

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes

**Câncer pediátrico: Avaliação econômica de tecnologias que previnem
efeitos colaterais ao tratamento**

Rio de Janeiro

2018

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes

**Câncer pediátrico: avaliação econômica de tecnologias que previnem efeitos
colaterais ao tratamento**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Política Planejamento e Administração em Saúde

Orientador: Prof. Dr. Cid Manso de Mello Vianna

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

F363c Fernandes, Ricardo Ribeiro Alves

Câncer pediátrico: avaliação econômica de tecnologias que evitam efeitos colaterais ao tratamento / Ricardo Ribeiro Alves Fernandes. – 2018. 91 f.

Orientadora: Cid Manso de Mello Vianna

Tese (doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Avaliação da tecnologia biomédica – Teses. 2. Avaliação em saúde – Economia - Teses. 3. Análise custo-benefício – Teses. 4. Efetividade – Teses. 5. Neoplasias – Teses. 6. Criança – Teses. I. Vianna, Cid Manso de Mello. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 614.003:616-006.6-053.2

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

Assinatura

Data

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes

Câncer pediátrico: avaliação econômica de tecnologias que previnem efeitos colaterais ao tratamento

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Política Planejamento e Administração em Saúde

Aprovada em 23 de março de 2018

Banca Examinadora: _____

Prof. Dr. Cid Manso de Melo Viana (Orientador)
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof^ª. Dra. Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui
Universidade Federal Fluminense

Prof. Dr. Fabiano Saldanha Gomes de Oliveira
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof^ª. Dra. Frances Valéria Costa e Silva
Departamento de Fundamento de Enfermagem – UERJ

Prof. Dr. Ivan Ricardo Zimmerman
Ministério da Saúde

Rio de Janeiro

2018

DEDICATÓRIA

À minha mãe (*in memoriam*)

AGRADECIMENTOS

Ao professor Cid Manso, por confiar em mim e estar ao meu lado por 6 anos trabalhando com avaliação de tecnologias em saúde. Muito obrigado.

A equipe do Laboratório de Estatística e Matemática Aplicada a Saúde (LEMAS) por construir um ambiente de trabalho tão construtivo, agradável e familiar.

A equipe do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do INCA, por confiar no meu trabalho cada dia mais.

Aos companheiros do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da SCTIE/MS em especial Ivan Zimmerman, Gustavo Laine, Paulo Freitas e Fabiana Floriano pelo imenso aprendizado humano e acúmulo de experiência técnica e prática na ATS.

Aos meus pais Marco Antonio e Solange (*in memoriam*) por me apoiar incondicionalmente nos caminhos da minha educação.

A minha companheira Fernanda Jubé, pelo amor recebido e apoio nas minhas escolhas.

A Silvia e Eliete da secretaria do IMS, por fazer o programa de pós-graduação funcionar tão bem.

Ao Hospital Alemão Oswaldo Cruz pelo financiamento de parte deste projeto através do edital do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS).

Todos os modelos estão errados, mas alguns são úteis.
George E.P. Box

RESUMO

FERNANDES, R.R.A. *Câncer pediátrico: avaliação econômica de tecnologias que evitam efeitos colaterais ao tratamento*. 2018. 78f. Tese de Doutorado em Saúde Coletiva – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Com o objetivo de contribuir para a tomada de decisão do processo de gestão de tecnologias no âmbito do SUS, foi desenvolvida neste trabalho, uma avaliação de custo efetividade que compare o uso do dexrazoxano em diferentes populações e o uso do acelerador de prótons com o de fótons para tratar crianças com meduloblastoma. O horizonte temporal de toda a vida do paciente e a perspectiva de análise do SUS, foram usados em ambos os estudos. Uma análise de impacto orçamentário para cada tecnologia também foi construída. Após uma busca na literatura, foi desenvolvido um modelo de Markov capaz de comparar o uso do dexrazoxano em 6 perfis de pacientes com risco de desenvolver cardiotoxicidade. Usar o medicamento nas crianças menores de 5 anos de idade se mostrou a alternativa mais custo-efetiva (ICER de R\$6.156,96), seguido de usar em todos os pacientes (ICER de R\$ 58.968,7). Caso o preço diminua a um valor menor que R\$250,00 por frasco, a alternativa de usar em todas as crianças se torna a mais custo-efetiva. O impacto orçamentário ao final de 5 anos foi de R\$30.622.404,81 para uso apenas nas crianças menores de 5 anos. Usar a tecnologia em todas as crianças, produziria um impacto incremental de R\$ 94.352.898,77. Para avaliar o custo-efetividade do acelerador de prótons, foi desenvolvido um modelo de microsimulação comparando cenários de vida útil dos equipamentos e número de pacientes tratados. Como cenário base foi adotado os parâmetros de 50 pacientes com vida útil dos equipamentos de 20 anos. Para esse cenário, o ganho em QALY foi de 2,71 e o ICER médio de R\$171.012,51/QALY. Para o limiar de disposição a pagar de 1 PIB *percapita* foi observado que a incorporação da tecnologia seria custo-efetiva, se fosse tratar a partir de 150 pacientes. A vida útil dos equipamentos e as outras variáveis tiveram participação limitada ao serem variadas na análise de sensibilidade, sem alterar significativamente as respostas do modelo. Ao final de 20 anos, o impacto orçamentário foi de R\$ 345.598.440,91. O estudo recomenda a incorporação do dexrazoxano para crianças menores de 5 anos e não recomenda a incorporação do acelerador de prótons no tratamento do meduloblastoma em crianças.

Palavras-chave: Avaliação de Tecnologias em Saúde. Avaliação Econômica. Custo-efetividade. Câncer pediátrico. Acelerador de prótons. Dexrazoxano. Meduloblastoma.

ABSTRACT

FERNANDES, R.R.A. *Pediatric cancer: economic evaluations of technologies to avoid treatment collateral effects*. 2018. 78 f. Tese de Doutorado em Saúde Coletiva – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

With the objective of contributing to the decision making of the technology management process within SUS, a cost effectiveness evaluation was developed to compare the use of dexrazoxane in different populations and the use of the proton beam therapy to treat children with medulloblastoma. The model was built with a lifetime horizon under Brazilian health system perspective in both studies. A budget impact analysis for each technology was also built. After a search in the literature, a Markov model was developed able to compare the use of dexrazoxane in 6 patients risk profiles of developing cardiotoxicity. Using the drug in children under 5 years of age was the most cost-effective alternative (ICER of R \$ 6,156.96), followed by use in all patients (ICER of R\$ 58,968.7). If the price decreases to less than R\$250 per bottle, the alternative to use in all children becomes more cost-effective. The budget impact at the end of 5 years was R\$ 30,622,404.81 for use only in children under 5 years. Using technology in all children would produce an incremental impact of R\$ 94,352,898.77. To evaluate the cost-effectiveness of the proton beam therapy, a microsimulation model was developed comparing scenarios of equipment lifespan and number of patients treated. The baseline parameters was 50 patients with 20 years of lifespan. The QALY gain was 2.71 and the average ICER was R\$ 171,012.51/ QALY. For the willingness to pay threshold of 1 GDP per capita it was observed that incorporation of the technology would be cost-effective if were treated more than 150 patients. The equipment lifespan and other variables, had limited weight when varied in the sensitivity analysis, without significantly changing the model responses. At the end of 20 years, the budget impact was R\$ 345,598,440.91. The study recommends the incorporation of dexrazoxane in children under 5 years of age and does not recommend the incorporation of the proton accelerator in the treatment of medulloblastoma in children.

Keywords: Health Technology Assessment. Economic evaluation. Cost-effectiveness. Pediatric cancer. Proton beam therapy. Dexrazoxane. Medulloblastoma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Grupos diagnósticos de câncer infantil segundo a Classificação internacional do câncer na infância.....	13
Quadro 2 - Nível de evidência para monitoramento de cardiotoxicidade induzida por antraciclina.....	18
Figura 1 - Mecanismo de toxicidade da antraciclina dentro do cardiomiócito.....	16
Figura 2 - Estágios da disfunção ventricular pediátrica.....	17
Figura 3 Plano terapêutico para irradiação cérebro espinhal do acelerador de fótons vs. acelerador de prótons.....	22
Figura 4 - Distribuição de dose na superfície corporal do feixe de prótons vs. fótons.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

β 1 RA	Receptor Adrenérgico β 1
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BNP	Peptídeo Natriurético Cerebral
Ca	Cálcio
Cici	Classificação Internacional do Câncer na Infância
CID	Classificação Internacional de Doenças
CK –M	Creatina Quinase muscular
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de medicamentos
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
cTnT	Troponina T
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOX	Doxorrubicina
DVEA	Disfunção do Ventrículo Esquerdo Assintomática
Fe2	Ferro
GO	Goiás
Gy	<i>Gray</i>
HUAP	Hospital Universitário Antônio Pedro
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICER	Razão de Custo-Efetividade Incremental
IFN – β	Interferon β
LCR	Líquido Encéfalo Raquidiano
IMRT	Radioterapia com Intensidade Modulada
MLC2	Cadeia leve de miosina
MT-CK	Creatina Quinase mitocondrial
NO	Óxido nítrico
QALY	Anos de vida ajustados por qualidade
OMS	Organização Mundial de Saúde
RCBP	Registro de Câncer de Base Populacional
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ROS	Espécie reativa de oxigênio

RR	Risco Relativo
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TnC	Troponina C
TO	Tocantins
TOPII	Topoisomerase II
VE	Ventrículo esquerdo

SUMARIO

	INTRODUÇÃO.....	12
1	CONTEXTO.....	13
1.1	Tratamento quimioterápico.....	14
1.2	Fisiopatologia e Manifestações clínicas.....	15
1.3	Diagnóstico.....	17
1.4	Prevenção.....	19
1.5	Tratamento Radioterápico.....	20
2	JUSTIFICATIVA.....	25
3	OBJETIVOS.....	26
3.1	Objetivo geral.....	26
3.2	Objetivos Específicos.....	26
4	Avaliação econômica do uso do dexrazoxano na profilaxia de cardiotoxicidade em crianças fazendo tratamento quimioterápico com antraciclinas (Manuscrito1).....	28
5	Custo-efetividade e impacto orçamentário da radioterapia de prótons comparada a de fótons em crianças com meduloblastoma(Manuscrito 2).....	47
	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68
	REFERÊNCIAS.....	69

INTRODUÇÃO

Este trabalho se encontra inserido no contexto do tratamento do câncer pediátrico no Brasil e teve como principal objetivo avaliar a relação de custo-efetividade de duas tecnologias capazes de evitar os efeitos colaterais ao tratamento. Pacientes pediátricos sobreviventes ao câncer são vulneráveis a toxicidade do tratamento desenvolvendo sequelas na maioria das vezes incuráveis.

O medicamento dexrazoxano evita efeitos cardiotóxicos em tratamentos oncológicos que utilizam antraciclinas. O acelerador de prótons evita efeitos colaterais provocados pela radioterapia de fótons realizada hoje no SUS no tratamento do meduloblastoma em crianças. Dois modelos de avaliação econômica foram elaborados simulando a evolução das morbidades, em coortes hipotéticas pelo período de toda a vida dos pacientes.

O modelo do dexrazoxano foi baseado em cadeias de Markov, e simulou o uso da tecnologia em diferentes grupos populacionais de acordo com os grupos de risco dos pacientes. O modelo do acelerador de prótons foi baseado numa simulação de Monte Carlo de 1º ordem com amostragem individual (microsimulação) e considerou sequelas como: (a) hipotireoidismo, (b) deficiência de hormônio do crescimento, (c) deficiência de gonadotrofinas, (d) deficiência de ACTH, (e) ototoxicidade, (f) câncer secundário e (g) osteoporose.

A perspectiva adotada em ambos os estudos foi do Sistema Único de Saúde. Em consonância, os custos de tratamento, e das complicações decorrentes destes foram obtidos em banco de dados oficiais.

A tese foi dividida em três seções. O texto introdutório apresenta uma visão geral do câncer pediátrico no Brasil, e apresenta as duas tecnologias descrevendo os seus benefícios e especificidades. Em sequência são apresentados a justificativa e os objetivos divididos em geral e específico.

Os resultados foram apresentados no formato de dois artigos (um para cada tecnologia avaliada), e posteriormente são discutidos com a literatura acerca das avaliações econômicas realizadas com ambas as tecnologias.

1 CONTEXTO

O câncer em indivíduos de 0 a 19 anos é considerado raro, quando comparado a incidência em faixas etárias maiores, sendo estimado entre 2% e 3% de todos os tumores malignos registrados no Brasil ¹. Apresenta algumas diferenças quando comparado ao câncer em adultos: origens histológicas, locais primários e comportamento clínico ¹. Tumores infantis crescem mais rapidamente, tem menores períodos de latência, porém respondem melhor à quimioterapia.

A grande diversidade morfológica desses tumores, é atribuída aos achados histológicos bastante semelhantes às estruturas embrionárias em diferentes estágios de desenvolvimento. A classificação dos tumores pediátricos difere dos adultos, sendo o aspecto morfológico colocado em evidência ¹. A Classificação Internacional do Câncer na Infância (Cici) divide os grupos diagnósticos de câncer infantil:

Quadro 1 - Grupos diagnósticos de câncer infantil segundo a Classificação Internacional do Câncer na Infância ¹.

I	Leucemias, doenças mieloproliferativas, e doenças mielodisplásicas
II	Linfomas e neoplasias reticuloendoteliais
III	Tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) e miscelânea de neoplasias intracranianas e intraespinhais
IV	Tumores do Sistema Nervoso Simpático
V	Retinoblastoma
VI	Tumores renais
VII	Tumores hepáticos
VIII	Tumores ósseos malignos
IX	Sarcomas de partes moles
X	Neoplasias de células germinativas, trofoblásticas e outras gonadais.
XI	Carcinomas e outras neoplasias malignas epiteliais
XII	Outros tumores malignos não especificados.

Fonte: Adaptado de Classificação Internacional do Câncer na Infância

A estimativa de incidência publicada em 2016, prevê a ocorrência de 12.600 novos casos de câncer em crianças e adolescentes de até 19 anos para o mesmo ano. As regiões mais afetadas são a Sudeste e Nordeste com 6.060 e 2.750 casos, respectivamente ¹.

No período de 2009 a 2013, a taxa média de mortalidade ajustada por idade (0 a 19 anos) foi de 44,25 casos por milhão. Os dados relativos a 2014 estimaram 2.724 óbitos por câncer em crianças e adolescentes. É a segunda maior causa de morte (7%) entre indivíduos de 1 a 19 anos, onde o óbito por causas externas é o primeiro do ranking (29%)². A avaliação dos registros de câncer de base populacional (RCBP), estimaram uma sobrevida de 64% através da razão mortalidade/incidência¹. Essa taxa varia de 50% na Região Norte, 60% na Região Nordeste, 65% na Região Centro-Oeste, 70% na Região Sudeste a 75% na Região Sul¹.

A leucemia é o câncer infanto-juvenil mais frequente em todo o mundo (entre 25% e 35%). Nos países em desenvolvimento, os linfomas ocupam a segunda posição. Os tumores do SNC ocorrem com mais frequência em crianças menores de 15 anos, sendo esse o tumor sólido pediátrico mais frequente (8% a 15%). Os tumores embrionários como retinoblastoma, neuroblastoma e o tumor de Wilms, são responsáveis por 20% das neoplasias entre infanto-juvenis, e aparecerem em outra faixa etária com raridade¹.

No Brasil, o câncer mais frequente entre crianças e adolescentes (0 a 19 anos) é a leucemia (25,6%), seguido de outras neoplasias epiteliais (14,1%), dos linfomas (13,6%) e dos tumores do SNC (13,3%)¹. Ao considerar apenas as crianças (0 a 14 anos) o cenário muda. A leucemia ainda é o mais frequente (33%), em segundo lugar estão os tumores do SNC (16%), seguidos dos linfomas (13,7%). A mediana da taxa média de incidência anual foi de 139,99 casos por milhão, para indivíduos de 0 a 19 anos¹.

1.1 Tratamento quimioterápico

O tratamento do câncer com medicamentos da classe das antraciclinas está frequentemente associado ao aparecimento de cardiotoxicidade. Esse grupo de medicamentos faz parte de aproximadamente 60% dos protocolos terapêuticos em oncologia pediátrica³. Nesse caso, 65% das crianças apresentarão disfunção miocárdica subclínica em algum momento de suas vidas. Quanto a insuficiência cardíaca congestiva, a taxa é de 2,8 a 10%⁴⁻⁶. Além disto, 2 em cada 3 crianças apresentarão alguma complicação cardíaca e 40% delas poderão desenvolver algum desfecho clínico

30 anos ou mais após o término do tratamento, evoluindo ou não ao óbito⁵ como aponta a coorte retrospectiva do *Childhood Cancer Survivor Study*⁷. Dentre as crianças que sobrevivem primariamente ao câncer, as taxas de mortalidade por complicações cardiovasculares são 10 a 20 vezes maiores que a população em geral⁴.

