



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Claudia Regina Scaramello Hadlich Willis Fernandez

**Análise de custo-efetividade da técnica de IMRT para o tratamento do  
câncer de próstata localizado**

Rio de Janeiro

2017

Claudia Regina Scaramello Hadlich Willis Fernandez

**Análise de custo-efetividade da técnica de IMRT para o tratamento do câncer de  
próstata localizado.**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do  
Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Cid Manso de Mello Vianna

Coorientador: Prof. Dr. Antônio Augusto de Freitas Peregrino

Rio de Janeiro

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/ REDE SIRIUS/ CB/C

F363	<p>Fernandez, Claudia Regina Scaramello Hadlich Willis Análise de custo-efetividade da técnica de IMRT para o tratamento do câncer de próstata localizado / Claudia Regina Scaramello Hadlich Willis Fernandez. – 2017. 63 f.</p> <p>Orientador: Cid Manso de Mello Vianna Coorientador: Antônio Augusto de Freitas Peregrino</p> <p>Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.</p> <p>1. Neoplasias da próstata – Teses. 2. Radioterapia conformacional – Teses. 3. Radioterapia de intensidade modulada – Teses. 4. Análise custo-benefício – Teses. I. Vianna, Cid Manso de Mello. II. Peregrino, Antônio Augusto de Freitas. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. IV. Título.</p> <p>CDU 616-006.6:616.65</p>
------	---

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

Data

Claudia Regina Scaramello Hadlich Willis Fernandez

**Análise de custo-efetividade da técnica de IMRT para o tratamento do câncer de  
próstata localizado**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do  
Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 31 de março de 2017.

Orientador: Prof. Dr. Cid Manso de Mello Vianna

Instituto de Medicina Social – UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Antônio Augusto de Freitas Peregrino

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Fabiano Saldanha Gomes de Oliveira

Instituto de Medicina Social - UERJ

---

Profª. Dra. Frances Valéria Costa e Silva

Faculdade de Enfermagem - UERJ

---

Profª. Dra. Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui

Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2017

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esse trabalho a minha pequena Maria Cecília.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus que me capacitou a ser quem sou.

À minha família que sempre me apoiou em todos os desafios profissionais.

Ao meu amado Jonathan por ler e revisar meus textos, por se preocupar com o meu tempo de dedicação ao mestrado e por toda a compreensão.

Ao Professor Cid Manso por todos os ensinamentos em economia da saúde, por mudar a minha forma de pensar médica-individualizada para o coletivo, por me guiar no caminho da modelagem e por acreditar que eu conseguiria chegar até o fim.

Ao Professor Antônio Peregrino que soube me seduzir para ingressar no mestrado e me apresentou os estudos de custo-efetividade.

Ao querido Rafael Daher que me incentivou e liberou minha carga horária para que eu pudesse completar o mestrado.

A todos os meus colegas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva e do CUCC do Hospital Universitário Pedro Ernesto pelos ensinamentos e pela convivência que ajudam a formar meu pensamento como médica e gestora.

"Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, participar da responsabilidade coletiva por toda a humanidade".



*Marie Curie*

## RESUMO

FERNANDEZ, Claudia Regina Scaramello Hadlich Willis. *Análise de custo-efetividade da técnica de IMRT para o tratamento do câncer de próstata localizado*. 2017. 63 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

De acordo com os dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), foram esperados, no Brasil, 61.200 novos casos de câncer de próstata para o ano de 2016. Estabelecido o diagnóstico, as opções terapêuticas são consideradas e se baseiam no estadiamento, dosagem do antígeno prostático específico (PSA) e escore histológico de Gleason. Segundo as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do adenocarcinoma de próstata publicadas (2015), a técnica de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) apresenta benefício no controle da doença e a menor probabilidade de toxicidade. Este trabalho teve como objetivo analisar a custo-efetividade da técnica de IMRT, na perspectiva do SUS, para o tratamento do câncer de próstata localizado, comparada com a técnica conformacional (3DRT). Foi construído um modelo de Markov e, uma coorte hipotética de homens de 65 a 70 anos foi acompanhada por 10 anos. A medida de desfecho clínico foram os anos de vida ajustados para qualidade (QALY). Os custos levantados se basearam nos valores da tabela APAC para um tratamento na dose de 74 a 76 Gy. Análise de sensibilidade probabilística baseada em simulação de Monte Carlo a fim de construir um limiar de aceitabilidade para incorporação da tecnologia em questão foi desenvolvida. O uso da tecnologia IMRT proporcionou um incremento de 0,79 QALY, mas não se mostrou custo-efetiva em relação aos pacientes que receberam radioterapia pela 3DRT. A IMRT apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$10.580,98/QALY. Ao considerar um limiar de aceitabilidade de três vezes o produto interno bruto (PIB) *per capita*, segundo recomendação da Organização Mundial de Saúde (2011), estimado em R\$ 86.628,00/QALY, para 2016, o cenário para a incorporação dessa tecnologia se apresenta favorável. A probabilidade do IMRT ser custo-efetiva foi de 72,5% para limiares de aceitabilidade de R\$15.000,00.

Palavras-chave: Câncer de próstata. Radioterapia conformacional tridimensional. Radioterapia de intensidade modulada. Custo-efetividade.

## ABSTRACT

FERNANDEZ, Claudia Regina Scaramello Hadlich Willis. *Cost-effectiveness analysis of the IMRT technique for the treatment of localized prostate cancer*. 2017. 63 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

According to data from the Coordination of Prevention and Surveillance of the National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva (NCI) 61,200 new cases of prostate cancer were expected in Brazil in 2016. Once the diagnosis is established, the therapeutic options are considered according to risk groups described by D'Amico (1998), which are based on staging, prostate-specific antigen (PSA) and Gleason score. For localized prostate tumors, and for all risk groups, radiotherapy is indicated. According to the diagnostic and therapeutic guideline of prostate adenocarcinoma published in October 2015, the intensity modulated radiotherapy (IMRT) technique has a benefit in controlling the disease and the lower probability of toxicity. According to this premise, this study aimed to analyze the cost-effectiveness of the IMRT technique, from the perspective of SUS, for the treatment of localized prostate cancer, compared with three-dimensional technique (3DRT). A mathematical model based on Markov models was constructed and a hypothetical cohort of men aged 65 to 70 years was followed up for 10 years. A probabilistic sensitivity analysis was performed based on Monte Carlo simulation to construct a threshold of acceptability for incorporation of the technology in question. As a result of the study, the use of IMRT technology provided a 0.79-year increase in quality-adjusted life years (QALY), but was not cost-effective compared to patients who received radiotherapy using the 3DRT. The IMRT presented an incremental cost-effectiveness ratio of R \$ 10,580.98 / QALY. Based on a threshold of three times the per capita GDP, according to the WHO recommendation (2011), calculated at R \$ 86,628.00 / QALY for 2016, the scenario for the incorporation of this technology is favorable. If a threshold of acceptability of R \$ 28,876 is considered - equivalent to a GDP per capita, the probability of IMRT being cost-effective is 72%.

Keywords: Prostate cancer. Three-dimensional conformal radiotherapy. Intensity modulated radiotherapy. Cost Effectiveness.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Taxa de incidência mundial do câncer de próstata, 1990-2015 .....	18
Figura 2 –	Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens estimadas para o ano de 2016, segundo Unidade da Federação	19
Figura 3 –	Mortalidade proporcional não ajustada por câncer de próstata, homens, Brasil, entre 1984 e 2014.....	20
Figura 4 –	Representação esquemática da história natural do câncer de próstata....	22
Figura 5 –	Delineamento das estruturas em corte topográfico e disposição dos campos de tratamento.....	30
Figura 6 –	Histograma dose-volume de tratamento.....	30
Figura 7 –	Disposição de múltiplos campos de tratamento com variação na intensidade do feixe.....	31
Figura 8 –	Representação esquemática das cadeias de Markov do modelo tanto para 3DRT quanto IMRT.....	42
Figura 9 –	Representação dos estados de saúde após a realização do tratamento....	43
Figura 10 –	Representação das toxicidades gastrointestinais.....	44

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Custo-efetividade das tecnologias em comparação.....	49
Gráfico 2 –	Diagrama de Tornado.....	50
Gráfico 3 –	Curva de aceitabilidade custo-efetividade x limiar de disposição para pagar.....	51
Gráfico 4 –	Custo efetividade incremental, <i>Scatter Plot</i> .....	52

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Estadiamento TNM.....	24
Quadro 2 –	Classificação de Risco D’Amico.....	25
Quadro 3 –	Valores de tratamento conformacional obtidos na tabela APAC.....	40
Quadro 4 –	Probabilidade, medidas de utilidade e custo total dos estados de transição utilizados no modelo.....	45
Quadro 5 –	Custo e efetividade das tecnologias em comparação.....	48
Quadro 6 –	Resumo dos resultados dos estudos de custo-efetividade.....	54
Quadro 7 –	Informações sobre o gasto por modalidade terapêutica oncológica nos anos de 1999, 2009, 2011 e 2012 (em reais – R\$) .....	56

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMB	Associação Médica Brasileira
APAC	Autorização de procedimentos ambulatoriais
ASTRO	American Society of Radiation Oncology
CaP	Câncer de próstata
CaPSURE	<i>Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DALY	Anos de vida saudável perdidos
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DNA	Ácido desoxirribonucleico
GI	Gastrointestinal
GU	Genitourinário
Gy	Gray
HDV	Histograma dose-volume
ICER	Razão de custo-efetividade incremental
IMRT	Radioterapia por Intensidade Modulada
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LDP	Limiar de disposição a pagar
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
ng/mL	Nanograma por mililitro
nmol/L	Nanomolar por litro
PIB	Produto Interno Bruto
PSA	Antígeno Prostático Específico
QALY	Anos de Vida Ajustado pela Qualidade
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SDI	Índice sociodemográfico
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS

SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TCU	Tribunal de Contas da União
TNM	Tumor, linfonodo, metástase
YLD	Anos de vida com incapacidade
YLL	Anos de vida perdidos
2DRT	Radioterapia convencional bidimensional
3D	Tridimensional
3DCT	Radioterapia conformacional tridimensional



## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
>	Maior
<	Menor
$\leq$	Menor ou igual
R\$	Reais
US\$	Dólar
Can\$	Dólar canadense
£	Libra
€	Euro

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	17
1	<b>CÂNCER DE PRÓSTATA</b> .....	18
1.1	<b>Epidemiologia</b> .....	18
1.2	<b>História natural da doença</b> .....	21
1.3	<b>Diagnóstico</b> .....	22
1.4	<b>Tratamento</b> .....	25
1.4.1	<u>Radioterapia externa</u> .....	26
1.4.2	<u>Terapia hormonal</u> .....	27
1.4.3	<u>Quimioterapia</u> .....	28
2	<b>TECNOLOGIAS DISPONÍVEIS</b> .....	29
2.1	<b>Radioterapia conformacional tridimensional</b> .....	29
2.2	<b>Radioterapia de intensidade modulada</b> .....	31
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	35
3.1	<b>Objetivo Geral</b> .....	35
3.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	35
4	<b>METODOLOGIA</b> .....	37
4.1	<b>Revisão de literatura</b> .....	37
4.2	<b>População sob investigação</b> .....	38
4.3	<b>Horizonte temporal</b> .....	38
4.4	<b>Perspectiva do estudo</b> .....	38
4.5	<b>Medidas de desfechos clínicos</b> .....	38
4.6	<b>Medida e valoração de recursos</b> .....	39
4.7	<b>Taxa de desconto</b> .....	41
4.8	<b>Modelo matemático</b> .....	41
4.8.1	<u>Pressupostos do modelo</u> .....	46
4.9	<b>Análise de sensibilidade</b> .....	47
5	<b>RESULTADOS</b> .....	48
5.1	<b>Resultados do modelo</b> .....	48
5.2	<b>Análise de sensibilidade determinística</b> .....	49
5.3	<b>Análise de sensibilidade probabilística</b> .....	50
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	53
	<b>CONCLUSÕES</b> .....	58
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	59



## INTRODUÇÃO

O objetivo deste estudo é avaliar a relação de custo-efetividade na utilização da técnica de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) em relação a técnica de radioterapia conformacional tridimensional (3DRT) para o tratamento do câncer de próstata localizado. Foi construído um modelo analítico de decisão baseado em cadeias de Markov, a fim de simular a história natural da doença, numa coorte hipotética de homens, com idade entre 60 e 75 anos, com câncer de próstata localizado, elegíveis para radioterapia, pelo período de 10 anos.

As decisões do modelo tiveram como base os estados de saúde que compreenderam: (a) a falha bioquímica, (b) as toxicidades tardias gastrointestinais e geniturinárias associadas aos tratamentos referentes as tecnologias comparadas. Tanto os custos da radioterapia quanto os relacionados aos desfechos gerados pela doença foram extraídos de bancos de dados oficiais, uma vez que a perspectiva de análise adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

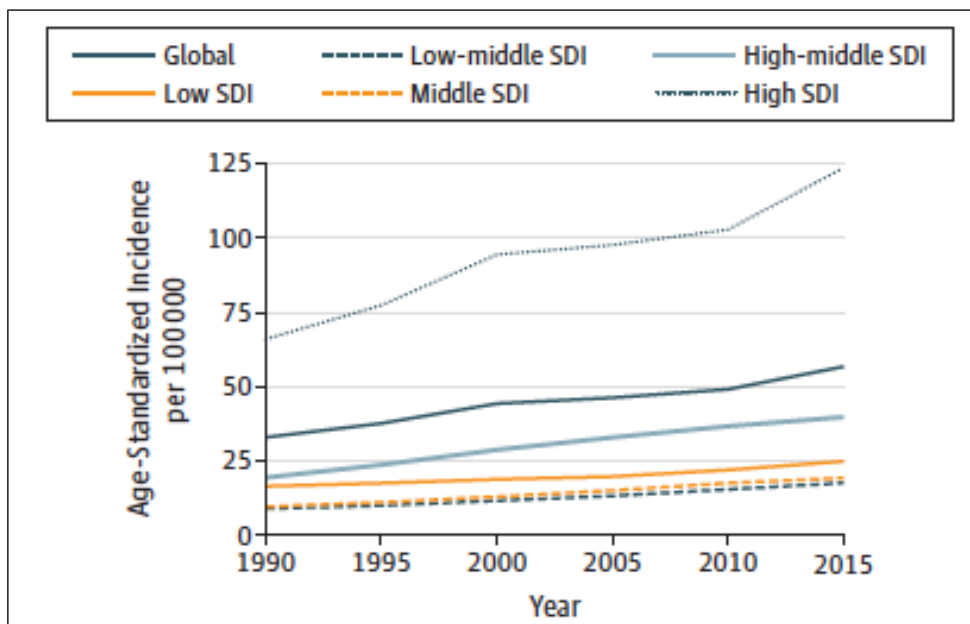
Este estudo foi dividido em sete seções, sendo a primeira uma introdução ao tema, apresentando uma visão geral do câncer de próstata no Brasil e no mundo. Em seguida, são apresentadas as tecnologias em comparação, os objetivos, a metodologia utilizada, os resultados do modelo econômico e a discussão destes com a literatura, ressaltando as respectivas conclusões cabíveis.

