**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM**

LENITA MARIA TONON

**ANÁLISE FARMACOECONÔMICA DO TRATAMENTO DO
CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO COM
BEVACIZUMABE NO BRASIL**

**SÃO PAULO
2007**

LENITA MARIA TONON

**ANÁLISE FARMACOECONÔMICA DO TRATAMENTO DO
CÂNCER COLORRETAL MESTASTÁTICO COM
BEVACIZUMABE NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de concentração:
Enfermagem na Saúde do Adulto

Orientadora:
Prof^a. Dr^a. Silvia Regina Secoli

**SÃO PAULO
2007**

Catálogo na publicação (CIP)
Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta” da EEUSP

Tonon, Lenita Maria

Análise farmacoeconômica do tratamento do câncer colorretal metastático com bevacizumabe no Brasil. / Lenita Maria Tonon. – São Paulo: L.M. Tonon; 2007.

114 p.

Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Profª Drª Silvia Regina Secoli

1. Economia da saúde 2. Custos de medicamentos (avaliação) 3. Antineoplásicos 4. Neoplasias colorretais I. Título.

Dedicatória

*Aos meus pais Ivone e Osvaldo, que são
exemplos de honestidade e companheirismo.*

Meu agradecimento.

Agradecimentos

À Professora Dra. Sílvia Regina Secoli,
orientadora e amiga, por me guiar com tanta
paciência e competência nessa jornada.

Ao meu marido João Paulo, por entender as
minhas ausências e me incentivar.

Às famílias Tonon, Lahr e Vernieri, por me
apoiarem constantemente na minha evolução
pessoal e profissional.

À Capes pela bolsa de mestrado.

*Aos Doutores Jorge Sabbaga, Ricardo
Caponero, Moacyr Cuce Nobre e Wilson
Follador,* pelas preciosas sugestões na
construção dessa pesquisa.

À Clínica, por permitir a coleta de dados e às
equipes de enfermagem e farmácia, por
aceitarem participar da pesquisa.

*Aos professores e funcionários do
Departamento de Enfermagem Médico-
Cirúrgica,* pelo carinho e acolhida.

*À Silvana, Dayse e Tieko da Secretaria de
Pós-Graduação,* pelo carinho,
disponibilidade e palavras de incentivo.

*Ao Serviço de Educação Continuada do
Hospital Universitário,* pelo empréstimo dos
cronômetros.

*Aos funcionários da Escola de Enfermagem
da USP.*

Tonon LM. Análise farmacoeconômica do tratamento do câncer colorretal metastático com bevacizumabe no Brasil [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2007.

RESUMO

No presente estudo realizou-se a análise custo-efetividade das terapias antineoplásicas IFL (irinotecano, 5-fluorouracil e leucovorin) e IFL+BV (IFL associado ao bevacizumabe) empregado no tratamento do câncer colorretal metastático em primeira linha. Estimou o custo direto de medicamentos, materiais e recursos humanos. A efetividade dos protocolos foi medida pela proporção de pacientes livre de progressão de doença. Os dados relativos aos custos de materiais e medicamentos foram obtidos a partir de tabelas de preços que regulamentam o mercado hospitalar. Os dados concernentes à efetividade foram obtidos através da literatura científica. Utilizou-se o modelo de análise de decisão para estimar o custo total da terapia antineoplásica. Os resultados mostraram que o protocolo IFL apresentou a melhor relação custo-efetividade durante todo o tempo de seguimento, ou seja, o menor custo por unidade de efetividade, que no 10º mês foi de R\$ 180.619,46. A análise de sensibilidade mostrou que esta conclusão foi robusta. Essas análises farmacoeconômicas apontaram que a seleção do protocolo antineoplásico depende do custo e efetividade, mas, sobretudo da relação custo-efetividade que permite saber o custo estimado por unidade de sucesso.

Palavras-chave: Economia da saúde. Custos de medicamentos (avaliação). Antineoplásicos. Neoplasias colorretais.

Tonon LM. Pharmacoeconomic Analysis of Metastatic colorectal cancer with Bevacizumab in Brazil (Dissertation). São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2007.

ABSTRACT

In this paper a cost–effectiveness analyses was done of the antineoplasics therapies IFL (irinotecan, 5- fluorouracil and leucovorin) and IFL + BV (IFL associated to bevacizumab) used as metastatic colorectal cancer as first line treatment. It has estimated the cost of medications, materials and human resources. The effectiveness of the protocols was measured through the proportion of patients that were free from the illness progression. Data regarding material cost and medication were obtained by price tables that regulate Hospital market. Data relating to effectiveness were obtained through scientific literature. We utilized the decision analysis model to estimate the total cost of the antineoplasics therapy. The results showed that the IFL protocol presented a better cost–effectiveness relationship during the whole period following, that is, the lowest cost per effectiveness units, that on the 10th Month was R\$ 180.619,46. The sensitivity analysis showed that this conclusion was strong. These pharmacoeconomic analyses pointed to the fact that antineoplasics protocol selection depends on cost and effectiveness, but, above all on the cost–effectiveness relation which allows us to know the estimated cost per successful unit.

Key words: Health economics. Drug costs (Evaluation). Antineoplastic agents. Colorectal neoplasms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Sobrevida mediana do câncer colorretal metastático, de acordo com o protocolo antineoplásico (Tonon, Secoli, Caponero, 2007).....	23
Figura 2 - Exemplo de árvore de decisão	44
Figura 3 - Sumário das etapas na elaboração da análise farmacoeconômica do tratamento do câncer colorretal metastático.....	46
Figura 4 - Modelo de decisão e desfechos possíveis no tratamento do câncer colorretal metastático com IFL e IFL+BV. São Paulo, 2007	52
Figura 5 - Custo-efetividade dos protocolos antineoplásicos segundo mês de seguimento. São Paulo, 2007	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Custo de protocolos antineoplásicos por ciclo e por 6 meses de tratamento (Meropol, 2005).....	24
Quadro 2 - Categorias de custos diretos utilizados nos protocolos antineoplásicos	32
Quadro 3 - Duração de um ciclo dos protocolos IFL, IFL+BV _{A e B}	33
Quadro 4 - Doses padrão dos antineoplásicos presentes nos protocolos IFL e IFL + BV...	33
Quadro 5 - Medicamentos adjuvantes utilizados nos protocolos IFL e IFL + BV _{A e B}	34
Quadro 6 - Kit de materiais do IFL utilizado nos protocolos IFL, IFL+BV _A e IFL+BV _B	36
Quadro 7 - Kit de materiais do IFL + BV utilizado nos protocolos IFL + BV _A e IFL + BV _B ...	36
Quadro 8 - Kit de materiais descartáveis BV utilizado na terapia IFL+BV _A	37
Quadro 9 - Dose do antineoplásico utilizada nos protocolos.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Custo dos protocolos antineoplásicos por ciclo de tratamento segundo categoria de custos. São Paulo, 2007	50
Tabela 2 - Custo dos protocolos antineoplásicos por ciclo de tratamento segundo unidade monetária. São Paulo, 2007	51
Tabela 3 - Decomposição dos custos segundo protocolo antineoplásico. São Paulo, 2007	51
Tabela 4 - Custo total da terapia por protocolo antineoplásico, segundo o mês de seguimento. São Paulo, 2007.....	52
Tabela 5 - Efetividade dos protocolos antineoplásicos segundo mês de seguimento. São Paulo, 2007	53
Tabela 6 - Custo-efetividade aos cinco meses de seguimento segundo protocolo antineoplásico. São Paulo, 2007	53
Tabela 7 - Custo-efetividade aos dez meses de seguimento segundo protocolo antineoplásico. São Paulo, 2007	54
Tabela 8 - Custo-efetividade aos quinze meses de seguimento segundo protocolo antineoplásico. São Paulo, 2007	54
Tabela 9 - Custo-efetividade aos vinte meses de seguimento segundo protocolo antineoplásico. São Paulo, 2007	54
Tabela 10 - Análise de custo-efetividade incremental dos protocolos IFL e IFL+BV _B segundo os meses livres de progressão. São Paulo, 2007.....	55
Tabela 11 - Análise de sensibilidade dos protocolos antineoplásicos. São Paulo, 2007	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SV	Sobrevida
AM	Anticorpo Monoclonal
BV	Bevacizumabe
VEGF	<i>Vascular Endotelial Growth Factor</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
EUA	Estados Unidos da América
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
5-FU	5-Fluorouracil
LV	Leucovorin
IFL	Irinotecano, 5-Fluorouracil e Leucovorin
FOLFOX	Oxaliplatina, 5-Fluorouracil e Leucovorin
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
ACE	Análise Custo-Efetividade
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
SC	Superfície Corpórea
AVAQ	Anos de Vida Ajustados por Qualidade
SUS	Sistema Único de Saúde
PMC	Preço Máximo ao Consumidor
CMe	Categoria Custo Medicamentos
CMa	Categoria Custo Materiais
PF	Preço Fábrica
EPI	Equipamento de Proteção Individual
CPr	Categoria Custo Procedimento
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TP	Tempo de Procedimento
SPM	Salário Profissional por Minuto
CCt	Custo por Ciclo Tratamento
DT	Dias de Tratamento
CTc	Custo da Terapia por 5 meses
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
SM	Salário Mínimo
SMN	Salário Mínimo Necessário
DIEESE	Departamento Intersindical de Estatística e Estudos Socioeconômicos
APAC	Autorização de Procedimento de Alta Complexidade
SAE	Sistematização da Assistência de Enfermagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Farmacoeconomia	16
2.2 Análise farmacoeconômica e câncer colorretal metastático.....	21
3 OBJETIVOS.....	28
3.1 Geral.....	28
3.2 Específicos	28
4 METODOLOGIA	30
4.1 Tipo de estudo	30
4.2 Perspectiva do estudo.....	30
4.3 Coleta dos dados	31
4.3.1 Identificação dos protocolos antineoplásicos	31
4.3.2 Identificação e quantificação dos custos	31
4.3.2.1 Categoria medicamentos - CMe	32
4.3.2.2 Categoria materiais descartáveis - CMa.....	35
4.3.2.3 Categoria procedimentos – CPr.....	38
4.3.3 Identificação e cálculo da efetividade	41
4.4 Análise dos dados.....	42
4.4.1 Dados relativos aos custos	42
4.4.1.1 Custo por ciclo de tratamento (CCt)	42
4.4.1.2 Custo total da terapia por protocolo (CTp).....	42
4.4.2 Análise farmacoeconômica	44
4.4.2.1 Análise custo-efetividade	44
4.4.2.2 Análise incremental	45
4.4.2.3 Análise de sensibilidade.....	45
4.5 Sumário das etapas realizadas na elaboração do estudo farmacoeconômico	46
5 RESULTADOS	48
5.1 Identificação dos protocolos antineoplásicos	48
5.2 Custos dos protocolos antineoplásicos.....	49
5.1 Custo total da terapia por protocolo.....	51
5.2 Indicador de efetividade.....	53
5.3 Análise custo-efetividade	53
5.4 Análise custo efetividade incremental.....	55
5.5 Análise de sensibilidade.....	56
6. DISCUSSÃO	58
7. CONCLUSÕES.....	67
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
REFERÊNCIAS	72
ANEXOS	79
APÊNDICES	89

Introdução

1 INTRODUÇÃO

Na atualidade, o câncer representa um dos principais problemas de saúde pública mundial. É uma doença crônico-degenerativa que afeta inúmeras dimensões da vida da pessoa, sendo responsável pela redução do potencial de trabalho e perda de muitas vidas. Além disso, causa importante impacto econômico no sistema de saúde, pois requer terapia altamente especializada, onerosa e por tempo prolongado (Secoli, 2005).