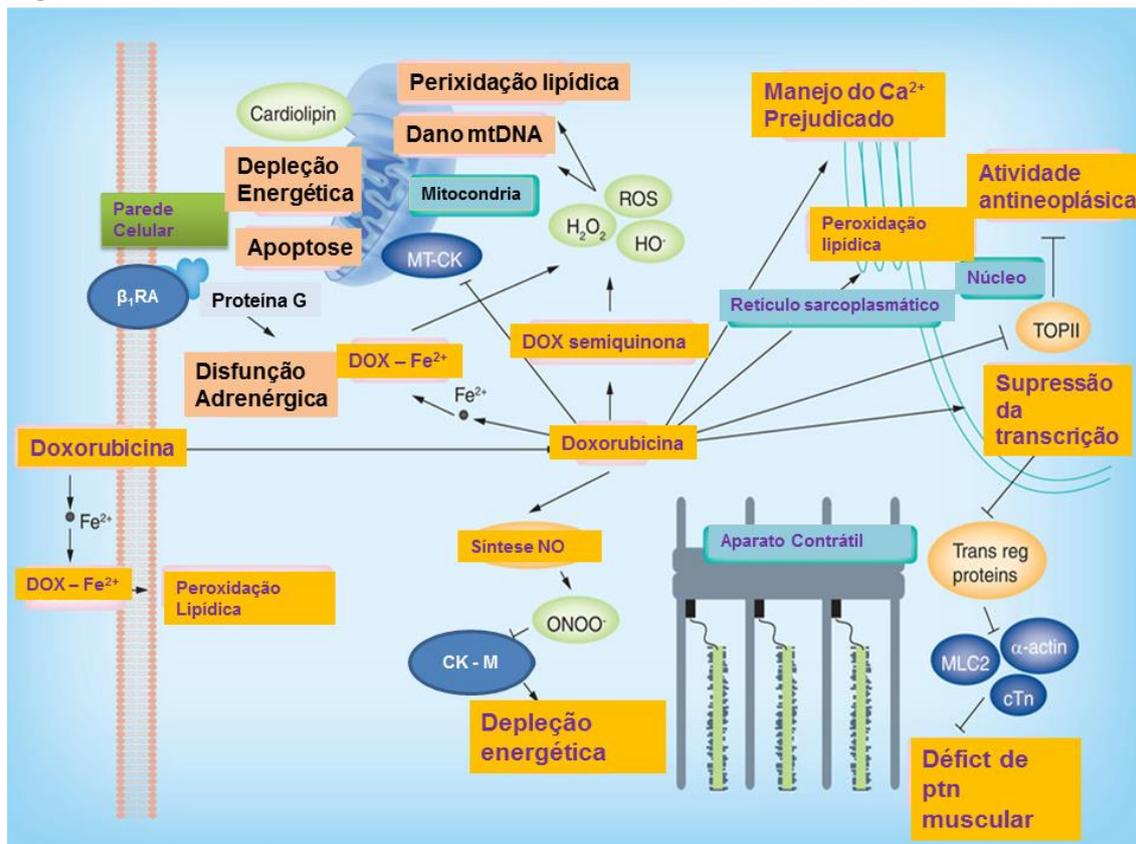
Vários fatores de risco relacionados à cardiotoxicidade das antraciclina já foram bem elucidados^{3,4,8-10}. A associação mais claramente definida é entre a dose de antraciclina e o desenvolvimento de doenças cardíacas. Embora se observe que quanto maior a dose do medicamento, maior a probabilidade de ser cardiotoxíco, nenhuma dose do medicamento se mostrou segura em relação à cardiotoxicidade. Devido ao maior percentual de gordura, meninas tem maior probabilidade de desenvolver o agravo que meninos. A idade também é um fator importante a se considerar, e crianças menores de 4 anos são o grupo mais vulnerável. Estudos também apontam a associação do tratamento farmacológico com radioterapia como um importante fator de risco para o desenvolvimento de complicações cardíacas posteriores^{3,4,8-10}.

1.2 Fisiopatologia e Manifestações clínicas

Existem dois mecanismos básicos pelos quais o uso das antraciclina provocam cardiotoxicidade nas crianças. O primeiro por meio da formação de espécies reativas de oxigênio, que induzem danos à membrana celular cardíaca, alterando sua permeabilidade. Essa modificação afeta o metabolismo do cálcio no interior da célula, resultando num aumento da concentração intracelular deste íon. Isso ativa mecanismos que resultam em apoptose e morte das células cardíacas, principalmente as mais vulneráveis.

No segundo mecanismo, o fármaco interfere no metabolismo das mitocôndrias devido ao acúmulo de ferro, alterando a expressão gênica dessa organela e causando stress oxidativo, o que afeta o metabolismo energético do coração^{4,10,11}. Nas células que sobrevivem, a antraciclina diminui a expressão de genes cardíacos específicos, incluindo os que produzem proteínas sarcoméricas. Os mecanismos fisiopatológicos aparecem ilustrados na figura 1:

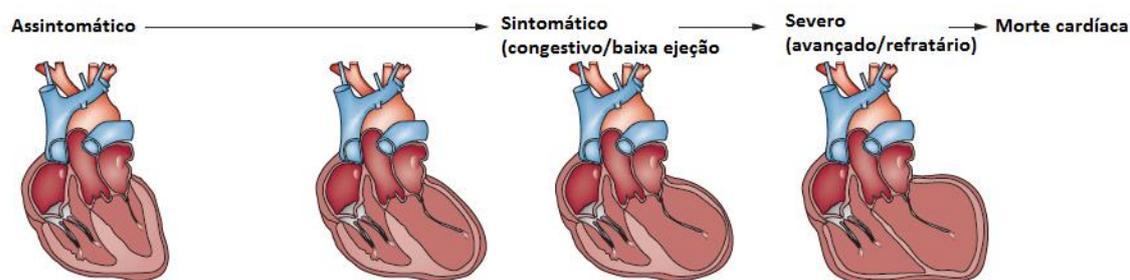
Figura 1 - Mecanismo de toxicidade da antraciclina dentro do cardiomiócito



Legenda: Receptor Adrenérgico $\beta 1$ ($\beta 1RA$); Cálcio (Ca); Troponina Cardíaca (TnC); Doxorubicina (DOX); Ferro (Fe^{2+}); Cadeia leve de miosina ($MLC2$); Creatina Quinase muscular ($CK-M$); Creatina Kinase mitocondrial ($T-CK$); Oxido Nítrico (NO); Espécie reativa de oxigênio (ROS); Topoisomerase ($TOPII$)
 Fonte: Adaptado de Harake, 2012

Devido à deficiência regenerativa dos miócitos restantes, a resposta fisiológica adaptativa ao aumento do stress da parede celular, é deficiente. Isso resulta numa dilatação do ventrículo esquerdo (VE), um afinamento de sua parede, e uma diminuição progressiva da contratilidade, gerando um remodelamento cardíaco e uma fibrose ventricular progressiva^{4,10}. O ventrículo se dilata para compensar o decréscimo de contratilidade, que pode levar a um aumento do stress da parede do órgão e consequentemente insuficiência cardíaca. Além disso, com um número limitado de cardiomiócitos, e levando em conta o crescimento somático de uma criança, o coração se apresenta com uma hipertrofia e um crescimento inadequado levando a uma cardiomiopatia restritiva. Esse processo pode ser ilustrado na figura 2^{4,9,10}.

Figura 2 - Estágios da disfunção ventricular pediátrica*⁹



Fonte: Adaptado de Lipshultz, 2013

Dos problemas cardiovasculares relacionadas à cardiotoxicidade por uso de antraciclinas na infância, pode-se listar: (a) insuficiência cardíaca, (b) hipertensão arterial sistêmica, (c) arritmia, (d) eventos tromboembólicos, (e) isquemias miocárdicas e (f) pericardiopatias ¹².

1.3 Diagnóstico

A grande maioria dos pacientes pediátricos desenvolvem cardiotoxicidade tardia, onde os sintomas se apresentam após um ano do uso do medicamento. Após 6 anos do fim do tratamento, em torno de 65% dos pacientes possuem anormalidades estruturais ou funcionais detectáveis no ventrículo esquerdo ¹⁰. O diagnóstico precoce de uma cardiotoxicidade subclínica pode ser de grande utilidade para evitar problemas cardíacos tardios. A utilização de biomarcadores se mostrou até então o método mais confiável no diagnóstico de cardiotoxicidade subclínica ^{9,12,13}. A elevação precoce de troponinas cardíacas T e I foram capazes de prever a disfunção ventricular tardia, e a persistência desse resultado por um mês foi associado à ocorrência de eventos cardiovasculares graves num período de 3,5 anos ¹².

O peptídeo natriurético cerebral (BNP) também se mostrou importante na identificação precoce de disfunção ventricular subclínica ^{9,12,13}. A concentração apresentou-se elevada em mais de 50% (n=156) de crianças recebendo tratamento com doses elevadas de antraciclina. Quando detectado nos primeiros 90 dias de terapia, foi relacionado à espessura anormal de ventrículo esquerdo 4 anos depois ⁹.

Ainda assim, em virtude do pequeno número de pacientes estudados e de problemas na metodologia, ainda se observa uma grande variabilidade nos resultados relacionados a esses marcadores bioquímicos ¹². O quadro abaixo mostra a força de evidência para essa correlação.

Quadro 2 - Nível de evidência para monitoramento de cardiotoxicidade induzida por antraciclina ¹².

Classe	Indicação	Grau de Recomendação
IIa	Dosagem precoce de troponinas (0h, 24h, 72h após cada ciclo) e BNP (ou NT-pró-BNP) para pacientes de alto risco para cardiotoxicidade	B
IIa	Dosagem tardia de troponina e BNP (ou NT-pró-BNP) – 1 mês após o ciclo	C
IIb	Dosagem de peptídeos natriuréticos para seguimento ambulatorial de cardiotoxicidade	C

Fonte: Adaptado de I Diretriz Brasileira de Cardioncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Os exames ecocardiográficos são frequentemente usados para avaliar a estrutura e função do coração. Alguns protocolos clínicos para monitorar cardiotoxicidade por quimioterapia citam medidas como fração de ejeção e fração de encurtamento do ventrículo esquerdo. Tais documentos foram criticados por não possuírem uma evidência robusta, já que tais medidas têm baixa sensibilidade e especificidade. A fração de ejeção no ventrículo esquerdo foi avaliada em crianças com leucemia que utilizaram antraciclina, e esta não foi correlacionada com elevações na troponina T (cTnT). Essas medidas ecocardiográficas durante a terapia, podem estar alteradas por diversas causas que não são associadas com o dano cardíaco causado pelo tratamento com antraciclina

O Doppler tecidual e a avaliação da deformidade miocárdica global tem trazido melhores possibilidades de auxílio na identificação precoce da disfunção miocárdica, tornando possível antecipar estratégias de suporte terapêutico aos pacientes ¹².

1.4 Prevenção

A prevenção é uma fase crítica no manejo da cardiotoxicidade causada por uso de antineoplásicos em crianças. Danos subclínicos causados pela quimioterapia, progressivamente se desenvolvem em eventos de relevância clínica, tornando as estratégias de prevenção ou redução desses danos fundamentais ^{4,9}. Diversas estratégias foram estudadas tanto em crianças como em adultos, porém em muitos casos, estas apresentam resultados diferentes entre estes grupos populacionais e podem ser divididas em três categorias, a prevenção primordial, a primária e a secundária ⁴.

A prevenção primordial é a profilaxia antes ou durante a sessão de quimioterapia a fim de evitar a lesão ao tecido do miocárdio e, por conseguinte a função do ventrículo esquerdo. A maioria das intervenções cardiopreventivas utiliza essa estratégia. A prevenção primária busca por meio de técnicas diagnósticas, avaliar quais os pacientes que apresentam sinais iniciais de lesão ao miocárdio para intervir, evitando a progressão da doença. Já a prevenção secundária, intervém no paciente após a detecção de diminuição do débito cardíaco ainda assintomático ¹⁴.

Duas estratégias de prevenção envolvendo o manejo na administração das antraciclina foram estudadas. A diminuição do tempo de infusão do medicamento e a redução da dose cumulativa diminuíram a cardiotoxicidade em adultos, apesar de ainda assim persistirem as lesões ao miocárdio. Porém, a eficácia desses métodos não foi comprovada em pacientes pediátricos ^{4,9,10}. Há ensaios clínicos apontando para o uso de antraciclina em formulações lipossomais reduzindo o risco de insuficiência cardíaca subclínica em adultos [HR 3.1 (95 % CI 1.58–6.31)]. Não há dados que mostrem os mesmos resultados em crianças ^{4,9}.

Desse modo, dentre as estratégias de prevenção primordiais, o uso dexrazoxano se mostrou o mais promissor, possuindo estudos realizados com pacientes pediátricos que concluíram que seu uso associado às antraciclina reduziria o risco de desenvolver cardiotoxicidade, pautado em desfechos intermediários. Em adultos, a meta-análise

realizada pela colaboração Cochrane ¹⁵, aponta uma redução de aproximadamente 6 vezes do risco de desenvolver insuficiência cardíaca com o uso do dexrazoxano. Desfechos clínicos finalísticos como esse, não foram avaliados nos estudos com crianças ^{4,9-11,14}. Um estudo de coorte ¹⁶ que acompanhou 206 pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda, demonstrou que o dexrazoxano preveniu ou reduziu o aumento de troponina T sem alterar a efetividade do tratamento com as antraciclina. Alguns pacientes foram acompanhados à longo prazo (n=134) e ainda assim foram observados através de ecocardiograma, evidências de cardioproteção relacionada ao uso de dexrazoxano. Outro ensaio clínico randomizado multicêntrico ¹⁷, também acompanhou pacientes (n=205) por longo período, e observou resultados semelhantes em pacientes com leucemia linfoblástica aguda. Pacientes que utilizaram a medicamento, tiveram uma menor diminuição da razão entre espessura e dimensão em diástole, estimada através do score Z (Doxorrubicina: -1,07 (-1,44; -0,7) /p=0,0094; Doxo + dexrazoxano: -0,41 (-0,76; -0,06) /p=0,0094 ¹¹. Apesar das evidências, todos os resultados foram obtidos com desfechos intermediários (marcadores bioquímicos e medidas ecocardiográficas).

Outras intervenções também têm sido apontadas como possíveis para a prevenção da cardiotoxicidade como a n-acetilcisteína, o carvedilol, inibidores do sistema renina-angiotensina, sildenafil e eritropoietina ¹⁰. Porém, uma revisão da Cochrane publicada em 2011, conclui que dentre essas, apenas o dexrazoxano se mostrou promissor, e poderia ser recomendado a fim de prevenir a cardiotoxicidade nestes pacientes ¹⁸.

1.5 Tratamento Radioterápico

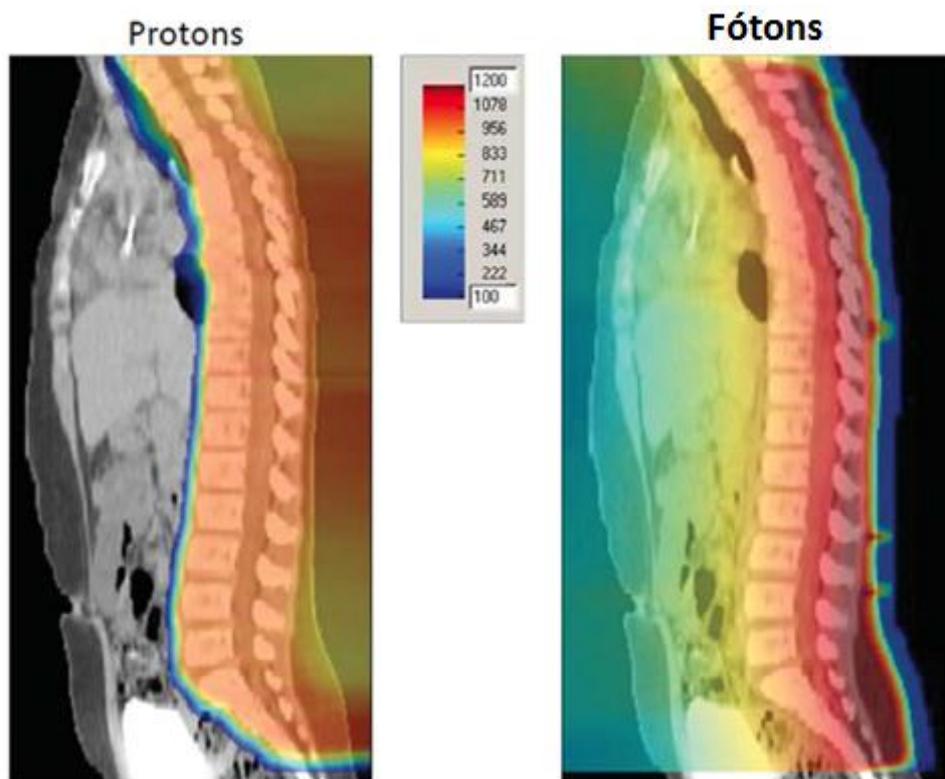
A radioterapia é uma modalidade de tratamento oncológico que visa erradicar células malignas empregando feixes de radiações ionizantes, indicada na terapêutica local e regional de tumores, de forma exclusiva ou associada a outros métodos. A terapia é baseada na aplicação de uma dose pré-calculada de radiação, por um tempo determinado, a um volume de tecido englobando o tumor, causando danos ao DNA e levando à morte celular. A radiação atinge as células neoplásicas e também as células

normais, tornando imprescindível a minimização do risco de efeitos adversos nos tecidos sadios ¹⁹.

Na terapia convencional com fótons, a dose máxima de radiação, calculada em função da profundidade, é depositada no tecido abaixo da superfície da pele, atingindo o tumor, porém continuando a liberar energia mesmo após a passagem pelo tumor, afetando os tecidos normais, que ainda recebem uma quantidade significativa de radiação indesejada, com possibilidade de provocar toxicidade ^{20,21}. As diferenças na distribuição de energia no corpo entre a radioterapia de fótons e a de prótons está demonstrada na figura 3 ²².

A potencial vantagem da radioterapia com prótons é a melhor distribuição da dose irradiada, que ultrapassa o tecido sadio com o mínimo de depósito possível até atingir o ponto desejado para o pico de liberação de energia, denominado pico Bragg. A dose depositada antes de chegar ao tumor é de aproximadamente 30% do pico Bragg, caindo para praticamente zero após ultrapassar o tecido neoplásico. Um gráfico de distribuição de dose (Figura 4) esclarece essa dinâmica ²³.

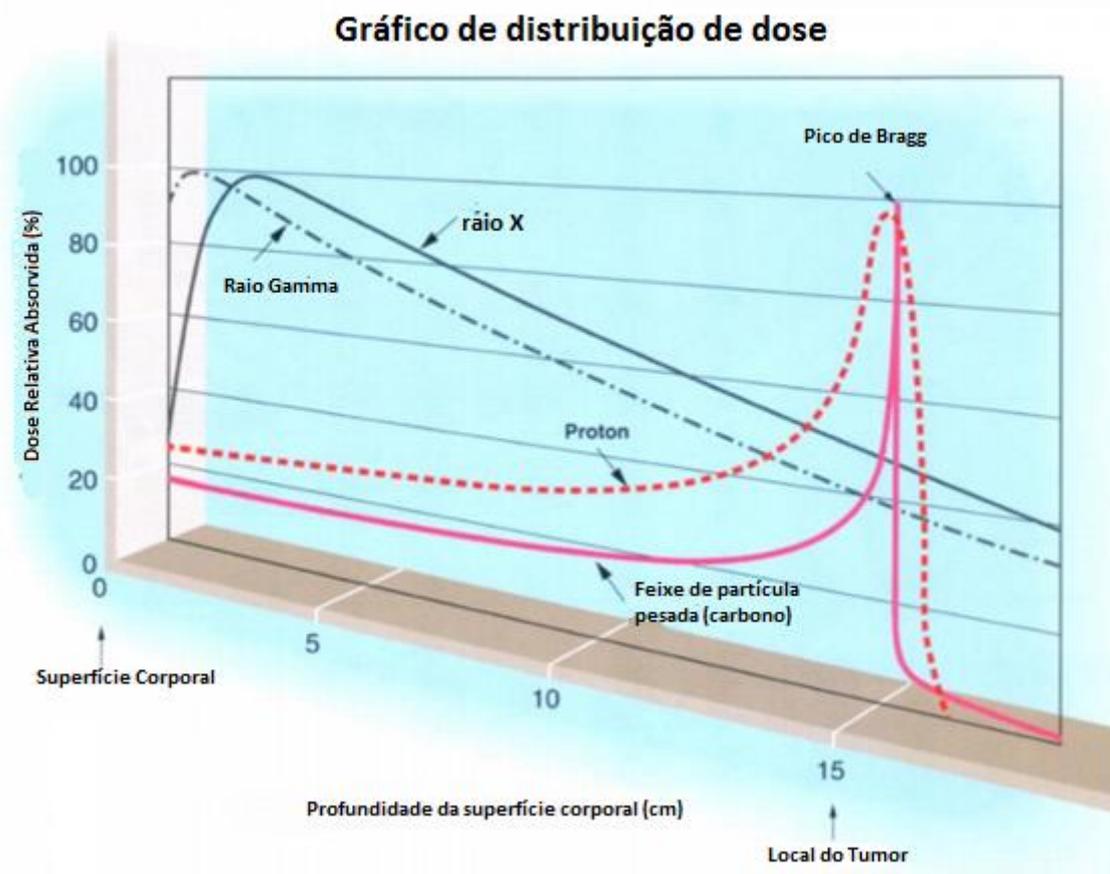
Figura 3 - Plano terapêutico para irradiação cérebro espinhal do acelerador de fótons vs. acelerador de prótons.



