. T. B.; SAAD, E. D. Cost-effectiveness of anastrozole in comparison with tamoxifen in the adjuvant treatment of early breast cancer in Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.55, n. 4, p. 410-415. 2009.

FORMOLO F. *et al.* Perfil sócio demográfico e clínico do câncer de mama em Hospital Público do Sul do Brasil. *In*: CONGRESSO DE PESQUISA E EXTENSÃO DA FSG, 4., 2016, Caxias do Sul. **Anais [...]**. Caxias do Sul: FSG, 2016. DOI: Disponível em: <http://ojs.fsg.br/index.php/pesquisaextensao> . Acesso em: 03 nov. 2017.

GALI J.C. Osteoporosis. **Acta Ortopédica Brasileira**, São Paulo, v.9, n. 2, p. 53-62, abr./jun. 2001.

GALLASCH C.H. *et al.* Limitations of workers diagnosed with cancer evaluated with Work Role Functioning Questionnaire-Br. **EcancerMedicalScience**, v. 11, p.769, 2017. DOI 11 769 / <https://doi.org/10.3332/ecancer.2017.769> Disponível em: <https://ecancer.org/journal/11/769-limitations-of-workers-diagnosed-with-cancer-evaluated-with-work-role-functioning-questionnaire-br.php>. Acesso em: 16 nov. 2017.

GUEDES J.B.R. *et al.* Factors associated with adherence and persistence to hormonal therapy in women with breast cancer. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 20, n. 4, p. 636-649, out./dez. 2017.

GUIMARÃES A. G. C. *et al.* Sociodemographic Characterization and Evaluation of Quality of Life in Women with Breast Cancer Undergoing Adjuvant Chemotherapy. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v.58, n. 4, p.581-592, out./dez. 2012.

HADDAD N.C. *et al.* Perfil sociodemográfico e de saúde de mulheres submetidas à cirurgia para câncer de mama. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, v.14, n. 1, p. 28-35. 2015.

HENRIKSSON, F. *et al.* Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. **European Journal of Neurology**, Vienna, v.8, n. 1, p. 27-35, Jan. 2001.

HERRERA E. *et al.* Epidemiologic survey of dementia in a community dwelling Brazilian population. **Alzheimer Disease Assoc & Associated Disorders**, Philadelphia, v. 6, p. 103-108. 2002.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Perfil dos municípios brasileiros 2017**. Rio de Janeiro: IBGE, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA) (Brasil). **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer [Figura]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2012a. 128 p.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA) (Brasil). **Carcinogênese**: ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. [Figura]. Rio de Janeiro: INCA, 2012b. 128 p.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA) (Brasil). **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. [Figura]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2016a. 126 p.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA) (Brasil). **Incidência de novos casos de câncer**: estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. [Figura]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2016b. 126 p.

JEFFERSON, T.; DEMICHELI, V.; MUGFORD M. **Cost-of-illness studies, elementary economic evaluation in health care**. 2nd ed. London: BMJ Publishing Group, 2000. p. 17-29.

KALIKS R.A. *et al.* Treatment of breast cancer patients from a public health care system in a private center: costs of care for a pilot public-private partnership in oncology. **Einstein**, São Paulo, v.11, n.2, p. 216-23, Apr./Jun. 2013.

LARG, A.; MOSS, J. R. Cost-of-illness: a guide to critical evaluation. **Pharmacoeconomics**, New Zealand, v.8, p. 653-671. 2011.

LEAL J. H. S. *et al.* Palliative hormonal therapy for breast cancer: a practical review literature. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v.8, n. 4, p.338-4. 2010.

LEITE F.M. *et al.* Women Diagnosed with Breast Cancer Treated with Tamoxifen: Sociodemographic and Clinical Profile. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 57, n.1, p. 15-21. 2011.

LIEDKE, P. E. R. Adjuvant Hormonal Treatment in Breast Cancer. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 3, n.8, p. 23-27, maio/ago. 2006.