Para o ano de 2020 são esperados mais de 15 milhões de casos novos de câncer no mundo (World Health Organization, 2005). No Brasil, estimaram-se para o ano de 2006 mais de 472 mil casos novos. Os tumores de maior incidência em ordem decrescente entre homens foram: pele não-melanoma, próstata, pulmão, estômago e cólon e reto. Para as mulheres foram pele não melanoma, mama, colo de útero, cólon e reto e pulmão. (Brasil, 2005; Secoli, 2005).

No âmbito mundial, os tumores malignos que acometem o cólon e o reto representam o segundo tipo de neoplasia mais prevalente, após o câncer de mama, com uma estimativa de 2,4 milhões de casos nos últimos cinco anos, ou seja, a cada ano somam cerca de 945 mil casos novos (Brasil, 2005) .

As estimativas brasileiras, ainda para 2006, apontaram 15.780 casos novos de neoplasia colorretal em homens e de 19.340 em mulheres. Para este tipo de neoplasia, a sobrevida (SV) média cumulativa em cinco anos é cerca de 40 a 50%, não sendo grande a diferença entre os países desenvolvidos e os em desenvolvimento (Brasil, 2005; Brasil, 2002).

A descoberta de fármacos com alvos específicos, como os anticorpos monoclonais (AM) melhorou a terapia empregada no câncer colorretal metastático, implicando em ganho de SV. Atualmente existem dois AM - cetuximabe e o bevacizumabe (BV) - empregados nesse tipo de neoplasia (United States of America, 2005a; United States of America, 2005b).

O BV é um AM humanizado (93% humano e 7% murino) que inibe seletivamente a proteína *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), impedindo que a mesma ligue-se ao receptor de VEGF. A função dessa proteína é estimular a angiogênese e regular a permeabilidade vascular participando, assim, da hemostasia fisiológica. No entanto, em condições patológicas a permeabilidade endotelial é uma importante etapa para o crescimento, propagação e metástase do tumor, pois permite o extravasamento de células plasmáticas para o espaço extracelular, as quais criam um microambiente de fibrina, facilitando a formação de novos vasos (Aleksun, Garrett, 2005; Ferrara, 2001).

O BV foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos da América (EUA) em fevereiro de 2004 (United States of America, 2005b). No Brasil o produto foi registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob o número 101000637 e liberado para comercialização em janeiro de 2007, após aprovação do preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O medicamento é comercializado com o nome Avastin® e sua venda no país iniciou em abril do mesmo ano. No entanto, este fármaco, antes mesmo da aprovação da comercialização, já era prescrito e utilizado por muitos pacientes brasileiros, sendo importado por serviços privados de oncologia (Brasil, 2002; Brasil, 2003; Serviços de Informações Roche, 2007; Tonon, Secoli, Caponero, 2007).

A indicação do BV atual é como terapia de primeira linha do câncer colorretal metastático associado a um protocolo antineoplásico com 5-fluorouracil (5-FU) e leucovorin (LV). Alguns estudos têm mostrado melhora na taxa de SV mediana com o uso desse AM face aos diferentes protocolos utilizados na clínica como o 5-FU/LV, o IFL (irinotecano, 5-FU e LV) e o FOLFOX (oxaliplatina, 5-FU e LV) (Hurwitz et al., 2004; Kabbinavar et al., 2005). Todavia, ainda são poucas as pesquisas que apresentam dados de segurança e eficácia dos diferentes protocolos associados ao BV.

Apesar disto e do seu alto custo, o BV tem sido cada vez mais prescrito para o tratamento do câncer colorretal metastático, o que tem

gerado discussão em nível mundial. A prescrição médica de um novo fármaco encontra-se, em parte, amparada pela informação fornecida pela indústria, através de propagandas, visitas de propagandistas, palestras patrocinadas ou emissão de opiniões de especialistas (Pinheiro, 1999). Entretanto, na maioria das vezes essas informações são incompletas, não contemplando aspectos relativos aos efeitos tardios e aos custos totais da terapia com o fármaco. Apesar disso, sistemas de saúde públicos de países europeus e seguros de saúde, que garantem o acesso aos melhores tratamentos, estão começando a alterar normas de atendimento (*guideline*) devido ao advento de fármacos extremamente caros, porém considerados mais eficazes na terapia oncológica (Ludwig, 2004).

Nos EUA, no ano de 2005 o custo do BV foi de aproximadamente U\$ 2.406,00 por ciclo e U\$ 31.278,00 por seis meses de tratamento. Nestes valores não foram considerados gastos com quimioterápicos associados, honorários de profissionais de saúde, materiais de consumo e infra-estrutura hospitalar (Meropol, 2005).

Tendo em vista, o alto custo da terapia com BV, e considerando que os recursos disponíveis para atenção de saúde estão cada vez mais limitados, que é necessário maximizar os benefícios, que o princípio vigente não é gastar menos, mas é saber gastar melhor (González De Dios, Sangrador, 2004), inevitavelmente surgem questionamentos relacionados ao uso desse AM no território brasileiro. Assim, as seguintes questões geraram a elaboração do presente estudo,

- qual é o custo da terapia com BV no Brasil?
- os resultados clínicos obtidos na terapia com BV associado aos antineoplásicos compensam o custo adicional quando comparado à terapia *standard*?

Desse modo, acredita-se que um estudo com informações sobre custos e consequências da terapia, ou seja, que inclua aspectos farmacoeconômicos, possa trazer subsídios para a prática clínica, contribuindo na tomada de decisão dos gestores e provedores de saúde.

Revisão da Literatura

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FARMACOECONOMIA

Farmacoeconomia é um “*campo de estudo que avalia o comportamento de indivíduos, empresas e mercados com relação ao uso de produtos, serviços e programas farmacêuticos, e que freqüentemente enfoca os custos e as conseqüências dessa utilização*” conforme definido pela *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR). Estudos realizados nesta perspectiva são complexos, caros e de longa duração. Eles envolvem muitos segmentos da sociedade e os resultados visam auxiliar, geralmente, decisões nacionais (Pashos, Iein, Wanke, 1998; Secoli, 2002).

O termo farmacoeconomia pode ser utilizado, também, como sinônimo de avaliação econômica de medicamentos, cujo foco contempla os custos e os resultados da terapia – dois elementos essenciais – que podem subsidiar as decisões no âmbito da clínica (Sacristán Del Castilho, 1995b; Secoli, 2002).

Os estudos farmacoeconômicos incluem identificação, cálculo e comparação dos custos (recursos consumidos), riscos e desfechos (clínicos, econômicos e humanísticos) de programas, serviços ou terapias e a seleção de opções que produzam os melhores resultados diante dos recursos investidos. (Sacristán Del Castilho, 1995b)

Custo representa o valor de todos os insumos (trabalho, materiais, medicamentos) utilizados na produção ou distribuição de bens ou serviços. É um elemento comum das análises farmacoeconômicas, que engloba os recursos relevantes na utilização do tratamento e podem ser classificados em custos direto, indireto e intangível. (Eisenberg, 1989; Villar, 1995; Walley, Haycox, 1997).

Custos diretos são aqueles relacionados diretamente aos serviços de saúde, que implicam em dispêndios imediatos para realização do serviço.

Em saúde, esses custos correspondem aos cuidados médicos e não-médicos, como por exemplo, tempo de hospitalização, exames diagnósticos, honorários profissionais e consumos associados à administração dos medicamentos (materiais de consumo, tratamento de efeitos adversos, monitorização sérica do fármaco, entre outros) (Eisenberg, 1989; Secoli, 2002; Walley, Haycox, 1997).

Esse tipo de custo deveria ser de fácil identificação, mas nota-se que nem sempre os serviços ou os gestores de saúde conhecem o valor exato que é gasto em um determinado procedimento. (Eisenberg, 1989; Walley, Haycox, 1997).

Os custos indiretos são aqueles que recaem sobre os pacientes, as famílias e a sociedade. Estão relacionados à perda da capacidade produtiva do indivíduo frente ao processo de adoecimento ou mortalidade precoce. Essa categoria representa dias de trabalho perdido, incapacidade de realizar as atividades profissionais, tempo gasto caminhando e viajando para receber o cuidado médico, contratação temporária de um sujeito para ajudar no período de doença, entre outros. A mensuração do custo indireto é complexa, pois considera o ônus da doença para a sociedade e para a economia (Eisenberg, 1989; Goossens et al., 2000; Walley, Haycox, 1997).

Desfecho, conhecido do inglês como *outcome*, é um termo clássico utilizado na farmacoeconomia que pode ser traduzido para o português, também, como resultados, impactos ou conseqüências de intervenções da saúde. No contexto brasileiro o termo desfecho é o mais aplicado pelos estudiosos dessa área.

A análise dos desfechos permite conhecer o valor de uma intervenção, não apenas na perspectiva monetária, mas principalmente no que tange ao conjunto de suas conseqüências. Dessa forma, os desfechos podem ser expressos em unidades monetárias, clínicas e humanísticas. (Robinson, 1993; Secoli, 2002; Secoli et al., 2005).

Na terapia medicamentosa, usualmente são utilizados desfechos clínicos relacionados à mortalidade, tempo de hospitalização, razão de cura,

índice de cura, adesão do paciente, ausência de dor, melhora da qualidade de vida, entre outros (Meltzer, 2001; Secoli, 2002; Secoli et al., 2005).

Os desfechos clínicos de interesse primário para a farmacoeconomia devem ser objetivos e de fácil mensuração. Assim, é desejável que sejam avaliados diretamente em humanos, ou seja, “in vivo”, pois representam um benefício real para o paciente (Fletcher, 2005; Garattini, Bertele, 2002).

Os desfechos intermediários ou subjetivos, como por exemplo, aqueles estudados em culturas de células, seqüências genéticas ou “in vitro”, devem ser evitados. São desfechos clínicos artificiais criados pelos pesquisadores, que são suscetíveis a viés de aferição. Além disso, não representam necessariamente os benéficos substanciais para o paciente (Fletcher, 2005; Garattini, Bertele, 2002).

Apesar de desfecho ser utilizado com freqüência pelos profissionais da saúde, na análise farmacoeconômica o termo efetividade é o mais adotado, porque incorpora a medida dos desfechos, quando o fármaco é utilizado em condições reais da clínica (Meltzer, 2001; Secoli, 2002; Secoli et al., 2005).

A farmacoeconomia apresenta-se como um instrumento que combina dados clínicos, epidemiológicos e econômicos. Seu objetivo primário é fornecer informações completas capazes de possibilitar a conciliação de necessidades terapêuticas com as possibilidades de custeio individual, das empresas provedoras de serviços de saúde ou de sistemas de saúde (Secoli, 2002; Villar, 1995).

Estudos farmacoeconômicos não trazem soluções dos problemas econômicos em saúde, não substituem o julgamento profissional na decisão na alocação de recursos, eles apenas auxiliam a tomada de decisão. Para alguns autores, o modelo utilizado nesses estudos segue a mesma lógica do modelo utilizado por meteorologistas para prever o tempo. Estes profissionais não determinam se as pessoas deverão vestir casaco ou carregar o guarda-chuva, mas apenas alertam a população para as condições climáticas. Cabe a cada uma das pessoas definir como se protegerão (Lee, Sanchez, 2000; Villar, 1995).