Fonte: Adaptado de Vega, 2013

A terapia com prótons tende a preservar os tecidos normais, reduzindo a ocorrência de efeitos adversos, permitindo a utilização de doses maiores. Até o momento, estudos de dosimetria demonstraram vantagens da radioterapia com emissão de prótons, quando comparada à radioterapia com fótons (convencional ou de intensidade modulada - IMRT¹), como melhor cobertura do alvo e maior diminuição da dose integral.^{20,21,24} Contudo, permanece a questão relativa à tradução desses resultados promissores em benefícios clinicamente mensuráveis, como melhor controle local da doença, aumento da sobrevida global (SG), melhoria da qualidade de vida e menor toxicidade.

Figura 4 - Distribuição de dose na superfície corporal do feixe de prótons vs. fótons



Fonte: Adaptado de Leroy, 2016

O objetivo principal da radioterapia é melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Especialmente para pacientes oncológicos pediátricos, é necessário um equilíbrio entre a eliminação do tumor e a minimização dos efeitos tardios da radiação sobre o crescimento e o desenvolvimento, a cognição, a função neuroendócrina e a

¹ Da sigla em inglês *Intensity-Modulated Radiation Therapy*.

indução de novos cânceres. As células em proliferação nos tecidos em desenvolvimento são particularmente sensíveis aos danos induzidos por radiação. Em decorrência da provável redução do comprometimento de tecidos normais atribuída à terapia com prótons, esses pacientes representam a população que potencialmente mais se beneficiaria com a utilização dessa nova tecnologia. Considerando o bom prognóstico do câncer em crianças, um número crescente de sobreviventes continua a correr o risco de expressar danos inerentes à radiação em longo prazo ^{20,21,24}.

Dentre as neoplasias passíveis de tratamento radioterápico com indicação relevante para o uso da radioterapia com prótons, destacam-se os tumores da base do crânio, cujo tratamento requer o emprego de altas doses de radiação para garantir o controle adequado da doença. Devido à proximidade com tecidos sadios críticos (os chamados órgãos em risco), como a hipófise, o quiasma ótico, o hipocampo e o tronco cerebral, o uso de uma tecnologia que permita maior precisão no direcionamento e na delimitação da área de emissão do feixe é extremamente desejável ^{20,21,25}.

Apesar de haver uma tendência de restrição do uso da radioterapia em pacientes pediátricos, persiste a indicação no tratamento de tumores do sistema nervoso central (SNC).²⁶ As neoplasias do SNC são os tumores sólidos mais frequentes na faixa etária pediátrica, representando 8% a 15% dos cânceres, sendo o meduloblastoma o tipo histopatológico mais comum ¹. Embora se observe o uso progressivo da radioterapia com acelerador de prótons internacionalmente para o tratamento do câncer pediátrico, atualmente existem evidências promissoras de custo-efetividade nessa população apenas para tumores do SNC, especificamente para o meduloblastoma ²⁷.

O meduloblastoma é um tumor embrionário maligno primário que surge na região infratentorial, no cerebelo ou no quarto ventrículo, pertencente ao grupo de tumores neuroectodérmicos primitivos (grupo IIIc da Classificação Internacional do Câncer na Infância [Cici]) ¹. É o tumor cerebral maligno mais comum da infância, representando 20% de todos os tumores primários do SNC em indivíduos com menos de 19 anos. O pico de incidência ocorre entre cinco e nove anos de idade. Aproximadamente 70% dos pacientes são diagnosticados antes dos 20 anos. A doença é rara após a quarta década, consistente com sua origem embrionária ²⁸.

Os pacientes com meduloblastoma apresentam uma combinação de sinais e sintomas de aumento da pressão intracraniana e disfunção cerebelar evoluindo ao longo de semanas a alguns meses. A ressonância magnética geralmente demonstra uma massa cerebelar na linha média ou paramediana, melhor evidenciada após a administração do

contraste. Um terço dos pacientes terão evidência de disseminação do tumor através do espaço subaracnóideo por exame de imagem ou exame de líquido cefalorraquidiano (LCR) ²⁹.

A estratificação de risco de pacientes com meduloblastoma é baseada em fatores prognósticos, como idade no diagnóstico, doença residual e doença metastática. A ressecção cirúrgica do tumor primário é geralmente o tratamento de primeira linha, mas em função da disseminação no LCR, a abordagem sistêmica é crucial.

A introdução da irradiação cranioespinal e na fossa posterior aumentou drasticamente a sobrevida em cinco anos, constituindo a terapia padrão há 50 anos. Todavia, os sobreviventes frequentemente apresentam sequelas relacionadas ao tratamento que comprometem consideravelmente a qualidade de vida. Por conseguinte, a conduta recomendada atualmente é a aplicação de uma dose reduzida de radioterapia (23,4 Gy, com um aumento adicional de 31,8 Gy para a fossa posterior), seguida de quimioterapia. Esse regime mostrou taxa de sobrevida livre de eventos (SLE: morte por qualquer causa, recorrência, progressão ou desenvolvimento de uma segunda neoplasia maligna) de 81% para pacientes com meduloblastoma de risco padrão ³⁰.

2 JUSTIFICATIVA

A cardiotoxicidade em crianças fazendo uso de antraciclina é um problema prevalente dentre os pacientes de câncer pediátrico ³. As estratégias utilizadas em adultos para prevenir esse agravo, não se mostraram eficazes em crianças ¹⁵. No Sistema Único de Saúde, atualmente, não existe nenhuma estratégia de prevenção realizada. O dexrazoxano se mostrou a intervenção profilática com melhor potencial de atender as crianças que fazem uso de antraciclina e podem desenvolver cardiotoxicidade tardia ¹⁵. Uma avaliação da evidência disponível e uma posterior avaliação econômica sobre a incorporação desse medicamento no sistema faz-se pertinente, tendo em vista que intervenções profiláticas em pacientes pediátricos tem bom potencial como investimento custo-efetivo.

O tratamento do meduloblastoma com radioterapia de fótons acarreta em diversos efeitos colaterais na criança ^{20,21}. A radioterapia de próton promete diminuir a incidência dessas morbidades, melhorando a qualidade de vida do paciente ao longo de toda sua vida ^{20,21}. O custo dessa tecnologia é muito superior ao tratamento padrão realizado no SUS ³¹. Uma avaliação da magnitude do benefício alcançado, balanceada com o incremento dos custos de implementação, deve ser realizada para apoiar a decisão de investir ou não nessa nova tecnologia.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar duas avaliações econômicas:

- (a) Avaliação econômica do dexrazoxano na prevenção de cardiotoxicidade em pacientes oncológicos pediátricos utilizando antraciclinas, na perspectiva do SUS comparando diferentes cenários possíveis a incorporação.
- (b) Avaliação econômica do uso do acelerador de prótons no tratamento de crianças com meduloblastoma na perspectiva do SUS.

3.2 Objetivos Específicos

- Levantar e analisar a evidência disponível sobre o uso do dexrazoxano para a prevenção de cardiotoxicidade em pacientes pediátricos.
- Levantar os custos relacionados a prevenção da cardiotoxicidade em pacientes em uso de antraciclinas e do tratamento das comorbidades envolvidas
- Realizar uma análise de custo-efetividade do uso do dexrazoxano em diferentes grupos populacionais divididos de acordo com o risco de desenvolver cardiotoxicidade.
- Realizar uma análise de impacto orçamentário sobre a incorporação do dexrazoxano considerando diferentes cenários de incorporação, dentre os diferentes grupos de risco.
- Levantar e analisar a evidência disponível sobre o uso do acelerador de prótons e de fótons para o tratamento do meduloblastoma em pacientes pediátricos.
- Levantar os custos relacionados ao acelerador de prótons e de fótons utilizando a metodologia de custo total de propriedade.
- Realizar uma análise de custo-efetividade do uso do acelerador de prótons em diferentes cenários de acordo com o número de pacientes tratados e vida útil dos equipamentos.

- Realizar uma análise de impacto orçamentário sobre a incorporação do acelerador de prótons no tratamento do meduloblastoma em crianças.

4 AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO USO DO DEXRAZOXANO NA PROFILAXIA DE CARDIOTOXICIDADE EM CRIANÇAS FAZENDO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO COM ANTRACICLINAS (MANUSCRITO 1)

Introdução

No Brasil, as taxas de incidência de câncer pediátrico ajustadas por idade (por um milhão de habitantes) variam de 95 a 209, sendo a maior observada em Goiânia (GO) e a menor em Palmas (TO). Entre crianças, a leucemia se apresenta como o câncer mais frequente ¹.

Apesar disso, a sobrevida estimada para todas as neoplasias entre crianças e adolescentes é de cerca de 64%, valor que aumentou significativamente nas últimas décadas. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou em 2016, a incidência de câncer em crianças de até 18 anos em 12.000 novos casos ¹. A população nessa faixa etária representa 33,1% do total da população brasileira segundo o IBGE ³².

O tratamento do câncer com medicamentos da classe das antraciclina está frequentemente associado ao aparecimento de cardiotoxicidade. Dos problemas cardiovasculares relacionados pode-se listar insuficiência cardíaca como a mais prevalente, somada a hipertensão arterial sistêmica, arritmia, eventos tromboembólicos, isquemias miocárdicas e pericardiopatias ¹². A grande maioria dos pacientes pediátricos desenvolvem cardiotoxicidade tardia. Após 6 anos do fim do tratamento, em torno de 65% dos pacientes possuem anormalidades estruturais ou funcionais detectáveis no ventrículo esquerdo ¹⁰.

As antraciclina fazem parte de aproximadamente 60% dos protocolos terapêuticos em oncologia pediátrica ³. Nesse caso, 65% das crianças apresentarão disfunção miocárdica subclínica em algum momento de suas vidas, e no caso da insuficiência cardíaca congestiva, a taxa é de 2,8 a 10% ⁴⁻⁶. Em média, 2 em cada 3 crianças apresentarão alguma complicação cardíaca e 40% delas poderá desenvolver algum desfecho clínico 30 anos ou mais após o término do tratamento, podendo evoluir ao óbito ⁵. Dentre as crianças que sobrevivem primariamente ao câncer, as taxas de

mortalidade por complicações cardiovasculares é cerca de 10 vezes maior que a população em geral⁴.

Vários fatores de risco relacionados à cardiotoxicidade das antraciclina já foram elucidados. A associação mais claramente definida é entre a dose de antraciclina e o desenvolvimento de doenças cardíacas. Embora se observe que quanto maior a dose do medicamento, maior a probabilidade de ser cardiotóxico, foi observado que nenhuma dose do medicamento se mostrou segura em relação à cardiotoxicidade. Por ter maior percentagem de gordura, meninas tem maior probabilidade de desenvolver o agravo que indivíduos do sexo masculino^{3,4,8-10}. A idade também se mostrou um fator importante a se considerar, sendo crianças menores de 4 anos o grupo mais vulnerável. Estudos também mostram que a associação do tratamento farmacológico com radioterapia é um importante fator de risco para o desenvolvimento de complicações cardíacas posteriores^{3,4,8-10}.

Danos subclínicos causados pela quimioterapia, progressivamente se desenvolvem em eventos de relevância clínica. As estratégias de prevenção ou redução desses danos subclínicos se tornam fundamentais no manejo da cardiotoxicidade^{4,9}.

Duas estratégias de prevenção envolvendo o manejo na administração das antraciclina foram estudadas. A diminuição do tempo de infusão do medicamento e a redução da dose cumulativa. Ambos mostraram-se efetivos em adultos, mas não em crianças^{4,9,10}.

Dentre as estratégias de prevenção primordiais, o uso dexrazoxano mostrou-se o mais promissor, com estudos em pacientes pediátricos concluindo que seu uso associado às antraciclina reduziria o risco de desenvolver cardiotoxicidade, pautado em desfechos intermediários¹⁸. Em adultos a meta-análise realizada pela Revisão Cochrane¹⁸, estimou que o uso de dexrazoxano reduz em 5,5 vezes o risco de desenvolver insuficiência cardíaca. Desfechos clínicos finalísticos como esse, não foram avaliados nos estudos com crianças^{4,9-11,14}. O acompanhamento de uma coorte de 206 pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda, demonstrou que o dexrazoxano preveniu ou reduziu o aumento em troponina T sem alterar a efetividade do tratamento com as antraciclina. Alguns pacientes foram acompanhados a longo prazo (n=134), e ainda assim foram observadas através de ecocardiograma, evidências de cardioproteção relacionada ao uso de dexrazoxano³³.

O presente estudo tem como objetivo principal realizar uma avaliação econômica e o impacto orçamentário da utilização do dexrazoxano na prevenção de

cardiotoxicidade em pacientes pediátricos em uso de antraciclina no SUS. Foram montados 6 cenários possíveis a incorporação, para avaliar o custo-efetividade do medicamento na realidade brasileira.

Métodos

Realizou-se uma consulta a *Cochrane Library* com o objetivo de encontrar uma revisão sistemática que abordasse o uso do dexrazoxano como medida profilática para cardiotoxicidade em crianças com câncer em tratamento com antraciclina. Foram utilizados os descritores (“*anthracyclines*”) AND (“*children*”) AND (“*cancer*”) AND (“*dexrazoxane*”). Revisões sistemáticas que não abordavam pacientes pediátricos com câncer, uso de antraciclina ou não incluíram o dexrazoxano como medida profilática a cardiotoxicidade foram excluídas. Dentro desses critérios só foi encontrada uma revisão sistemática¹⁸ que avaliou o uso de diversas medidas profiláticas (incluindo o dexrazoxano) em pacientes oncológicos tanto adultos quanto pediátricos tratados com antraciclina.

Uma revisão da literatura foi realizada na base *Center for reviews and Dissemination (CRD)* da Universidade de York com o objetivo de encontrar estudos de avaliação econômica que abordaram pacientes pediátricos sobreviventes ao câncer e profilaxias a sequelas ocasionadas pelo tratamento. Utilizou-se os descritores (‘*cost-effectiveness*’) AND (‘*pediatric cancer*’ OR ‘*childhood cancer*’). Foram desconsiderados estudos que não eram avaliações econômicas ou que não abordaram a população de crianças sobreviventes ao câncer pediátrico.

Dentro dos critérios apresentados só foi encontrado uma análise de custo-efetividade, baseada em um modelo de Markov³⁴ que comparou o protocolo de *screening* para cardiotoxicidade do *Children Oncology Group (COG)*³⁵ com diferentes alternativas, para estimar eficácia e custo-efetividade dos diferentes protocolos³⁴. Os dados foram extraídos e conjugados com os encontrados na revisão da colaboração *Cochrane*¹⁸ e adaptados à realidade brasileira para estimar o custo-efetividade e o impacto orçamentário da incorporação da profilaxia.

O comparador base utilizado foi a estratégia de não prevenção da cardiotoxicidade. Para a avaliação econômica foi utilizado o *software TreeAge Pro®* 2016 (*TreeAge Software, Inc. Williamstown, Massachusetts, USA*).

Perspectiva de análise

A avaliação econômica foi realizada sobre a perspectiva do SUS. Não há profilaxia preconizada para evitar cardiotoxicidade em pacientes pediátricos no sistema de saúde e a perspectiva foi adotada em consonância com os objetivos do estudo. Apenas custos diretos relacionados ao sistema de saúde foram considerados.

Horizonte temporal de análise

O modelo foi estruturado para acompanhar toda a vida do paciente. As morbidades avaliadas são tardias ao tratamento do câncer e necessitam de um modelo horizonte temporal longo para serem avaliadas adequadamente. Custos e benefícios foram descontados em 3% seguindo as Diretrizes Metodológicas para avaliação econômica no Brasil, que considera adequado desconto menor que 5% para estratégias de prevenção, pois nesse caso o investimento se faz no presente, e o benefício só ocorre no futuro.³⁶

Utilidade e Qualidade de vida

Não foram encontradas medidas de qualidade de vida baseadas em preferências relacionadas aos desfechos de insuficiência cardíaca realizadas na população brasileira. Empregou-se as utilidades relacionadas a 4 níveis de insuficiência cardíaca definidos pela *New York Heart Association*³⁷. As estimativas foram feitas em 64 homens e mulheres utilizando o método time-trade off. Utilizou-se medidas médias para as faixas etárias entre 26 – 45 anos e 45 – 65 anos,^{34,38} e uma extrapolação linear de 15 anos como limite inferior e 85 como limite superior. Os scores médios de utilidade dos níveis III e IV de insuficiência cardíaca foram utilizados para as utilidades relacionadas ao estado de transição de insuficiência cardíaca³⁸. Os outros escores dos desfechos cardíacos também foram aproveitados de Wong, 2014³⁴.

População de interesse

O estudo de Wong et al 2014 ³⁴, considerou dados de 9 estudos de coorte que avaliaram a incidência da doença nas crianças sobreviventes ao câncer. Os valores relativos as incidências dos desfechos, embasam a formação de categorias relativas a idade, dose de antraciclina, sexo e radioterapia na região do tórax. Criaram-se 12 perfis de pacientes (Tabela 1), com diferentes características para harmonizar os valores encontrados nos estudos.