LOPES, A. B. **Efeitos do tratamento com tamoxifeno sobre o peso e composição corporal de ratas normotensas e hipertensa**. 2009. 79 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória. Disponível em: http://repositorio.ufes.br/bitstream/10/7917/1/tese_3087_Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Andressa%20Bolsoni%20Lopes.pdf. Acesso em mar. 2017.

MAGALHÃES G. *et al.* Clinical, sociodemographic and epidemiological profile of woman with breast cancer. **Revista de Pesquisa (Online): Cuidado é Fundamental (Online)**, Rio de Janeiro, v.9, n.2, p. 473-479, abr./jun., 2017. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-836365>. Acesso em: 16 nov. 2017.

MAKFUL A.S.D. *et al.* Avaliação da qualidade de vida em mulheres com câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v.52, n. 1, p. 49-58. 2006.

NASCIMENTO, J. H. R. do; SILVA, V. D. da; MACIEL, A. C. Accuracy of sonographic findings in breast cancer: correlation between BI-RADS® categories and histological findings [Figura]. **Radiologia Brasileira- Publicação Oficial do Colégio Brasileiro**, p. 42-44, jul./ago. 2009

NORMS and Guidelines Cancer Control and Prevention. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 3, p. 317-332, jul./set. 2002.

OLIVEIRA R.S. *et al.* Adherence to oral hormonal adjuvant therapy in patients with breast cancer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 58, n. 4, p. 593-601. 2012.

OLIVEIRA M. L. *et al.* Bases metodológicas para estudos de custos da doença no Brasil. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 27, n. 5, p. 585-595, set./out. 2014.

PACKEISER P. B. *et al.* Farmacoeconomia: uma ferramenta para a gestão dos gastos com medicamentos em hospitais públicos. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, Brasília, v. 26, n. 4, p. 215-223. 2014.

PEREIRA C. A. R.; BARATA, M. M. de L. Custo social de doenças e método proposto para sua estimação. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v.6, n. 1, p. 9-15. 2014.

PEREGRINO A. A. F. *et al.* Análise de Custo-Efetividade da Idade de Início do Rastreamento Mamográfico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 2, p. 187-193. 2010.

PEREZ E.A.; WEILBAECHER, K. Aromatase inhibitors and bone loss. **Oncology**, New York, v.20, n. 9, p. 1029-1048, Aug. 2006.

PHILLIPS K. A. *et al.* Tamoxifen and Risk of Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. **Journal of Clinical Oncology an American Society of Clinical Oncology**, Alexandria (Virginia, EUA), v. 31, n. 25, p. 3091-3099, Sept. 2013.

PINHEIRO A. B. *et al.* Breast Cancer in Young Women: Analysis of 12.689 Cases. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v.59, n. 3, p. 351-359. 2013.

RIBEIRO V.F. Execution of interventions by an experience in clinical pharmacy. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v.6, n. 4, p. 18-22, out./dez. 2014.

ROCHA Ana Carolina Camargo. **Correlação da classificação BI-RADS® na mamografia e no diagnóstico definitivo em pacientes sintomáticas ou não no Serviço de Mamografia do Hospital da Universidade Federal de Santa Catarina**. 2006. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006. 50 f.

SANGHANI, R. **Did you Know there are 15 types of breast câncer**. 2011. Disponível em: www.telegraph.co.uk/women/womens-health/10843561/Breast-cancer-Did-you-know-there-are-15-types-of-breast-cancer-Heres-how-to-self-check.html. Acesso em: 22 maio 2017.

SASSE A.D. *et al.* Estudo de Custo-efetividade do anastrozol adjuvante no Câncer de Mama em Mulheres pós-Menopausa. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 5, p.535-540. 2009.

SILVA, F. X. *et al.* Mamografia em mulheres assintomáticas na faixa etária de 40 a 49 anos. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v 48, n. 6, p. 931-933, dez. 2014.

SILVA, M. L. da ; LIMA, A. P. W. ; NARDIN, J. M. Revisão sobre a eficácia do tratamento do câncer de mama com tamoxifeno e a correlação com o gene CYP2D6. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, Curitiba, v.11, n.9, p. 214-233. 2017.