## 1 CÂNCER DE PRÓSTATA

### 1.1 Epidemiologia do câncer de próstata

O câncer de próstata (CaP) é o sexto tipo de neoplasia mais comum no mundo e o segundo mais prevalente em homens, representando cerca de 10% do total de neoplasias (BRASIL, 2016). Foram esperados, para 2015, de acordo com a última estimativa mundial, aproximadamente 1,6 milhões de casos novos para esse tumor, respondendo como o mais incidente em homens em 103 países e principal causa de morte em 29 (Figura 1). Tal fato configura o CaP como um importante problema de saúde pública mundial (GLOBAL, 2016).

Figura 1- Taxa de incidência mundial do câncer de próstata, 1990-2015



Legenda: SDI = índice sociodemográfico

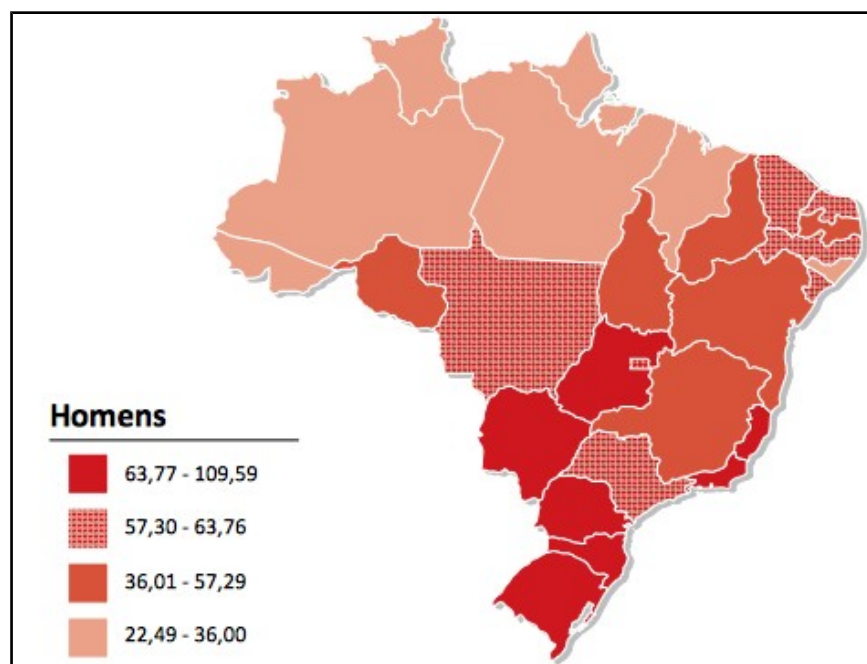
Fonte: *Global Burden of Cancer*, 2016.

A combinação de fatores, tais como: o envelhecimento da população, a melhoria da sensibilidade das técnicas diagnósticas e o amplo emprego da mensuração sérica do antígeno prostático específico (PSA), apontam para o crescimento da taxa de incidência do CaP. No âmbito global, observou-se um aumento de 66,1% na incidência do CaP (GLOBAL, 2016). Paralelamente, nota-se a diminuição da taxa de mortalidade associada à melhoria da eficácia dos tratamentos (COLEMAN, 2008).

Nas últimas décadas, o Brasil vem experimentando alterações de contexto social, econômico e, conseqüentemente, de saúde. O aumento da expectativa de vida associado à evolução dos métodos diagnósticos pode explicar o crescimento das taxas de incidência do CaP ao longo dos anos, no país. Além disso, a melhoria da qualidade dos sistemas de informação do país e a ocorrência de sobre diagnóstico, em função da disseminação do rastreamento do câncer de próstata com PSA e toque retal, também influenciam na delimitação da magnitude da doença (BRASIL, 2016).

Segundo as estimativas de incidência e mortalidade por câncer do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), foram esperados 61.200 novos casos de CaP, para o Brasil, em 2016 (BRASIL, 2016). Esses valores correspondem a um risco estimado de 61,82 casos novos a cada 100 mil homens (Figura 2).

Figura 2 - Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2016, segundo Unidade da Federação.

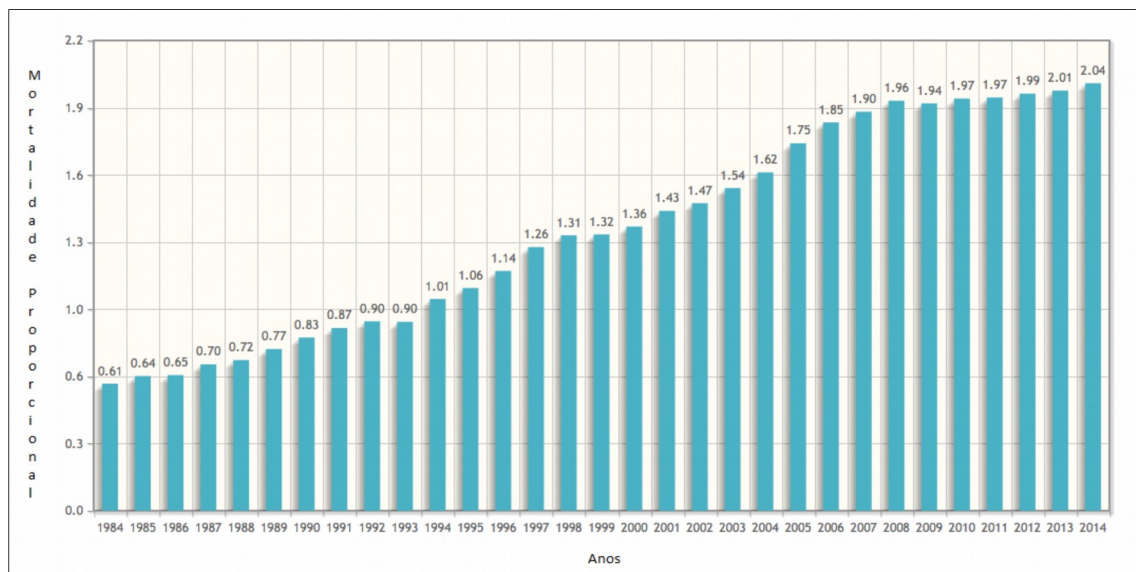


Fonte: Brasil, 2016.

A mortalidade relacionada a esta neoplasia também apresenta um perfil ascendente, semelhante ao da incidência, embora sua magnitude seja mais baixa (Figura 3). No Brasil, em 2013, ocorreram quase 14 mil mortes por CaP. Na população mundial, cerca de 3% dos

homens morrem em decorrência do CaP (NICE, 2014). De acordo com o *Global Burden*, o CaP foi responsável por 6,3 milhões de anos de vida saudável perdidos (DALY), sendo 82% de anos de vida perdidos (YLL) e 18% de anos de vida com incapacidade (YLD), a nível mundial (GLOBAL, 2016).

Figura 3- Mortalidade proporcional não ajustada por câncer de próstata, Brasil, entre 1984 e 2014.



Fonte: Atlas on-line de Mortalidade, INCA / OPAS. Disponível em:

[mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/](http://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/), acessado em janeiro de 2017.

Este é um câncer que pode ser considerado de bom prognóstico, se diagnosticado e tratado precocemente. Os programas de controle de doença são utilizados para a redução da mortalidade, entretanto, as diretrizes nacionais e internacionais não preconizam o rastreamento populacional (BRASIL, 2016). Atualmente, a principal recomendação quanto à realização do PSA é para o diagnóstico precoce de câncer de próstata, cuja decisão seja individualizada, pesando os benefícios e consequências de um diagnóstico precoce (MOTTET, 2016).

Os fatores de risco mais bem estabelecidos para o CaP são a idade, o tipo individual negro e a história familiar. A maioria dos casos é diagnosticada em homens acima dos 65 anos. Tendo em vista o crescimento da expectativa de vida mundial, é esperado que o número de casos novos de CaP aumente cerca de 60%. Com relação à história familiar, aproximadamente 25% dos casos diagnosticados a apresentam. Homens, que tiveram pai ou

irmão diagnosticados previamente com a doença, têm um aumento de duas a três vezes no risco de desenvolver essa neoplasia. Esse risco cresce ainda mais se o diagnóstico do pai ou do irmão tiver ocorrido antes dos 40 anos (BRASIL, 2016).

## 1.2 História natural da doença

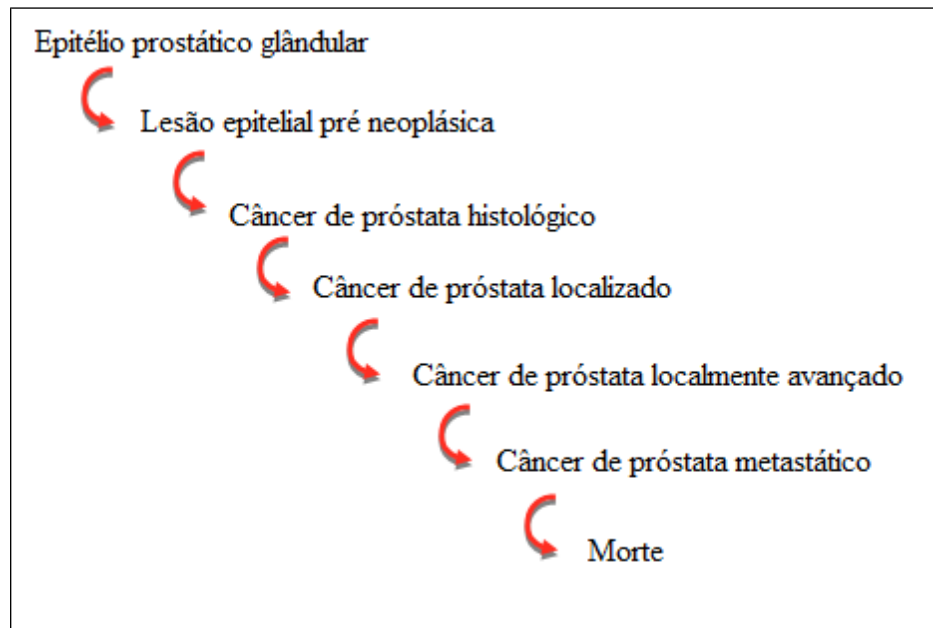
A história natural de uma neoplasia maligna é, do ponto de vista conceitual, uma sequência de fatos que caracteriza sua evolução desde o início subclínico, passando pelo crescimento e invasão local, até a disseminação para órgãos vizinhos e cadeias linfonodais regionais. As metástases à distância são considerados eventos tardios.

Os estudos morfológicos conduzidos por McNeal (1969) mostram que a maior parte dos carcinomas de próstata tem origem na zona periférica (> 70%) e apresentam como principal característica a multifocalidade. Estes tumores podem permanecer latentes ou progredir, atingindo os tecidos e órgãos adjacentes. O tempo de duplicação tumoral varia de dois a cinco anos (RHODEN, 2010). A disseminação por via linfática leva ao comprometimento de linfonodos das cadeias obturadoras e ilíacas, enquanto a disseminação hematogênica leva ao comprometimento ósseo e de órgãos como fígado, pulmão e cérebro.

A evolução do CaP como processo contínuo - desde o aparecimento de uma lesão pré neoplásica e invasiva localizada na próstata até uma lesão metastática, que resulta em sintomas e, por fim, mortalidade - pode estender-se por várias décadas (Figura 4). Estudos populacionais mostram a imprevisibilidade clínica do CaP (RHODEN, 2010, LÖBLER, 2015).



Figura 4 - Representação esquemática da história natural do câncer de próstata



Fonte: A autora, 2017.

Sabe-se que a grande maioria dos tumores localizados apresentam um curso indolente e assintomático (LÖBLER, 2015). A natureza silenciosa pode ser exemplificada pelos achados de que a prevalência histológica da neoplasia excede a doença clinicamente manifesta em aproximadamente oito vezes (RHODEN, 2010). Mesmo pacientes com doença diagnosticada em estádios iniciais, podem progredir localmente e desenvolver doença metastática e morte ao longo do tempo (POPIOLEK, 2013).

### 1.3 Diagnóstico

O diagnóstico do CaP é realizado pela combinação do exame clínico digital do reto e da mensuração da concentração sérica do PSA, ao passo que a maioria absoluta dos pacientes é assintomática. Após a suspeita, a confirmação é realizada pela biópsia prostática com a caracterização do grau histológico do tumor através do escore de Gleason (NCCN, 2017).

O estadiamento do adenocarcinoma de próstata para definição do estágio da doença é determinado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC). Os critérios utilizados são: T

(tumor), N (linfonodo) e M (metástases) além da graduação histopatológica pelo escore de Gleason (UICC, 2012), conforme mostrado no quadro 1.

Quadro 1 - Estadiamento TNM

<b>T</b>	<b>TUMOR PRIMÁRIO</b>
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor clinicamente não palpável ou visível por método de imagem
T1a	Tumor incidental, achado histopatológico em $\leq 5\%$ do tecido de ressecção
T1b	Tumor incidental, achado histopatológico em $> 5\%$ do tecido de ressecção
T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha (ex. PSA elevado)
T2	Tumor confinado à próstata
T2a	Tumor envolve metade de um dos lobos ou menos
T2b	Tumor envolve mais da metade de um lobo mas não os dois lobos
T2c	Tumor envolve ambos lobos
T3	Tumor que se estende além da cápsula prostática
T3a	Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
T3b	Tumor invade a vesícula seminal (uma ou ambas)
T4	Tumor é fixo ou invade estruturas adjacentes: colo da bexiga, esfíncter externo, reto, músculos do assoalho pélvico ou parede pélvica
<b>N</b>	<b>LINFONODOS REGIONAIS</b>
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástases em linfonodos regionais
<b>M</b>	<b>METÁSTASES À DISTÂNCIA</b>
MX	Metástases à distância não podem ser avaliadas
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Linfonodos não regionais
M1b	Ossos
M1c	Outros sítios

Fonte: Adaptado de UICC, 2012.

Ao diagnóstico, aproximadamente 69,4% dos tumores estão clinicamente localizados, isto é, caracterizados pela ausência de invasão das vesículas seminais ou de outro órgão (MIGOWSKI, 2010). Para estes, recomenda-se que, uma vez diagnosticados, sejam agrupados em categorias de risco. Essa classificação, descrita por D'Amico (1998), é

realizada por meio da combinação dos seguintes fatores: PSA, estadiamento clínico e grau histológico do tumor pelo escore de Gleason (Quadro 2). As categorias de risco refletem uma análise prognóstica do CaP, segundo o risco de falha bioquímica, e constituem elemento essencial do médico para a tomada de decisão e discussões com os pacientes sobre as opções de tratamento para o câncer de próstata.