Tendo em vista que no âmbito da oncologia os desfechos clínicos representam um dos principais indicadores de sucesso terapêutico, que o tipo de desfecho (monetário, clínico, humanístico) qualifica a análise farmacoeconômica, certamente, a análise custo-efetividade (ACE) é o tipo que melhor ilustra os aspectos reais da terapia, pois a efetividade é medida em unidades clínicas utilizadas na prática.

A ACE foi introduzida na área da saúde para dar suporte na seleção de alternativas terapêuticas que resultassem em melhores desfechos, considerando os recursos investidos (Walley, Haycox, 1997; Lee, Sanchez, 2000; Sacristán Del Castilho, 1995b).

Os resultados desse tipo de análise são expressos por um quociente, em que o numerador é o custo e o denominador a efetividade (custo/efetividade) (Anastasia, 2000; Gralla, Griesinger, 2007; Robinson, 1993; Villar, 1995). Assim, os custos são confrontados com seus desfechos, havendo a necessidade de quantificar e associar custos e desfechos das intervenções terapêuticas. (Eisenberg, 1989; Sacristan Del Castilho, 1995b; Walley, Haycox, 1997).

As medidas de efetividade são expressas em termos do custo por unidade clínica de sucesso, tais como, por exemplo, vidas salvas, anos de vida ganhos, mortes evitadas, complicações evitadas, dias de hospitalização evitados, dias livre de dor, número de casos prevenidos, redução do colesterol, entre outros. Em oncologia, as medidas mais utilizadas são aquelas de impacto mais rápido como, por exemplo, dias livre de êmese, ou conseqüências mais tardias, SV global, SV livre de progressão de doença e resposta ao tratamento (Anastasia, 2000; Robinson, 1993).

A fonte de informação acerca da efetividade pode ser obtida em prontuários de pacientes, através da opinião de especialistas, consulta de dados epidemiológicos e da literatura. Esta última representa uma fonte bastante importante, que por meio de ensaios clínicos randomizados, apresenta dados de eficácia e segurança na terapia com diferentes fármacos (Robinson, 1993; Sacristán Del Castilho, 1995a).

No entanto, informações obtidas na literatura, provenientes de determinados estudos, devem ser interpretadas pelos profissionais com cuidado. Os novos medicamentos, na tentativa de alcançar o mercado rapidamente, são apresentados em ensaios clínicos de fase II, com um curto seguimento, em uma população pequena, no tratamento de segunda ou terceira linha de doenças pouco comuns para avaliar a equivalência ou a não-inferioridade do novo agente em relação à terapia *standard*. Assim, estudos realizados nesses moldes não devem ser utilizados como fonte de informação na construção de análises farmacoeconômicas, pelo fato de não demonstrarem vantagens substanciais para os pacientes, pois nem sempre apresentam um benefício real sobre a condição clínica (Garattini, Bertele, 2002).

Para garantir a confiabilidade da análise farmacoeconômica, a seleção dos estudos sobre efetividade não deve apresentar problemas metodológicos como, por exemplo, viés de aferição ou seleção, pouca representatividade dos resultados ou amostras pequenas, com baixo poder estatístico. Assim, a busca por trabalhos científicos de boa qualidade deverá ser feita de maneira séria e criteriosa. (Sacristán Del Castillo, 1995a).

Os ensaios clínicos randomizados de fase III, revisões sistemáticas e metanálise são os mais indicados na elaboração da ACE, pois trazem dados de eficácia, cujos resultados contemplam intervalos de confiança estatisticamente significativos, além de apresentar benefícios reais relacionados aos desfechos primários (Sacristán Del Castillo, 1995a).

Outros aspectos relativos à informação que merecem destaque são os vieses das fontes de dados e os estudos que possuem conflito de interesses, em geral patrocinados por alguma empresa. Existe, também, a dificuldade de definir, sob um ponto de vista teórico, até que ponto uma nova intervenção é custo-efetiva ou custo-inefetiva (Ortega, 2006).

2.2 ANÁLISE FARMACOECONÔMICA E CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO

As pesquisas em oncologia que avaliam e comparam as respostas de diferentes fármacos na terapia do câncer utilizam, freqüentemente, a SV como desfecho primário (Gralla, Griesinger, 2007; Tonon, Secoli, Caponero, 2007).

No que se refere ao câncer colorretal metastático verifica-se na literatura uma evolução importante do tratamento, nos últimos 40 anos, que aponta melhora da SV. Esse dado vem comprovar que a SV é um dos indicadores clínicos mais utilizados em neoplasias malignas (Hurwitz et al., 2004; Kabbinavar et al., 2003; Kabbinavar et al., 2005; Meta-analysis Group in Cancer, 1998; Saltz et al., 2000; Tonon, Secoli, Caponero, 2007).

Na época que não havia opções medicamentosas para tratar o câncer colorretal metastático, utilizava-se a terapia paliativa, a qual proporcionava SV de 4 a 6 meses (Venook, 2005).

Nos anos 80, do século passado, o antineoplásico 5-FU associado ao LV (modulador bioquímico) comparado a monoterapia de 5-FU, melhorou a SV dos pacientes com câncer colorretal metastático. Esse regime foi usado por mais de 40 anos como terapia padrão, existindo variações na dose e tempo de infusão (contínua ou em *bolus*). A infusão contínua mostrava melhor taxa de resposta objetiva e um perfil de toxicidade hematológica mais leve. No entanto, a SV mediana após a terapia em infusão contínua *versus* o tratamento em *bolus* era similar, de 12,1 meses e 11,3 meses respectivamente (Meta-analysis Group in Cancer, 1998; Tonon, Secoli, Caponero, 2007; Wilkes, 2005).

No final dos anos 90 foi introduzido um novo antineoplásico no mercado, chamada irinotecano (Camptosar[®]), indicado inicialmente como monoterapia para o câncer colorretal refratário à terapia com 5-FU/LV ou recidivado. Posteriormente, esse antineoplásico foi associado ao esquema 5-FU/LV, sendo criado então um novo regime conhecido como IFL. Esta

nova terapia apresentou melhora nas taxas de resposta objetiva, na SV livre de progressão e na SV mediana que foi para 14,8 meses. Pela primeira vez uma nova associação de antineoplásicos melhorou a SV em relação à terapia padrão (Saltz et al., 2000; Tonon, Secoli, Caponero, 2007; Venook, 2005).

Nesta mesma época, surgiu no mercado a oxaliplatina (Eloxatin[®]), um antineoplásico com mecanismo de ação semelhante aos derivados da platina, que foi associada ao esquema de 5-FU/LV infusional (FOLFOX). Um estudo de fase III que comparou os tratamentos 5-FU/LV sozinho e FOLFOX, indicados como terapia de primeira linha no câncer colorretal avançado, apresentou SV mediana de 14,7 meses e 16,2 meses respectivamente (de Gramont et al., 2000; Tonon, Secoli, Caponero, 2007; Venook, 2005).

O AM BV foi liberado pelo FDA para comercialização graças à apresentação de resultados de alguns estudos clínicos de fase II e III que o compararam associado à protocolos antineoplásicos baseados em 5-FU com as terapias padrões (Hurwitz et al., 2004; Kabbinavar et al., 2003; Kabbinavar et al., 2005).

A Figura 1 ilustra a evolução da SV dos protocolos antineoplásicos utilizados no tratamento do câncer colorretal metastático. Apesar desses resultados serem provenientes de estudos multicêntricos internacionais, podem ser extrapolados para a realidade brasileira, tendo em vista que foram estudos realizados com alto rigor metodológico e que apresentaram resultados estatisticamente significativos.

Figura 1 - Sobrevida mediana do câncer colorretal metastático, de acordo com o protocolo antineoplásico (Tonon, Secoli, Caponero, 2007)

Os estudos com BV apresentam vários indicadores de desfecho terapêutico como SV mediana, SV livre de progressão, taxa de resposta objetiva e parcial, qualidade de vida e freqüência de eventos adversos. Porém, os valores de SV mediana são variáveis (Hurwitz et al., 2004; Kabbinar et al., 2003; Kabbinar et al., 2005; Tonon, Secoli, Caponero, 2007).

O BV parece ter trazido benefícios para os pacientes, pois melhorou a SV mediana e a SV livre de progressão. E apesar de haver descrição de reações adversas como hipertensão arterial sistêmica (HAS), trombose, sangramento, proteinúria e perfuração gastrintestinal, esse medicamento apresenta menor freqüência de eventos adversos quando comparado à terapia antineoplásica convencional (Hurwitz et al., 2004; Tonon, Secoli, Caponero, 2007). Todavia, sua inclusão no regime aumentou sobremaneira o custo da terapia.

Os custos ilustrados no Quadro 1 incluem regimes antineoplásicos convencionais e do BV no contexto americano. O cálculo dos custos dos fármacos baseou-se em um paciente de 70 kg, com uma superfície corpórea (SC) de 1,70m². O custo do BV foi apresentado apenas como monoterapia e

não associado a um regime antineoplásico baseado em 5-FU/LV, tal como é recomendado na prática (Meropol, 2005).

Quadro 1 - Custo de protocolos antineoplásicos por ciclo e por 6 meses de tratamento (Meropol, 2005)

Protocolo Antineoplásico	Custo/ciclo	Custo/6 meses
5FU/LV semanal por 6 semanas a cada 8 semanas	US\$ 66	US\$ 214
Irinotecano semanal por 4 semanas a cada 6 semanas	US\$ 6.560	US\$ 28.253
mFOLFOX6 por 48 horas cada 2 semanas	US\$ 2.942	US\$ 38.246
Bevacizumabe a cada 2 semanas	US\$ 2.406	US\$ 31.278

Considerando-se que um estudo farmacoeconômico caracteriza-se pela identificação, cálculo e comparação de custos e desfechos de alternativas terapêuticas, verifica-se na literatura mundial uma lacuna, particularmente no tratamento do câncer colorretal. Os poucos estudos identificados avaliaram protocolos tradicionais, que não continham o BV, além da maioria deles ser conduzida em países que tradicionalmente incorporam os aspectos farmacoeconômicos na avaliação global do medicamento.

Um estudo comparou a capecitabina (via oral) *versus* 5-FU/LV (via intravenosa) na utilização de recursos de saúde para o tratamento do câncer colorretal avançado, em ensaio clínico fase III. Foram avaliados desfechos clínicos e monetários. A análise foi favorável a capecitabina, que apresentou melhor taxa de resposta e perfil de segurança, além disso, observou-se que os pacientes desse grupo realizaram menor número de consultas e de hospitalizações decorrentes das reações adversas, e menor necessidade de utilizar antifúngicos de alto custo (Twelves et al., 2001).

Em outro estudo retrospectivo, de análise custo-benefício houve, novamente, comparação da capecitabina *versus* 5-FU/LV. Foram analisados custos das consultas ambulatoriais, uso de recursos em saúde (não especificado), dos medicamentos para tratar os eventos adversos e as

despesas com deslocamentos dos pacientes para o hospital. Os resultados apontaram a capecitabina como a opção de menor custo (Jansman et al., 2004).