SILVA P.F. *et al.* Association Between Sociodemographic Variables and Advanced Clinical Staging of Breast Neoplasms in a Reference Hospital in the State of Espírito Santo. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v.59, n. 3, p. 361-367. 2013.

SOARES L.R. *et al.* Mortalidade por câncer de mama feminino no Brasil de acordo com a cor. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 37, n. 8, p. 388-392. 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA. **Manual de Condutas**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2011. 592 p.

SOUZA M. P. G. Osteoporosis diagnosis and treatment. **Revista Brasileira de Ortopedia**, São Paulo, v. 45, n. 3, p.220-229, maio/jun. 2010.

STEIN A. T. *et al.* Rastreamento do câncer de mama: recomendações baseadas em evidências. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v 53, n. 4, p. 438-446, out./dez. 2009.

TARRICONE, R. **Valutazioni economiche e management in Sanita**. Milan: McGraw-Hill; 2004.

VASCONCELOS R. G. *et al.* Ultrassonografia mamária: aspectos contemporâneos. **Comunicação em Ciências da Saúde**, Brasília, v 22, p.129-140. 2011. Supl. 1

VIANA, O. V. **Uso do tamoxifeno no Tratamento de Câncer de Mama**. 2007. Trabalho de Conclusão de Curso (Farmácia) – Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2007. 50 f.

WEINSTEIN M. C. **QALYs**: os Fundamentos. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes. Disponível em: <https://www.ispor.org>. Acesso em: 20 ago. 2017.

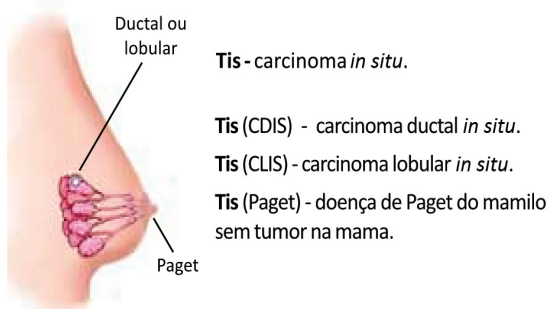
ANEXO A-TUMOR PRIMÁRIO

FONTE: INCA (2012a)

T (tumor primário)

Tx - o tumor primário não pode ser avaliado.

T0 - não há evidência de tumor primário.



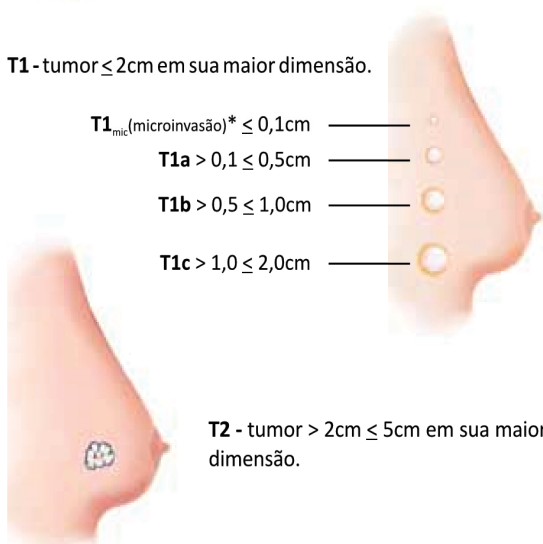
T1 - tumor ≤ 2 cm em sua maior dimensão.

T1_{mic}(microinvasão)* $\leq 0,1$ cm

T1a $> 0,1 \leq 0,5$ cm

T1b $> 0,5 \leq 1,0$ cm

T1c $> 1,0 \leq 2,0$ cm



T3 - tumor > 5 cm em sua maior dimensão.



T4 - tumor de qualquer tamanho, com extensão direta à parede torácica e/ou à pele.



T4a - extensão à parede torácica (costelas, músculos intercostais e serrátil anterior). Não inclui o músculo peitoral.

T4b - edema (inclusive tipo casca de laranja), ulceração da pele ou nódulos cutâneos satélites confinados à mesma mama**.

T4c - associação de T4a e T4b.

T4d - carcinoma inflamatório***.