Quadro 2 - Classificação de risco D'Amico

Classificação de risco	Critérios
Baixo risco	T1-T2a, Gleason $\leq$ 6, PSA $<$ 10ng/mL
Risco intermediário	T2b-T2c, Gleason = 7, PSA 10-20 ng/mL
Alto risco	T3a, Gleason 8-10, PSA $>$ 20 ng/mL

Fonte: Adaptação de D'AMICO, 1998

#### 1.4 Tratamento

Com o uso do PSA para a identificação de câncer de próstata em indivíduos de risco, houve um aumento no diagnóstico de pacientes com doença localizada e de baixo risco (COOPERBERG, 2004). Isto tem implicações do ponto de vista das opções terapêuticas, uma vez que os mesmos representam mais que a metade dos pacientes diagnosticados com CaP (MIGOWSKI, 2010).

As diferentes modalidades terapêuticas utilizadas para o CaP localizado segundo dados do *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor* (CaPSURE) são a vigilância ativa e condições invasivas, como: (a) prostatectomia radical, (b) radioterapia externa que inclui a radioterapia convencional bidimensional (2DRT), a radioterapia conformacional tridimensional (3DRT) e a radioterapia por intensidade modulada (IMRT), (c) braquiterapia, (d) além da terapia de bloqueio hormonal e (e) quimioterapia (LATINI, 2006). Os objetivos do tratamento são prevenir a morte e a incapacidade por CaP, minimizando as complicações relacionadas com as intervenções (WILT, 2008, PEARSON, 2007).

A escassez de estudos de alta qualidade de evidências como meta-análises e revisões sistemáticas comparando as diferentes modalidades, impossibilitam a definição do tratamento mais eficaz para a doença localizada. Os protocolos de tratamento sugerem que

as intervenções adequadas a cada grupo de risco possuem taxas comparáveis de cura (NCCN, 2017). Há evidências de que tanto a cirurgia, quanto a radioterapia ou a braquiterapia são abordagens efetivas para o controle da doença (WOLFF, 2015, SUN, 2014).

É importante ressaltar que o tratamento deve ser individualizado considerando-se a idade dos pacientes, o estadiamento tumoral, o grau histológico, o tamanho da próstata, as comorbidades, a expectativa de vida, os desejos dos pacientes e, principalmente, a disponibilidade dos recursos técnicos (BRASIL, 2002). De acordo com as diretrizes diagnóstica e terapêuticas do adenocarcinoma de próstata, do Ministério da Saúde, as opções terapêuticas invasivas para o CaP localizado são a cirurgia ou a radioterapia (BRASIL, 2015).

#### 1.4.1 Radioterapia externa

A radioterapia é um método bem estabelecido para o tratamento do câncer. Caracteriza-se pelo uso de alta energia das radiações ionizantes através de feixes de tratamento com radiação X, fótons, gama, nêutrons e prótons para tratar neoplasias malignas e benignas, tendo como alvo principal a lesão ao ácido desoxirribonucleico (DNA) celular (NOVAES, 2015). A modalidade de radioterapia externa é uma das opções no tratamento do CaP clinicamente localizado e pode ser indicada para todos os três grupos prognósticos de D'Amico, isolada ou em associação com hormonioterapia, conforme o estadiamento, podendo ser aplicada por meio de diversas técnicas (PARKER, 2015).

O planejamento de radioterapia leva em consideração volumes alvo, isto é, a topografia de doença a receber radiação, bem como os órgãos de risco - estruturas que recebem alguma dose de radiação do tratamento. O volume de tratamento dos tumores localizados são a próstata, com ou sem a inclusão das vesículas seminais, a depender da classificação de risco. Os órgãos sob risco de toxicidade são, principalmente, o reto, a bexiga e em menor proporção as cabeças femorais, de acordo com as relações anatômicas citadas anteriormente.

Os efeitos colaterais, tanto agudos quanto tardios, foram estabelecidos e são bem conhecidos. Existem diversos sistemas para graduar as toxicidades relacionadas ao tratamento. O mais utilizado nos estudos é o descrito pelo *Radiation Therapy Oncology*

*Group* (RTOG), onde os graus são crescentes conforme a gravidade dos efeitos, sendo zero sem toxicidade e cinco toxicidades fatal que leva ao óbito.

A dose padrão por fração é de 1,8 a 2 Gray (Gy), totalizando 70-74 Gy, dividida em 5 frações por semana, durante 7 a 8 semanas. Por se tratar de um tecido de tempo de duplicação lento, sabe-se que o aumento da dose total de tratamento resulta em maior benefício de controle de doença, do ponto de vista radiobiológico. Desta forma, o aumento da dose para 76 a 80 Gy ou mais é cada vez mais recomendado, uma vez que mostrou aumento de controle local (VIANI, 2009).

A dose de tolerância dos tecidos normais é, geralmente, o fator limitante para a dose de radiação a ser ministrada nos tumores (OVERGAARD, 1995). A presença e gravidade dos efeitos colaterais está relacionada a técnica de evitar os tecidos normais de exposição a radiação, a dose total administrada e o fracionamento de dose, isto é, o uso de doses totais maiores ou menores em mais ou menos frações. De acordo com Vora (2007), o aumento da dose total alcançou melhor controle bioquímico, entretanto, a dose de tolerância de órgãos como reto e bexiga limita a dose do tratamento com a técnica conformacional em 63 a 69 Gy.

A avaliação da resposta terapêutica ocorre através do acompanhamento seriado do PSA a cada três ou quatro meses após o tratamento nos primeiros dois anos e após este período, a cada seis meses. Para pacientes submetidos à radioterapia, a falha bioquímica, segundo o critério de Phoenix, é definida como um aumento do PSA de 2ng/mL acima do nadir - menor valor obtido em dosagens pós-tratamento (ABRAMOWITZ, 2008). Este critério é o recomendado pela Sociedade Norte-Americana de Radioterapia (ASTRO).

#### 1.4.2 Terapia hormonal

A terapia hormonal é bastante utilizada no CaP. Ela está indicada tanto como tratamento sistêmico primário na doença avançada, como de maneira concomitante ou adjuvante, combinada com a radioterapia nos tumores localizados ou localmente avançados de próstata, além do resgate na falha bioquímica. Neste último caso, em que a única evidência de câncer é o aumento do PSA, há controvérsias em relação ao melhor momento na indicação da hormonioterapia (NCCN, 2017).

Ela é caracterizada pelo uso de medicações capazes de reduzir os andrôgenos e ou bloquear as ligações dos mesmos ao receptor, através dos anti-androgênios. O mecanismo de ação das diversas terapias pode ser a nível prostático, testicular, suprarrenal, bem como no eixo hipotálamo-hipofisário (LONGO, 2013). A hormonioterapia deve ter seu emprego criterioso, pois existem eventos adversos que podem interferir negativamente na vida do paciente. Os mais comuns são diminuição da libido, disfunção erétil, fogachos, osteopenia com risco de fratura óssea não metastática, obesidade e síndrome metabólica, aumento do risco de doença cardiovascular, fadiga e ginecomastia (NCCN, 2017).

Os objetivos do tratamento da neoplasia prostática avançada visam não somente a prolongar a vida do doente, mas, também, a prevenir e postergar os sintomas associados à progressão da doença, melhorando a qualidade de vida e reduzindo a morbidade do tratamento. Uma parcela significativa dos gastos relacionados ao tratamento do câncer de próstata está debitada nos hormonioterápicos, *per se* e por seus eventos adversos. Com isso, a escolha do tipo de hormonioterapia, momento de iniciá-la e associações, devem ser bem avaliadas (BRASIL, 2015).

#### 1.4.3 Quimioterapia

O uso da quimioterapia do câncer de próstata restringe-se ao tratamento da doença metastática avançada, refratária à hormonioterapia, e seu início normalmente está indicado quando os pacientes se tornam sintomáticos (NCCN, 2017). A doença refratária à hormonioterapia é caracterizada por: a) progressão bioquímica com um PSA acima de 2 ng/mL, em três medidas consecutivas do PSA em paciente com níveis de testosterona de castração (abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L), ou b) progressão radiológica da doença num paciente com níveis de testosterona de castração, com aparecimento de duas ou mais lesões ósseas na cintilografia ou aumento de lesões de tecidos moles (NCCN, 2017).

## 2 TECNOLOGIAS DISPONÍVEIS

### 2.1 Radioterapia conformacional tridimensional

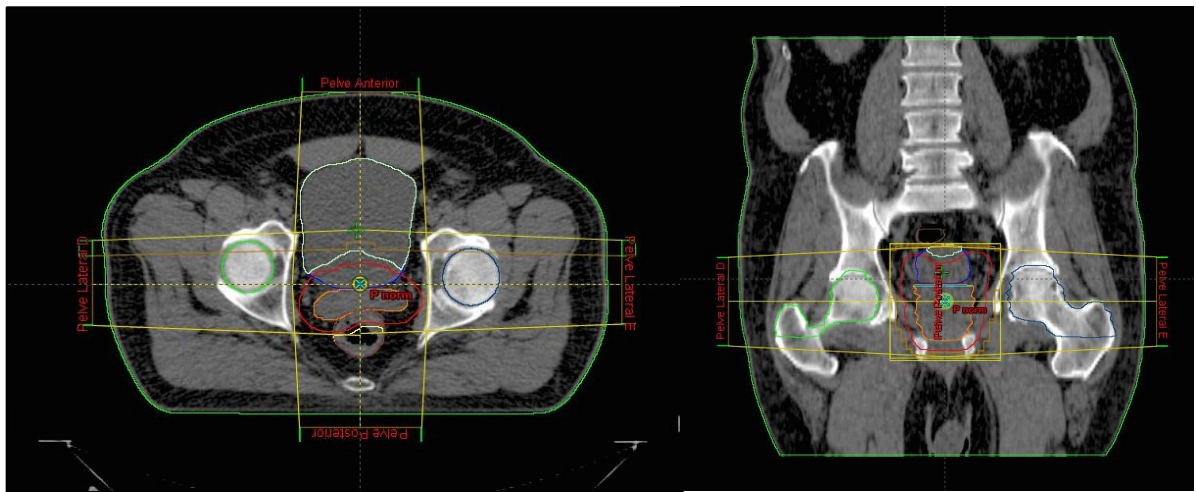
Ao longo dos anos, as técnicas de radioterapia evoluíram para permitir que doses mais altas sejam administradas com segurança, a partir de um planejamento tridimensional (3D). A evidência da eficácia e segurança da técnica conformacional é baseada em um estudo randomizado que comparou a mesma com a radioterapia convencional. Observou-se, então, que a radioterapia conformacional tridimensional (3DRT) substituiu a precedente, bidimensional (DEARNALEY, 1999). Os dois objetivos principais da 3DRT são melhorar a distribuição de dose conformando o volume de radiação de alta dose para um volume de tratamento acurado e reduzir o volume irradiado dos tecidos adjacentes.

A entrega de dose, da 3DRT, consiste num processo de múltiplos passos (HORWITZ, 2010). Ele se inicia com a aquisição de imagens da região a receber radioterapia, a partir de uma tomografia computadorizada (TC). No caso da próstata, a região pélvica, que permite uma reconstrução 3D dos volumes de interesse e uma simulação virtual dos feixes de irradiação. O próximo passo é a definição dos volumes alvo e dos órgãos de risco, por meio do delineamento das estruturas pelo médico.

Nesta técnica, são utilizados múltiplos campos de tratamento para entregar uma dose de radiação uniforme, sendo cada um deles delimitado para ser conformado ao alvo (BAUMAN, 2012) (Figura 5). A distribuição de dose é validada qualitativamente, antes do tratamento pela visualização de curvas de isodose sobre a TC e, quantitativamente, por meio de histogramas dose-volume (HDV) para cada um dos órgãos de interesse, gerados pelo cálculo dos sistemas de planejamento (Figura 6).

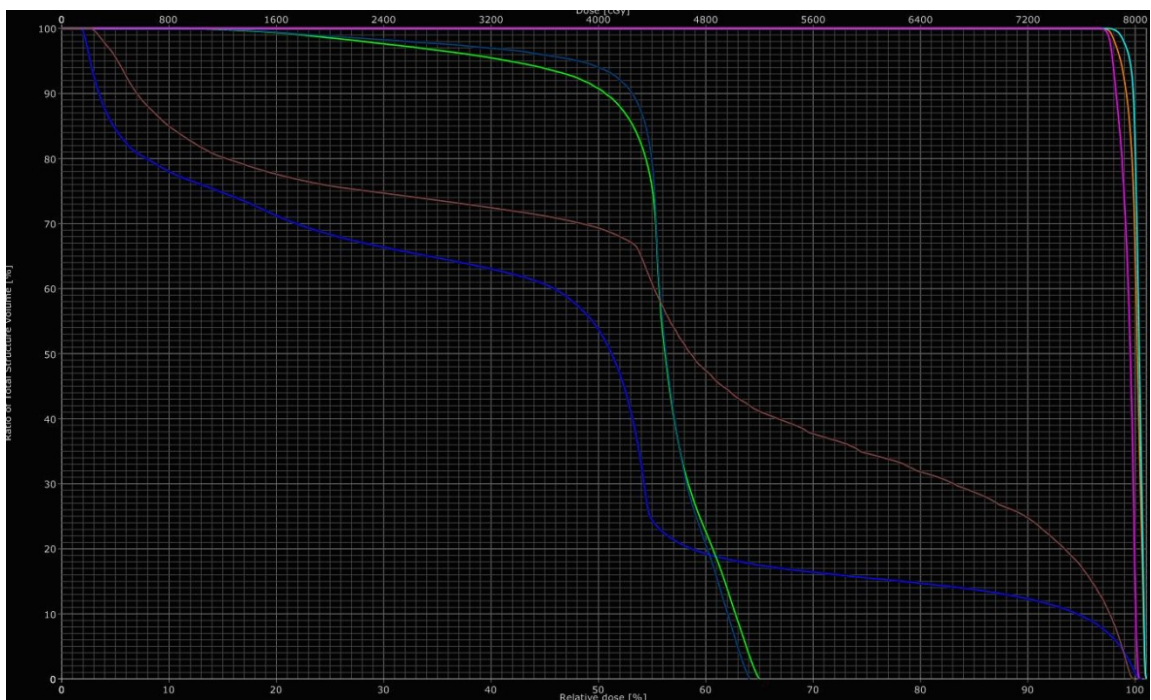


Figura 5: Delineamento das estruturas em corte topográfico e disposição de campos de tratamento.



Fonte: Arquivo pessoal da autora, 2016.

Figura 6: Histograma dose-volume de tratamento



Fonte: Arquivo pessoal da autora, 2016.