No Brasil identificou-se apenas um estudo farmacoeconômico que avaliou o uso da capecitabina versus o 5-FU/LV no tratamento adjuvante do câncer colorreta. Estimou-se os custos dos medicamentos e tratamento dos eventos adversos e o desfecho, que foi a SV livre de recidiva. No entanto, apesar da proposta de avaliar o custo-efetividade da terapia, os resultados apontaram somente os custos, não havendo a relação entre este elemento e o desfecho. Assim, o autor conclui que o uso de capecitabina proporciona um custo poupado de R\$ 4.339,25 por paciente em relação ao protocolo 5-FU/LV (Araújo, Cirrincione, 2006).

Outra ACE foi conduzida sob a perspectiva europeia para avaliar o tratamento de segunda linha com irinotecano *versus* quatro protocolos antineoplásicos, que incluíam 5-FU com ou sem LV. Foram incluídos custos (QUALY) e o desfecho utilizado foi a SV e o tempo de evolução da resposta do tumor. Os autores concluíram que dois dos protocolos que incluíam 5-FU infusional com e sem LV apresentaram a mesma efetividade que o irinotecano, no entanto possuíam custos mais elevados. A ACE incremental do irinotecano *versus* LV associado ao 5-FU (infusão em 22 h) mostrou um custo de €7.695,00 por ano de vida ganho, enquanto que a comparação de irinotecano *versus* o 5-FU (infusão contínua) até a progressão da doença ou toxicidade tinha um custo de €11.947,00 por ano de vida ganho (Iveson et al., 1999).

A análise apresentada por Hillner et al. (2005) comparou o protocolo antineoplásico FOLFOX *versus* IFL no tratamento do câncer colorretal metastático. Foram considerados os custos conforme os reembolsos praticados pelo sistema de saúde americano Medicare. Os desfechos utilizados foram a SV, a SV livre de progressão e os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). A ACE incremental foi de US\$ 80.410,00 por ano de vida ganho para o grupo submetido à terapia com FOLFOX.

Considerando esse cenário e reconhecendo que em oncologia as novidades terapêuticas contribuem para melhorar a expectativa e qualidade de vida dos pacientes, que o advento de novas terapias, também, pode resultar em ônus financeiro relevante para os sistemas de saúde, há que se realizar estudos farmacoeconômicos. No Brasil particularmente, este tipo de investigação é de extrema importância, uma vez que um dos princípios do Sistema Único de Saúde (SUS) é a universalidade, que garante aos indivíduos acesso aos serviços de saúde em todos os níveis de assistência. Dessa forma, analisar a viabilidade das novas terapias, realizando estudos que tragam informações clínicas e econômicas podem contribuir com a otimização do uso dos recursos.

Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Realizar análise custo-efetividade das terapias antineoplásicas de primeira linha associada ou não ao BV empregado no tratamento do câncer colorretal metastático.

3.2 ESPECÍFICOS

- Estimar os custos diretos das terapias antineoplásicas de primeira linha com e sem BV para o câncer colorretal metastático.
- Identificar a efetividade da terapia antineoplásica de primeira linha com e sem BV para o câncer colorretal metastático.

Metodologia

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Segundo Vergara (2007) uma pesquisa pode ser classificada quanto aos fins e quanto aos meios. Desse modo, o presente estudo foi classificado como descritivo e metodológico, que se apropriou de fontes documentais e de campo para atingir os objetivos propostos.

A primeira etapa do estudo foi descritiva, momento este em que foram identificados e descritos os protocolos antineoplásicos usados para o tratamento do câncer colorretal metastático, obtidos através de dados da literatura.

Posteriormente, o estudo foi denominado metodológico, por se concentrar no desenvolvimento de um método para estimar o custo e a efetividade e, posteriormente realizar a análise farmacoeconômica.

4.2 PERSPECTIVA DO ESTUDO

A realização de uma análise farmacoeconômica pressupõe a seleção, por parte do pesquisador, da perspectiva do estudo, ou seja, qual panorama será utilizado para analisar os custos e desfechos, e a quem interessa os resultados dessa análise. As possíveis perspectivas são sociedade, prestadores de serviços de saúde, profissionais da saúde e pacientes.

Assim sendo, no presente estudo adotou-se a perspectiva das fontes pagadoras dos serviços de saúde, que podem incluir o sistema público de saúde (SUS), os convênios ou empresas de medicina de grupo ou as seguradoras. Essa perspectiva, ainda que apresente variações relativas aos custos, permite incluir categorias de custo e desfechos que são importantes para quaisquer que seja a fonte pagadora do serviço de saúde.

4.3 COLETA DOS DADOS

O presente estudo foi desenvolvido em etapas distintas e para cada uma destas foram elaborados instrumentos específicos, num total de oito. Cada qual foi descrito na etapa em que foi utilizado.

4.3.1 Identificação dos protocolos antineoplásicos

Inicialmente, através de uma revisão de literatura (Apêndice I) foram identificados os protocolos antineoplásicos associados ao BV e estudos de fase III que os utilizaram para tratar câncer colorretal metastático (Tonon, Secoli, Caponero, 2007). Consultaram-se, também, especialistas em oncologia que, considerando os objetivos desta investigação e as publicações sobre o tema, ajudaram a estabelecer os critérios de seleção do estudo a ser usado com fonte primária de coleta de dados.

O critério de seleção incluiu os seguintes aspectos: ser estudo experimental, randomizado, com descrição clara dos critérios de inclusão e exclusão dos pacientes, possuir avaliação de desfechos importantes e resultados com significado estatístico.

O artigo selecionado (Hurwitz et al., 2004), além de apontar os protocolos antineoplásicos, permitiu construir o indicador de efetividade (Apêndice II).

4.3.2 Identificação e quantificação dos custos

Para estimar os custos do tratamento do câncer colorretal metastático foi necessário definir as categorias de custos, atribuir valores monetários a cada uma delas e realizar cálculos. Para isso adotou-se a metodologia proposta por Secoli (2002), que categorizou os custos diretos em medicamentos, materiais descartáveis e procedimento (Quadro 2).

Quadro 2 - Categorias de custos diretos utilizados nos protocolos antineoplásicos

Categoria de custos	Representantes
Medicamentos (CMe)	Medicamentos de acordo com a dose necessária no protocolo antineoplásico.
Materiais (CMa)	Materiais e dispositivos descartáveis necessários para o tratamento.
Procedimentos (CPr)	Punção venosa, preparo e administração do medicamento.

Os dados acerca de cada uma dessas categorias foram colhidos em instrumentos específicos.

4.3.2.1 Categoria medicamentos - CMe

Nesta categoria estabeleceu-se a dose dos antineoplásicos para um paciente de 70 Kg e SC de 1,70 m² para o cálculo do número de frascos-ampolas necessários para um ciclo de tratamento.

Em geral um ciclo de tratamento tem a duração de 15 a 45 dias. A administração do antineoplásico pode ocorrer em um único dia ou em vários dias consecutivos, assim o número de ciclos pode variar de acordo com o objetivo do tratamento (curativo ou paliativo) ou com o protocolo adotado (de Gramont et al., 2000; Hurwitz et al., 2004; Kabbinavar et al., 2003; Kabbinavar et al., 2005, Meta-analysis Group in Cancer, 1998; Saltz et al., 2000; Venook, 2005; Wilkes, 2005).

Os protocolos selecionados para a análise foram o IFL e o IFL+BV que têm a duração de seis semanas. O IFL é realizado semanalmente por 4 semanas seguidas de 2 semanas de folga. O IFL+BV é realizado da mesma maneira que o primeiro, porém tem como diferencial a inclusão da administração do BV a cada 14 dias. Entretanto observou-se que alguns serviços brasileiros adaptaram o protocolo IFL+BV, onde foi realizada a omissão da dose do BV na quinta semana do tratamento.

Dessa forma, para facilitar a exibição e compreensão dos resultados no presente estudo, denominou-se IFL+BV_A o regime antineoplásico recomendado na literatura por Hurwitz et al. (2004) e IFL+BV_B o protocolo adaptado para a realidade brasileira (Quadro 3).

Quadro 3 - Duração de um ciclo dos protocolos IFL, IFL+BV_A e B

Protocolo	Duração de 1 ciclo					
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6
IFL	IFL	IFL	IFL	IFL	Descanso	Descanso
IFL+BV _A	IFL+BV	IFL	IFL+BV	IFL	BV	Descanso
IFL + BV _B	IFL+BV	IFL	IFL+BV	IFL	Descanso	Descanso

A dose padrão foi obtida na literatura (Hurwitz et al., 2004), conforme apresentada no Quadro 4.

Quadro 4 - Doses padrão dos antineoplásicos presentes nos protocolos IFL e IFL + BV

Protocolo	Antineoplásico	Dose padrão
IFL	Irinotecano	125 mg/m ²
	Fluorouracil	500 mg/m ²
	Leucovorin	20 mg/m ²
IFL + BV _{A e B}	Irinotecano	125 mg/m ²
	Fluorouracil	500 mg/m ²
	Leucovorin	20 mg/m ²
	Bevacizumabe	5 mg/kg

Tendo em vista que os protocolos antineoplásicos incluem, também, medicamentos adjuvantes e que a descrição, dose e frequência desses agentes não foram identificadas na literatura, recorreu-se a um especialista em oncologia, com o intuito de estabelecer um padrão para estimar o custo da terapia, conforme apresentado no Quadro 5.

Quadro 5 - Medicamentos adjuvantes utilizados nos protocolos IFL e IFL + BV_{A e B}

Protocolo	Adjuvante	Dose
IFL	Ondansetrone	8 mg
	Dexametasona	10 mg
	Ranitidina	25 mg
IFL + BV _{A e B}	Ondansetrone	8 mg
	Dexametasona	10 mg
	Ranitidina	25 mg

Para coletar informações relativas a esta etapa utilizou-se uma planilha (Anexo A) contendo as seguintes variáveis: protocolos, medicamentos usados (antineoplásicos e adjuvantes), dose padrão, via de administração, tempo de infusão, dias de tratamento por ciclo e periodicidade do ciclo.

Após a obtenção desses, foram identificados os valores monetários dos medicamentos, através da consulta no guia farmacêutico Brasíndice. Trata-se de um catálogo de publicação quinzenal, que traz tabelas do preço máximo ao consumidor (PMC) por embalagem comercializada que varia de acordo com o imposto de cada uma das regiões (17,18 e 19%) (Guia Farmacêutico Brasíndice, 2007). Em geral, este costuma ser o valor do medicamento pago pelos convênios aos serviços de saúde.

Para cada medicamento estabeleceu-se o preço unitário do frasco-ampola. Utilizou-se uma planilha para coleta de dados acerca dos medicamentos (Anexo B), composta pelas seguintes variáveis: tipo de protocolo, nome genérico do medicamento, dose/m², superfície corpórea, dose final, apresentação comercial do medicamento, número de ampolas necessárias, preço unitário, custo da dose prescrita (preço unitário multiplicado pelo número de unidades necessárias para o tratamento) e total da CMe por ciclo de tratamento de acordo com o protocolo.

4.3.2.2 Categoria materiais descartáveis - CMa

Nesta categoria foram incluídos os materiais (tipo e quantidade) utilizados durante os procedimentos de punção venosa, preparo e administração dos medicamentos, tais como agulhas hipodérmicas, equipos macrogotas para infusão, luvas de procedimento e estéril, seringas e diluentes.

Os valores monetários dessa categoria foram obtidos na revista SIMPRO, considerando os preços de fábrica (PF) (Revista Simpro, 2007). Trata-se de um periódico que regulamenta os preços de materiais descartáveis do setor hospitalar. Os dados acerca dos materiais foram registrados em uma planilha (Anexo C) contendo as variáveis: especificação do produto, apresentação (caixa, unidade) e o preço máximo ao consumidor (PMC).