Tabela 1 - Perfis de pacientes pediátricos que utilizam antraciclina como tratamento quimioterápico

Perfil	Idade	RDT	Dose DRB (mg/m²)
1	<1	Sim	∞
2	<1	Não	<200
3	<1	Não	≥ 200
4	1-4	Sim	∞
5	1-4	Não	<100
6	1-4	Não	100-299
7	1-4	Não	≥ 300
8	≥ 5	Sim	∞
9	≥ 5	Sim	≥ 300
10	≥ 5	Não	<200
11	≥ 5	Não	200-299
12	≥ 5	Não	≥ 300

Nota: Idade significa idade no momento do diagnóstico

Legenda: Qualquer dose (∞), Radioterapia (RDT); Doxorrubicina (DRB)

Fonte: Adaptado de Wong 2014³⁴

A partir desses perfis agrupou-se 6 grupos de pacientes, comparados entre si para estimar a relação de custo-efetividade entre receber ou não a profilaxia contra cardiotoxicidade. Distinguiu-se os pacientes segundo as seguintes condições: (a) sexo feminino, (b) pacientes que fizeram radioterapia no tórax, (c) pacientes menores de 5 anos de idade, (d) pacientes com dose de antraciclina maior que 300mg/m², (e) os três perfis dos doze que apresentavam condição mais grave e (f) toda a coorte. Os pacientes foram agrupados nessas categorias com base nos fatores de risco existentes para desenvolver cardiotoxicidade 4,9,10. As incidências de insuficiência cardíaca e disfunção assintomática foram agrupadas em distribuições Beta de acordo com os 6 grupos desenhados a partir dos perfis de Wong, 2014.

Custos

Uma busca da literatura pesquisou estudos de custo da insuficiência cardíaca por paciente/ano no SUS. Um estudo transversal retrospectivo ³⁹ realizado através de pesquisa de prontuário médico por 12 meses no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), foi utilizado como base para estimar o custo do seguimento ambulatorial. Os 70 pacientes tinham mais de 18 anos e insuficiência cardíaca em estágio C e D em critério definido pelo *American College of Cardiology* e *American Heart Association*. Como custos diretos, o estudo avaliou internações hospitalares, exames complementares, medicamentos, honorários profissionais, e custos operacionais. Esse último, foi estimado através do Programa de Estudos Avançados em Administração Hospitalar e de Sistemas de Saúde da Universidade de São Paulo (PROAHSA) que estimou a composição de custos hospitalares em hospitais públicos de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais.

O valor da consulta ambulatorial considerou honorários do médico coordenador e dos residentes acrescido o custo operacional do HUAP. À unidade ambulatorial, foi atribuído um custo operacional (*overhead*) de 12% do total de custos do hospital. Os honorários foram estimados com base no valor dos salários dos médicos e no número de horas dedicadas ao ambulatório de insuficiência cardíaca.

O custo da hospitalização por dia foi estimado prospectivamente para estabelecer a utilização de recursos como medicamentos e exames complementares para calcular o valor médio da diária hospitalar. À unidade de internação foi atribuído custo operacional (*overhead*) de 15,7% do total de custos do HUAP.

Os valores das consultas, exames complementares e internações foram atualizados para valores de 2017 através do índice da inflação acumulada no período. O custo dos medicamentos foi atualizado segundo o banco de preços em saúde (BPS). O preço do dexrazoxano foi obtido em consulta à tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de outubro de 2017.

O número de frascos que cada paciente utilizou depende da sua superfície corporal. Dados antropométricos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) fornecem a mediana da altura e peso para ambos os sexos para cada faixa etária. A partir deles calcula-se a superfície corporal média dos pacientes por idade. O número de frascos de cada subgrupo populacional foi inserido na forma de distribuição

triangular, pois para esse parâmetro era necessária uma distribuição que considerasse apenas números inteiros e diferenciasse um valor mais frequente na distribuição.

Efetividade

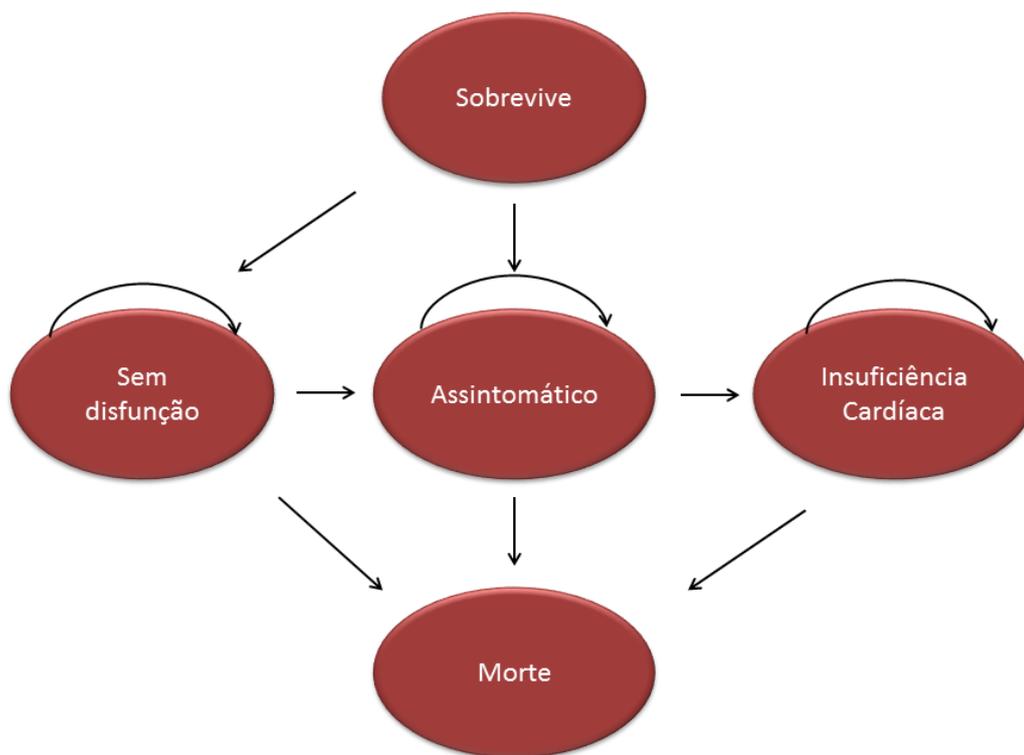
Os dados relativos à cardioproteção do dexrazoxano foram extraídos da revisão sistemática¹⁸, onde descreveram o risco relativo de desenvolver insuficiência cardíaca ao utilizar o dexrazoxano. Para pacientes com DVEA, não foi possível separar a população que desenvolveu insuficiência cardíaca e DVEA. Nesse caso, extraiu-se o risco relativo utilizado para os pacientes que desenvolveram DVEA de uma população que possui ambas as condições clínicas⁴⁰. Tal limitação foi trabalhada na análise de sensibilidade.

Os trabalhos encontrados sugerem uma mortalidade entre as crianças sobreviventes tem magnitude de 4 a 10 vezes maior que da população em geral^{34,41,42}. Dada a incerteza dessa estimativa, como escolha do desenho metodológico do estudo, foi escolhido um valor intermediário entre o mínimo e o máximo da magnitude da mortalidade encontrada na literatura. Aplicou-se o multiplicador 8 nas taxas de mortalidade do IBGE para os casos de morte proveniente de pacientes com DVEA e insuficiência cardíaca. Para pacientes sem DVEA, foi aplicada a mortalidade geral do IBGE. As variações desses valores foram trabalhadas em análise de sensibilidade.

Estrutura do modelo

O modelo de Markov teve início após o tratamento de câncer. O paciente pode seguir sem alterações, com disfunção do ventrículo esquerdo assintomática (DVEA), migrando para estágios subsequentes de insuficiência cardíaca e morte.

Figura 1 – Representação esquemática dos estágios da doença do modelo de simulação.



Fonte: Elaboração própria

Análise de Sensibilidade

Foi executada uma análise de Monte Carlo com dez mil simulações de segunda ordem, produzindo curvas de aceitabilidade que estimam a probabilidade do medicamento ser custo-efetivo diante de um limiar de custo-efetividade. Para os cenários que o medicamento não se adequou ao limiar proposto, foi construído um limiar de preço através de uma análise de sensibilidade determinística univariada, onde o medicamento seria custo-efetivo para aquele grupo populacional.

O quadro 1 apresenta os parâmetros do modelo. Por convenção chamamos o grupo que inclui todas as crianças de (a), o grupo só do sexo feminino de (b), só quem fez radioterapia no tórax de (c), crianças menores de 5 anos de (d), dose de medicamento maior que 300mg/m² de (e), crianças com quadro mais grave de (f).

Tabela 2 - Custos, efetividades e probabilidades de transição do modelo

Variáveis		Valor médio	Desvio padrão	Limite inferior	Limite Superior	Distribuição	Fontes
Probabilidade (a)	DVEA	0,0067	0,003			Beta	34
Probabilidade (b)	DVEA	0,0074	0,0036			Beta	34
Probabilidade (c)	DVEA	0,008	0,0029			Beta	34
Probabilidade (d)	DVEA	0,0069	0,003			Beta	34
Probabilidade (e)	DVEA	0,0093	0,0023			Beta	34
Probabilidade (f)	DVEA	0,0119	0,0009			Beta	34
Probabilidade IC (a)		0,0041	0,0024			Beta	34
Probabilidade IC (b)		0,0045	0,0028			Beta	34
Probabilidade IC (c)		0,0054	0,0023			Beta	34
Probabilidade IC (d)		0,0041	0,0024			Beta	34
Probabilidade IC (e)		0,0061	0,0016			Beta	34
Probabilidade IC (f)		0,008	0,0004			Beta	34
RR Morte Cardio		8		4	9		34
RR DVEA		0,29	0,73			LogNormal	18
RR IC		0,18	1,18			LogNormal	18
Número de Frascos (1,2, e 3)		6		1	12	Triangular	32
Número de Frascos (4 e 6)		5		4	6	Triangular	32
Número de Frascos (5)		7		9	12	Triangular	32
Custo IC (R\$)		11.291,00		9.032,00	13.549,00		39
Preço (R\$)		762,57		610,05	1.062,00		43
Dexrazoxano (frasco)							
Utilidade DVEA (<26 anos; 26-45; 46-65; >65)		0,96; 0,834; 0,697; 0,51		Não variado			38
Utilidade IC (<26 anos; 26-45; 46-65; >65)		0,5; 0,427; 0,366; 0,27		[0,13; 0,065; 0; 0]	[0,82; 0,79; 0,66; 0,48]		38

Legenda: Risco relativo (RR); Risco Relativo de morte por eventos cardíacos (RR Morte Cardio); Disfunção do Ventrículo esquerdo assintomática (DVEA); Insuficiência cardíaca (IC)

Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário incremental foi realizada sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde num horizonte de 5 anos. Para a construção do modelo, foi considerado o número de pacientes que realizaram quimioterapia no SUS em 2014⁴⁴, com idade inferior a 18 anos. Estima-se que 60% dos pacientes pediátricos realizando esse procedimento, utilizam um protocolo que contém antraciclinas³. Foi incorporada a taxa de crescimento populacional (IBGE) ao longo do horizonte temporal no modelo. A

dose de antraciclina usada nos estudos ³⁴ foi em torno de 300mg/m² ao longo de um ano, e a de dexrazoxano foi de 10 vezes a dose do antineoplásico por aplicação.

Ao observar os dados do IBGE referentes a mediana da altura e peso médio da população, conseguiu-se calcular a superfícies corporal média por idade dos pacientes e a partir daí o número de frascos utilizados. No caso de pacientes menores de 5 anos, como a variação da superfície corporal é menor, utilizamos um dado médio. No impacto orçamentário para a população com maior variação na idade, utilizou-se o número de pacientes que fizeram o procedimento por idade, bem como o número médio de frascos utilizados segundo a superfície corporal para calcular o impacto orçamentário para essa população. O impacto orçamentário por ano de incorporação é resultado da multiplicação entre o número de frascos pelo número de pacientes pediátricos em uso de antraciclina, taxa de crescimento populacional do IBGE e taxa de difusão da tecnologia.

Em consulta a tabela CMED de outubro de 2017, observou-se que o dexrazoxano foi tabelado a R\$762,57 por frasco. Como taxa de difusão da tecnologia nos 5 anos do modelo, utilizou-se os valores de 10%, 30%, 60%, 80% e 100%, além da taxa de crescimento populacional extraída do IBGE.

Resultados

Usar o dexrazoxano apenas nas crianças mais graves e nas menores de 5 anos foram a estratégia com maior custo e menor custo médio respectivamente (R\$ 7.254,90 e R\$ 3.882,31).

A estratégia que obteve a menor razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi prevenir apenas as crianças menores de 5 anos (R\$ 6.156,96). A estratégia que inclui todas as crianças da coorte (a), se comparada a não tratar, resultou em um ICER um pouco maior (R\$ 7.701,44).

Os resultados da simulação de Monte Carlo estão descritos na tabela 2, que mostra que o uso da profilaxia apenas em crianças menores de 5 anos de idade é a alternativa mais custo-efetiva, seguido de disponibilizar os medicamentos para todas as crianças.

A estimativa do acúmulo em anos de vida ajustados por qualidade (QALY) para a estratégia (d) foi de 15,82, e a estratégia (a) foi a que obteve o maior valor ao final do horizonte, com 15,84. O valor de ICER nesse caso é estimado em R\$58.968,7. A comparação entre o pequeno ganho em QALY da estratégia restritiva de prevenir apenas crianças menores de 5 anos com toda a coorte e uma diferença entre os ICER de ambas as estratégias comparadas com não tratar (R\$ 1.544,48) demonstra pequena diferença entre ambas as estratégias.

Tabela 3 - Custo e efetividade do uso do dexrazoxano em diferentes grupos populacionais

Estratégia*	Custo (R\$)	Custo Incr. (R\$)	Efet. (QALY)	Efet. Incr. (QALY)	ICER (R\$)
Sem profilaxia	385,03		15,26		
d	3882,31	3497,28	15,82	0,57	6.156,96
f	3983,92	3598,88	15,57	-0,26	Dominado
a	4891,40	4506,36	15,84	0,02	58.968,7
b	4904,57	4519,54	15,8	-0,04	Dominado
c	4926,60	4541,57	15,77	-0,07	Dominado
e	7254,90	6869,87	15,7	-0,14	Dominado
Estratégias não dominadas					
Sem profilaxia	385,03		15,26		
d	3882,31	3497,28	15,82	0,57	6.156,96
a	4891,40	4506,36	15,84	0,02	58.968,7

Legenda: Custo Incremental (Custo Incr); Efetividade (Efet); Efetividade Incremental (Efet. Incr); Menores de 5 anos de idade (d); Crianças com perfil mais grave(f); toda a coorte (a); sexo feminino (b); Radioterapia no tórax (c); dose de antraciclina > 300mg/m² (e)
Fonte: Elaboração própria

Análise de sensibilidade

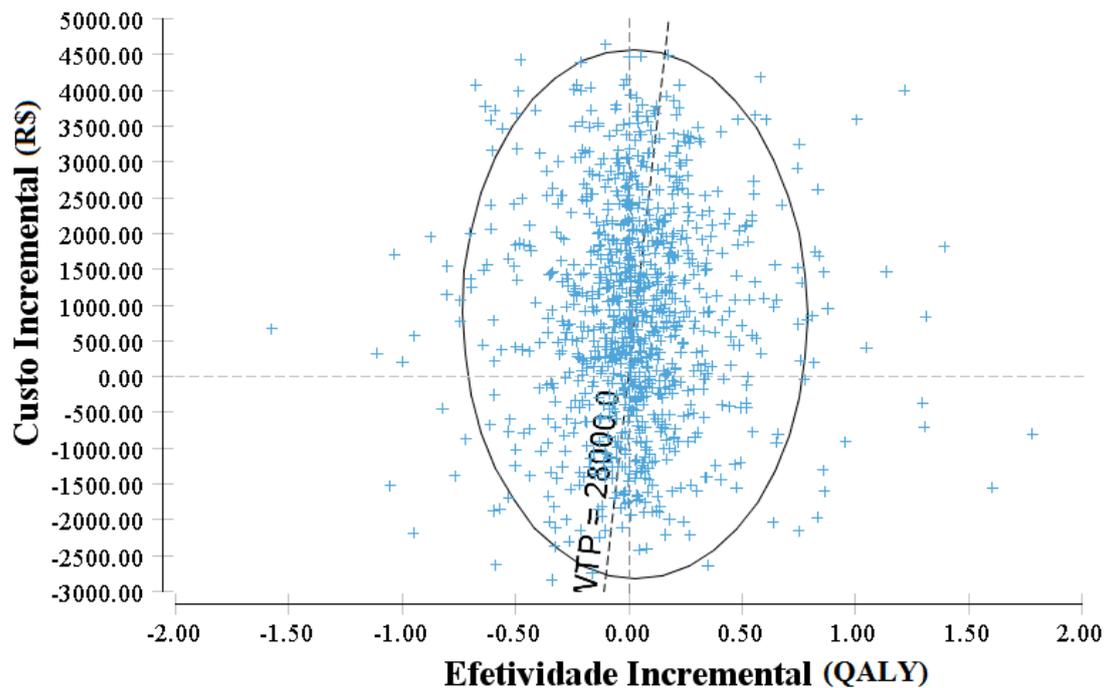
Um estudo realizado pelo Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária (IECS)⁴⁵ propôs limiares de custo-efetividade para países de diferentes perfis de renda, com base no gasto per capita em saúde e na expectativa de vida. Para países com economia similar ao Brasil, os valores situam-se próximo a 1 PIB *per capita*. O parâmetro que provocou a maior variação no ICER foi a probabilidade de desenvolver DVEA no grupo controle, tornando a alternativa de disponibilizar o medicamento a todas as crianças dominada, quando a variável atinge um valor maior de 0,007. Essa alteração aumenta o ICER a um patamar quase duas vezes 1 PIB per capita, variando-o de R\$ 2.458 a

R\$52.249/QALY. Tal fato ocorre, pois, o grupo controle tem a população mais heterogênea, com as maiores probabilidades de desenvolver as comorbidades por não utilizar a profilaxia.

Na análise de Monte Carlo, ao comparar a alternativa do Grupo (a) com o Grupo (d), observa-se um *scatterplot* (Figura 2) pautado num limiar de custo efetividade de 1 PIB *percapita* (R\$28.000) onde 29,6% das iterações ficam abaixo desse limiar, e 9,5% situam-se acima. A soma das iterações localizadas abaixo do limiar com as que tiveram efetividade maior e um custo menor é de 45,7%.

Figura 2 - Gráfico de dispersão do custo incremental pela efetividade incremental do uso do dexrazoxano em todos os pacientes comparado aos menores de 5 anos.