Michalski (2010), Viswanathan (2010), Roach (2010) e Fiorino (2009) demonstraram que o risco de morbidade a longo prazo é diretamente relacionado com a dose de radiação recebida por órgão, o que levou ao desenvolvimento de restrições de dose para o intestino delgado e reto, cabeça do fêmur e bexiga. Segundo Roach (2010) não há consenso sobre

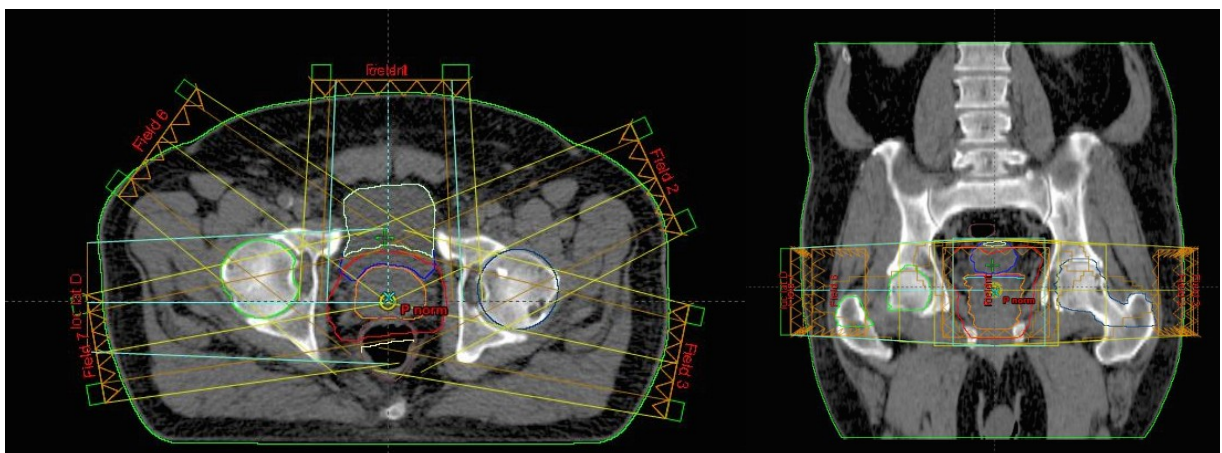
dose capaz de minimizar a disfunção erétil. Por fim, antes da entrega do tratamento para o paciente, a acurácia e validade do mesmo é confirmada pela verificação radiográfica da imagem do feixe de tratamento e comparada com aquela planejada.

## 2.2 Radioterapia de intensidade modulada

Nos últimos anos, o advento da radiação alvo foi uma mudança no paradigma no tratamento com radioterapia, capitaneado pelo desenvolvimento da técnica de modulação da intensidade do feixe de tratamento. Do mesmo modo que a radioterapia convencional em duas dimensões foi substituída pela 3DRT, os últimos 10 anos foram marcados pelo aumento exponencial do uso da radioterapia por intensidade modulada (IMRT) no tratamento de pacientes com câncer de mama, cabeça e pescoço e próstata.

A IMRT utiliza as técnicas de planejamento 3D para otimizar a entrega de radiação para volumes de forma irregular (VERHEY, 1999). Na IMRT, a intensidade do feixe é variável no campo de tratamento. A intensidade da exposição a radiação em uma porção do campo é modificada, dependendo tanto do tumor, quanto dos órgãos de risco no caminho do feixe (Figura 7).

Figura 7: Disposição de múltiplos campos de tratamento com variação na intensidade do feixe



Fonte: Arquivo pessoal da autora, 2016.

A vantagem técnica da IMRT é a capacidade de incidir altas doses de radiação na próstata, enquanto minimiza as doses nos órgãos sadios adjacentes. Segundo ZELEFSKY (2008), a taxa de morbidade gastrointestinal em 10 anos foi inferior para os pacientes tratados com IMRT, quando comparados aos tratados com a 3DRT (5% versus 13%, respectivamente), mesmo considerando que os pacientes tratados com IMRT receberam dose mais alta na próstata.

A IMRT consegue conformar a radiação o mais próximo possível do órgão alvo, reduzindo a dose nos órgãos de risco adjacentes através da modulação do feixe. Isto ocorre de forma que, após o delineamento das estruturas, são atribuídas doses de restrição aos volumes e, com isso, o sistema de planejamento inverso gera uma combinação de campos e feixes de radiação não uniformes para alcançar os objetivos do tratamento (BAUMAN, 2012). Um estudo norte-americano que utilizou dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) e comparou a morbidade e o controle de doença entre mais de 12.000 pacientes com CaP tratados com IMRT e 3DRT, entre 2000 e 2007, demonstrou que o grupo tratado com IMRT apresentou melhor controle de doença, menor probabilidade de complicação gastrointestinal e fratura de quadril a despeito da maior dose empregada (SHEETS, 2012).

A técnica de IMRT requer um maior tempo dedicado ao planejamento terapêutico e ao controle de qualidade dos tratamentos, além de *upgrades* de *software* para planejamento e de *hardware* para os aceleradores lineares, de modo a permitir a modulação do feixe, bem como no tempo de tratamento (YOUNG, 2001). Este é mais complexo e trabalhoso do que o da 3DRT, uma vez que é necessário definir as especificações de dose, tanto para o órgão alvo como para as estruturas que se pretende proteger, determinando restrições de tolerância, de acordo com a importância da proteção necessária ao órgão avaliado. O *software* cria uma série de padrões de modulação e angulação de cada feixe, procurando alcançar as doses prescritas pelo médico. Este processo é conhecido como planejamento inverso.

Na prática clínica, vários passos são importantes para a execução do procedimento (VAN DEN STEEN, 2007):

- 1- Aquisição de imagens. É necessário adquirir as imagens radiológicas da área a ser irradiada, na mesma posição em que o paciente irá realizar o tratamento, com todos os artefatos posicionados utilizados para sua imobilização. Cortes seriados da área a ser irradiada são tomados, com espessura fina, pré-determinada pelo médico e critérios de repleção retal e vesical são orientados ao paciente antes da tomada das imagens. O aparelho para aquisição das imagens deverá ser dedicado para radioterapia ou, caso se opte por

realização do exame em aparelho não dedicado, uma prancha retificadora de apoio de decúbito deverá ser confeccionada para garantir a reprodutibilidade do posicionamento durante a aquisição das imagens, similar ao do momento do tratamento;

2- Transferência das imagens. Após a aquisição das imagens, elas são transferidas para o computador que irá realizar os cálculos de tratamento;

3- Delineamento das estruturas. É necessário um delineamento cuidadoso dos órgãos alvos e de risco pelo médico para que a dose de radiação prescrita alcance o alvo, atingindo o mínimo possível os tecidos circundantes sob risco;

4- Atribuição de restrições e permissões. Elege-se órgãos/estruturas a serem valorizados positivamente ou menos intensamente e determinam-se as doses de prescrição e de restrição. A seguir, solicita-se ao físico que seja realizado o planejamento de acordo com suas solicitações;

5- Planejamento físico. Elabora-se um plano de tratamento personalizado para que se respeitem os requisitos alvo, dose, assim como a restrição de dose para órgãos de risco. Imagens de tomografia computadorizada do paciente em conjunção com o cálculo das doses computadorizados são utilizados para este objetivo;

6- Aceite do plano calculado. Avalia-se o plano calculado pelo físico e o aceita ou rejeita, de acordo com suas especificações;

7- Transferência de dados para o aparelho de IMRT. Os dados são transferidos para o aparelho em que o paciente irá realizar o tratamento e o técnico de radioterapia avalia todas as prescrições determinadas;

8- Verificação de posicionamento do paciente e das prescrições realizadas. O paciente é posicionado e são feitas verificações de posicionamento. Uma vez confirmados todos estes pontos, o tratamento é iniciado, sendo todo o tratamento supervisionado, por meio de câmera (televisionamento), com intuito de se garantir sua imobilização durante a movimentação do aparelho. O tratamento envolve reprodução do plano de tratamento dia a dia e campo a campo com o paciente. É importante o posicionamento do paciente e a localização do órgão alvo.

De acordo com os mais recentes protocolos de tratamento internacionais, o IMRT é considerado o padrão ouro da radioterapia externa para o tratamento dos tumores de próstata (NCCN, 2017, MOTTET, 2016). A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), pertencente à estrutura organizacional do Ministério da Saúde, nas diretrizes diagnósticas e terapêuticas do adenocarcinoma de próstata publicadas em outubro de 2015, descreve o benefício da técnica de IMRT no tratamento do CaP em relação ao controle da

doença e a menor probabilidade de toxicidade gastrointestinal (BRASIL, 2015). Tais consensos de tratamento estimulam ainda mais o emprego desta tecnologia pelos radioterapeutas brasileiros.

Embora no Brasil, a técnica de IMRT seja disponível e realizada no SUS, não há valoração para este planejamento nem estudos de avaliação econômica para sua incorporação para o tratamento dos tumores de próstata.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Este estudo tem como objetivo principal realizar uma análise de custo-efetividade do uso da técnica de Radioterapia de Intensidade Modulada para o tratamento do CaP clinicamente localizado, em uma coorte hipotética de pacientes elegíveis para o tratamento, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

#### 3.2 Objetivos específicos

Revisar a literatura nacional e internacional quanto a evolução da história natural do CaP e definir os estados de transição, bem como a prevalência da doença e os critérios de efetividade dos tratamentos analisados.

Revisar a literatura em busca do acúmulo do conhecimento sobre os aspectos epidemiológicos e prognósticos da enfermidade.

Revisar a literatura nacional e internacional acerca dos dados de eficácia dos tratamentos de escolha, além dos dados de utilidade de cada estado de saúde que compõe o modelo da história natural da doença.

Revisar os modelos de custo-efetividade na literatura já desenvolvidos para o tratamento do CaP no intuito de comparar o CE das tecnologias que compõem a terapêutica.

Estimar e coletar os custos referentes aos tratamentos sob comparação sob a perspectiva do SUS.

Desenvolver um modelo matemático, adaptado e consoante com as particularidades da história natural do CaP, a fim de simular a história natural da doença utilizando a cadeia de Markov.

Comparar custos e as consequências do uso das tecnologias conforme descrito e preconizado nas recomendações terapêuticas nacionais e internacionais para o tratamento do CaP.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Revisão de Literatura

Foi realizada uma revisão da literatura para a obtenção de dados secundários referentes a história natural do CaP, a sua prevalência, aos desfechos relacionados as tecnologias comparadas, a probabilidade de desenvolvimento de seqüelas e aos dados de utilidade pra cada estado da doença. A busca foi realizada sem limite de período, nas bases de dados: MEDLINE Via PubMed, *The Cochrane Library* via Biblioteca Virtual em Saúde BVS, EMBASE, LILACS e SCIELO.

Quanto ao idioma, tiveram prioridade estudos escritos em Inglês, Espanhol e Português.

As palavras chaves para busca foram: *IMRT, prostate cancer, 3DCT, economic evaluation, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, effectiveness, utilities*.

Paralelamente, com o objetivo de encontrar avaliações econômicas feitas com as tecnologias em comparação, outra revisão de literatura foi realizada para analisar qual a estrutura da árvore de decisão que melhor se aplica à história natural da doença, construindo-se um modelo o mais fidedigno possível da realidade.

Como critério de inclusão, adotou-se a escolha de estudos que apresentam como desfecho primário os valores de sobrevida livre de falha bioquímica das técnicas comparadas, além de desfechos secundários relacionados as toxicidades tardias gastrointestinal e genitourinárias. Foram excluídos estudos que não consideraram apenas pacientes com CaP localizado e que não comparavam doses de tratamento equivalentes entre as duas técnicas, tendo em vista a diferença de efetividade no que tange a falha bioquímica (VIANI, 2009).



## **4.2 População sob investigação**

A população alvo do estudo foi uma coorte hipotética de indivíduos do sexo masculino, com idade entre 60 e 75 anos, com diagnóstico de câncer de próstata clinicamente localizado, elegíveis para radioterapia.

## **4.3 Horizonte temporal**

Tomando por base a história natural da doença e a fim de avaliar o provável impacto que as intervenções tenham sobre ela, bem como as toxicidades terapêuticas e falhas ao tratamento, o horizonte temporal adotado foi de 10 anos.

## **4.4 Perspectiva do Estudo**

A perspectiva dos modelos foi a da ótica do SUS, como órgão gestor e comprador de serviços de saúde, segundo as recomendações das diretrizes metodológicas de estudos de avaliação econômica de tecnologia em saúde para o Ministério da Saúde (BRASIL, 2014).

## **4.5 Medida de desfechos clínicos**

Nesta análise, utilizou-se como desfecho clínico os anos de vida ajustados para qualidade (QALY) para cada estado de saúde. Na busca não foram encontrados artigos nacionais que pudessem prover dados de QALY para alimentar o modelo. Optou-se pela utilização de dados internacionais obtidos na revisão de literatura e utilizados em outros estudos de custo efetividade. O principal estudo utilizado avaliou 19 estados de saúde

considerando diferentes tratamentos e toxicidades relacionadas ao tratamento (STEWART, 2005).

#### 4.6 Medida e valoração de recursos

Foram incluídos todos os custos ambulatoriais diretamente envolvidos no cuidado prestado pelo sistema de saúde.

No Brasil, os custos relacionados a radioterapia externa são de cunho da tabela unificada APAC e levam em consideração os seguintes itens: consulta médica especializada, aquisição de imagem, planejamento do tratamento, verificação por imagem e campos de tratamento. Para o tratamento do CaP, desde 2005, há valoração e reembolso do planejamento tridimensional, porém há uma limitação em relação ao número de campos - 144 por paciente. Considerando um tratamento de quatro campos com fracionamento convencional, obtêm-se 36 frações diárias com uma dose total de 72Gy. Tal dose não se encontra de acordo com as recomendações de tratamento para o CaP (NCCN, 2017, MOTTET, 2016) por não apresentar mesmos valores de falha bioquímica que o tratamento com doses de 74 a 76Gy (VIANI, 2009).

Desta forma, para o levantamento dos custos referentes ao tratamento com a técnica 3DRT, foi considerado o tratamento com quatro campo diários, na dose de 74 a 76Gy, segundo as recomendações terapêuticas da Sociedade Brasileira de Radioterapia e NCCN (NCCN, 2017). Para isso, foi acessada a base de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS / SIGTAP (Quadro 3).

Quadro 3 - Valores de tratamento conformacional obtidos na tabela APAC.

Item	Frequência	Valor unitário (R\$)
Consulta especializada - radioterapia	1 por semana (9 no total)	10,00
Tomografia computadorizada	1 por tratamento	138,63
Planejamento tridimensional	1 por tratamento	480,00
Verificação por imagem em radioterapia	1 por mês (2 no total)	30,00
Radioterapia com acelerador de fótons	por campo (máximo 144)	30,00
Radioterapia com acelerador de fótons e elétrons		35,00
Valor total		5208,63 6088,63

Fonte: Tabela unificada, disponível em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acessada em outubro, 2016.