Notas:

* **Microinvasão** - invasão das células neoplásicas além da membrana basal, para os tecidos adjacentes, com nenhum foco maior que 0,1cm em sua maior dimensão. Quando há vários focos, somente o tamanho do maior é usado para classificar a microinvasão.

** **Invasão da derme** - por si só não qualifica como T4.

*** **Carcinoma inflamatório** - endurecimento difuso da pele, com borda erisipelóide e frequentemente sem massa subjacente.

ANEXO B– LINFONODOS REGIONAIS

N (linfonodos regionais)*

Nx - linfonodos regionais não podem ser avaliados (ex.: por terem sido previamente removidos).

N0 - linfonodos regionais sem sinal(ais) de metástase(s).



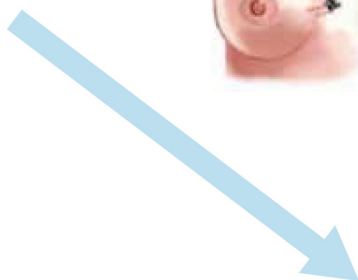
N1 - metástase(s) em linfonodo(s) axilar(es) regional(ais) níveis I e II, móvel(eis).



N2 - metástase em linfonodo(s) regional(ais):

N2a - axilar(es) nível(eis) I e II, fixos entre si ou a outras estruturas.

N2b - da cadeia mamária interna, clinicamente detectada**, sem evidência clínica de comprometimento de linfonodo(s) axilar(es).



N3 - metástase(s) em linfonodo(s) regional(ais):

N3a - infraclavicular(es) nível III, com ou sem comprometimento de linfonodo(s) axilar(es).

N3b - da cadeia mamária interna, clinicamente detectada**, com evidência clínica de comprometimento de linfonodo(s) axilar(es).

N3c - supraclavicular(es), com ou sem comprometimento de linfonodo(s) axilar(es) ou da mamária interna.

Notas:

* Linfonodos regionais ou homolaterais - são aqueles localizados no mesmo lado do tumor na mama. Quando em outras localizações, são codificados como metástase(s) (M1), inclusive os cervicais, supra e infraclaviculares e mamários internos contralaterais.

** Metástase clinicamente detectada - é assim definida quando detectada por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia), com características altamente suspeitas de malignidade, identificadas no exame citológico de material, obtido por aspiração com agulha fina. É designada com o sufixo (f) [ex.: cN3a (f)].

FONTE: INCA (2012a)

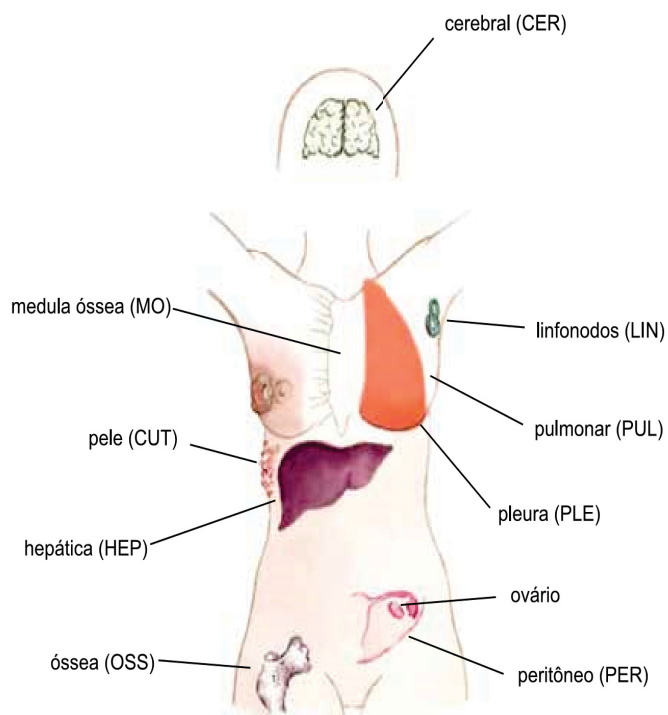
ANEXO C – METÁSTASE

FONTE: INCA (2012a)

M (metástases a distância)