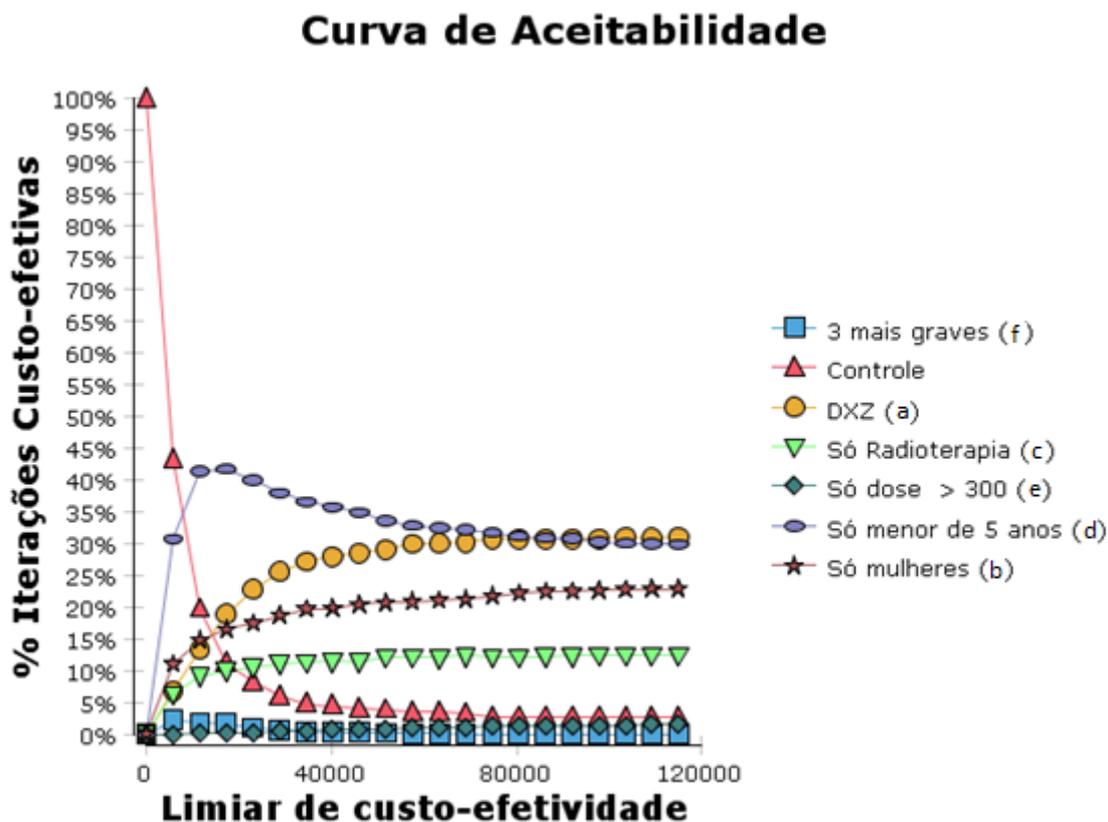
Custo-efetividade incremental, Todos os pacientes vs. Só menor de 5 anos



Fonte: Elaboração própria

A sensibilidade do preço do frasco, pode ser observada quando este é variado a um valor menor que R\$250,00, e a alternativa de utilizar a tecnologia em todas as crianças se torna a mais custo efetiva diante do limiar proposto.

Figura 3 - Curvas de aceitabilidade para o uso de dexrazoxano em diferentes grupos de pacientes.



Legenda: Toda a coorte (DXZ)

Fonte:Elaboração própria

A curva de aceitabilidade (Figura 3) mostra uma maior probabilidade das iterações do grupo (d) serem custo efetivas desde a faixa dos R\$10.000, até os R\$115.000 onde se iguala em probabilidade com o grupo (a). Como a abrangência populacional do grupo (a) é maior, o número de pessoas com maior superfície corporal, também é maior, e utilizam mais frascos para a intervenção, tornando o custo dessa estratégia mais elevado. Com o aumento da disposição a pagar, ela se torna tão custo-efetiva quanto a do grupo (d). No limiar de 1 PIB per capita, a probabilidade de as iterações serem custo efetivas do grupo 4 é de 37,9%, seguido do grupo 1 (25,5%).

Impacto Orçamentário

Após calcular o número de frascos utilizados segundo os dados de quimioterapia de 2014, observou-se para os pacientes menores de 5 anos, uma média de 6 frascos paciente/ano. No caso da população pediátrica total, ao ponderar o número de frascos por faixa etária, estimou-se um número total de frascos anual de 53.818. Foi incorporado ao cálculo o crescimento populacional do IBGE, resultando num total de 58.808 frascos no quinto ano de uso.

Para a população menor de 5 anos, o impacto orçamentário variou de R\$1.005.585,81 no primeiro ano a R\$11.317.956,86 no quinto ano. Para estratégia de incorporação para todos os pacientes pediátricos, o impacto variou de R\$ 4.103.968,72 no primeiro ano a R\$ 46.190.529,54 no quinto ano. Incorporar a tecnologia para todas as crianças produziria um impacto incremental em relação a usar apenas em menores de 5 anos de R\$ 94.352.898,77. Esse resultado corresponde a 5 anos de uso da tecnologia. Os resultados da análise estão resumidos na tabela a seguir:

Tabela 4- Impacto Orçamentário do uso do dexrazoxano em crianças menores de 5 anos e em todas as crianças que usam antraciclina

Estratégia	Ano1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3(R\$)	Ano 4(R\$)	Ano 5(R\$)	TOTAL (R\$)
< 5 anos	1.005.585,81	3.107.260,15	6.400.955,90	8.790.646,10	11.317.956,86	30.622.404,81
Todas as crianças	4.103.968,72	12.681.263,35	26.123.402,51	35.876.139,45	46.190.529,54	124.975.303,58

Fonte: Elaboração própria

Discussão

Nesse estudo, construiu-se um modelo que avaliou o custo-efetividade de diferentes estratégias de prevenção de cardiotoxicidade causada por antraciclina em pacientes oncológicos pediátricos. Com base nos valores dos ICERs encontrados e no preço do medicamento praticado no mercado hoje, bem como um limiar de aceitabilidade de 1 PIB per capita, o uso do dexrazoxano em crianças menores de 5 anos de idade mostrou-se custo efetivo. Diminuir o preço do medicamento para um valor menor que R\$250,00, transformaria o ICER da estratégia de usar em todos os pacientes a um valor abaixo do limiar estimado.

O uso em todas as crianças obteve melhores resultados em saúde do que a alternativa mais custo-efetiva (15,84 vs. 15,82 QALY). Os elevados custos dessa alternativa, que a impossibilitam ser a mais custo-efetiva no ranking, estão associados

com a maior heterogeneidade da população desse grupo que possui uma maior variação da superfície corporal em comparação ao grupo 4. Usar apenas em crianças menores de 5 anos, possui um custo menor devido a reduzida utilização de frascos do medicamento. O custo desta estratégia reduz, e seu ICER fica mais favorável, superando a estratégia do grupo 1. Tal fato deve ser considerado na tomada de decisão para a melhor estratégia e na disposição a pagar pela tecnologia.

As diretrizes das sociedades Europeia e Americanas de cardiologia reconhecem a necessidade de monitorar os pacientes oncológicos em risco de desenvolver cardiotoxicidade, porém não expressam recomendação específica sobre uma estratégia que previna esse efeito colateral ⁴⁶. A alta prevalência de pacientes em risco de cardiotoxicidade por uso de antraciclina, a grande diferença temporal entre o tratamento e os efeitos cardíacos clínicos, a morbidade e a mortalidade relacionada a esses efeitos sugerem que o impacto na saúde e financeiro relacionado a essa condição ainda é subestimado ⁴⁶.

Estudos que avaliaram o dexrazoxano na prevenção da cardiotoxicidade especificamente em pacientes oncológicos pediátricos são desconhecidos ⁴⁷. Paladio-Hernandez, 2015 ⁴⁸ fez essa avaliação em pacientes com câncer de mama metastático no México. Ele escolheu a árvore decisão como estrutura do modelo para estudar desfechos como necessidade de cirurgia cardíaca e perda funcional no coração. Os resultados são de difícil comparação com o presente estudo devido a diferença na população estudada e o desfecho clínico abordado, que influenciou diretamente o horizonte temporal do modelo e a sua estrutura. O dexrazoxano foi associado a benefícios clínicos como menos eventos cardíacos e menor incidência de insuficiência cardíaca. O autor conclui que utilizar o medicamento como prevenção da cardiotoxicidade é uma estratégia dominante a não utiliza-lo.

Em outra análise de custo-efetividade, Limat, 2005 avaliou o uso do dexrazoxano em pacientes com linfoma não Hodgkin agressivo em tratamento com o protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) ⁴⁹. Dentre as similaridades metodológicas, esse trabalho empregou o horizonte temporal de toda a vida dos pacientes e as probabilidades de transição variavam de acordo com a idade e a dose de doxorrubicina utilizada. A expectativa de vida foi o principal desfecho avaliado. Como resultado, foi encontrado um ICER de (1 EUR = 3,92 BRL) R\$ 27.172,05 e R\$ 61.144,96 para pacientes que fizeram cardioproteção com dexrazoxano diagnosticados com 60 e 40 anos de idade respectivamente. Apesar do desfecho analisado ser diferente

e a idade dos pacientes ser superior a 19 anos, o estudo conclui que o uso do dexrazoxano deve ser considerado para prevenir cardiotoxicidade.

Os estudos encontrados na literatura diferem deste trabalho em idade da população, desfecho analisado e estrutura do modelo ^{48,49}. Todos corroboram com os resultados encontrados, e recomendam positivamente o uso do dexrazoxano como cardioprotetor, em pacientes utilizando doxorubicina, que já possuem seus efeitos cardiotóxicos comprovados ^{3,4,9}.

Apesar do presente estudo apresentar resultados robustos, o modelo possui algumas limitações. O principal delas são os dados relativos à eficácia do medicamento que foram extraídos de uma população composta na maioria por adultos. Os dados relativos à insuficiência cardíaca foram extraídos da meta-análise que conjugou informações tanto relativas à IC quanto a DVEA. A idade mostrou-se um fator de risco importante no desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Sendo a população infantil mais vulnerável, pode-se esperar melhores resultados do medicamento ³⁴. Deve-se considerar o uso dessa estratégia profilática como relevante, pois outras alternativas são escassas ¹⁵. A análise de sensibilidade trabalhou as variáveis pertinentes para averiguar o impacto nos resultados finais do modelo, e a magnitude da variação dos Riscos Relativos, não acarretando em alterações nesses resultados.

Outra limitação são as medidas de qualidade de vida, extraídas de um estudo que trabalhou com uma população adulta ³⁸. Os dados foram categorizados nas faixas etárias de 26 a 45 anos e 46 a 65 anos. A limitação é atenuada pelo fato da condição clínica se estender e se manifestar ao longo de toda a vida adulta do paciente, justamente a faixa etária coberta pelos dados encontrados ⁵. A extrapolação linear dos dados de utilidade foi realizada para o limite inferior e superior de idade dos pacientes, o que balanceia a possível super ou subestimação dos valores. Informações sobre qualidade de vida de pacientes brasileiros não estavam disponíveis na literatura.

Os custos da insuficiência cardíaca também são uma limitação importante no modelo já que os dados extraídos de estudos foram publicados há mais de 10 anos. Essa limitação foi mitigada utilizando o índice de inflação acumulada no período (IPCA) para atualizar os dados relativos a consultas, exames complementares e internações. Ao analisarem tais variáveis na análise de sensibilidade, os resultados finais do modelo não foram alterados.

Apesar das limitações do modelo, esse estudo é o único realizado explorando o potencial custo-efetividade do uso de dexrazoxano como alternativa profilática a

cardiotoxicidade em pacientes oncológicos pediátricos brasileiros. Apesar de dados observacionais retirados do acompanhamento desses pacientes ao longo da vida adulta serem ainda necessários para melhores conclusões, não há informações sobre essa população no Brasil.

Conclusão

A alternativa de profilaxia mostrou-se custo efetiva para uma população reduzida (crianças menores de 5 anos). A decisão de incorporação para todas as crianças parece mais atraente do ponto de vista da relação de custo-efetividade. A pequena diferença em ganho de QALY e entre os ICER não justificaria a restrição da população beneficiada pela tecnologia.

Agradecimentos

Agradecimentos ao Instituto de Medicina Social da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) e a equipe do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS).

5 CUSTO-EFETIVIDADE E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA RADIOTERAPIA DE PRÓTONS COMPARADA A DE FÓTONS EM CRIANÇAS COM MEDULOBLASTOMA (MANUSCRITO 2)

Introdução

As neoplasias do SNC são os tumores sólidos mais frequentes na faixa etária pediátrica, representando 8% a 15% dos cânceres. O meduloblastoma o tipo histopatológico mais comum e surge na região infratentorial, no cerebelo ou no quarto ventrículo, pertencente ao grupo de tumores neuroectodérmicos primitivos (grupo IIIc da Classificação Internacional do Câncer na Infância [Cici]) ¹. O pico de incidência ocorre entre cinco e nove anos de idade. Aproximadamente 70% dos pacientes são diagnosticados antes dos 20 anos de idade. A doença é rara após a quarta década de vida, consistente com sua origem embrionária ²⁸.

Há indicação do uso de radioterapia no tratamento de tumores do sistema nervoso central (SNC), apesar de haver uma tendência de restrição do uso em pacientes pediátricos, ²⁶. A introdução da irradiação cranioespinal e na fossa posterior aumentou drasticamente a sobrevida em cinco anos, constituindo a terapia padrão há 50 anos. Todavia, os sobreviventes frequentemente apresentam sequelas relacionadas ao tratamento que comprometem consideravelmente a qualidade de vida. A conduta recomendada atualmente é a aplicação de uma dose reduzida de radioterapia (23,4 Gy, com um aumento adicional de 31,8 Gy para a fossa posterior), seguida de quimioterapia. Esse regime mostrou taxa de sobrevida livre de eventos (SLE: morte por qualquer causa, recorrência, progressão ou desenvolvimento de uma segunda neoplasia maligna) de 81% para pacientes com meduloblastoma de risco padrão ³⁰.

O objetivo principal da radioterapia é melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Especialmente em pacientes oncológicos pediátricos, é necessário um equilíbrio entre a eliminação do tumor e a minimização dos efeitos tardios da radiação sobre o crescimento e o desenvolvimento, a cognição, a função neuroendócrina e a indução de novos cânceres. Na terapia convencional com fótons, a dose máxima de radiação é depositada no tecido abaixo da superfície da pele, atingindo o tumor,

continuando a liberar energia mesmo após a passagem pelo alvo. Os tecidos normais são afetados e ainda recebem uma quantidade significativa de radiação indesejada, com possibilidade de provocar toxicidade²⁰.

A potencial vantagem da radioterapia com prótons é a melhor distribuição da dose irradiada, que ultrapassa o tecido sadio com o mínimo de depósito possível até atingir o ponto desejado para o pico de liberação de energia. Esse tipo de irradiação tende a preservar os tecidos normais, reduzindo a ocorrência de efeitos adversos, permitindo a utilização de doses maiores, consequentemente obtendo resultados mais satisfatórios no controle do tumor. Até o momento, estudos de dosimetria demonstraram vantagens da radioterapia com emissão de prótons, quando comparada à radioterapia com fótons (convencional ou de intensidade modulada - IMRT²), como melhor cobertura do alvo e maior diminuição da dose integral. Contudo, permanece a questão relativa à tradução desses resultados promissores em benefícios clinicamente mensuráveis, como melhor controle local da doença, aumento da sobrevida global (SG), melhoria da qualidade de vida e menor toxicidade^{20,21,24}.

Uma coorte com 77 pacientes acompanhada por 7 anos avaliou a incidência de efeitos colaterais neuroendócrinos em um grupo de pacientes com meduloblastoma de risco padrão tratados com radioterapia de fótons, comparado a emissão de prótons. O resultado mostrou diferença significativa no desenvolvimento de sequelas de hipotireoidismo e gonadotropinas, onde o grupo que realizou radioterapia com prótons apresentou menor incidência.⁵⁰ A mortalidade e a recorrência do tumor não apresentaram diferença entre os dois braços do estudo⁵¹.

O presente estudo teve como objetivo principal realizar uma avaliação de custo-efetividade e impacto orçamentário do uso da radioterapia de prótons em crianças com meduloblastoma no SUS.

Métodos

Os custos e consequências em saúde do tratamento das crianças com meduloblastoma com acelerador de prótons foram avaliados utilizando-se um modelo

² Da sigla em inglês *Intensity-Modulated Radiation Therapy*.

com amostragem individual por meio de simulação de Monte Carlo de 1ª ordem (microssimulação). O modelo proposto para este estudo simula sete sequelas atribuídas à radioterapia em pacientes oncológicos pediátricos: (a) deficiência de hormônio de crescimento; (b) hormônio adrenocorticotrófico (ACTH³); (c) gonadotrofinas; (d) hipotireoidismo; (e) deficiência auditiva; (f) tumor secundário e (g) osteoporose^{25,28}. O modelo desenhou duas coortes hipotéticas que foram tratadas com uma faixa de irradiação crânio-espinhal de 18 – 27 Gy e são seguidas por toda a vida dos pacientes que começam o modelo com 5 anos de idade⁵⁰⁻⁵⁵. A cada ciclo anual, os pacientes puderam adquirir uma seqüela em consequência do tratamento, em função das probabilidades de transição colocadas no modelo. As mortes consideradas por câncer secundário e qualquer outra causa, tiveram base em tábuas de vida nacionais. O modelo mediu custos e anos de vida ajustados por qualidade (QALY). O *software* TreeAge Pro® 2016 (*TreeAge Software, Inc. Williamstown, Massachusetts, USA*) foi utilizado para a análise.

Cada paciente carrega sua história clínica que é utilizada para somar a sua utilidade e seu custo para o sistema de saúde por ano (ciclo do modelo). Como caso base foi simulado o tratamento de 50 pacientes em um ano, com uma vida útil dos equipamentos de 20 anos. Uma consulta a base do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SAI/SUS), no banco de dados relativo a procedimentos de Radioterapia do ano de 2014 estimou o número de pacientes tratados com a CID-10 C716, que contém o meduloblastoma como tipo histológico principal. As estimativas de registros populacionais de câncer⁵⁶, bem como o integrador registro hospitalar⁵⁷ também foram consultadas, buscando pacientes pediátricos com a CID-10 C716. Foi contatado um fabricante do acelerador de prótons (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA), além do departamento de engenharia clínica do INCA para estimar o tempo de vida útil médio dos equipamentos. A obsolescência da tecnologia foi considerada além de apenas a do equipamento em si.