O tipo e quantidade dos materiais foram baseados na prática clínica dos profissionais de enfermagem e farmácia, e na cobrança realizada aos convênios por uma instituição especializada em tratamento oncológico. Desse modo, para cada protocolo foram estabelecidos kits de materiais padrão.

Segundo Secoli (2002), para padronizar a quantidade de materiais descartáveis e estimar o custo dos mesmos por doses ou por ciclos é necessário à construção de kits de preparo de medicamentos injetáveis. Esta conduta é necessária, pois a observação empírica mostra que há grande diversidade no modo como a equipe de enfermagem seleciona o tipo e quantidade de materiais.

Os kits foram compostos por materiais necessários e suficientes para um dia de tratamento, conforme apresentado nas Quadros 6, 7 e 8.

Quadro 6 - Kit de materiais do IFL utilizado nos protocolos IFL, IFL+BV_A e IFL+BV_B

Farmácia	Unidades
Agulha hipodérmica. BD Precision Glide® 40x12	6
Equipo para soro gts. Filtro partículas. Eurofix® IL BBraun	1
Seringa hipodérmica. BD Plastipak® 5ml	1
Seringa hipodérmica. BD Plastipak® 10ml	3
Seringa hipodérmica. BD Plastipak® 20ml luer lock	1
Cloreto de sódio 0,9% Miniflac® BBraun 50ml	2
Glicose 5% Ecoflac® Plus. BBraun 500ml	1
Enfermagem	Unidades
Luva látex de procedimento powder free (par)	5
Cateter periférico integral-saf-t-intima® BD 24G	1
Micropore® 25mm x 10m carretel. 3M (20 cm)	0,02
Equipo para soro com bureta, válvula flutuante. Microfix® 100 VF Fil. BBraun	1
Equipo Polifix® 2 vias BBraun	1
Cloreto de Sódio 0,9% Ecoflac® Plus. BBraun 500ml	1

Quadro 7 - Kit de materiais do IFL + BV utilizado nos protocolos IFL + BV_A e IFL + BV_B

Farmácia	Unidades
Agulha hipodérmica. BD Precision Glide® 40x12	7
Equipo para soro gts. Filtro partículas. Eurofix® IL BBraun	1
Equipo p/ soro gts filtro ar e partículas s/ il. Eurofix® AIR BBraun	2
Seringa hipodérmica. BD Plastipak® 5ml	3
Seringa hipodérmica. BD Plastipak® 10ml	1
Seringa hipodérmica. BD Plastipak® 20ml luer lock	3
Cloreto de sódio 0,9% Miniflac® BBraun 50ml	1
Cloreto de sódio 0,9% Miniflac® BBraun 100ml	1
Glicose 5% Ecoflac® Plus. BBraun 500ml	1
Enfermagem	Unidades
Luva látex de procedimento powder free (par)	6
Cateter periférico integral-saf-t-intima® BD 24G	1
Micropore® 25mm x 10m carretel. 3M (20 cm)	0,02
Equipo para soro com bureta, válvula flutuante. Microfix® 100 VF Fil BBraun	1
Equipo Polifix® 2 vias BBraun	1
Cloreto de Sódio 0,9% Ecoflac® Plus. BBraun 500ml	1

Quadro 8 - Kit de materiais descartáveis BV utilizado na terapia IFL+BV_A

Farmácia	Unidades
Agulha hipodérmica. BD Precision Glide® 40x12	1
Equipo para soro gts. Filtro partículas. Eurofix® IL BBraun	1
Seringa hipodérmica. BD Plastipak® 20ml luer lock	1
Cloreto de sódio 0,9% Miniflac® BBraun 100ml	1
Enfermagem	Unidades
Luva látex de procedimento powder free (par)	3
Cateter periférico integral-saf-t-intima® BD 24G	1
Micropore® 25mm x 10m carretel. 3M (20 cm)	0,02
Equipo para soro com bureta, válvula flutuante. Microfix® 100 VF Fil BBraun	1
Equipo Polifix® 2 vias BBraun	1
Cloreto de Sódio 0,9% Ecoflac® Plus. BBraun 250ml	1

Para computar os custos dos materiais descartáveis necessários para um dia de tratamento de cada protocolo antineoplásico utilizou-se outra planilha (Anexo D). Esta inclui as seguintes variáveis: protocolo, materiais necessários na atividade da farmácia e enfermagem, unidades utilizadas, preço unitário, total (unidades utilizadas multiplicada pelo preço unitário) e o total de materiais descartáveis por dia de tratamento.

Os custos dos equipamentos de proteção individual (EPI) necessários para a manipulação de antineoplásico não foram considerados, uma vez que esse material não é reembolsado pelos convênios ou seguradoras de saúde. São materiais de segurança individual que devem ser garantidos pelo empregador. O conjunto desses materiais, que incluem par de luvas de procedimento e cirúrgica, máscara de carvão ativado e avental de mangas longas impermeável, conforme estabelecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na resolução RDC nº 220 de 21 de setembro de 2004 (Brasil, 2004), é utilizado no preparo de vários antineoplásicos, ou seja, para mais de um paciente, fazendo com que o custo relacionado aos EPI seja rateado entre os custos dos demais pacientes e procedimentos.

4.3.2.3 Categoria procedimentos – CPr

Para estimar os custos dessa categoria, adotou-se o Modelo de Custos de Preparação, Dispensação e Administração de Drogas proposto por Baskin (1998). Assim, foi necessário estabelecer o tempo médio de duração para cada procedimento, para em seguida, determinar o custo do trabalho de cada categoria profissional.

Desse modo, a coleta da informação nessa etapa do estudo foi realizada em campo. Assim sendo, o projeto foi encaminhado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Anexo E. Após sua aprovação solicitou-se autorização para realização da coleta de dados em uma clínica privada especializada no tratamento oncológico ambulatorial localizada na cidade de São Paulo.

A referida instituição permitiu a coleta através de uma carta assinada pelo diretor clínico. No entanto o mesmo solicitou que não fosse revelado o local da pesquisa. A solicitação foi acatada, e a carta de autorização permanece sob poder da pesquisadora e não foi publicada nesta dissertação.

Nesta clínica, os profissionais de enfermagem e farmácia foram convidados a participar da pesquisa, de forma voluntária, e após receberem explicações relacionadas à pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo F).

Foram acompanhadas as equipes de enfermagem e de farmácia. Sendo que a primeira foi composta por três enfermeiras, três técnicas de enfermagem e uma auxiliar de enfermagem. A equipe de farmácia incluiu dois farmacêuticos.

Para cada profissional foi cronometrado o tempo despendido no procedimento. Os farmacêuticos foram responsáveis pelo preparo e dispensação dos antineoplásicos. A punção do acesso venoso e administração dos medicamentos adjuvantes e antineoplásicos foram realizadas pela equipe de enfermagem (enfermeira, técnica e auxiliar de enfermagem).

Cada procedimento foi cronometrado por três vezes para se obter as médias do Tempo de Procedimento (TP) despendido em cada uma das atividades.

Para minimizar as variáveis de interpretação na realização da cronometragem do procedimento realizou-se a determinação prévia do início e fim das atividades, quais sejam: preparo dos medicamentos antineoplásicos e adjuvantes, punção do acesso venoso periférico e administração desses medicamentos.

Definiu-se para cada procedimento as atividades associadas.

Preparo dos medicamentos compreendeu o tempo da leitura da prescrição médica, elaboração do rótulo de identificação do medicamento, realização da cobrança interna dos materiais e medicamentos utilizados, separação dos medicamentos e materiais, higienização das mãos, paramentação com EPI, realização da reconstituição e diluição dos medicamentos, rotulagem e embalagem dos medicamentos e dispensação para o setor de aplicação.

Punção do acesso venoso periférico foi o tempo que incluiu a leitura do prontuário, higienização das mãos, reunião do material necessário, preparação do soro em equipo com controle de volume (“bureta”) para manutenção do acesso venoso pérvio (enquanto não foi iniciada a administração dos medicamentos), explicação do procedimento e posicionamento do paciente, realização da punção venosa, estabilização do dispositivo, checagem do refluxo venoso, controle do gotejamento do soro, higienização das mãos e organização do ambiente.

Administração de medicamento foi tempo empregado entre o recebimento do medicamento manipulado (na seringa ou soro), conferência da doses de acordo com a prescrição médica, instalação e controle do gotejamento, infusão do medicamento até o término e retirada do acesso venoso, realização da anotação e cobrança interna dos materiais utilizados.

Para estudar o tempo dessas atividades foi necessário conhecer muito bem a rotina da instituição. Quando as atividades eram relativamente curtas, como o controle do gotejamento, essa tarefa foi bastante difícil.

Utilizou-se para registro dos tempos de trabalho da equipe de enfermagem um instrumento (Anexo G), que incluiu as seguintes variáveis: protocolo, tipo de procedimento, atividades realizadas, tempo despendido, profissional envolvido e observações.

No registro do tempo de trabalho de farmácia utilizou-se outra ficha (Anexo H) que continha as variáveis: protocolo, tipo de procedimento (atividades burocráticas, adjuvantes e antineoplásicos), tempo despendido e profissional envolvido.

Para facilitar a atividade de cronometragem, fixaram-se os instrumentos de coleta em uma prancheta, a qual serviu de apoio aos cronômetros.

Foram utilizados 2 cronômetros pelo fato de existir algumas situações onde havia mais de um profissional envolvido na assistência como, por exemplo, a punção venosa. Além disso, houve algumas situações que as atividades que se emendavam, e era necessário interromper a contagem de um cronômetro para realizar a anotação, enquanto o outro era acionado para continuar medindo o tempo. Essa estratégia impediu que o tempo de atividade fosse perdido e, conseqüentemente subestimado.

Após o término das cronometragens das atividades, foi obtido o tempo médio de cada categoria profissional despendido na execução do protocolo antineoplásico.

O cálculo do custo dos profissionais baseou-se no salário médio líquido por hora (valor pago em folha) da equipe de enfermagem e de farmácia, fornecido pela Instituição citada anteriormente. Esse valor foi dividido por 60 minutos para se obter o salário profissional por minuto (SPM).

O CPr foi representado pelo SPM multiplicado pelo tempo despendido no procedimento (TP), conforme mostra a expressão a seguir:

$$\text{CPr} = \text{SPM} \times \text{TP} \text{ (preparo + punção + administração)}$$

Onde: CPr= Categoria procedimento

SPM= Salário profissional por minuto

TP= Tempo despendido no procedimento

4.3.3 Identificação e cálculo da efetividade

Utilizou-se como medida de desfecho a SV livre de progressão de doença mediana, obtido através da publicação de Hurwitz et al. (2004).

A SV livre de progressão mediana representa o tempo entre a randomização dos pacientes no estudo até a progressão da doença ou morte, em até 30 dias, após o último ciclo de tratamento. O valor mediano é definido pela data do diagnóstico ou início do tratamento até o momento em que a metade (50%) dos pacientes submetidos à terapia encontra-se livre de progressão (Brasil, 2002).

Os dados acerca deste indicador foram coletados através de uma planilha (Anexo I), que incluiu as variáveis: protocolo, SV livre de progressão mediana (em meses), número de pacientes no risco nos vários meses de seguimento (início da terapia, mês 5, mês 10, mês 15 e mês 20).