M0 - ausência de metástase a distância

M1 - metástase a distância. Esta categoria pode ser adicionalmente especificada de acordo com as seguintes localizações, entre outras:



ANEXO D – CLASSIFICAÇÃO BI -RADS®

Quadro 1 Conduta final conforme a classificação BI-RADS^(1,2).*Avaliação incompleta*

Categoria 0 (zero): necessita avaliação adicional por imagem

Avaliação completa

Categoria 1: negativa

Categoria 2: achados negativos

Categoria 3: achados provavelmente benignos – sugere seguimento em curto intervalo de tempo

Categoria 4: sugestivo de anomalia – biópsia deve ser considerada (indeterminada)

Categoria 5: altamente sugestivo de malignidade – conduta apropriada deve ser tomada

Categoria 6: doença comprovadamente maligna por biópsia

FONTE: NASCIMENTO, SILVA, MACIEL (2009)

FICHA CLÍNICA**1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

- 1.1 IDENTIFICAÇÃO NUMÉRICA
- 1.2 NÚMERO DO PRONTUÁRIO
- 1.3 NOME DO PACIENTE
- 1.4 INICIAIS
- 1.5 IDADE
- 1.6 MUNICÍPIO
- 1.7 ATIVIDADE LABORAL (ATIVO OU INATIVO)

2. DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

- 2.1 DATA DE NASCIMENTO
- 2.2 SEXO
- 2.3 ESCOLARIDADE

3. HISTÓRIA MÉDICA PREGRESSA

- 3.1 DIAGNOSTICO
- 3.2. ESTADIAMENTO
- 3.2 TRATAMENTO PRÉVIO
- 3.3 RESPOSTA AO TRATAMENTO PRÉVIO
- 3.4 EXAMES DE IMAGEM
- 3.5 DIAGNOSTICOS CITOPATOLOGICOS
- 3.6 IMUNOHISTOQUIMICA
- 3.7 CIRURGIAS
- 3.7 CONSULTAS AMBULATORIAIS
- 3.8 INTERNAMENTOS
- 3.9 COMORBIDADES
- 3.10 MEDICAMENTOS EM USO

4. EXAMES LABORATORIAIS

- 4.1 CITOPATOLÓGICO (pré-tratamento/pós-tratamento quando necessário)
- 4.2 IMUNOHISTOQUIMICA (pré-tratamento/pós-tratamento quando necessário)
- 4.3 RECEPTORES DE ESTROGÊNIO E PROGESTERONA (pré-tratamento/pós-tratamento quando necessário)
- 4.4 HEMOGRAMA (pré-tratamento/pós-tratamento quando necessário)
- 4.5 TAP (pré-pré-tratamento/pós-tratamento quando necessário)
- 4.6 CREATININA (pré-tratamento/pós-tratamento quando necessário)
- 4.7 UREIA (pré-tratamento/pós-tratamento quando necessário)
- 4.8 COLESTEROL TOTAL (pré-tratamento/pós-tratamento quando necessário)
- 4.9 FERRITINA (pré-tratamento/pós-tratamento quando necessário)
- 4.10 GLICEMIA (pré-tratamento/pós-tratamento quando necessário)

5. PROTOCOLO DO TRATAMENTO

5.1 DATA INÍCIO DO TRATAMENTO

5.2 DATA DO TÉRMINO DO TRATAMENTO

5.4 OBSERVAÇÕES

6. EFETIVIDADE

6.1 MAMOGRAFIA/ULTRASSONOGRRAFIA (pré-tratamento / 1º semestre ao 10º semestre)

6.2 RAIO X (pré-tratamento/pós-tratamento quando necessário)

6.3 CINTILOGRAFIA (pré-tratamento/pós-tratamento quando necessário)

6.4 CIRUGIAS(pré-tratamento/pós-tratamento quando necessário)

7. SEGURANÇA

7.1 EVENTOS ADVERSOS RELATADOS NO PRONTUÁRIO (CONFORME O ACOMOPANHAMENTO DO PACIENTE)

7.2 RELATO DE AJUSTE DE DOSE

7.3 RELATO DE USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

7.4 OBSERVAÇÕES