Foi conduzida uma revisão da literatura nas bases MEDLINE, LILACS e CRD-York para elucidar a estrutura e estimar os parâmetros do modelo. Foram incluídos estudos realizados com crianças, tratadas com radioterapia de prótons comparado a radioterapia de fótons, e desfechos (qualidade de vida, incidência de efeitos colaterais) que contribuíssem com parâmetros do modelo. Custos e benefícios foram descontados

³ Da sigla em inglês *AdrenoCorticoTropic Hormone*.

em 3% e esse valor também foi variado na análise de sensibilidade. O estudo foi conduzido na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Riscos dos eventos adversos

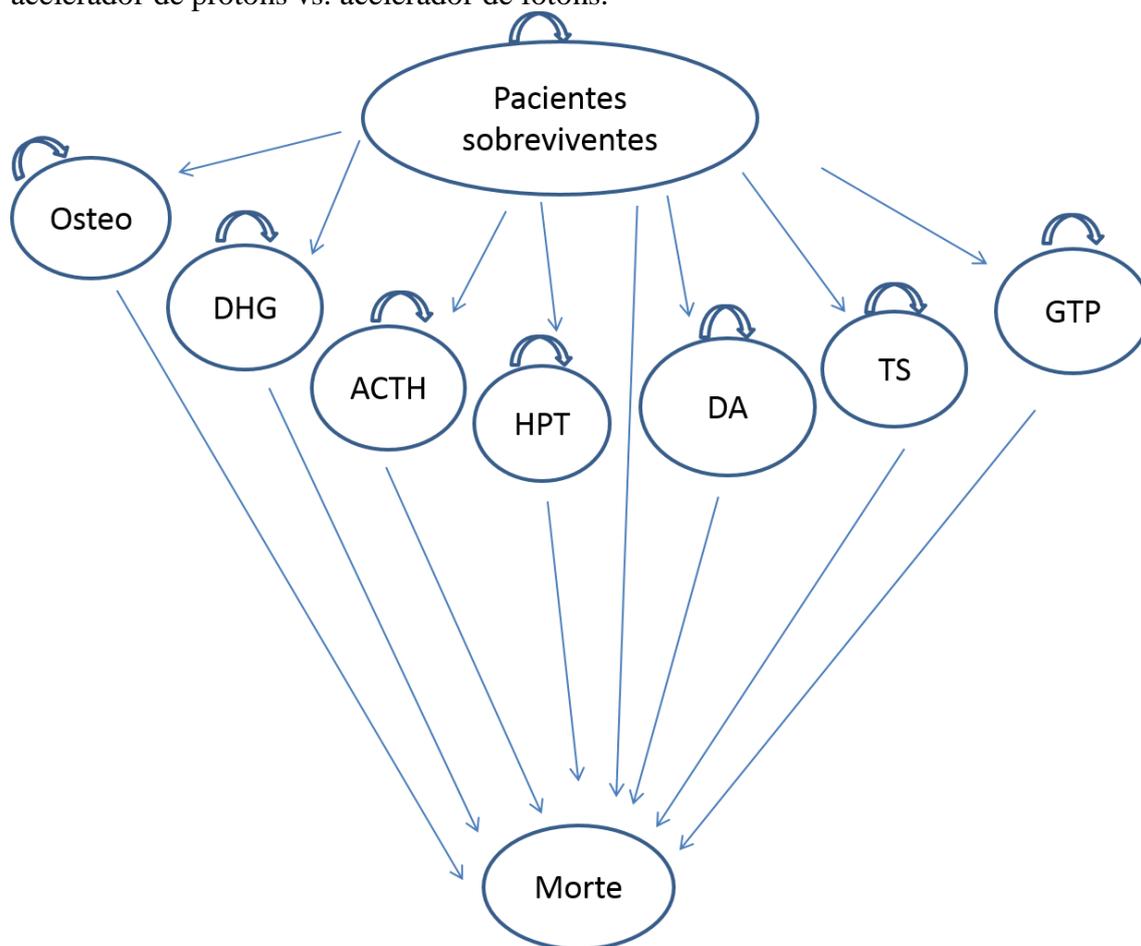
A probabilidades dos efeitos neuroendócrinos (ACTH, gonadotrofinas, hormônio tireoidiano e hormônio do crescimento) foram extraídas do estudo de Eaton (2016) ⁵⁰, que foi o único estudo que comparou ambas as estratégias com um seguimento maior que 5 anos. Resultados de um modelo dosimétrico publicado por Brodin (2011) ⁵², trouxeram estimativas sobre o risco de câncer secundário para ambas as intervenções; A ototoxicidade relativa ao tratamento com fótons foi extraída de Vieira ⁵⁴ e dos prótons de Jimenez 2013 ⁵³. Baseado no estudo de Kristin 2005 ⁵⁸ os pacientes poderiam desenvolver tal condição apenas no primeiro ano. Informações sobre osteoporose foram estimadas do modelo de Gurney 2003 ⁵⁵. As probabilidades dos efeitos neuroendócrinos foram inseridas no formato de distribuição Beta. O risco de desenvolver câncer secundário variava com a idade do paciente (Tabela 3).

Quanto a recorrência do câncer, Eaton 2016 ⁵¹ mostrou em seguimento de 7 anos não haver diferença entre as tecnologias avaliadas (Hazard Ratio = 1). As recidivas do tumor quando ocorrem, acontecem antes dos oito anos de idade ⁵⁹. A proporção de pacientes que necessitaria de mais uma irradiação para tratar a recidiva, somou-se aos novos pacientes que entraram no modelo. Todos esses parâmetros foram tratados na análise de sensibilidade.

Os desfechos de morte contemplam por câncer secundário e por todas as causas (Tabela 3) ³². A morte por câncer foi extraída da taxa de letalidade geral extraída da base de dados de mortalidade da Organização Mundial de Saúde ⁶⁰. As informações relacionadas a mortalidade por meduloblastoma foram baseadas no estudo do Eaton 2016 ⁵⁰ e do Lundkvist 2005 ²⁴ e foram conjugadas a tabela de mortalidade de mortalidade por todas as causas. Nos primeiros dez anos após o tratamento, a mortalidade anual atribuída as consequências do meduloblastoma foi 8%. Entre 10 e 20 anos após o tratamento foi de 0,6%. Após 20 anos de tratamento a mortalidade geral por todas as causas foi considerada juntamente com a mortalidade por câncer secundário

Não foram considerados desfechos cardíacos entre os efeitos colaterais. As informações fornecidas por Brodin (2011) ⁵², provinham de um estudo com vieses graves relativos ao tratamento dos pacientes e a população do estudo. Essas limitações impediram o aproveitamento desses dados. Também foram desconsiderados danos cognitivos entre os possíveis desfechos. Informações que comparavam a qualidade de vida dos pacientes com o déficit cognitivo eram escassas. O maior impacto dessa comorbidade é de custos indiretos relativos a perda de produtividade. O modelo, dentro da perspectiva de análise do Sistema Único de Saúde, desconsidera esses custos e não conseguiria captar o real impacto desse efeito colateral. A figura 1 ilustra uma construção da transição dos possíveis efeitos colaterais produzidos pela irradiação.

Figura 1 – Modelo esquemático do modelo de avaliação de custo-efetividade do acelerador de prótons vs. acelerador de fótons.



Legenda: Osteoporose (Osteo); Deficiência de Hormônio do crescimento (DHG); Deficiência de hormônio adenocorticotrófico (ACTH); Hipotireoidismo (HPT); Deficiência Auditiva (DA); Tumor Secundário (TS); Deficiência de Gonadotropina (GTP).

Fonte: Adaptado de Vega, 2013

Estimativa de custos

A vida útil das máquinas foi estimada em 20 anos como caso base. Outros cenários foram calculados para 10 e 15 anos de vida útil (Tabela 1).

Os custos que incorrem ao longo dos anos como custos dos contratos de manutenção, e de peças de reposição foram somados ao longo do tempo de vida útil dos equipamentos, adequados com uma taxa de reajuste historicamente estimada e trazidos a valor presente para serem divididos pelo número de pacientes tratados ao longo da vida útil do equipamento (BRASIL, 2016b; INCA VARIAN MEDICAL SYSTEMS BRASIL, 2014a,b, 2015). Esse valor foi somado ao custo de aquisição (atualizado pelos

valores do IPCA saúde) e de obras de infraestrutura para implantação do serviço de tratamento, que também foi dividido pelo número de pacientes tratados ao longo da vida útil da máquina. As taxas de reajuste anual dos valores dos custos de manutenção (10% para manutenção e 32,5% para peças de reposição) foram estimadas com base em valores históricos de equipamentos em funcionamento no INCA. Custos operacionais anuais como de energia e recursos humanos foram somados e divididos pelo número de pacientes tratados em um ano. ⁶⁶.

Para o acelerador de prótons, a base ECRI forneceu uma estimativa global para a aquisição e implantação do serviço, e outra para a manutenção anual do equipamento ³¹. Foi escolhido o aparelho na sua modalidade *single*, de menor custo e capaz de tratar apenas um paciente por vez, sendo mais comparável ao acelerador de fótons existente no Brasil. Os valores em dólar foram convertidos para reais na taxa de conversão: 1USD = 3,15 BRL.

Além dos custos específicos inerentes à radioterapia com prótons e fótons, também foram identificados os custos diretos médicos relativos ao cuidado de pacientes oncológicos, incluindo consultas com profissionais de saúde, exames laboratoriais e de imagem, tratamento cirúrgico e quimioterápico, abordagem de eventos adversos, manejo de sequelas, atendimentos emergenciais e hospitalizações relacionadas à doença. A mensuração e a valoração desses recursos foram realizadas a partir de bases de dados, como Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) ⁴⁴; Sistema de Informação Hospitalar (SIH) ⁴⁴; Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) ⁶⁷; Banco de Preços em Saúde (BPS) ⁶⁸. Um estudo de custo da osteoporose realizado no SUS também foi utilizado para as estimativas ⁶⁹. Os dados encontrados, foram atualizados pelo valor do dólar com a taxa de referência informada no trabalho.

Especialistas nas áreas de radioterapia, oncologia e endocrinologia pediátrica opinaram sobre os procedimentos clínicos e desfechos possíveis dos pacientes do estudo. Quando disponíveis, foram consultados protocolos clínicos do Ministério da Saúde para tratar as morbidades ^{59,70-75}. As valorações dos medicamentos para efeitos neuroendócrinos ocorreram majoritariamente, em consulta ao BPS. Os valores dos exames, procedimentos e consultas médicas foram extraídos do SIGTAP. O custo do câncer secundário foi valorado nas bases de dados SIA e SIH, através da média e desvio padrão do reembolso das APAC e AIH para o ano de 2014. Essas informações deram origem a distribuições de valores do tipo Gama e assim foram inseridas no modelo. A

perda de audição envolve a utilização de próteses e de acompanhamentos com fonoaudiólogos além de exames e consultas médicas. Uma distribuição Gama de valores foi construída com base em dados da distribuição de prescrição dos diferentes tipos de prótese auditiva ⁷⁶ e uma consulta ao SIGTAP ⁶⁷ para valorar os recursos envolvidos.

Tabela 1 - Estimativa de custo e variação dos valores na análise de sensibilidade

Recurso	Valor (R\$)	Sensibilidade (R\$)	Referência
Fótons			
Contratos de manutenção e treinamento em 20 anos (Valor presente)	17.916.545,23	15.000.000 - 21.000.000	63-65,77
Peças por demanda em 20 anos (Valor presente)	6.832.579,24	5.500.000 - 8.000.000	63
Aquisição (2010)	5.128.226,12	4.500.000 - 6.000.000	78
Infraestrutura (Obras)	4.520.000	3.000.000 - 10.000.000	78
Recursos Humanos/ano	461.971,68	300.000 - 500.000	66
Energia elétrica (2015)	118.857,09	100.000 - 150.000	78
IPCA saúde 2010-2017	94%	90% - 100%	32
Prótons			
Aquisição e implantação do serviço	94.500.000	63.000.000 - 78.750.000	31
Manutenção do serviço em 20 anos (Valor presente)	304.724.733,23	286.650.000 - 318.150.000	31
Cotação do dólar	1 US\$ = R\$3,15	2,8 - 3,4	
Custos Clínicos			
Consultas e Exames/ ano			
Efeitos Neuroendócrinos	50,70	25,00 - 75,00	67,71,72,75
Ototoxicidade	667,92 (1º ano); 101,12 (anos seguintes)	500,00 - 1.100	67
Medicamentos			
GH (dose 0,05mg/kg)	65,4/mg		32,68
ACTH	51,1/ano		68
Hormônio Tireoidiano	28,50 (até 12 anos) 186,15 (< 12 anos)		32,68
Hormônio sexual Masculino	R\$210,48		32,68
Hormônio sexual Feminino	167,9 (até 14 anos) 310,25 (< 15 anos)		32,68
Quimioterapia Câncer Secundário	Distribuição Gama Média: 4.066,00 Desvio Padrão: 6.330,67		44
Internação Câncer Secundário	Distribuição Gama Média: 2.326,00 Desvio Padrão: 4.034,00		4
Radioterapia Câncer Secundário	Distribuição Gama Média: 3.645,00 Desvio Padrão: 3.851,00		4
Ototoxicidade - próteses (troca a cada 5 anos)	Distribuição Gama Média: 672,5 Desvio Padrão: 197,34		4

Osteoporose (custo por paciente anual)	2048,02	69
--	---------	----

Fonte:Elaboração própria

Efetividade

Os dados de qualidade de vida como medida de desfecho foram retirados de Vega 2013 e Lundkvist 2005^{61,79}. Extraiu-se as estimativas de desconto na utilidade perfeita dos pacientes que eram acometidos por efeitos colaterais, desses dois estudos e as mesmas foram inseridas no modelo com uma faixa de variação na análise de sensibilidade. Indivíduos com deficiência de ACTH e Hipotireoidismo tiveram os valores descontados apenas no ano em que a morbidade incidiu. Já a deficiência do hormônio do crescimento, gonadotropinas, osteoporose, ototoxicidade e câncer secundário descontaram a utilidade do paciente ao longo de toda a sua vida, a partir do ano de início da morbidade^{58,61,80}.

Tabela 2 - Desconto na utilidade aplicado ao paciente segundo os efeitos colaterais

Desfecho	Desconto na Utilidade	Sensibilidade	Referência
ACTH	0,1	0,05 – 0,12	22
Hipotireoidismo	0,1	0,05 – 0,12	61,81
Hormônio do crescimento	0,2	0,1 – 0,2	61,82–84
Osteoporose	0,02	0,01 – 0,02	61,85
Gonadotropinas	0,2	0,05 – 0,2	22
Ototoxicidade	0,18	0,1 – 0,18	61,86
Câncer Secundário	0,2	0,05 – 0,2	22

Nota: Consulta a especialistas do INCA na área de oncopediatria e endocrinologia pediátrica permitiu desenhar a temporalidade no modelo com a qual os descontos eram aplicados aos pacientes.

Fonte: Elaboração própria

Tabela 3 – Probabilidades de transição entre os estados do modelo

Desfecho	Fóton	Próton	Referência
ACTH	$\alpha= 3 ; \beta= 34$	$\alpha= 2 ; \beta= 38$	50
Hipotireoidismo	$\alpha= 3 ; \beta= 13$	$\alpha= 9 ; \beta= 31$	50
Hormônio do crescimento	$\alpha= 21; \beta= 16$	$\alpha= 21 ; \beta= 19$	50
Osteoporose	0,024	RR= 0,12	61
Gonadotropinas	$\alpha= 7; \beta= 30$	$\alpha= 1; \beta= 39$	50
Ototoxicidade	0,171	0,38	53,54
Morte Câncer Secundário	0,51	0,51	60
Mortalidade	0,08 (< 10 anos do diagnóstico) e 0,006 (10 – 20 anos)	0,08 (< 10 anos do diagnóstico) e 0,006 (10 – 20 anos)	61

Fonte: Elaboração própria

Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística foi construída com um Diagrama de Tornado para identificar as variáveis que mais impactavam nos resultados do modelo. Uma análise de sensibilidade probabilística com gráficos de dispersão e curvas de aceitabilidade mostrou os resultados relativos as 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem e as variações dos principais parâmetros.

Resultados

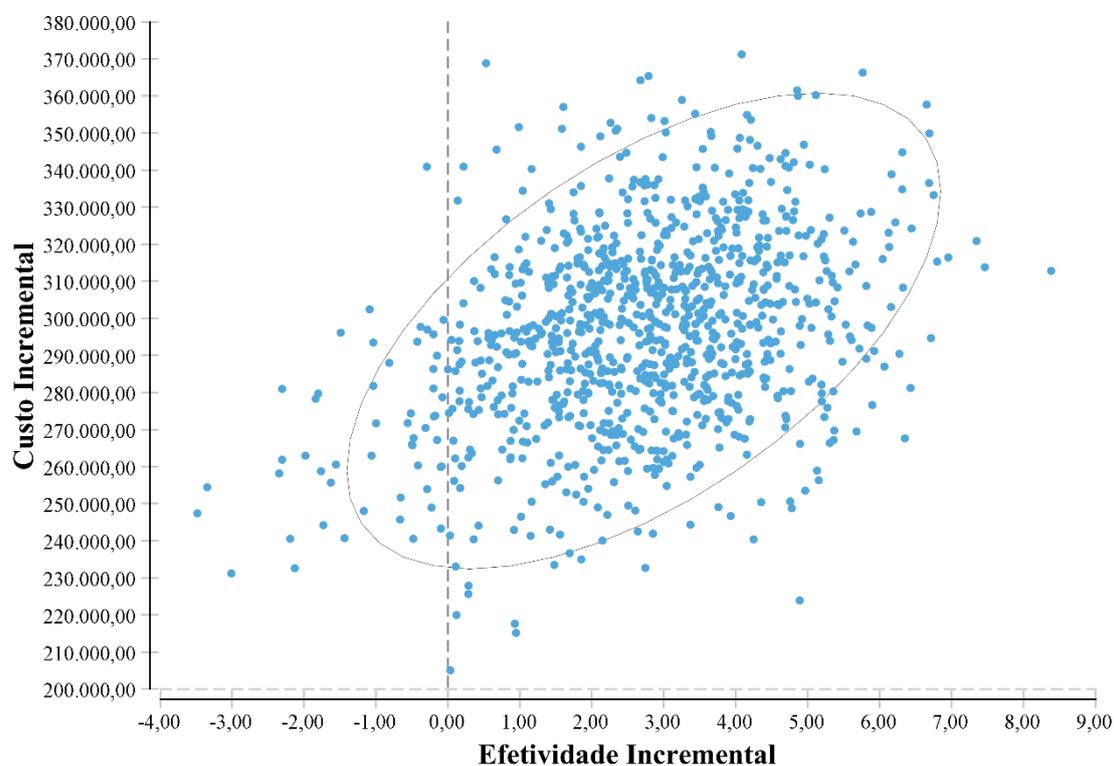
Os dados permitiram avaliar os custos ocorridos e os resultados em saúde por toda a vida dos pacientes para ambas alternativas e compara-los. O acelerador de prótons obteve ganhos médios incrementais em efetividade de 2,71 QALY. O ICER médio para 1000 simulações de Monte Carlo foi de R\$171.012,51/QALY com um intervalo de confiança de \pm R\$54.565,90/QALY. A tabela 4 mostra os custos e efetividades do caso base (50 pacientes e 20 anos de vida útil). O gráfico 1 mostra o resultado destas mil simulações onde a elipse limita o intervalo de confiança de 95%.