A efetividade dos protocolos antineoplásicos foi medida em termos do número de pacientes livres de progressão de doença dividido pelo número total de pacientes tratados com o protocolo, tal como apresentada na expressão a seguir:

$$\text{Efetividade} = \frac{\text{Número de indivíduos livres de progressão no grupo}}{\text{Número total de indivíduos do grupo}}$$

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

4.4.1 Dados relativos aos custos

Para realizar a análise de tempo dos procedimentos foi construída uma base de dados no programa SPSS versão 15.0. Foram obtidos soma e a média do tempo.

Os dados sobre custos foram compilados em uma base de dados do EXCEL, onde foram realizados os cálculos relacionados à variação de dose dos medicamentos (SC e peso) e dias de tratamento por protocolo antineoplásico.

4.4.1.1 Custo por ciclo de tratamento (CCt)

O custo por ciclo de tratamento por paciente, conforme o modelo proposto por Secoli (2002), foi constituído pela somatória dos custos obtidos nas categorias dos medicamentos (CMe), materiais descartáveis (CMa) e procedimento (CPr), multiplicados pelo número de dias de tratamento (DT) de um ciclo, conforme representado pela expressão:

$$\text{CCt} = \sum [(\text{CMe} + \text{CMa} + \text{CPr}) \times \text{DT}]$$

Onde: CCt= Custo por ciclo de tratamento

CMe= Categoria medicamento

CMa= Categoria materiais

CPr= Categoria procedimento

DT= Dias de tratamento de acordo com o protocolo

4.4.1.2 Custo total da terapia por protocolo (CTp)

Para realizar o cálculo do custo total da terapia por protocolo, multiplicou-se o custo por ciclo de tratamento por 3,3 ciclos, que equivale ao custo em 5 meses de terapia, ficando assim constituída a fórmula:

$$\text{CTc} = \text{CCt} \times 3,3 \text{ ciclos}$$

Onde:CTc= Custo da terapia por 5 meses

CCt= Custo por ciclo de tratamento

Cabe destacar que no artigo de Hurwitz et al. (2004) a apresentação do número de pacientes sob o risco de progressão de doença foram ilustradas a cada 5 meses. Desse modo, estabeleceu-se para o paciente que progrediu a doença apenas um ciclo de tratamento e para os que não progrediram 3,3 ciclos.

O custo total da terapia foi estimado a partir do modelo de decisão, o qual permitiu contemplar os desfechos positivos (livre de progressão da doença) e os negativos (progressão da doença), considerando-se na casuística (Hurwitz et al., 2004) a probabilidade de ocorrência das duas situações (Secoli, 2002; Drummond et al., 2005).

O fluxo da árvore de decisão inicia-se do lado esquerdo com a seleção do protocolo, o que é conhecido tecnicamente como nó de decisão. Sua representação gráfica é feita por um quadrado azul. Como resultado da decisão, os desfechos apresentam probabilidades, que no modelo é denominado nó de chance, cuja representação é um círculo verde (Drummond et al., 2005).

O primeiro ramo da árvore aponta a probabilidade de um desfecho desejável (livre de progressão) e a outra opção representa a probabilidade de um desfecho possível de ocorrer ou não desejável (progressão da doença). A soma das probabilidades dos ramos deve ser igual a 1,0. Assim sendo, no fim do ramo é possível estabelecer o custo de cada uma das possibilidades terapêuticas, multiplicando as probabilidades identificadas nos diferentes ramos (mês 5, mês 10, mês 15 e mês 20) (Figura 2) (Drummond et al., 2005).

Figura 2 - Exemplo de árvore de decisão

Para desenhar graficamente a árvore de decisão utilizou-se o programa TreeAge Pro 2007 Trial.

Para calcular a probabilidade do desfecho foram utilizados os dados sobre pacientes no risco da SV livre de progressão apresentados pela pesquisa de Hurwitz et al. (2004), conforme apresentado na Figura 2, e foi calculada a probabilidade de a cada 5 meses (período de análise do seguimento) utilizando o número total de pacientes livres de progressão de doença dividido pelo número total de pacientes tratados com determinado protocolo.

4.4.2 Análise farmacoeconômica

Após o cálculo dos custos e das efetividades de cada um dos protocolos antineoplásicos foi estabelecida a relação entre ambos, utilizando-se as análises custo-efetividade, incremental e de sensibilidade.

4.4.2.1 Análise custo-efetividade

Para confrontar a eficiência de um protocolo antineoplásico em relação ao outro, foi utilizado a análise custo-efetividade médio, permitindo estabelecer uma comparação entre o custo por unidade de efetividade das

opções terapêuticas. Expressou-se o custo no numerador e a efetividade no denominador (C/E) (Robinson, 1993).

4.4.2.2 Análise incremental

Para estabelecer a comparação simultânea dos protocolos antineoplásicos e saber se o custo adicional de um esquema foi compensado pela unidade adicional de efetividade, realizou-se a análise incremental.

Nesta análise dividiu-se a diferença dos custos (custo adicional) dos protocolos pela diferença das efetividades (efetividade adicional), conforme apresentado abaixo (Eisenberg, 1989; Secoli, 2002).

$$\text{Análise incremental} = \frac{\text{Custo terapia A} - \text{Custo terapia B}}{\text{Efetividade A} - \text{Efetividade B}}$$

4.4.2.3 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade é indicada nos estudos em que os dados possuem algum grau de incerteza, imprecisão ou controvérsia metodológica. Este tipo de análise permite comprovar a consistência dos resultados obtidos na ACE, pois são recalculados estes resultados, a partir de modificações de variáveis (custos ou efetividade) (Eisenberg, 1989; Robinson, 1993; Secoli, 2002; Secoli et al., 2005; Walley, Haycox et al. 1997).

Caso as alterações das variáveis não provoquem alterações significantes sobre os resultados, isso confirmará a robustez do resultado original. Mas caso ocorra mudanças substanciais nesse resultado, será necessário reduzir a incerteza ou melhorar a confiabilidade das variáveis críticas (Eisenberg, 1989; Robinson, 1993; Secoli, 2002; Walley, Haycox, 1997).

No presente estudo selecionou-se a variável efetividade para recalcular os resultados de custo-efetividade. Desse modo, estabeleceu-se

um cenário em que foi utilizado a SV aos 10 meses de seguimento, e o custo total da terapia com o protocolo IFL+BV_B, ou seja, a adaptação que foi realizada em alguns serviços de oncologia no Brasil.

4.5 SUMÁRIO DAS ETAPAS REALIZADAS NA ELABORAÇÃO DO ESTUDO FARMACOECONÔMICO

Considerando-se que o presente estudo contempla uma metodologia bastante específica, realizou-se um esquema para ilustrar as etapas percorridas pela pesquisadora, que foram baseadas em Villar e Secoli, conforme apresentado na Figura 3 (Secoli, 2002; Villar, 1993).

Figura 3 - Sumário das etapas na elaboração da análise farmacoeconômica do tratamento do câncer colorretal metastático

Resultados

5 RESULTADOS

A apresentação dos resultados foi coordenada de acordo com as etapas da construção do estudo.

5.1 IDENTIFICAÇÃO DOS PROTOCOLOS ANTINEOPLÁSICOS

O artigo de Hurwitz et al. (2004) publicado em um periódico internacional foi selecionado por apresentar a descrição de **protocolos antineoplásicos – IFL e IFL + BV_A** e desfechos comumente adotados em oncologia como SV mediana e a SV livre de progressão de doença. Trata-se de um estudo experimental, randomizado, com casuística importante (N=813), com descrição clara dos critérios de inclusão e exclusão, e que apresenta resultados com significado estatístico. Além disso, foi o estudo responsável pela aprovação do BV pelo FDA.

Neste estudo foram incluídos os pacientes que apresentaram diagnóstico de carcinoma colorretal metastático, possuíam idade maior que 18 anos, *performance status Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1 e expectativa de vida superior a 3 meses. Foram excluídos os pacientes que haviam sido submetidos à terapia antineoplásica ou biológica prévia (12 meses), a radioterapia prévia (14 dias), a cirurgia prévia (28 dias), que apresentam co-morbidade cardiovascular, ascite clinicamente detectável, coagulopatia, utilizavam aspirina, antiinflamatório não hormonal ou anticoagulante, possuíam metástase no sistema nervoso central e as mulheres gestantes e que amamentavam.

A casuística foi randomizada em dois grupos: experimental (n=402) submetido à terapia com **IFL + BV_A** e controle (n=411) que recebeu **IFL + placebo**. Havia vários desfechos clínicos, sendo o principal a SV global e os secundários a SV livre de progressão, taxa de resposta e duração da resposta. O tempo de análise do seguimento foi de 96 semanas.

5.2 CUSTOS DOS PROTOCOLOS ANTINEOPLÁSICOS

Tendo em vista que para estimar os custos dos protocolos antineoplásicos foram necessários cálculos intermediários, e que a apresentação de tais valores poderia dificultar a visualização dos resultados, que atendem aos objetivos, optou-se por apresentar esse material nos apêndices.

Inicialmente calculou-se a dose de antineoplásicos recomendada para um paciente hipotético com 70 kg e SC de 1,70 m² (Quadro 9).

Quadro 9 - Dose do antineoplásico utilizada nos protocolos

Protocolo	Antineoplásico	Dose necessária
IFL	Irinotecano	212,5 mg
	Fluorouracil	850 mg
	Leucovorin	34 mg
IFL + BV _{A e B}	Irinotecano	212,5 mg
	Fluorouracil	850 mg
	Leucovorin	34 mg
	Bevacizumabe	350 mg

Verifica-se que as doses dos medicamentos irinotecano, fluorouracil e leucovorin foram idênticas nos três protocolos, diferindo apenas pela inclusão do BV em um deles (Quadro 9).

Com base nessas doses, calculou-se o custo dos protocolos antineoplásicos **de um paciente por ciclo de tratamento**.

Tabela 1 - Custo dos protocolos antineoplásicos por ciclo de tratamento segundo categoria de custos. São Paulo, 2007

Categoria de custos	IFL (R\$)	IFL+BV_A (R\$)	IFL+BV_B (R\$)
Medicamentos			
Antineoplásicos	15.808,44	33.471,78	27.584,00
Adjuvantes	826,44	826,44	826,44
Materiais	451,24	578,03	487,90
Procedimentos			
Enfermagem	114,08	126,48	126,48
Farmácia	38,08	45,56	42,56
TOTAL	17.238,28	35.032,61	29.067,38

O protocolo IFL foi o mais barato (R\$ 17.238,28), apontando uma diferença de quase 70% (R\$ 11.829,10) a menos em relação ao protocolo IFL+BV_B (R\$ 29.067,38). Considerando o custo dos antineoplásicos destacou-se o protocolo IFL+BV_A (R\$ 33.471,78) (Tabela 1).

Em relação à categoria materiais descartáveis verificou-se que o regime IFL apresentou menor custo, pois nesse esquema foram preparados 3 tipos de medicamentos por 4 dias por ciclo, enquanto o protocolo IFL+BV_A possui 4 medicamentos do mesmo período e um dia a mais de tratamento (BV na quinta semana). O FL+BV_B é semelhante ao IFL+BV_A, exceto pela exclusão do BV na quinta semana. A diferença de custo entre IFL e IFL+BV_A foi de R\$ 126,79 (Tabela 1).

O procedimento de enfermagem mais caro foi do IFL+BV_B (R\$ 126,48), notando-se uma diferença de R\$ 12,40 entre os protocolos avaliados. No que diz respeito ao farmacêutico observou-se que o protocolo IFL+BV_B o custo foi superior (Tabela 1).