Em relação à técnica de IMRT, como a mesma não se encontra valorada na tabela unificada APAC, foi estimado um acréscimo de 22% no valor da 3DRT. Tal valor foi obtido pela comparação com os valores obtidos na tabela da Associação Médica Brasileira (AMB) e encontra-se em concordância com a diferença de outro estudo de custo-efetividade internacional (HUMMEL, 2012).

Como as condutas terapêuticas em relação ao manejo das toxicidades diferem entre os especialistas, foram entrevistados dez médicos especialistas, entre radioterapeutas e urologistas, a fim de estabelecer um protocolo de tratamento tanto para as toxicidades gastrointestinais (GI) quanto genitourinárias (GU). Desta forma, foram estimados os custos com os tratamentos. De acordo com Zelefsky (2008), foram estabelecidas as seguintes proporções: 87,5% de toxicidade GI grau 2 e 12,5% de toxicidade GI grau 3 para 3DRT; 95% de toxicidade GI grau 2 e 5% de toxicidade GI grau 3 para IMRT. Para as toxicidades GU, 77% de toxicidade grau 2 e 23% de toxicidade grau 3 para 3DRT e 79% de toxicidade grau 2 e 21% de toxicidade grau 3.

Os custos são expressos em reais.

#### 4.7 Taxa de desconto

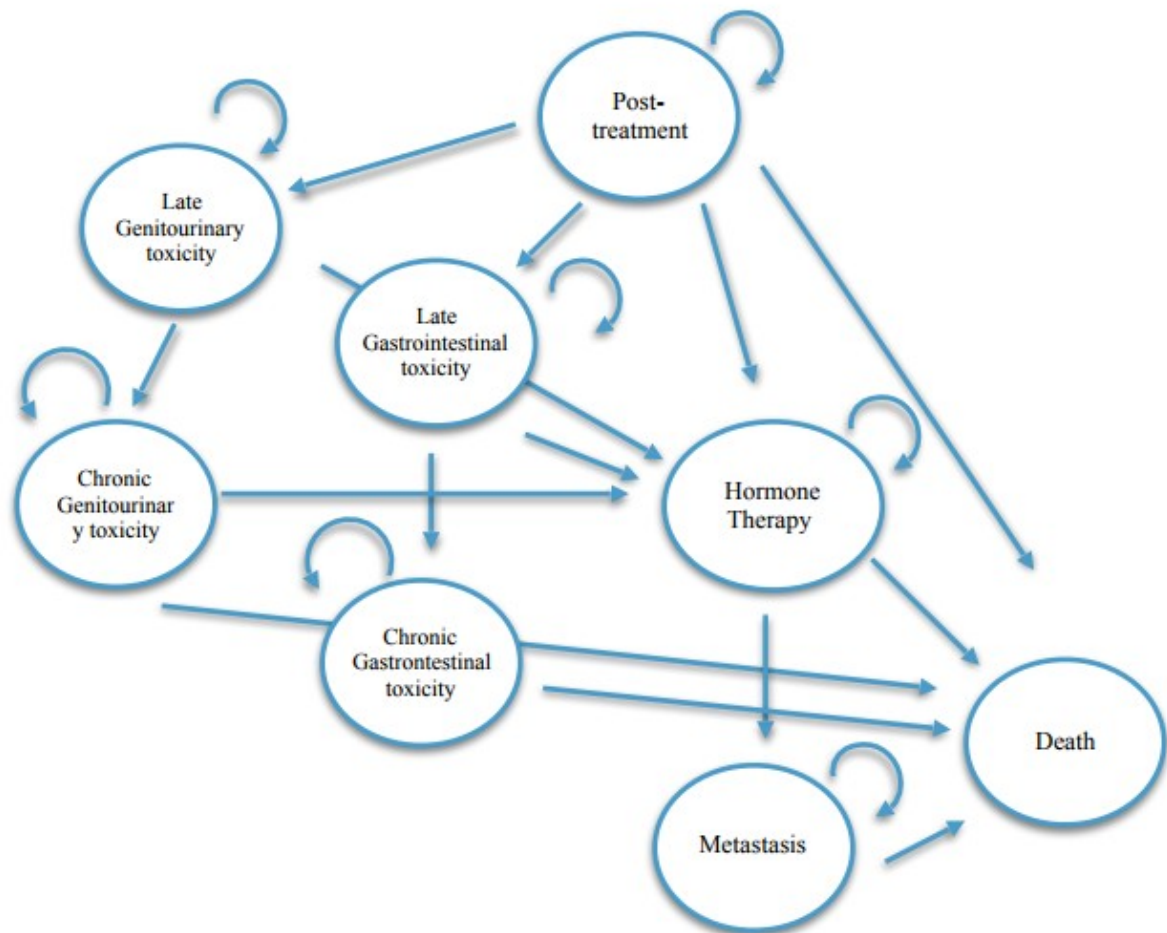
Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% ao ano no caso base, uma vez que a consideração de toxicidade tardias que incorrem a longo prazo são alvos da aplicação de desconto, a fim de aumentar a comparabilidade dos estudos (BRASIL, 2014). Na análise de sensibilidade considerou-se a variação da mesma de 0 a 10%.

#### 4.8 Modelo matemático

Baseado na revisão de literatura de estudos de avaliação econômica foi construído um modelo matemático para auxiliar na análise de custo-efetividade da incorporação do IMRT para o tratamento do CaP localizado.

Tendo em vista a cronicidade da doença, foi utilizado um modelo de decisão analítica tipo Markov, uma vez que tais modelos possuem estados de transição que permitem simular a evolução de doenças crônicas e suas consequências ao longo dos anos. Desse modo, são recomendados quando há necessidade de avaliar doenças crônicas no longo prazo (BRASIL, 2014). Os estados de transição que compõem o modelo são: (a) pós tratamento, (b) toxicidade GI, (c) toxicidade GI crônica, (d) toxicidade GU, (e) toxicidade GU crônica, (f) hormonioterapia, (g) metástase e (h) morte como estágio absorvedor, conforme representação esquemática (Figura 8).

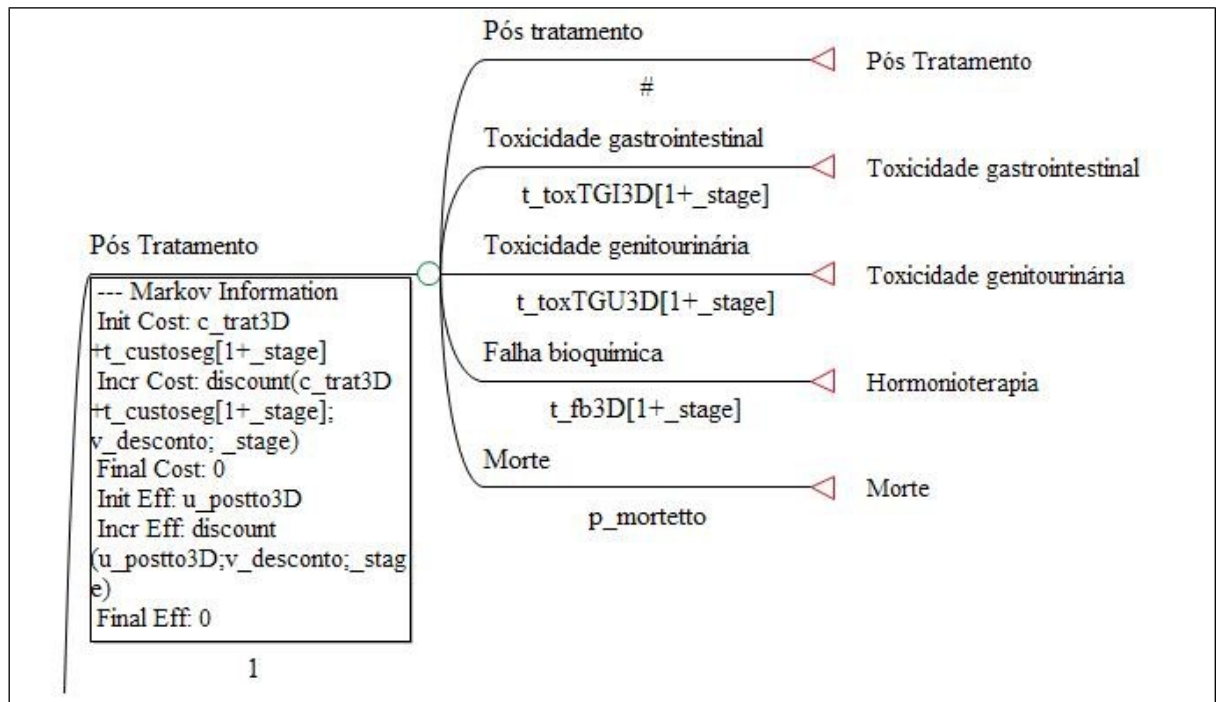
Figura 8 - Representação esquemática das cadeias de Markov do modelo tanto para 3DRT quanto IMRT.



Fonte: A autora, 2017.

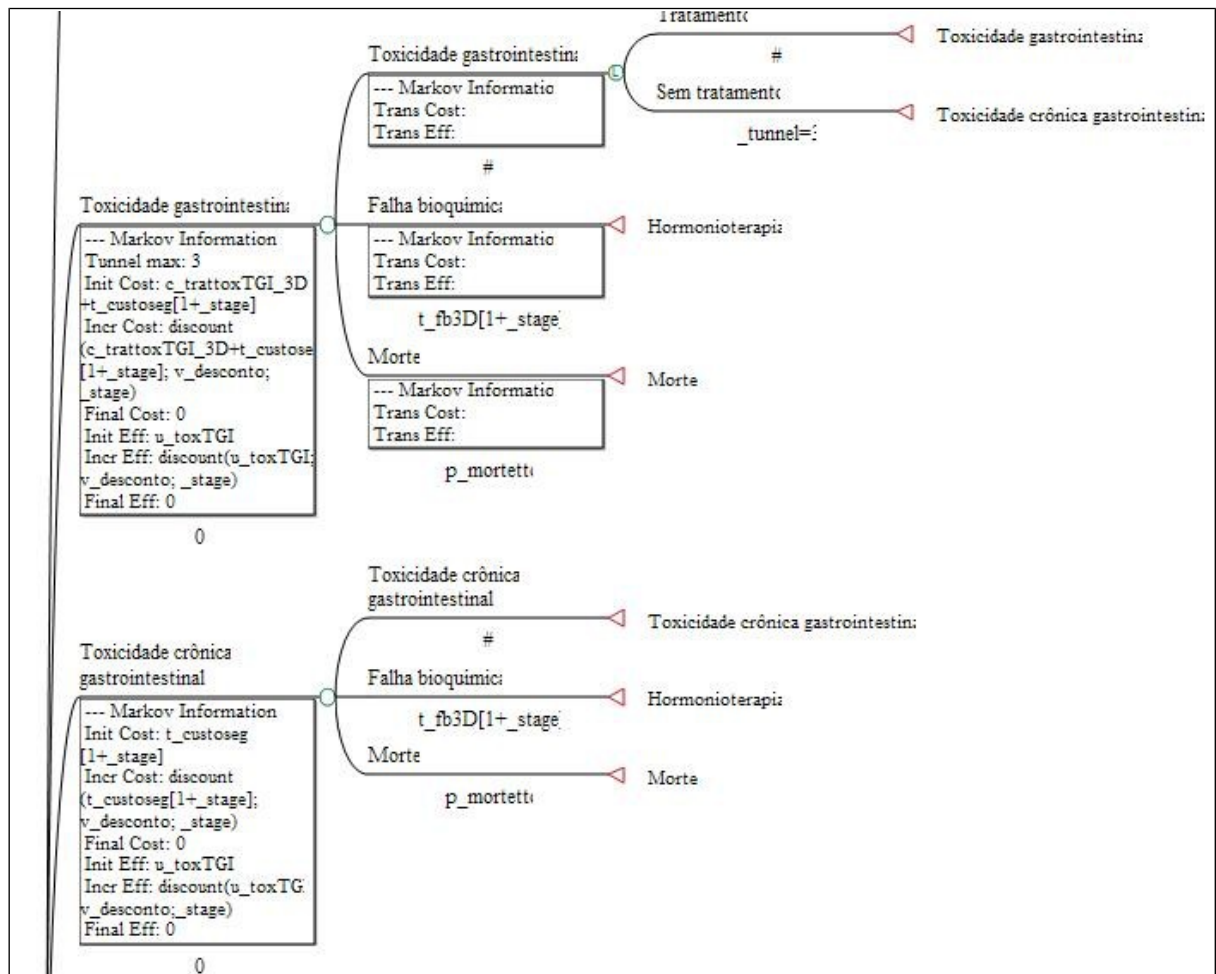
No primeiro ano, o paciente tem a possibilidade de desenvolver toxicidade GI, toxicidade GU, pós tratamento, ter falha bioquímica ou morrer em decorrência do tratamento (Figura 9). A partir do terceiro ano, o paciente que desenvolveu toxicidade GI pode desenvolver sequelas GI crônicas (Figura 10) e a partir do quarto ano, aquele que apresentou toxicidade GU pode ter sequelas GU crônicas.

Figura 9 - Representação dos estados de saúde após a realização do tratamento



Fonte: A autora, 2017.

Figura 10 - Representação das toxicidades gastrointestinais



Fonte: A autora, 2017.