Tabela 4 – Custos e efetividades da radioterapia com prótons vs. fótons em relação ao caso de 50 pacientes e 20 anos de vida útil do equipamento.

Estratégia*	Custo (R\$)	Custo Incr. (R\$)	Efet. (QALY)	Efet. Incr. (QALY)	ICER (R\$)
Acelerador de Fótons	353.226,90		22,14		
Acelerador de Prótons	649.843,00	296.616,1	24,86	2,72	108.960,23

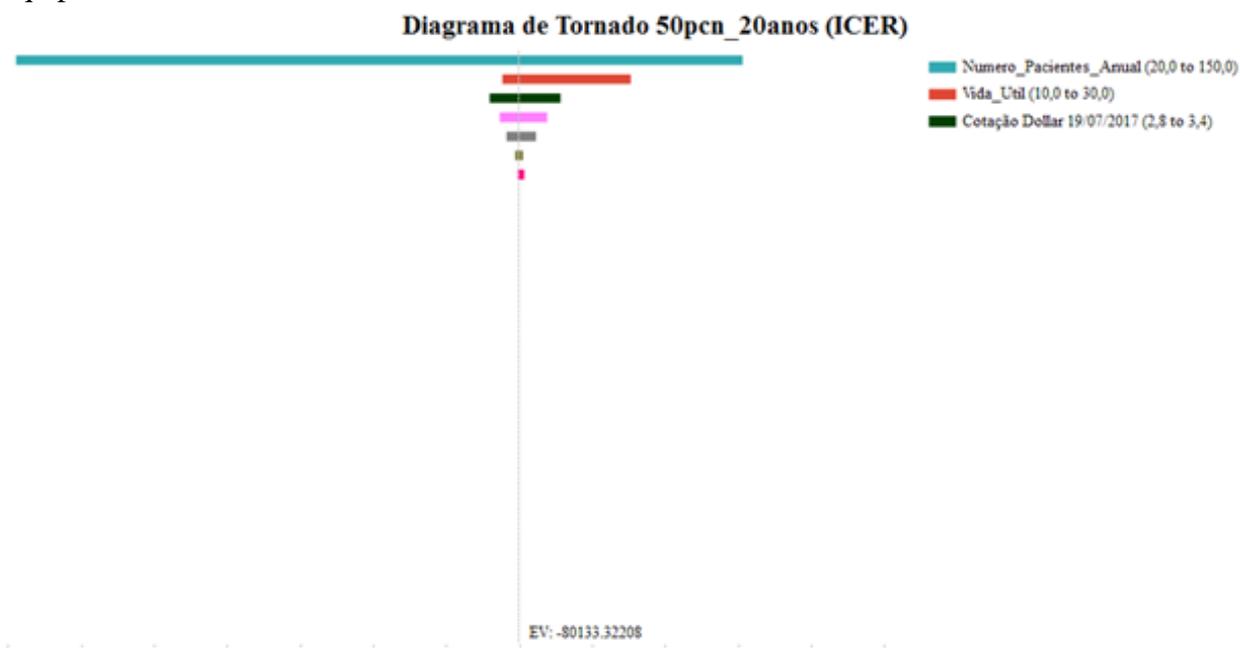
Gráfico 1 - Gráfico de dispersão do custo e efetividade incremental entre o acelerador de prótons e o de fótons para o caso base.

Custo-Efetividade Incremental, Acelerador de Prótons v. Acelerador de Fótons



O gráfico 2 mostra o impacto de variar os parâmetros do modelo sobre a razão de custo-efetividade incremental:

Gráfico 2 - Diagrama de Tornado para 50 pacientes com 20 anos de vida útil dos equipamentos.



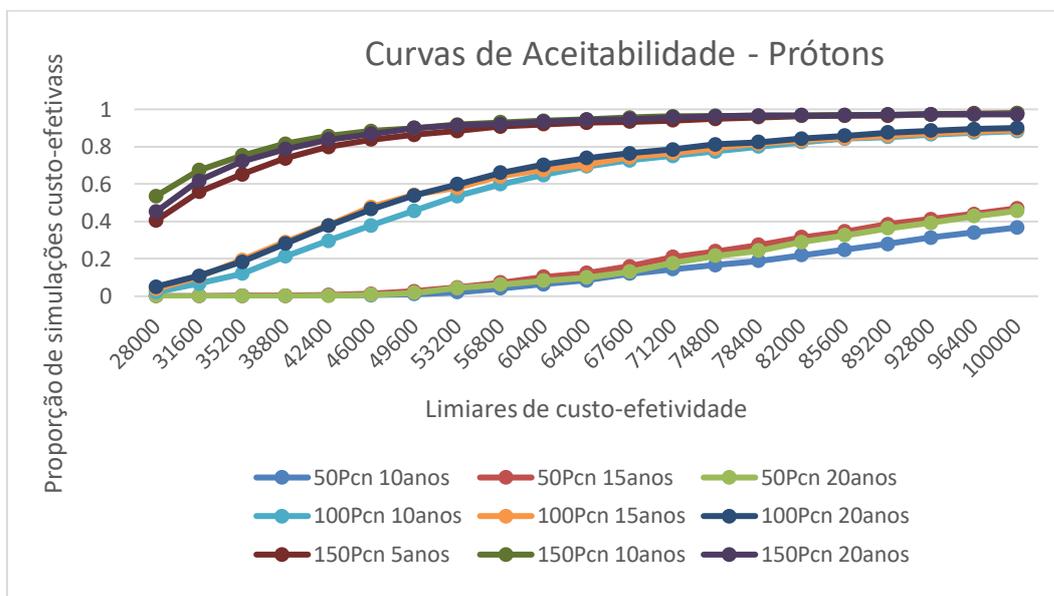
O número de pacientes tratados seguido do tempo de vida útil dos equipamentos foram os parâmetros com maior impacto no modelo e por isso foram escolhidos para compor cenários de análise. Diferentes razões de custo-efetividade incremental (ICER) foram obtidas ao se variar o número de pacientes tratados e o tempo de vida útil das tecnologias.

Tabela 5 - Razões de custo-efetividade incrementais dos diferentes cenários com números de pacientes e vidas úteis.

	10 anos	15 anos	20 anos
50 pacientes	R\$119.577,51	R\$106.371,6	R\$ 108.960,2
100 pacientes	R\$51.587,58	R\$46.808,23	R\$47.559,63
150 pacientes	R\$30.443,79	R\$27.837,56	R\$28.775,44

Houve grandes variações entre os números de pacientes tratados e pequenas entre os diferentes tempos de vida útil dos equipamentos como pode ser verificado nas curvas de aceitabilidade (Gráfico 3):

Gráfico 3 - Curvas de aceitabilidade para o acelerador de prótons.



O gráfico 3 foi produzido através de 1000 simulações de Monte Carlo para cada cenário construído com um número de pacientes e uma vida útil do equipamento. Apresenta-se a probabilidade da tecnologia (eixo das abscissas) ser custo-efetiva de acordo com diferentes limiares de custo-efetividade (eixo das ordenadas).

Para o cenário de tratar 50 pacientes por ano, a probabilidade da tecnologia ser custo-efetiva passa a ser maior que 50% em limiares maiores que R\$100.000/QALY. No cenário de 100 pacientes tratados, a probabilidade ultrapassa 50% em R\$48.000/QALY. Tratar 150 pacientes tem probabilidade superior a 50% de ser custo-efetivo em limiares superiores a R\$28.000/QALY (1 PIB *per capita*). O gráfico 3 sugere que quanto maior o número de pacientes tratados, maior a probabilidade da tecnologia ser custo-efetiva no tratamento do meduloblastoma pediátrico. A tabela 6 dispõe os valores exatos de probabilidade do ICER estar abaixo de diferentes limiares, tornando-a custo-efetiva.

Os limiares escolhidos representam valores aproximados a 1, 2 e 3 vezes o PIB *per capita* do Brasil.

Tabela 6 - Probabilidade do uso do acelerador de prótons estar abaixo de diferentes limiares de custo-efetividade

	R\$28.000/QALY	R\$56.000/QALY	R\$84.000/QALY
50 pacientes	0%	5,7%	30,6%
100 pacientes	5,1%	64,6%	85%
150 pacientes	45,1%	92,2%	96,8%

Fonte: Elaboração própria

Impacto Orçamentário

O resultado da análise de impacto orçamentário foi desenvolvido para 5 anos como consta na diretriz de avaliação econômica de tecnologias ³⁶ e um cenário para 20 anos também foi desenhado. Como a avaliação tem como tema um equipamento que possui diversos custos fixos medidos no custo total de propriedade, é necessária uma análise que comporte um horizonte pautado na vida útil estimada da tecnologia.

Quadro 3 - Resultados do impacto orçamentário incremental da incorporação do acelerador de prótons

Ano	Fótons (R\$)	Prótons (R\$)	Incremental (R\$)
1	15.627.855,44	103.950.000,00	88.322.144,56
2	1.283.685,61	9.900.000,00	8.616.314,39
3	1.235.396,25	10.371.428,57	9.136.032,32
4	1.385.795,28	10.865.306,12	9.479.510,84
5	1.551.543,42	11.382.701,65	9.831.158,23
6	1.645.799,41	11.924.735,06	10.278.935,65
7	1.644.356,88	12.492.579,59	10.848.222,71
8	1.595.748,52	13.087.464,33	11.491.715,81
9	1.790.555,43	13.710.676,92	11.920.121,49
10	1.706.053,96	14.363.566,30	12.657.512,34
11	3.762.237,71	15.047.545,65	11.285.307,94
12	1.821.487,03	15.764.095,44	13.942.608,40
13	2.034.905,86	16.514.766,65	14.479.860,79
14	1.943.200,62	17.301.184,11	15.357.983,48
15	2.740.499,13	18.125.050,02	15.384.550,89
16	3.201.836,52	18.988.147,64	15.786.311,12
17	2.297.582,75	19.892.345,15	17.594.762,39
18	2.045.420,44	20.839.599,68	18.794.179,24
19	2.118.278,00	21.831.961,57	19.713.683,56
20	2.194.054,05	22.871.578,78	20.677.524,74
Total	53.626.292,31	399.224.733,22	345.598.440,91

Fonte: Elaboração própria

Os resultados mostram um impacto orçamentário incremental de R\$ 345.598.440,91 para 20 anos de vida útil e R\$ 125.385.160,35 em 5 anos. Ao considerar diferentes cenários de pacientes tratados verificamos custos incrementais por paciente na tabela a seguir:

Tabela 7 Custo incremental por pacientes, em 20 anos de vida útil do equipamento

Número de pacientes	Custo incremental por paciente
50 pacientes	R\$ 345.598,44
100 pacientes	R\$ 172.799,22
150 pacientes	R\$ 115.199,48

Fonte: Elaboração própria

Discussão

Esse trabalho contribui para avaliação de custo-efetividade da radioterapia com feixe de prótons no tratamento do meduloblastoma em crianças. Os resultados do caso base (50 pacientes e 20 anos de vida útil) mostraram que a tecnologia não apresenta uma boa relação de custo-efetividade nesse cenário. A economia produzida ao SUS pelo

acelerador de prótons ao evitar diversos efeitos colaterais, não foi capaz de se sobrepor ao alto custo de implantação e manutenção dessa tecnologia no cenário base.

A análise de sensibilidade mostrou que o impacto da vida útil do equipamento é pequeno quando comparado ao número de pacientes. O ICER ao tratar tanto 100 quanto 150 pacientes é levemente menor quando considerada uma vida útil de 15 anos em relação a 20. Os custos relacionados a manutenção do acelerador de prótons não incorrem de maneira linear. Após 15 anos de uso, a magnitude dos custos de reposição de peças, torna a alternativa com menor vida útil mais custo-efetiva. Variações nesses parâmetros mostraram que o acelerador de prótons vai ficando mais custo-efetivo quando o número de pacientes se aproxima de 150, adquirindo um ICER próximo a 1 PIB *per capita*. Um estudo realizado pelo Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária (IECS) ⁴⁵ propôs limiares de custo-efetividade para países de diferentes perfis de renda, com base no gasto per capita em saúde e na expectativa de vida. Para países com economia similar ao Brasil os valores situam-se próximo a 1 PIB *per capita*.

Estimativas de base populacional do INCA para câncer pediátrico, indicam uma incidência para o meduloblastoma de 3,8 por milhão entre a população de 0 a 19 anos. O IBGE estima cerca de 60 milhões de habitantes nessa faixa etária e 28,5% delas tem menos de 4 anos³². A radioterapia não é indicada para crianças de até 3 anos, gerando uma população com faixa etária elegível a esse tratamento de 42,9 milhões e incidência anual estimada de 160 pacientes. Uma consulta ao DATASUS para averiguar quantos pacientes entre 4 e 19 anos fizeram radioterapia para a CID C716 - neoplasia maligna do cerebelo – (onde o tipo histológico do meduloblastoma está incluído), revelou 54 pacientes para o ano de 2014. A apresentação dos resultados considerando uma variação entre 50 e 150 pacientes buscou captar as estimativas disponíveis tanto da base de procedimentos do SUS, quanto de bases de registro populacional. Ao se aproximar da estimativa de incidência, a tecnologia se torna mais custo-efetiva, com um ICER próximo a 1 PIB *per capita*.

Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica para crianças com meduloblastoma, encontrou apenas dois trabalhos que levantaram custos de capital e portanto são comparáveis com este estudo ^{27,61,79}. Ambos apontaram para o acelerador de prótons como uma tecnologia redutora de custos, ou seja, uma efetividade maior e um custo menor. Nenhum deles avaliou a demanda pela intervenção como uma variável do modelo. Lundkvist (2005) estudou o uso da radioterapia de prótons na redução dos efeitos colaterais: perda auditiva, hipotireoidismo, osteoporose, hormônio do

crescimento, câncer secundário e deficiência cognitiva. Utilizou a perspectiva da sociedade e considerou custos relacionados a perda de produtividade, principalmente relacionada a deficiência cognitiva. Como resultado, a incorporação da tecnologia foi considerada redutora de custos. Na análise ele não incluiu quantos pacientes fariam uso da tecnologia para dividir os custos de capital por esse montante. Esse é o principal motivo pelo qual a tecnologia se mostrou dominante em relação ao comparador. Na discussão, o autor comenta que seriam necessários 110 pacientes para que o acelerador de prótons fosse uma tecnologia com ICER igual a zero. Esse dado é próximo ao encontrado no caso brasileiro, onde a partir de 150 pacientes a incorporação seria custo-efetiva.

A análise de Vega 2013 ²² também aborda um amplo espectro de efeitos colaterais (deficiência de GH, hipotireoidismo, ototoxicidade, deficiência de ACTH, deficiência de gonadotropinas, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e câncer secundário). O autor também desconsidera a demanda pelo equipamento e assume que existiriam pacientes com meduloblastoma a serem tratados ao longo de todo o tempo de funcionamento da máquina no ano. Esse desenho metodológico favorece muito a tecnologia avaliada, por considerar um volume muito grande de pacientes que dividem os custos de capital do equipamento. A mesma resposta seria encontrada caso fosse adotada essa metodologia neste trabalho. As estimativas nacionais de incidência da doença não suportam esse desenho metodológico, que considera o equipamento sendo ocupado para tratamento ao longo de todo tempo de funcionamento ¹.

Os trabalhos de Hirano 2014 ⁸⁰ e Vega 2015 ⁸⁷ além de conterem as mesmas limitações dos anteriores, desconsiderando a demanda pela tecnologia, limitam-se em analisar as consequências do tratamento analisando apenas um evento adverso (ototoxicidade e deficiência de GH respectivamente), tornando os objetivos de análise diversos e de difícil comparação ao aqui estudado. A publicação recente de Eaton 2016 é o primeiro estudo a fazer uma comparação direta da efetividade entre pacientes tratados com radioterapia de fótons e prótons. A incorporação desses dados relativos aos efeitos colaterais neuroendócrinos, torna essa análise de custo-efetividade mais ampla e robusta, com dados baseados em vida real, que em estudos anteriores eram extraídos de modelos dosimétricos ^{22,50,52}

Até o momento, esse é o primeiro estudo que busca incluir na análise, a demanda do tratamento, além dos custos de capital, operacional e manutenção. Essa avaliação é importante, pois um modelo de custo-efetividade tem como matéria de

trabalho o custo unitário por paciente. No cálculo, a demanda divide os custos de capital e manutenção do aparelho, produzindo valores menores quanto maior for o número de usuários. Variar o número de pacientes na análise de sensibilidade produz transformações significativas da razão de custo-efetividade incremental.

Algumas limitações desse estudo devem ser levadas em consideração. A probabilidade de desenvolver câncer secundário foi extraída de estudos dosimétricos que estimaram a quantidade de radiação em cada órgão, e projetaram a probabilidade de desenvolvimento dessa morbidade. Tal variável é uma das que apresenta maior diferença entre as tecnologias. O custo do câncer secundário foi extraído das bases do DATASUS, mas não havia no registro de procedimentos como quimioterapia, o registro de uso de medicamentos de alto custo. Tal limitação penaliza o acelerador de prótons, que possui menos pacientes com câncer secundário ao longo do horizonte do modelo.

Os custos de implantação e manutenção do acelerador de prótons não foram extraídos de fontes primárias. Apesar do contato com o fabricante tanto diretamente como através do Ministério da Saúde, não houve resposta sobre as informações solicitadas. O impacto orçamentário não considera os custos relativos ao tratamento das comorbidades, apenas aqueles relacionados as tecnologias. Dada a magnitude dos custos associados a implantação e manutenção das tecnologias comparados aos custos médicos, essa limitação não deve impactar na decisão.

Alguns possíveis efeitos colaterais foram desconsiderados: insuficiência cardíaca e perda de cognição. Não foram encontrados na literatura, dados robustos de probabilidades de desenvolver desfechos cardíacos em ambos os braços. Brodin 2011 trabalhou em um modelo dosimétrico para extrair essas medidas, mas utilizou dados de um estudo com limitações que impedem o uso das informações como a tecnologia usada (terapia com cobalto) e população inadequada ⁸⁸. Não foram encontrados dados que mediam a perda de qualidade de vida relacionada a déficit cognitivo infantil. O maior impacto dessa comorbidade, além da efetividade, é nos custos indiretos (de perda de produtividade), desconsiderados nesse modelo.

Não foram encontradas informações na literatura sobre a qualidade de vida de pacientes menores de 19 anos e foram utilizados dados obtidos com adultos. Os pacientes no modelo passam mais tempo na vida adulta do que como crianças. A variação dessas informações na análise de sensibilidade não produziu modificações que impactassem nas respostas do modelo. A utilidade considerada da saúde perfeita também não apresentou impacto nos resultados após variação com parâmetros extraídos

da literatura ⁸⁹. O número de pacientes que desenvolveram efeitos colaterais foi comparado com dados da literatura a fim de produzir uma validação do modelo. Os resultados indicam uma variação quantitativa em uma faixa menor que 20% ^{50,90}.