Tabela 2 - Custo dos protocolos antineoplásicos por ciclo de tratamento segundo unidade monetária. São Paulo, 2007

Unidade Monetária	IFL	IFL+BVA	IFL+BVB
Reais (R\$)	17.238,28	35.032,61	29.067,38
Dólares (US\$)	8.885,71	18.058,04	14.983,18

* Dólar = R\$1,94

Tabela 3 - Decomposição dos custos segundo protocolo antineoplásico. São Paulo, 2007

Categoria de custos	IFL		IFL + BVA		IFL + BVB	
	R\$	%	R\$	%	R\$	%
Medicamentos						
Antineoplásico	15.808,44	91,7	33.471,78	95,5	27.584,00	94,9
Suporte	826,44	4,8	826,44	2,4	826,44	2,8
Materiais	451,24	2,6	578,03	1,6	487,90	1,7
Procedimentos						
Enfermagem	114,08	0,7	126,48	0,4	126,48	0,4
Farmácia	38,08	0,2	45,56	0,1	42,56	0,2
TOTAL	17.238,28	100,0	35.032,61	100,0	29.067,38	100,0

Na decomposição do custo dos protocolos verificou-se que a categoria medicamentos ocupou posição de destaque, seguida pelos materiais e procedimentos. Observa-se que os antineoplásicos foram responsáveis por mais de 90% dos custos totais de um ciclo do protocolo, enquanto os medicamentos adjuvantes não representam nem 5% desses custos (Tabela 3).

5.1 CUSTO TOTAL DA TERAPIA POR PROTOCOLO

Baseado nas probabilidades dos pacientes atingirem os desfechos relacionados à SV livre de progressão de doença obtidos no artigo de Hurwitz et al. (2004), construiu-se a árvore de decisão para compor o custo total da terapia, conforme representado abaixo.

Figura 4 - Modelo de decisão e desfechos possíveis no tratamento do câncer colorretal metastático com IFL e IFL+BVA. São Paulo, 2007

Tabela 4 - Custo total da terapia por protocolo antineoplásico, segundo o mês de seguimento. São Paulo, 2007

Tempo seguimento	IFL		IFL+BVA		IFL+BVB	
	R\$	US\$	R\$	US\$	R\$	US\$
5 meses	47.956,89	24.720,04	111.333,63	57.388,46	92.376,13	47.565,01
10 meses	57.798,23	29.792,90	151.796,30	78.245,51	125.948,95	64.922,13
15 meses	60.073,68	30.965,81	134.390,12	69.273,25	134.390,12	69.273,25
20 meses	60.774,52	31.327,07	163.588,27	84.323,85	135.733,03	69.925,47

Analisando-se a Figura 4 e a Tabela 4 verifica-se que os custos totais da terapia com protocolo IFL, baseado na árvore de decisão, foi de R\$ 60.774,52, seguido do IFL+BVB de R\$ 135.733,03 e IFL+BVA de R\$ 163.588,27 em 20 meses, considerando os sucessos e insucessos (progressão da doença) da terapia.

5.2 INDICADOR DE EFETIVIDADE

Baseado nas probabilidades de se ficar livre de progressão ou da doença progredir calculou-se a efetividade, conforme apresentado nas Tabelas 5.

Tabela 5 - Efetividade dos protocolos antineoplásicos segundo mês de seguimento. São Paulo, 2007

Mês de seguimento	Efetividade (Proporção de pacientes livres de progressão de doença)	
	IFL	IFL+BV _A
5	0,540	0,660
10	0,320	0,530
15	0,230	0,250
20	0,470	0,160

Na análise da efetividade, pode-se observar que o protocolo IFL+BV_A mostrou-se superior em todos os meses de seguimento, com exceção do 20º mês, em que o IFL apresentou-se mais efetivo ($E=0,47$) (Tabela 5).

5.3 ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE

Na realização da análise considerou-se todo o período de seguimento dos pacientes.

As tabelas 6, 7, 8 E 9 foram analisadas em conjunto.

Tabela 6 - Custo-efetividade aos cinco meses de seguimento segundo protocolo antineoplásico. São Paulo, 2007

Protocolo antineoplásico	Custo	Efetividade	Custo-efetividade (Custo por paciente livre de progressão)
IFL	47.956,89	0,54	88.809,05
IFL+BV _A	111.333,63	0,66	168.687,31
IFL+BV _B	92.376,13	0,66	139.963,83

Tabela 7 - Custo-efetividade aos dez meses de seguimento segundo protocolo antineoplásico. São Paulo, 2007

Protocolo antineoplásico	Custo	Efetividade	Custo-efetividade (Custo por paciente livre de progressão)
IFL	57.798,23	0,32	180.619,46
IFL+BVA	151.796,30	0,53	286.408,11
IFL+BVB	125.948,95	0,53	237.639,52

Tabela 8 - Custo-efetividade aos quinze meses de seguimento segundo protocolo antineoplásico. São Paulo, 2007

Protocolo antineoplásico	Custo	Efetividade	Custo-efetividade (Custo por paciente livre de progressão)
IFL	60.073,68	0,230	261.189,91
IFL+BVA	161.969,77	0,250	647.879,08
IFL+BVB	134.390,12	0,250	537.560,48

Tabela 9 - Custo-efetividade aos vinte meses de seguimento segundo protocolo antineoplásico. São Paulo, 2007

Protocolo antineoplásico	Custo	Efetividade	Custo-efetividade (Custo por paciente livre de progressão)
IFL	60.774,52	0,47	129.307,48
IFL+BVA	163.588,27	0,16	1.022.426,68
IFL+BVB	135.733,03	0,16	848.331,43

Em todos os meses de seguimento verificou-se que o IFL apresentou o menor custo por unidade de sucesso, ou seja, paciente livre de progressão de doença, e o IFL+BVA mostrou-se com a pior relação custo-efetividade. No 20º destaca-se que a relação custo-efetividade do IFL melhorou em relação ao 15º (Tabelas 6, 7, 8, 9 e Figura 5).

Figura 5 - Custo-efetividade dos protocolos antineoplásicos segundo mês de seguimento. São Paulo, 2007

A análise da Figura 5 mostra que as relações custo-efetividade dos protocolos antineoplásicos apresentaram-se crescentes até o 10º mês de seguimento. Observou-se também, que a partir do 15º mês, apesar o IFL apresentar inicialmente um aumento (15º mês), houve uma redução do custo por unidade de sucesso aos 20 meses de seguimento.

5.4 ANÁLISE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL

Tabela 10 - Análise de custo-efetividade incremental dos protocolos IFL e IFL+BVB segundo os meses livres de progressão. São Paulo, 2007

Meses	Custo (R\$)		Efetividade		Custo Incremental
	IFL+BVA	IFL	IFL+BVA	IFL	
05	92.376,13	47.956,89	0,66	0,54	370.160,33
10	125.948,95	57.798,23	0,53	0,32	324.527,24
15	134.390,12	60.073,68	0,25	0,23	3.715.822,00

A análise incremental dos protocolos antineoplásicos apontou que a melhor relação ocorreu aos 10 meses de tratamento, cujo custo incremental foi de R\$ 324.527,24 por benefício extra de um paciente livre de progressão e a pior relação aos 20 meses com R\$ 3.715.822,00 (Tabela 10).

5.5 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Tabela 11 - Análise de sensibilidade dos protocolos antineoplásicos. São Paulo, 2007

Protocolo antineoplásico	Custo	Efetividade (pacientes vivos)	Custo-efetividade (Custo por paciente vivo aos 10 meses)
IFL	57.798,23	0,80	46. 238,58
IFL+BVA	125.948,95	0,88	110.835,07

O novo cálculo de análise custo-efetividade realizado após modificação da efetividade, medida em termos do número de pacientes vivos no 10º mês de seguimento, mostrou que o protocolo IFL continua apresentando o menor custo por paciente vivo (Tabela 11).

Discussão

6. DISCUSSÃO

Os crescentes gastos em saúde têm despertado a atenção mundial. Até mesmo as nações mais ricas se encontram com dificuldade para financiar os sistemas de atendimento, que tentam incorporar os novos avanços tecnológicos. Por outro lado, países mais pobres estão aquém do desejado, podendo, muitas vezes, oferecer somente tratamentos ultrapassados. Além disso, nos sistemas de saúde públicos é, freqüente, deixar de tratar pacientes com determinadas doenças por falta de recursos. Esse triste cenário presente em vários estados brasileiros tem sua origem em diversos fatores, mas, certamente, a falta de política na alocação de recursos e na priorização de ações de acordo com o perfil de morbimortalidade são alguns dos mais importantes.

O câncer é uma doença crônico-degenerativa, cujo perfil de morbimortalidade tem crescido, em âmbito mundial, de maneira assombrosa, e apesar das medidas de prevenção e dos avanços na terapia, está entre as doenças que mais oneram o sistema de saúde e a sociedade (Secoli, 2005). No ano de 2002 foram gastos mais de US\$ 171 bilhões nos EUA no seu tratamento, porém cerca de 36%, ou seja, US\$ 60,9 bilhões, foram relacionados aos custos médicos diretos (De Maio et al., 2006). No Brasil, os custos acerca do tratamento do câncer são pouco conhecidos. No entanto, dados exibidos pela Fundação Oncocentro de São Paulo apontaram que o estado de São Paulo, no ano de 2003, gastou cerca de R\$ 302 milhões no tratamento oncológico (quimioterapia, radioterapia e internações) (Fundação Oncocentro de São Paulo, 2007).

O custo dos medicamentos utilizados em oncologia vem acarretando grande impacto no orçamento sanitário, especialmente após o advento da biotecnologia, que proporcionou uma revolução no tratamento do câncer. Esta nova tecnologia contribuiu para melhorar a resposta clínica de várias neoplasias, reduziu o perfil de toxicidade, aboliu eventos adversos tipicamente relacionados aos antineoplásicos convencionais. Porém aumentou expressivamente os custos da terapia sem apontar, de fato, a

viabilidade do sistema de saúde em adotar esses medicamentos e avaliar o impacto orçamentário-financeiro no Programa de Dispensação de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde (Gonzales De Dios, Sagrador, 2004).

No mercado são muitos os fatores que influenciam nos altos preços desses agentes terapêuticos. As pesquisas para a descoberta de novas moléculas, o complexo processo de fabricação, o fato de ser único fabricante no mercado, o curto espaço de tempo de proteção a patente. Além disso, a indústria farmacêutica inclui nos preços dos fármacos as despesas relacionadas ao *marketing* e ações promocionais realizadas entre os profissionais prescritores (Angell, 2000; Gonzales De Dios, Sagrador, 2004; Berenson, 2005).

O desenvolvimento de novos fármacos como o BV conta com varias fases (pré-clínica, I, II, III e IV), sendo que cada uma imputa custos bem elevados. A fase pré-clínica, por exemplo, é o momento onde inúmeras moléculas são testadas a um custo estimado de €\$500.000,00 a €\$1.000.000,00 para cada uma. Destaca-se que de seis moléculas que iniciaram na fase pré-clínica e que passaram para a clínica, apenas 1,2 delas chegarão ao mercado, fato esse que certamente implica em dispêndios relevantes para a indústria (Preziosi, 2004).