Para a construção do modelo, foi utilizado o *software* TreeAge® Software Inc., Williamstown, Mass, versão 2011. Os parâmetros utilizados na construção da árvore de decisão estão expostos a seguir:

Quadro 4 - Probabilidades, medidas de utilidade e custo total dos estados de transição utilizados no modelo (Continua)

Dado	Valor	Distribuição	Fonte
p_toxTGI3D	0,0565		Shimizuguchi <i>et al</i> (2016), Dolezel <i>et al</i> (2015), Zelefsky <i>et al</i> (2008), Michalski <i>et al</i> (2013)
p_toxTGIIMRT	0,0345		Shimizuguchi <i>et al</i> (2016), Dolezel <i>et al</i> (2015), Zelefsky <i>et al</i> (2008), Michalski <i>et al</i> (2013)
p_toxTGU3D	0,03225		Shimizuguchi <i>et al</i> (2016), Dolezel <i>et al</i> (2015), Zelefsky <i>et al</i> (2008), Michalski <i>et al</i> (2013)
p_toxTGUIMRT	0,01975		Shimizuguchi <i>et al</i> (2016), Dolezel <i>et al</i> (2015), Zelefsky <i>et al</i> (2008), Michalski <i>et al</i> (2013)
p_fb3D	0,03325		Shimizuguchi <i>et al</i> (2016), Dolezel <i>et al</i> (2015), Zelefsky <i>et al</i> (2006), Vora <i>et al</i> (2007)
p_fbIMRT	0,02675		Shimizuguchi <i>et al</i> (2016), Dolezel <i>et al</i> (2015), Zelefsky <i>et al</i> (2006), Vora <i>et al</i> (2007)
p_mortetto	0,001		Bhatnagar <i>et al</i> (2004)
p_metástase	0,1		Zelefsky <i>et al</i> (2005)
p_morteHT	0,05		Smith <i>et al</i> (2011)
p_mortemetastase	0,23		Bhatnagar <i>et al</i> (2004)
u_postto3D	0,812 (DP 0,162)	Beta	Konski <i>et al</i> (2006)
u_posttoIMRT	0,905 (DP 0,19)	Beta	Konski <i>et al</i> (2006)
u_toxTGI	0,71 (DP 0,26)	Beta	Stewart <i>et al</i> (2005)
u_toxTGU	0,83 (DP 0,21)	Beta	Stewart <i>et al</i> (2005)
u_FB	0,83 (DP 0,19)	Beta	Stewart <i>et al</i> (2005) e Cooperberg <i>et al</i> (2012)
u_HT	0,78	Beta	Cooperberg <i>et al</i> (2012)
u_MHR	0,45	Beta	Cooperberg <i>et al</i> (2012)
c_trat3D	R\$5649,00	Gama	DATASUS / SIGTAP (2016)
c_tratIMRT	R\$6891,78	Gama	Estimativa baseada na tabela AMB e Hummel <i>et al</i> (2012)
c_trattoxTGI_3D	R\$408,20	Gama	DATASUS / SIGTAP (2016)
c_trattoxTGU_3D	R\$214,10	Gama	DATASUS / SIGTAP (2016)



Quadro 4 - Probabilidades, medidas de utilidade e custo total dos estados de transição utilizados no modelo (Conclusão)

Dado	Valor	Distribuição	Fonte
c_trattoxTGI_IMRT	R\$372,93	Gama	DATASUS/ SIGTAP (2016)
c_trattoxTGU_IMRT	R\$204,70	Gama	DATASUS/ SIGTAP (2016)
c_segM	R\$105,68	Gama	Baseado em protocolo NCCN (2017), Mottet <i>et al</i> (2016) e CONITEC (2015)
c_segMFB	R\$422,83	Gama	Baseado em protocolo NCCN (2017) e Mottet <i>et al</i> (2016) e CONITEC (2015)
c_tratHT	R\$1305,06	Gama	Baseado em protocolo NCCN (2017) e Mottet <i>et al</i> (2016) e CONITEC (2015)
c_metastHTresist	R\$7106,96	Gama	Baseado em protocolo NCCN, 2017 e Mottet <i>et al</i> (2016) e CONITEC (2015)

Legenda: DP= desvio padrão

Fonte: A autora, 2017.

#### 4.8.1 Pressupostos:

Para o desenvolvimento do estudo foram assumidos alguns pressupostos:

- Todo paciente que entrou no modelo recebeu o tratamento completo previsto de radioterapia em qualquer uma das técnicas comparadas.

- Todo paciente que apresentou falha bioquímica recebeu tratamento com hormonioterapia no resgate, sendo desconsiderada a opção de resgate cirúrgico pela falta de dados de probabilidade da mesma na literatura.

- Os pacientes que se encontram no estado de doença metastática hormônio refratários receberam quimioterapia.

- Foram consideradas apenas as toxicidades tardias > grau 2 no modelo. Na concomitância de toxicidade gastrointestinal e genitourinária, foi considerada a de maior grau por seu impacto na qualidade de vida.

- Tendo em vista a toxicidade GI, considerou-se seu início em 6 meses pós tratamento até 10 anos do tratamento, atingindo um platô no 5º ano (ZELEFSKY, 2008). A duração média dos sintomas foi de 36 meses, motivo pelo qual no 3º ano os pacientes, apesar da toxicidade, não representam mais gastos para o sistema de saúde. Já em relação a toxicidade GU, considerou-se seu início em 6 meses após o tratamento com valores até 5 anos. A

duração média dos sintomas foi de 4 anos, motivo pelo qual no 4º ano passa-se a não estipular gastos (ZELEFSKY, 2008). Apesar de não representarem gastos com tratamento, foi considerada alteração de QALY, e os pacientes foram alocados no grupo de toxicidades tardias.

- As toxicidades não interferiram nas probabilidades de morte pelo tratamento.

- Foram assumidos os seguintes valores de utilidade (QALY) para IMRT (0,905) e 3DRT (0,812) segundo dados de Konski *et al* (2006).

#### 4.9 **Análise de sensibilidade**

Uma análise de sensibilidade probabilística foi realizada para o caso-base. Através de uma simulação de Monte Carlo, com 10.000 simulações, foi construída uma curva de aceitabilidade, a fim de avaliar as probabilidades da tecnologia ser custo-efetiva diante do limiar de aceitabilidade proposto.

Foi realizada também uma análise de sensibilidade determinística univariada, cujo objetivo foi verificar se alterações nos valores das variáveis do modelo foram capazes de alterar as conclusões atingidas pelo mesmo.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Resultados do Modelo

Os dados obtidos permitiram avaliar os resultados em saúde e os custos decorrentes dos tratamentos, tanto das tecnologias quanto do resgate a falha ao tratamento, e compará-los entre si. Quando comparados os cenários propostos para as duas tecnologias, a IMRT teve um custo incremental de R\$8.320,64 e uma efetividade incremental de 0,79 (Quadro 5). A razão de custo-efetividade incremental observamos da IMRT é de um custo adicional de R\$10.580,98 por QALY ganho.

Quadro 5 - Custo e efetividade das tecnologias em comparação

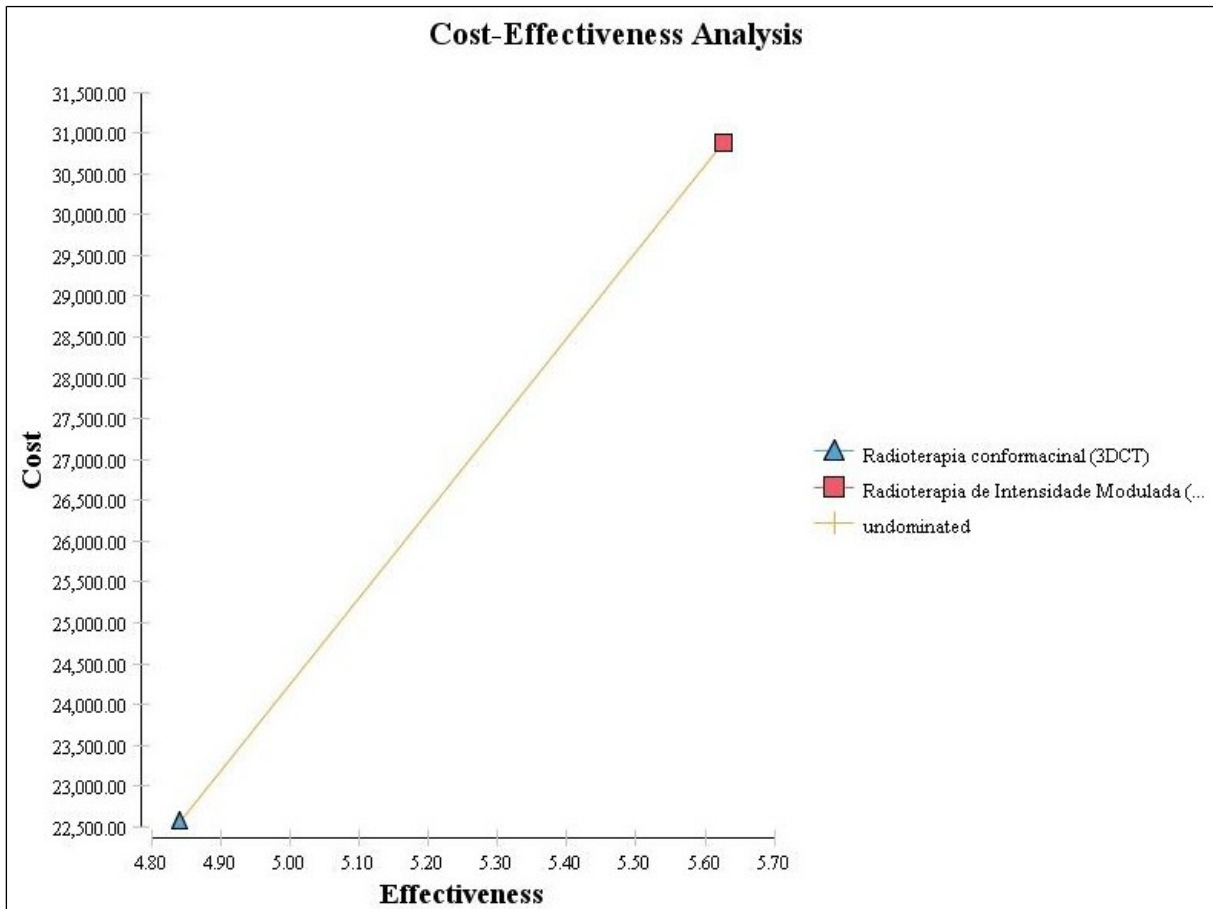
Estratégia	Custo (R\$)	Custo Incr. (R\$)	Efetividade (QALY)	Efet. Incr. (QALY)	ICER (R\$/QALY)
<b>3DRT</b>	22.557,46	0,00	4,84	0,00	
<b>IMRT</b>	30.878,10	8.320,64	5,63	0,79	10.580,98

Legenda: Inc. = Incremental; Efet. = Efetividade

Fonte: A autora, 2017.

Como pode ser observado no gráfico (Gráfico 1), a estratégia que apresentou o melhor resultado relacionado à razão de custo-efetividade foi a técnica de 3DRT, uma vez que a mesma se encontra representada mais à esquerda do gráfico que a IMRT.

Gráfico 1 - Custo-efetividade das tecnologias em comparação

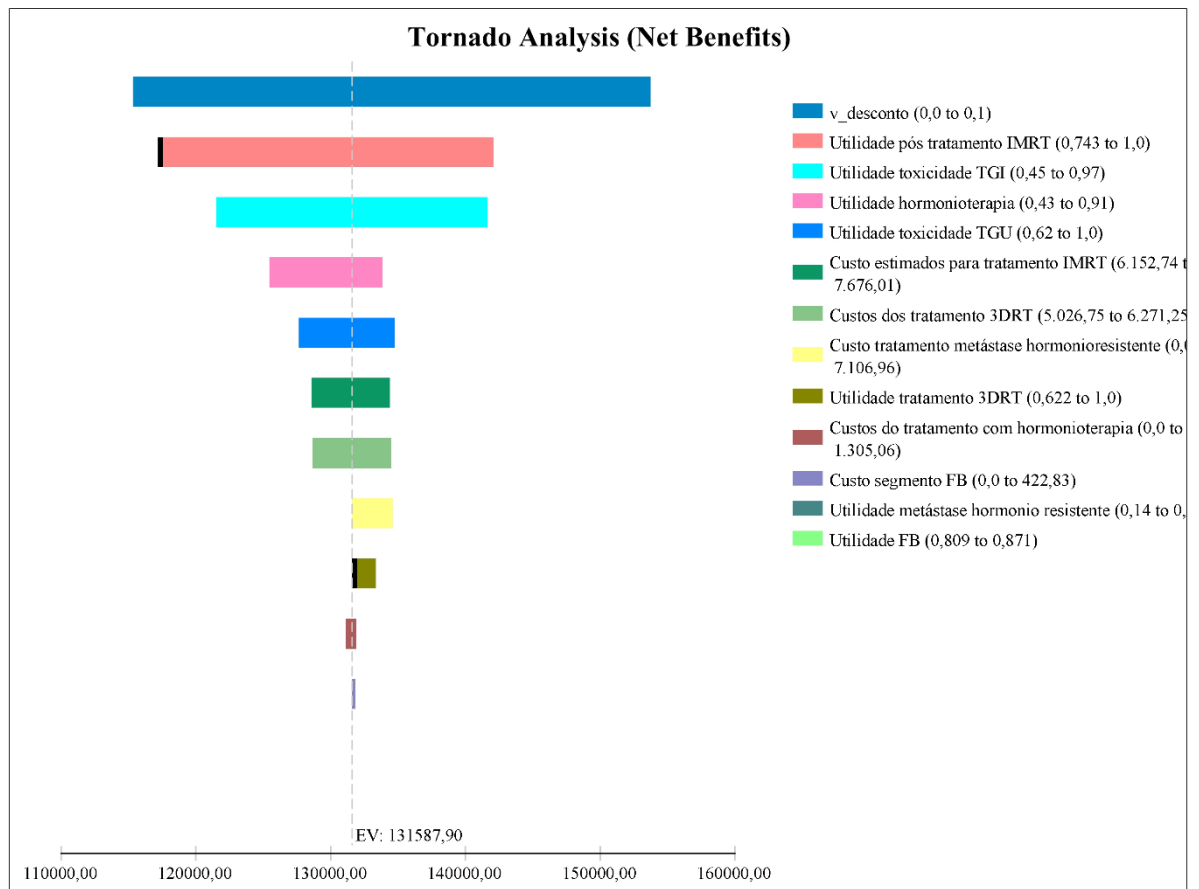


Fonte: A autora, 2017.

## 5.2 Análise de Sensibilidade Determinística

Para a confecção do diagrama de Tornado (Gráfico 2) foram escolhidas variáveis que poderiam representar impacto no custo total do tratamento. A variável desconto teve um impacto maior o que pode ser explicado pelo intervalo pressuposto de desconto nos dez anos de análise considerados no modelo. As utilidades tiveram maior contribuição no impacto doo custo total do tratamento. Isto quer dizer que para produzir um QALY, na ótica da história natural da doença, gera-se um maior custo.