Conclusão

O estudo foi realizado com o objetivo de apoiar a decisão sobre investir em um acelerador de prótons ou acelerador de fótons para tratar o meduloblastoma. Levando em consideração que o Brasil é um país de dimensões continentais e a instalação de um centro de tratamento teria um raio de ação sobre determinada população, as estimativas de base populacional no nível nacional superestimam a taxa de ocupação de apenas um equipamento em determinada área geográfica. O número de pacientes tratados por equipamento, localizado numa região seria então insuficiente para que o investimento fosse custo-efetivo. Mesmo que se aproxime das estimativas de incidência populacionais, o número de pacientes coberto em determinada região é mais próximo do cenário de 50 pacientes para o qual o acelerador de prótons não foi custo-efetivo. Caso novos estudos mostrem evidências robustas do uso do acelerador de prótons para tratar outras doenças, seria possível estudar mais indicações e aumentar o número de pacientes utilizando a máquina. Quanto maior o número de indivíduos ocupando o equipamento durante sua vida útil, maior a probabilidade da tecnologia ser custo-efetiva.

Financiamento:

Esse estudo foi financiado pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS) – Hospital Alemão Oswaldo Cruz

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A taxa de sobrevivência ao câncer infantil só vem aumentando nas últimas décadas.¹ Boa parte desses cânceres são curáveis, mas os tratamentos utilizados ainda são bastante nocivos¹⁷. Danos causados por tratamento oncológico em crianças podem produzir sequelas que serão carregadas por toda a vida do paciente, e isso envolve grandes perdas em qualidade de vida e possivelmente de produtividade.

Novos tratamentos são comercializados a cada ano com desempenho superior do ponto de vista curativo e da indução de efeitos colaterais. O custo desses novos tratamentos quase sempre é superior ao já realizado. Resta averiguar se o incremento na qualidade de vida dos pacientes justifica o incremento de custo da nova tecnologia.

Este trabalho buscou responder a essa pergunta sobre duas tecnologias que mitigam os efeitos colaterais causados pelo tratamento oncológico pediátrico. O dexrazoxano se mostrou uma tecnologia aceitável quanto a sua relação de custo-efetividade ao utiliza-lo em crianças menores de 5 anos. Fornecer a tecnologia para todas as crianças em tratamento oncológico com antraciclinas ficou em segundo lugar, com uma diferença inexpressiva. A recomendação é incorporar a tecnologia para todas as crianças em tratamento com antraciclinas.

O acelerador de prótons foi avaliado para tratamento do meduloblastoma pediátrico, onde a tecnologia mostrou trazer maiores benefícios clínicos em relação ao acelerador de fótons.²⁰ A prevalência pequena da doença foi o principal motivo para a tecnologia apresentar uma relação de custo-efetividade desfavorável para a incorporação. A recomendação é de não incorporar a tecnologia para tratamento de crianças com meduloblastoma.

REFERENCIAS

1. BRASIL. Incidência, Mortalidade E Morbidade Hospitalar Por Câncer Em Crianças, Adolescentes E Adultos Jovens No Brasil: Informações Dos Registros De Câncer E Do Sistema De Mortalidade. 1st ed. MINISTERIO DA SAUDE, editor. Rio de Janeiro; 2016. 414 p.
2. BRASIL. Mortes de crianças e adolescentes por causas externas aumentam desde a década de 1980 e representam quase 30% dos óbitos em 2013 — Ministério dos Direitos Humanos [Internet]. Ministério dos Direitos Humanos - Notícias. 2016 [cited 2018 Apr 9]. p. 1. Available from: <http://www.sdh.gov.br/noticias/2016/junho/mortes-de-criancas-e-adolescentes-por-causas-externas-aumentam-desde-a-decada-de-1980-e-representam-quase-30-dos-obitos-em-2013>
3. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(10):161–8.
4. Dillenburg RF, Nathan P, Mertens L. Educational Paper: Decreasing the burden of cardiovascular disease in childhood cancer survivors: An update for the pediatrician. *Eur J Pediatr.* 2013 Sep;172(9):1149–60.
5. Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiovascular Effects in Childhood Cancer Survivors Treated with Anthracyclines. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:1–13.
6. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. Monitoring for Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Report From the Cardiovascular Disease Task Force of the Children’s Oncology Group. *Pediatrics.* 2008 Jan 28;121(2):e387–96.
7. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Oct 12;355(15):1572–82. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMsa060185>
8. Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, Henkel JM, Pearson EJ, Miller TL, et al. Anthracycline-Associated Cardiotoxicity in Survivors of Childhood Cancer.

- Pediatr Cardiol.* 2011 Mar;32(3):342–53.
9. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(12):697–710.
 10. Harake D, Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. *Future Cardiol.* 2012 Jul;8(4):647–70.
 11. Lipshultz SE, Franco VI, Miller TL, Colan SD, Sallan SE. Cardiovascular Disease in Adult Survivors of Childhood Cancer. *Annu Rev Med.* 2015;66(1):161–76.
 12. Santos M et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Caridologia. Vol. 100. Rio de janeiro; 2013.
 13. Lipshultz SE, Diamonda MB, Francoc VI, Aggarwalf S, Legerg K, Santosh MV, et al. Managing Chemotherapy-Related Cardiotoxicity in Survivors of Childhood Cancers. *Paediatr Drugs.* 2014;16(5):373–89.
 14. Magnano LC, Martínez Cibrian N, Andrade González X, Bosch X. Cardiac complications of chemotherapy: role of prevention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014;16(6):312.
 15. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane database Syst Rev [Internet].* 2011 Jan [cited 2016 Jan 15];(6):CD003917. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678342>
 16. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004;351(2):145–53.
 17. Barry E V., Vrooman LM, Dahlberg SE, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, et al. Absence of secondary malignant neoplasms in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1106–11.
 18. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. In: van Dalen EC, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011. p. 77.
 19. INCA. Radioterapia - INCA [Internet]. 2017 [cited 2017 May 8]. Available from:

- http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=100
20. Leroy R, Benahmed N, Hulstaert F, Van Damme N, De Ruyscher D. Proton Therapy in Children: A Systematic Review of Clinical Effectiveness in 15 Pediatric Cancers. *Int J Radiat Oncol*. 2016 May;95(1):267–78.
 21. Mohan R, Grosshans D. Proton therapy – Present and future. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2017 Jan 15 [cited 2017 Sep 20];109:26–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27919760>
 22. Vega R, Kim J, Brussiere M, Hattangadi J, Hollander A, Michalski J, et al. Cost Effectiveness of Proton Therapy Compared With Photon Therapy in the Management of Pediatric Medulloblastoma. *Cancer*. 2013;December(15):4299–307.
 23. Mansur DB. Incorporating a compact proton therapy unit into an existing National Cancer Institute-designated comprehensive cancer center. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14(9):1001–5.
 24. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. Proton therapy of cancer: Potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2005 Jan 8 [cited 2017 Sep 20];44(8):850–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16332592>
 25. Main C, Dandapani M, Pritchard M, Dodds R, Stevens SP, Thorp N, et al. The effectiveness and safety of proton beam radiation therapy in children with malignant central nervous system (CNS) tumours: protocol for a systematic review. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Jul 27 [cited 2017 Sep 20];5(1):124. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27460473>
 26. Chapman TR, Ermoian RP. Proton therapy for pediatric cancer: are we ready for prime time? *Futur Oncol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 Sep 20];13(1):5–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27905257>
 27. Verma V, Mishra M V., Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer*. 2016;122(10):1483–501.
 28. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2012 Nov [cited 2017 Sep 20];19(11):1541–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981874>
 29. Poretti A, Meoded A, Huisman TAGM. Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *J Magn Reson Imaging* [Internet].

- 2012 Jan;35(1):32–47. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.22722>
30. Leman J. Late effects of craniospinal irradiation for standard risk medulloblastoma in paediatric patients: A comparison of treatment techniques. *Radiography* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2017 Sep 20];22:S52–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078817416300177>
 31. ECRI. Proton beam radiation therapy. Systems for Cancer. 2017.
 32. IBGE. Censo Demográfico 2010 [Internet]. Censo Demografico. 2010 [cited 2015 Nov 3]. Available from: <https://censo2010.ibge.gov.br/>
 33. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: Long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):950–61.
 34. Wong FL, Bhatia S, Landier W, Francisco L, Leisenring W, Hudson MM, et al. Cost-effectiveness of the children’s oncology group long-term follow-up screening guidelines for childhood cancer survivors at risk for treatment-related heart failure. *Ann Intern Med*. 2014;160(10):672–83.
 35. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, Forte KJ, Sweeney T, Hester AL, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: The Children’s Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children’s Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4979–90.
 36. BRASIL. Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília; 2009.
 37. Dolgin M, New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels [Internet]. Little, Brown; 1994 [cited 2018 Apr 11]. 334 p. Available from: https://books.google.com.br/books/about/Nomenclature_and_Criteria_for_Diagnosis.html?id=Vs5qQgAACAAJ&redir_esc=y
 38. Kirsch J, McGuire A. Establishing health state valuations for disease specific states: An example from heart disease. *Health Econ*. 2000;9(2):149–58.
 39. Araujo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Custo da insuficiência cardíaca no Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(5):422–7.
 40. van Dalen E, Caron H, Dickinson H, Kremer L. Cardioprotective interventions

- for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2005;(6). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003917.pub2>
41. Lawless SC., LaQuaglia MP, Wollner N, Meyers P a., Lindsley KL, Ghavimi F, et al. Desmoplastic small round-cell tumor: Prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol.* 1996;14(November 2014):1526–31.
 42. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(14):2328–38.
 43. BRASIL. Camara de Regulação do mercado de medicamentos [Internet]. Tabela de preços da CMED. 2017. Available from: <portal.anvisa.gov.br/cmed>
 44. BRASIL. DATASUS [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 16]. p. 1. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
 45. Pichon-Riviere A, Augustovisky F, Garcia-Marti S. Derivation of cost-effectiveness thresholds based on per capita health expenditures and life expectancy, and country-level estimates for 194 countries. Buenos Aires; 2016.
 46. Nolan MT, Plana JC, Thavendiranathan P, Shaw L, Si L, Marwick TH. Cost-effectiveness of strain-targeted cardioprotection for prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;212:336–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.137>
 47. Bryant J, Picot J, Baxter L, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Clinical and cost-effectiveness of cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: A systematic review. *Br J Cancer.* 2007;96(2):226–30.
 48. Paladio-Hernández J, Martínez-Morales J. Cost-Effectiveness of Cardioprotective Effect of Dexrazoxane (Cardioxane®) in Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Based Chemotherapy in México. *Value Heal* [Internet]. 2015;18(7):A454. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301515032301>
 49. Limat S, Demesmay K, Fagnoni P, Voillat L, Bernard Y, Deconinck E, et al. Cost Effectiveness of Cardioprotective Strategies in Patients with Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2005 [cited 2018 Jan 29];25(11):719–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532718>

50. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, Patterson B, Weyman EA, Thornton LT, et al. Endocrine outcome with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2016;18(2016):881–7.
51. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, Weyman EA, Thornton LT, Mazewski C, et al. Clinical Outcomes Among Children With Standard-Risk Medulloblastoma Treated With Proton and Photon Radiation Therapy: A Comparison of Disease Control and Overall Survival. *Int J Radiat Oncol.* 2016;94(1):133–8.
52. Brodin NP, Munck P, Rosenschöld AF, Aznar MC, Kiil- A, Vogelius IR, et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric. *Acta Oncol (Madr).* 2011;50:806–16.
53. Jimenez RB, Sethi R, Depauw N, Pulsifer MB, Adams J, McBride SM, et al. Proton Radiation Therapy for Pediatric Medulloblastoma and Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors : Outcomes for Very Young Children Treated With Upfront Chemotherapy. 2013;87(1):120–6.
54. Vieira WA, Weltman E, Chen MJ, Saba N, Cappellano AM, Pereira LD, et al. Ototoxicity evaluation in medulloblastoma patients treated with involved field boost using intensity-modulated radiation therapy (IMRT): a retrospective review. 2014;9(158):1–6.
55. Gurney JG, Ph D, Kadan-lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, et al. Endocrine and Cardiovascular Late Effects among Adult Survivors of Childhood Brain Tumors Childhood Cancer Survivor Study. *Am Cancer Soc.* 2003;97(3):663–73.
56. INCA. Registros de Cancer de Base Populacional [Internet]. *Estsaticas do Câncer.* 2014 [cited 2017 Jul 14]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/estatisticas/site/home/rcbp/>
57. INCA. Registro Hospitalar de Cancer - Integrador RHC [Internet]. *Estatisticas do Cancer.* 2014 [cited 2017 Jul 14]. Available from: <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>
58. Knight KRG, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: Underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8588–96.
59. SBN. Diretriz: Tratamento do Medulloblastoma em crianças e adolescentes. 2013.

60. OMS OM de S. Cancer Mortality Database. Mortality Databases. 2016.
61. Lundkvist J, Sc M, Ekman M, Ph D, Ericsson SR, Glimelius B, et al. Cost-Effectiveness of Proton Radiation in the Treatment of Childhood Medulloblastoma. *Cancer*. 2005;103(4):793–801.
62. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME, Ruccione K, et al. Late Mortality Experience in Five-Year Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001 Jul;19(13):3163–72. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.13.3163>
63. INCA;, Varian Medical Systems Brasil L. CONTRATO DE PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS 003/2013. Termo aditivo 056/2013 [Internet]. Rio de Janeiro; 2014. Report No.: 056/2013. Available from: http://lotus_inca.inca.local/calandra/calandra.nsf
64. INCA;, Varian Medical Systems Brasil L. CONTRATO DE PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS 003/2013. Termo aditivo 093/2014 [Internet]. Rio de Janeiro; 2014. Report No.: 093/2014. Available from: http://lotus_inca.inca.local/calandra/calandra.nsf
65. INCA;, Varian Medical Systems Brasil L. CONTRATO DE PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS 003/2013. Apostila 008/2015 [Internet]. Rio de Janeiro; 2015. Report No.: 008/2015. Available from: http://lotus_inca.inca.local/calandra/calandra.nsf
66. BRASIL. Ministério da saúde - CONCURSO PÚBLICO PARA PROVIMENTO DE VAGAS EM CARGOS DO PLANO DE CARREIRAS DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA NAS CARREIRAS DE PLANEJAMENTO, GESTÃO E INFRAESTRUTURA E DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO EDITAL N° - 4, DE 13 DE OUTUBRO DE 2014. Brasília, DF; 2014.
67. BRASIL. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Ministerio da Saúde, DF. 2017. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
68. BRASIL. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug 16]. Available from: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>
69. Kowalski S., Sjenzfeld V., Ferraz M. Utilização de Recursos e Custos em Osteoporose. *Rev da Assoc Média Bras*. 2001;47(4):352–7.
70. SBEM. Projeto Diretrizes: Hipotireoidismo. Vol. IV, Projeto Diretrizes. 2005.

71. SBEM. Projeto Diretrizes: Hipopituitarismo - Tratamento. 2006.
72. SBEM. Projeto Diretrizes: Baixa Estatura por Deficiência do Hormônio de Crescimento : Diagnóstico. 2004.
73. BRASIL. Diretrizes Gerais para Atenção Especializada às pessoas com Deficiência Auditiva no Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília, DF; 2014.
74. Schultz C, Goffi- MVS, Helena P, Liberman P. Classificação das perdas auditivas em oncologia. *Brazilian J otorhinolaryngology*. 2009;75(5):634–41.
75. BRASIL. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT): Síndrome de Turner. Brasília, DF; 2010.
76. Bevilacqua M, Morettin M, Melo T, Amantini R, Martinez M. Contribuições para análise da política de saúde auditiva no Brasil. *Rev da Soc Bras Fonodaudiologia*. 2011;16(3):252–9.
77. INCA;Varian Medical Systems Brasil L. CONTRATO DE PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS 003/2013. Termo aditivo 101/2016. Rio de Janeiro; 2016. Report No.: 101/2016.
78. INCA. INCA Ações e Programas no Brasil [Internet]. 2017 [cited 2017 May 8]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil
79. Mailhot Vega RB, Kim J, Bussi re M, Hattangadi J, Hollander A, Michalski J, et al. Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma. *Cancer*. 2013;119(24):4299–307.
80. Hirano E, Fuji H, Onoe T, Kumar V, Shirato H, Kawabuchi K. Cost-effectiveness analysis of cochlear dose reduction by proton beam therapy for medulloblastoma in childhood. *J Radiat Res*. 2014;55(2):320–7.
81. Bona M, Santini F, Rivolta G, Grossi E, Grilli R. Cost Effectiveness of Screening for Subclinical Hypothyroidism in the Elderly. *Pharmacoeconomics*. 1998;14(2):209–16.
82. Burman P, Broman JE, Hetta J, Wiklund I, Erfurth EM, Hagg E, et al. Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Dec;80(12):3585–90.
83. Lagrou K, Xhrouet-Heinrichs D, Massa G, Vandeweghe M, Bourguignon JP, De Schepper J, et al. Quality of life and retrospective perception of the effect of growth hormone treatment in adult patients with childhood growth hormone

- deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 [cited 2017 Aug 31];14 Suppl 5:1249-60-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964020>
84. Rosén T, Wirén L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1994 Jan [cited 2017 Aug 31];40(1):111–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8306469>
 85. Borgström F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int*. 2006 May 9;17(5):637–50.
 86. Bichey BG, Hoversland JM, Wynne MK, Miyamoto RT. Changes in quality of life and the cost-utility associated with cochlear implantation in patients with large vestibular aqueduct syndrome. *Otol Neurotol* [Internet]. 2002 May [cited 2017 Aug 31];23(3):323–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981389>
 87. Mailhot Vega R, Kim J, Hollander A, Hattangadi-Gluth J, Michalski J, Tarbell NJ, et al. Cost effectiveness of proton versus photon radiation therapy with respect to the risk of growth hormone deficiency in children. *Cancer*. 2015;121(10):1694–702.
 88. Guldner L, Haddy N, Diallo I, Shamsaldin A, Dahan M, Merlet P, et al. Radiation dose and long term risk of cardiac pathology following radiotherapy and anthracyclin for a childhood cancer q. *Radiother Oncol*. 2006;81:47–56.
 89. Zimmermann IR, Silva MT, Galvao TF, Pereira MG. Health-related quality of life and self-reported long-term conditions : a population-based survey. *Rev Bras Psiquiatr*. 2017;39:62–8.
 90. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, Weyman E, Eaton BR, Sherry NA, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: A phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):287–98.