Gráfico 2 - Diagrama de Tornado



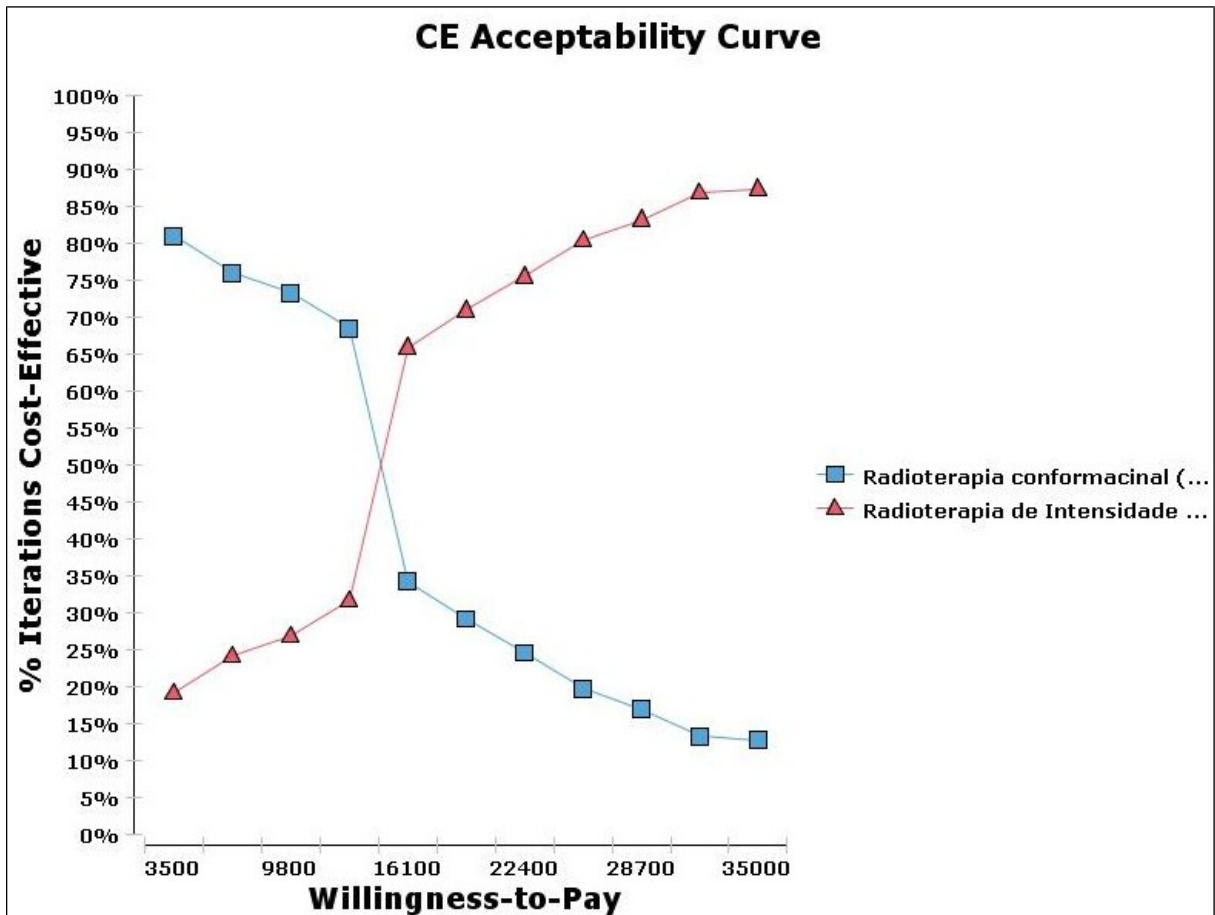
Fonte: A autora, 2017.

### 5.3 Análise de sensibilidade probabilística

Tanto os dados de custo quanto os de utilidade foram incluídos no modelo no formato de distribuições, para que uma análise de sensibilidade probabilística fosse realizada. Uma simulação de Monte Carlo contendo dez mil simulações foi feita e os resultados foram descritos como a razão de custo-efetividade incremental (ICER) para todas as simulações.

Foi construída uma curva de aceitabilidade (Gráfico 3) para avaliar as probabilidades de custo-efetividade das tecnologias em comparação, diante de diferentes possíveis limiares de aceitabilidade.

Gráfico 3 - Curva de aceitabilidade custo efetividade x limiar de disposição para pagar



Legenda: Análise de sensibilidade probabilística.

Fonte: A autora, 2017.

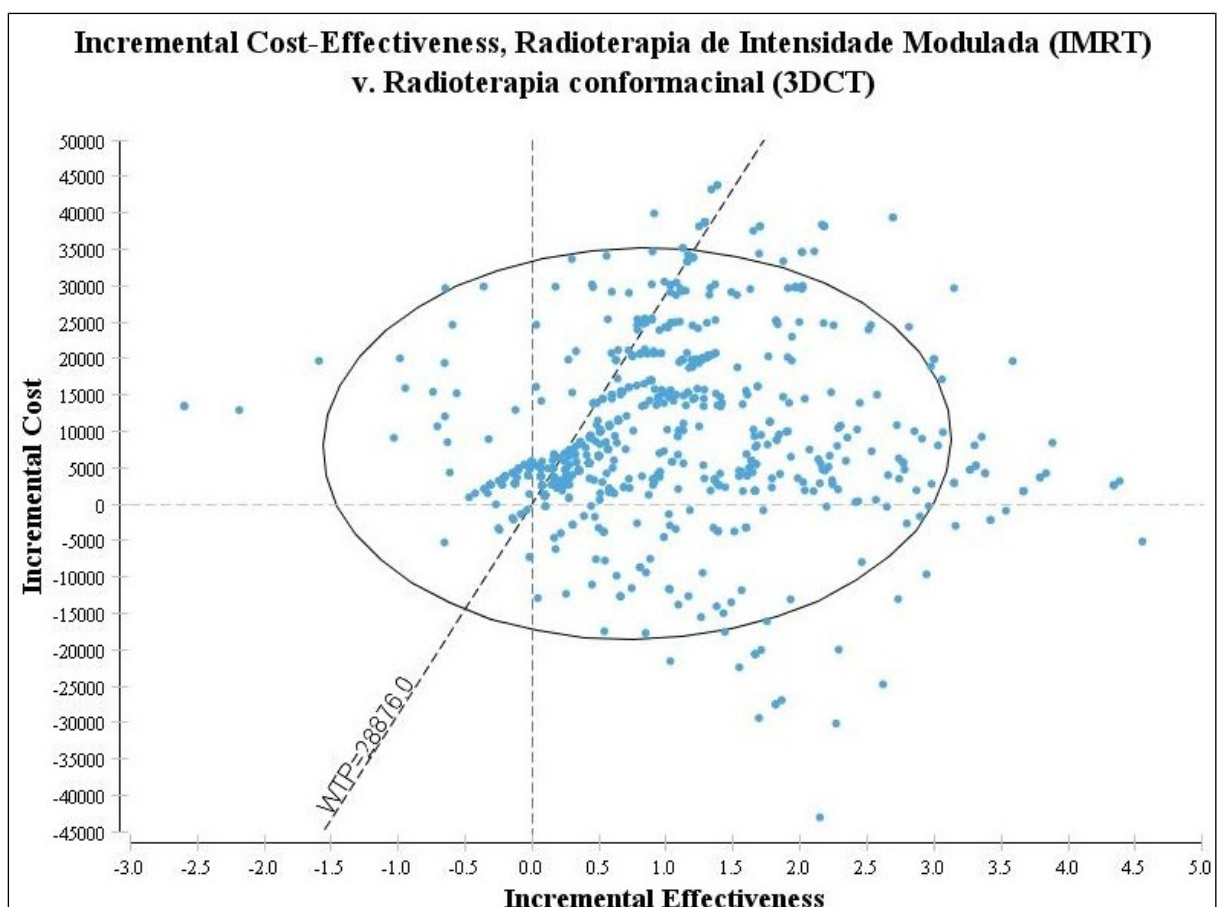
O resultado sugere que para os custos reembolsados, a probabilidade da IMRT gerar um custo por QALY inferior a esse valor é de 25%. Caso seja considerado um limiar de aceitabilidade de R\$ 12.000,00 a probabilidade de ser custo-efetivo sobre para 55% e, para 72,5% para limiares em torno de R\$ 15.000,00. Nota-se, portanto, que a partir desses valores a curva tende a se estabilizar.

Tendo em vista que o Brasil não possui um limiar formal de aceitabilidade para incorporação de tecnologias, pode-se analisar o IMRT diante da recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de usar como limiar o valor de três vezes o PIB *per capita* do país, para os sistemas de saúde que não possuem limite formal estabelecido (WHO, 2012). Esse valor, para o Brasil, foi calculado próximo de R\$ 86.628,00. Este

cenário se apresenta muito favorável para a incorporação dessa tecnologia, seguindo essa recomendação.

Em países como Inglaterra e Austrália, onde os limiares de aceitabilidade são bem estabelecidos, são consideradas estratégias custo-efetivas aquelas em que o valor por QALY ganho seja em torno de uma vez o PIB *per capita*. Com base neste parâmetro foi gerado um gráfico *Scatter Plot* de custo-efetividade incremental, considerando um limiar aceitabilidade de R\$28.876,00, que corresponde a uma vez o PIB *per capita*, em 2016. (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Custo efetividade incremental, *Scatter Plot*



Fonte: A autora, 2017.

Observa-se que a maioria dos pontos estão localizados no quadrante I, o que significa que, considerando o limiar de disponibilidade para pagar (LDP) de R\$28.876,00, a tecnologia IMRT é a estratégia mais efetiva e também mais custosa que a 3DRT.

## 6 DISCUSSÃO

Os desafios interpostos aos sistemas de saúde, sobretudo dos universais, envolvem necessidades como a expansão da oferta e da cobertura de serviços, a incorporação de tecnologias e a adoção de mecanismos de monitoramento e avaliação da qualidade da assistência (BRASIL, 2014).

No Brasil, os gastos oncológicos, no SUS, foram estimados em R\$ 2,02 bilhões para o ano de 2012, segundo dados do Tribunal de Contas da União (TCU, 2011). Este valor se refere ao conjunto de modalidades terapêuticas incluindo quimioterapia, radioterapia e cirurgia oncológica. Por esta ótica, percebe-se a relevância da realização de avaliações econômicas na área, para a alocação dos recursos disponíveis.

O cenário proposto pelo modelo foi baseado nos resultados da meta-análise de Yu (2016), na qual o IMRT apresentou redução de toxicidade tardia e melhora na falha bioquímica, com significância estatística. O presente estudo encontrou que, para o tratamento de pacientes com CaP localizado, a técnica de IMRT representa um valor de custo-efetividade incremental de R\$10.580,98 para cada QALY ganho. Embora os custos do tratamento com a técnica IMRT sejam maiores quando comparados com a técnica 3DRT, o período livre de falha bioquímica resulta, potencialmente, em redução dos custos com tratamento de hormonioterapia e quimioterapia.

A efetividade incremental do tratamento com IMRT foi maior em 0,79 por indivíduo, quando comparado com a 3DRT. A luz da incidência do CaP no Brasil, foram estimados 61.200 novos casos para o ano de 2016 (BRASIL, 2016), sendo 69,4% localizados. Com isso, a efetividade representaria um ganho de 33.554 QALY, isto é, ganhos em qualidade de vida que impactam na redução de custos ao sistema. Este fato pode justificar o aumento de cerca de R\$10.580,98 por QALY, servido de subsídio para a tomada de decisão dos gestores quanto a incorporação da tecnologia.

No cenário internacional, estudos de avaliação econômica foram realizados com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade do IMRT para diferentes tumores (ZEMPLÉNYI, 2016, YONG, 2012, KONSKI, 2006, HUMMEL, 2012). Foram adotados diferentes limiares de aceitabilidade de acordo com a realidade dos sistemas de saúde. Especificamente para o CaP, diversas análises foram feitas, e os principais estudos estão resumidos no quadro a seguir:



Quadro 6 - Resumo dos resultados dos estudos de custo-efetividade para IMRT

Estudo	País	Estratégia	Custo	Custo Incr.	Efet. (QALY)	Efet. Incr. (QALY)	ICER (\$/QALY)
<b>Konski, 2006</b>	<b>EUA</b>	<b>3DRT</b>	US\$21.865,00	0,00	5,62	0,00	
		<b>IMRT</b>	US\$47.931,00	26.066,00	6,27	0,65	US\$40.101,00 /QALY
<b>Hummel, 2012</b>	<b>Reino Unido</b>	<b>3DRT</b>	£ 4.214,00 - 7.489,00	0,00	6,402 - 7,046	0,00	
		<b>IMRT</b>	£ 4946,00 - 6173,00	- £ 1802,00 £ 989,00	6,802 - 7,07	0,4 - 0,024	£ 35.000,00 / QALY
<b>Yong, 2012</b>	<b>Canadá</b>	<b>3DRT</b>	Can\$ 13.501,00	0,00	6,062	0,00	
		<b>IMRT</b>	Can\$ 14.520,00	Can\$621,00	6,085	0,023	Can\$ 26.768,00/QALY
<b>Zemplényi, 2016</b>	<b>Hungria</b>	<b>3DRT</b>	€6.806,00	0,00	5,753	0,00	
		<b>IMRT</b>	€6.120,00	686	5,956	0,203	-€1624/QALY

Legenda: Incr. = incremental, Efet. = Efetividade, ICER = razão de custo-efetividade incremental.

Fonte: A autora, 2017.

O estudo de Konski (2006) avaliou pacientes com CaP de risco intermediário - apenas um dos grupos de D'Amico, segundo a ótica de reembolso do *Medicare*. Os resultados mostraram um ICER de U\$\$ 40.101/QALY, o que foi considerado custo-efetivo pois encontrava-se abaixo do limiar de disponibilidade para pagar (LDP) de US\$ 50.000/QALY. A efetividade incremental foi de 0,65. Os valores de utilidade para cada estado de saúde foram obtidos na instituição dos autores através da aplicação do questionário de cinco dimensões EuroQOL (EQ-5D) e de entrevistas com 17 pacientes que receberam IMRT e 34 pacientes que receberam 3DRT, respectivamente. Os fatores que os mesmos descrevem como capazes de melhorar a relação de custo-efetividade incluem: a diminuição dos custos do IMRT, um horizonte temporal maior e uma menor probabilidade de efeitos colaterais que a 3DRT.

Tais resultados se aproximam dos encontrados pelo presente estudo, destacando uma efetividade incremental ainda maior (0,79). Possivelmente isto pode ser explicado pelo fato do cenário proposto por Konski (2006) não considerar diferenças na sobrevida livre de falha

bioquímica, apenas diferenças na probabilidade de toxicidades tardias. Estudos mais recentes já apresentam o benefício na sobrevida livre de falha bioquímica (ZELEFSKY, 2008, YU, 2016).

Em relação a Hummel (2012) e Yong (2012), ambos estudos consideraram cenários no qual a técnica de IMRT não representa benefício na sobrevida livre de falha bioquímica nem na incidência de toxicidades tardias, representando um custo incremental dissociado de uma efetividade incremental, já que as medidas de desfecho utilizadas são equivalentes entre as tecnologias. Os valores encontrados de efetividade incremental são de 0,024 e 0,023, respectivamente. Quando considerada a diminuição na frequência de toxicidade GI, no estudo de Yong (2012), o resultado destacou uma redução nos custos do tratamento das toxicidades. Quando considerada a melhoria na sobrevida livre de falha bioquímica, em ambos estudos, e, conseqüentemente, aumento na efetividade incremental, a IMRT foi custo-efetiva.

Os estudos internacionais de custo-efetividade apresentados ressaltam duas características a serem consideradas na construção de modelos para o CaP localizado: melhora na sobrevida livre de falha bioquímica e incidência de toxicidades. Por isso, o modelo apresentado neste estudo levou em consideração os dados de Zelefsky (2008) e Yu (2016) e, construiu um cenário em que o IMRT apresenta melhor sobrevida livre de falha bioquímica com menores toxicidades tardias. Encontrando-se de acordo com as conclusões dos demais estudos a efetividade incremental deste modelo é superior as demais análises.

Neste cenário, a avaliação realizada na Hungria por Zemplényi (2016) considerou que o IMRT apresenta uma menor incidência de toxicidades gastrointestinais e genitourinárias, além de melhor sobrevida livre de falha bioquímica. O ICER encontrado foi negativo (-€1.624), tornando a IMRT uma estratégia dominante. Os valores reembolsados pelo *Hungary National Health Insurance Fund* para o tratamento 3DRT e IMRT são iguais, fato que, segundo os autores, contribuiu para esse resultado. Este modelo de custo-efetividade se aproxima muito em relação a construção do modelo do estudo aqui apresentado mas os resultados são distintos.

Em relação aos dados de custo, este estudo estimou o reembolso do número de campos de radioterapia num limite superior ao máximo. Os valores do modelo foram baseados nas doses correspondentes aos dados de efetividade da literatura, o que tornou os custos superiores aos praticados atualmente. Pode-se, ainda, estimar uma piora do desfecho de sobrevida livre de falha bioquímica frente as doses realizadas no valor pago pelo SUS (72Gy), mas não se dispõe de dados clínicos para realizar uma análise neste cenário. Considerou-se,

portanto, o tratamento com doses de 74Gy a 76Gy, de acordo com as recomendações das diretrizes da CONITEC (BRASIL, 2015).

Segundo os dados do Tribunal de Contas da União, em 2011, os gastos do governo federal em oncologia superam R\$ 1,9 bilhão de investimento, não incluídos os investimentos estaduais, municipais e privados. Tais gastos vêm crescendo para diversas áreas (Quadro 7), sendo o tratamento oncológico com quimioterapia o que mais drena recursos, cujos valores são quatro vezes superiores aos com a radioterapia (TCU, 2011). A tecnologia IMRT representa um custo adicional ao sistema, mas promove um aumento da sobrevida livre de falha bioquímica. Como o tratamento da falha bioquímica preconizado é a hormonioterapia, a IMRT tem o potencial de desonerar os gastos com este tratamento, bem como com a quimioterapia no longo prazo.

Quadro 7 - Informações sobre o gasto por modalidade terapêutica oncológica nos anos de 1999, 2009, 2011 e 2012 (em reais – R\$):

<i>Modalidades terapêuticas</i>	<i>1999</i>	<i>2009</i>	<i>2011</i>	<i>2012 (estimativa)</i>
<i>Cirurgia oncológica*</i>	<i>87 milhões</i>	<i>172,91 milhões</i>	<i>173,95 milhões</i>	<i>176,01 milhões</i>
<i>Radioterapia</i>	<i>77 milhões</i>	<i>163,72 milhões</i>	<i>349,87 milhões</i>	<i>361,17 milhões</i>
<i>Quimioterapia</i>	<i>306 milhões</i>	<i>1.228,41 milhões</i>	<i>1.417,47 milhões</i>	<i>1.480,06 milhões</i>
<i>Iodoterapia</i>	<i>0,048 milhões</i>	<i>4,15 milhões</i>	<i>4,82 milhões</i>	<i>5,52 milhões</i>
<i>Total</i>	<i>470,5 milhões</i>	<i>1,60 bilhão</i>	<i>1,94 bilhão</i>	<i>2,02 bilhões</i>

Legenda: \*Só procedimentos cirúrgicos oncológicos de alta complexidade.

Fonte: TCU, 2011

É importante lembrar, ainda, que os valores pagos pelo SUS para o tratamento de radioterapia tiveram sua última alteração em 2010. Considerando um aumento na tabela ao valor de R\$15.000,00 para o tratamento do CaP, este estudo observou que a chance de custo-efetividade do IMRT sobe para 72,5%. As comparações de custo com os estudos não são simples, uma vez que devem considerar as diferenças existentes entre o financiamento dos Sistemas de Saúde e equiparação monetária.

De acordo com a OMS, a recomendação de LDP para países sem limite formal estabelecido é de três vezes o PIB *per capita* (WHO, 2012). Foi realizada a análise do limite de uma vez o PIB *per capita*, valor calculado, para o ano de 2016, de R\$28.876,00. Os

resultados apresentados apontam para uma chance de custo-efetividade baseada na curva de aceitabilidade favorável a adoção da tecnologia de IMRT. Entretanto, a incorporação de uma tecnologia deve considerar ainda outros estudos, como os de impacto orçamentário, como instrumento adicional, na tomada de decisão, principalmente no que tange a valorarão de novos tratamentos.

## CONCLUSÃO

É possível concluir, através dos resultados aqui apresentados, que a discussão sobre a incorporação do IMRT para o tratamento do CaP localizado tem extrema relevância pela magnitude da doença associada aos gastos pelo sistema de saúde. Este estudo deu ênfase nos resultados de aumento de sobrevida livre de falha bioquímica, bem como nos de redução de toxicidades associadas ao tratamento.

Através da simulação realizada, a IMRT não foi custo-efetiva no cenário proposto. Na análise de sensibilidade probabilística, esta tecnologia apresentou uma chance de 72,5% de ser custo-efetiva para limiares de aceitabilidade de aproximadamente R\$ 15.000,00. Considerou-se um segundo cenário com limiar correspondente a uma vez o PIB *per capita* - limiar aceito em países como Inglaterra e Austrália, e a IMRT apresentou 87% de chance de ser mais custo-efetiva. Resultado este semelhante a outros estudos internacionais realizados (KONSKI, 2006, ZEMPLÉNYI, 2016).

Tendo em vista o envelhecimento populacional e o aumento da incidência do CaP, convém considerar os ganhos de saúde, expressos em anos de vida ajustados a qualidade, desta tecnologia, com redução de toxicidade e aumento de sobrevida livre de falha bioquímica. Estes fatores merecem análise prospectiva devido ao potencial de redução de custos com tratamentos com quimioterapia e hormonioterapia, indicados na falha ao tratamento. Os resultados da pesquisa poderão auxiliar nas decisões políticas para incorporação pelo Ministério da Saúde, bem como na valoração da IMRT e viabilização pelo SUS.

## REFERÊNCIAS

BAUMAN G, RUMBLE RB, CHEN J, *et al.* Intensity-modulated Radiotherapy in the Treatment of Prostate Cancer. *Clinical Oncology*, 24;7,461-473, 2012.

BHATNAGAR V, STEWART ST, BONNEY WW, *et al.* Treatment options for localized prostate cancer: quality-adjusted life years and the effects of lead-time. *Urology*, 63 (1): 103-109, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA. Rio de Janeiro, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde, 2014, 132p (Série A, Manuais e normas técnicas).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. Brasília: Ministério da Saúde, 2015 (Relatório de Recomendação).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância - Conprev. Câncer da próstata: consenso - Rio de Janeiro: INCA, 2002.

COLEMAN MP, QUARESMA M, BERRINO F, *et al.* Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* 9(8):730-56, 2008.

COOPERBERG MR, LUBECK DP, MENG MV, *et al.* The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol.* 22(11):2141-9, 2004.

COOPERBERG MR, RAMAKRISHNA NR, DUFF SB, *et al.* Primary treatment for clinically localised prostate cancer: a comprehensive lifetime cost-utility analysis. *BJU International*, 111, 437-450, 2012.

D'AMICO AV, WHITTINGTON R, MALKOWICZ SB, *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280(11):969-74, 1998.

DEARNALEY DP, KHOO VS, NORMAN AR, *et al.* Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet.* 353(9149):267-72, 1999.

DOLEZEL M, ODRAZKA K, ZOUHAR M, *et al.* Comparing morbidity and cancer control after 3D-conformal (70/74Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82Gy) for prostate cancer. *Strahlenther Onkol*, 191, 338-346, 2015.

DRUMMOND, M. F. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.

FIORINO C, VALDAGNI R, RANCATI T, *et al.* Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiother Oncol.* 93(2):153-67, 2009.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.*, 2016.

HORWITZ EM, HANKS GE. Three-dimensional conformal radiation therapy: what are the costs and benefits? *Surgical Oncology Clinics of North America*, 9,3, 455-467, 2010.

HUMMEL SR, STEVENSON MD, SIMPSON EL, *et al.* A model of the cost-effectiveness of intensity-modulated radiotherapy in comparison with three-dimensional conformal radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Clinical Oncology* 24: 159-167, 2012.

KONSKI A, WATKINS-BRUNER D, FEIGENBERG S, *et al.* Using decision analysis to determine the cost-effectiveness of intensity-modulated radiation therapy in the treatment of intermediate risk prostate cancer. *IJROBP* 66 (2): 408-415, 2006.

LATINI DM, ELKIN EP, COOPERBERG MR, *et al.* Differences in clinical characteristics and disease-free survival for latino, african american, and non-latino white men with localized prostate cancer. *Cancer*, 106, 4, 2006.

LÖBLER R. Perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de próstata encaminhados a um hospital público no sul do Brasil. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, vol 11, no 39, 2015.

LONGO DL, KASPER DL, JAMESON JL, *et al.* Harrison Medicina Interna: volumes I e II. 18.ed. Mc Graw Hill, 2013.

MCNEAL JE. Origin and development of carcinoma of the prostate. *Cancer* 23:24, 1969.

MICHALSKI JM, GAY H, JACKSON A, *et al.* Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 76(3 Suppl):S123-9, 2010.

MICHALSKI JM, YAN YMS, WATKINS-BRUNER D, *et al.* Preliminary toxicity analysis of 3DCRT versus IMRT on the high dose arm of the RTOG 0126 prostate cancer trial. *IJROBP* 87 (5), 932- 938, 2013.

MIGOWSKI A, SILVA GA. Survival and prognostic factors of patients with clinically localized prostate cancer. *Rev Saude Publica*, 44 (2): 344-352, 2010.

MOTTET N, BELLMUNT J, BOLLA M, *et al.* EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European Urology*, 2016.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Prostate Cancer: NCCN Guidelines 2017. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf). Acessado em janeiro, 2017.

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Prostate Cancer: Diagnosis and Treatment. Full Guideline CG 175. 2014. Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/CG175/Guidance/pdf/English>.

NOVAES PERS, MOTTA RT, LUDGREN MSFS. Treatment of prostate cancer with intensity modulated radiation therapy (IMRT). *Rev Assoc Med Bras* 61(1): 8-16, 2015.

OVERGAARD J, BARTELINK H. About tolerance and quality. An important notice to all radiation oncologist. *Radiotherapy and Oncology*, 35, 1-3, 1995.

PARKER C, GILLESSEN S, HEIDENREICH A, *et al.* Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26(5), 69-77, 2015.

PEARSON S, LADAPO J, PROSSER L. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Localized Prostate Cancer. Institute for Clinical and Economic Review. Final Appraisal Document 2007

POPIOLEK M, RIDER JR, ANDRÉN O *et al.* Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. *European Urology* 63, 428-435, 2013.

RHODEN LE, AVERBECK MA. Câncer de próstata localizado. *Revista da AMRIGS, Porto Alegre*, 54 (1):92-99, 2010.

ROACH M, 3rd, NAM J, GAGLIARDI G, *et al.* Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 76(3 Suppl):S130-4, 2010.

SHEETS NC, GOLDIN GH, MEYER AM, *et al.* Intensity- modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA*. 307(15):1611- 20, 2012.

SHIMIZUGUCHI T, NIHEI K, OKANO T, *et al.* A comparison of clinical outcomes between three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2016.

SMITH MR, COOK R, LEE KA, *et al.* Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*, 117 (10): 2077-2085, 2011.

STEWART ST, LENERT L, BHATNAGAR V, *et al.* Utilities for prostate cancer health states in men aged 60 and older. *Medical Care*, 43 (4): 347-355, 2005.

SUN F, OYESANMI O, FONTANAROSA J, *et al.* Therapies for clinically localized prostate cancer: update of a 2008 systematic review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014.



TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO (TCU). Acórdão no 2843/2011. Processo TC 031.944/2010-8. Sessão 25/10/2011. [acessado em 20 de janeiro de 2017]. Disponível em: [http://www.tcu.gov.br/Consultas/Juris/Docs/judoc/Acord/20141007/AC\\_2577\\_38\\_14\\_P.doc](http://www.tcu.gov.br/Consultas/Juris/Docs/judoc/Acord/20141007/AC_2577_38_14_P.doc).

UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER. TNM: classificação de tumores malignos. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro, 2012. 7ª Edição ed. p. 356.

VAN DEN STEEN D, HULSTAERT F, CAMBERLIN C. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT). Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007. KCE reports 62C (D/2006/10.273/34).

VERHEY LJ. Comparison of three-dimensional conformal radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy systems. *Semin Radiat Oncol*;9:78-98,1999.

VIANI GA, STEFANO EJ, AFONSO SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *IJROBP* vol 74, n5, pp 1405-1418, 2009.

VISWANATHAN AN, YORKE ED, MARKS LB, *et al.* Radiation dose- volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 76(3 Suppl):S116-22, 2010.

VORA SA, WONG WW, SCHILD SE *et al.* Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(4): 1053-8, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Cost-effectiveness thresholds, 2012. Disponível em: [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_thresholds/en](http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en). Acessado em outubro de 2016.

WILT T, MCDONALD R, RUTKS I, *et al.* Systematic Review: Comparative Effectiveness And Harms Of Treatments For Clinically Localized Prostate Cancer. *Annals Of Internal Medicine* 148(6):435-48, 2008.

WOLFF RF, RYDER S, BOSSI A *et al.* A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. *European Journal of Cancer*, 51, 2345-2367, 2015.

YONG JHE, BECA J, MCGOWAN T, *et al.* Cost-effectiveness of intensity-modulated radiotherapy in prostate cancer. *Clinical Oncology*, 24: 521-531, 2012.

YOUNG R, SNYDER B. IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy): Progress in technology and reimbursement. *Radiol Manage* 23;20-30, 2001.

YU T, ZHANG Q, ZHENG T, *et al.* The effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional radiation therapy in prostate cancer: a meta-analysis of the literature. *PLoS ONE* 11 (5), 2016.

ZELEFSKY MJ, COWEN D, FUKS Z, *et al.* Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 85 (11): 2460-2468, 1999.

ZELEFSKY MJ, BEN-PORAT L, SCHER HI, *et al.* Outcome predictors for the increasing PSA state after definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer. *JCO* 23 (4), 876-831, 2005.

ZELEFSKY MJ, CHAN H, HUNT M, *et al.* Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *The Journal of Urology*, 176, 1415-1419, 2006.

ZELEFSKY MJ, LEVIN EJ, HUNT M, *et al.* Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 70(4):1124-9, 2008.

ZEMPLÉNYI AT, ZALÓ Z, KOVÁCS G, *et al.* Cost-effectiveness analysis of intensity-modulated radiation therapy with normal and hypofractionated schemes for the treatment of localized prostate cancer. *European Journal of Cancer Care*, 2016.