O tempo necessário para aprovação de um novo agente, via de regra, é muito longo, principalmente em oncologia. O período entre a fase I e III pode durar quase oito anos, e mais um ano adicional para resolução de questões regulatórias nos EUA (DiMasi, Grabowski, 2007). Na Europa, essa situação não é muito diferente (Preziosi, 2004) e no Brasil parece ser um pouco pior, visto a demora que existe na aprovação pela ANVISA e CEMED em relação ao FDA. Essa demora parece, também, contribuir para elevar o custo do medicamento, uma vez que a indústria farmacêutica perde de realizar vendas e desperdiça o tempo de exclusividade do novo fármaco que é protegido pela patente.

Os achados do presente estudo confirmam esse cenário. No tratamento do câncer colorretal metastático com IFL ou IFL+BV_B o custo

total da terapia com o protocolo IFL+BV_A foi maior (Tabela 3 e 4). Verificou-se que os antineoplásicos e o AM apresentaram um custo elevado, que correspondeu a mais de 90% do valor total de um ciclo de tratamento. O protocolo que associou o BV apresentou um custo adicional relacionado aos antineoplásicos de R\$ 17.663,34 para o IFL+BV_A que representa o dobro do valor da categoria e R\$ 11.775,56 para IFL+BV_B o com acréscimo de mais de 70% (Tabela 3).

O custo do protocolo IFL+BV_B, utilizado na prática clínica brasileira foi de R\$ 29.067,38, que equivale a US\$ 14.983,18 (Tabela 2). Na comparação com o estudo de Meropol (2005), observou-se que o custo do protocolo FOLFOX-6 modificado, realizado a cada 2 semanas, foi de US\$ 2,942.00 por ciclo e o BV como monoterapia a cada duas semanas US\$ 2,406.00. Assim, pode-se afirmar que no Brasil, o protocolo com BV foi mais alto, apesar de ter incluído categorias de custos (materiais descartáveis e procedimentos) não incorporados no estudo americano.

Os custos dos medicamentos, independente do protocolo avaliado, foram bastante altos (Tabelas 3 e 4), especialmente quando a referência para comparação foi o salário mínimo brasileiro (SM). Considerando que em maio do corrente ano o valor foi R\$ 380,00, observa-se que o preço dos antineoplásicos encontraram-se muito além das possibilidades da população em pagar por esses tratamentos. Para realizar apenas um ciclo com IFL seriam necessários 45,06 SM e do protocolo IFL+BV 76,45 SM. Mesmo se considerado o ajuste do salário mínimo atual para o salário mínimo necessário (SMN) estipulado pelo Departamento Intersindical de Estatística e Estudos Socioeconômicos (DIEESE) no valor de R\$ 1.620,64, seriam necessários 10,56 SMN para realizar um ciclo de IFL e 17,92 SMN para o IFL+BV (Departamento Intersindical de Estatística e Estudos Socioeconômicos, 2007). Portanto, a renda do cidadão comum, que representa a maioria da população brasileira, realmente não poderia pagar por terapias antineoplásicas como as avaliadas no presente estudo.

Tendo em vista a impossibilidade dos indivíduos de pagar por tratamentos caros, e não haver no sistema público protocolos que norteiam o

uso de medicamentos de alto custo, verificou-se a partir de 1999 um crescente aumento no número de ações conduzidas pela defensoria pública. Os autores das ações eram pacientes oriundos principalmente de hospitais universitários (36,8%), clínicas conveniadas ao SUS (10,5%) e hospitais particulares (10,5%), que buscavam seus diretos relativos à aquisição de medicamentos. Nesta pesquisa, realizada na cidade do Rio de Janeiro, verificou-se que cerca de 8% dos mandados judiciais eram relacionadas aos fármacos - acetato de ciproterona e acetato de goserolina - utilizados no tratamento do câncer (Masseder et al., 2005).

Outro aspecto relevante que merece destaque é o valor pago pelo SUS aos procedimentos relacionados à quimioterapia ambulatorial para o câncer colorretal metastático. O valor reembolsado pela APAC (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade) para terapia de primeira linha é de R\$ 571,50 e em segunda linha R\$ 2.224,00 por ciclo. Na comparação desses valores obtidos no presente estudo (Tabela 3) verifica-se que o valor da APAC, extremamente baixo, não é suficiente para dar cobertura nem ao menos aos medicamentos.

Na terapia farmacológica o custo não é representado apenas pelo valor do medicamento. São, também, incorporados os valores relativos aos materiais e recursos humanos necessários para realizar o tratamento (Baskin, 1998).

Os custos relacionados aos procedimentos, que representaram o tempo despendido pelos profissionais de enfermagem e farmácia na execução do protocolo antineoplásico, chamaram a atenção, pois apresentam valores extremamente baixos, que não chegaram a representar 1% do custo total por ciclo de tratamento (Tabela 3). A adição do BV à terapia causou um aumento de apenas R\$ 19,88 na categoria procedimento. Esse aumento foi muito pequeno quando comparado aos medicamentos, apontando diferenças expressivas entre as distintas categorias de custos avaliadas.

Na assistência de enfermagem observou-se que as atividades de maior custo foram punção venosa, instalação e controle de gotejamento de

soro (Apêndice VII). Em geral, o custo da equipe de enfermagem nas instituições de saúde corresponde a 60% da folha de pessoal (Dutra, 1983). Este fato faz com que esses profissionais sejam alvo no corte de gastos, principalmente nos serviços privados. Trata-se de um custo fixo, que existe independente da produção de serviços. No entanto, os dados apresentados neste estudo mostraram que o custo dos procedimentos, independente da categoria de profissionais envolvida, foi baixo quando comparado com as demais categorias, apontando que não são os profissionais que oneram, de fato, o custo dos tratamentos farmacológicos. Além disso, cabe destacar que, apesar do baixo custo, os procedimentos realizados por esses profissionais são altamente especializados e complexos, e caso sejam reduzidos, por questões monetárias, poderiam comprometer a qualidade e segurança da terapia. Outros trabalhos corroboram com estes achados como, por exemplo, na análise do custo do procedimento de hemodiálise onde o enfermeiro é fundamental, apesar do seu custo ser inferior ao de materiais e medicamentos (Secco, 2006).

Apesar do papel importante que a equipe de enfermagem desempenha nas clínicas especializadas em tratamento oncológico, os tempos de procedimentos obtidos no presente estudo não permitiram retratar, de fato, este trabalho essencial (Tabela 3 e Apêndice VII). Este fato pode ser explicado pela ausência da realização de consulta de enfermagem e da implementação da sistematização da assistência de enfermagem (SAE), pois apesar de haver impressos, na prática diária não se observou a realização dessas atividades. Além disso, todas as atividades, independente da complexidade, foram desenvolvidas por toda a equipe de enfermagem e, portanto o cálculo dos custos baseou-se nos salários de todos esses profissionais (auxiliar e técnicos de enfermagem e enfermeiro). Desse modo, pode-se inferir que os custos de enfermagem foram subestimados.

No que se refere a avaliação global da terapia antineoplásica há que se avaliar além do custo, o desfecho, que é importante para o sucesso terapêutico. Em oncologia essa variável pode ser representada pela SV global, SV livre de progressão, taxa de resposta, redução da toxicidade,

melhora da qualidade de vida do paciente, entre outros. Assim sendo, adotou-se no presente estudo a SV livre de progressão. Este indicador mostrou-se mais adequado para retratar o real benefício oferecido pelos protocolos avaliados, além de ser um indicador almejado pelos pacientes, clínicos e fontes pagadoras (De Maio et al., 2006; Earle, 1998).

A SV global apesar de ser utilizada em outros estudos econômicos não foi selecionada (Araújo, Cirrincione, 2005), pois na comparação dos protocolos (IFL, IFL+BV) os autores descreveram que os pacientes com progressão da doença tiveram a oportunidade de receber um novo regime terapêutico, o que, seguramente, poderia ter afetado esse desfecho denominado SV global (Hurwitz et al. 2004).

A obtenção do dado acerca da efetividade proveniente da literatura viabilizou a construção deste estudo, além de fornecer informações confiáveis reconhecidamente importantes no âmbito da oncologia. No Brasil, a realização de uma análise custo-efetividade, com os protocolos estudados neste trabalho, não seria factível no momento atual, pois além do produto ter sido recentemente aprovado para venda, o número de pacientes que utilizam o BV ainda é bastante pequeno, principalmente pelo fato das fontes pagadoras estarem relutantes em autorizar o tratamento com o AM, o que inviabilizaria a coleta de dados sobre efetividade.

A unidade clínica (efetividade) adotada no presente estudo expressa em termos da proporção de pacientes livres de progressão de doença pode contribuir não somente na seleção da terapia mais custo-efetiva do câncer colorretal metastático, mas também na elaboração de estudos futuros de avaliação farmacoeconômica de outros tipos de neoplasias metastáticas de alta prevalência. Além disso, esse indicador possibilita analisar dados concretos que mostrem, de fato, o benefício real de uma terapia.

De modo geral, o IFL+BV_A apresentou efetividade superior durante o tempo de seguimento aos 5, 10 e 15 meses. Todavia, no vigésimo mês o IFL foi mais efetivo, apontando que para pacientes que cursam com progressão da doença, não houve benefício da associação com o AM. Há que se discutir também que o protocolo que inclui o BV foi adaptado a

prática brasileira, pois é possível que os resultados fossem distintos. Todavia, acredita-se que não haveria diferenças importantes, uma vez que a meia-vida do BV é de 21 dias, dado farmacocinético que fundamenta que o descanso desse medicamento na quinta semana do ciclo de tratamento não comprometeria o seu nível sérico (Gordon et al., 2001; Motl, 2005).

Outro fato relevante é que um ensaio clínico de fase III que comparou os protocolos antineoplásicos FOLFOX-4, FOLFOX-4+BV e BV. No entanto, este último grupo não demonstrou grandes benefícios, pois apresentou taxa de resposta baixa e SV livre de progressão de doença curta, quando comparado as demais opções. Dessa forma, sob esse ponto de vista, o resultado proporcionado pelo uso isolado do medicamento na quinta semana do ciclo de IFL+BV_A, realmente, parece não trazer incremento no aspecto clínico, somente no financeiro (Giantonio, 2007).

Tendo em vista que os protocolos antineoplásicos apresentaram efetividades distintas, utilizou-se a análise custo-efetividade para verificar qual dessas alternativas terapêuticas poderiam oferecer melhor resultado aos pacientes com câncer colorretal metastático, a partir dos recursos financeiros utilizados. Assim sendo, custos e efetividades dos protocolos IFL e IFL+BV_B foram confrontados.

O IFL apresentou a melhor relação custo-efetividade, expressando o menor custo por paciente livre de progressão de doença durante todo o tempo de seguimento (Tabelas 6, 7, 8 e 9), o que permite afirmar que o BV, apesar de proporcionar maior efetividade, apresentou custos muito superiores. Desse modo parece não ter havido aumento proporcionou entre essas variáveis. Outro aspecto a ser destacado é o custo-efetividade do IFL aos vinte meses de seguimento (R\$ 129.307,48), que foi inferior aos 15 meses (R\$ 261.189,91).

No confronto da eficiência dos protocolos, utilizando-se a análise incremental, verificou-se que o décimo mês de seguimento apresentou o menor custo adicional por unidade de efetividade extra. Esta análise apontou um custo adicional de R\$ 324.527,24 do protocolo IFL+BV_A em relação ao IFL para se obter um benefício extra de paciente livre de progressão de

doença (Tabela 10). Diante desse dado resta saber se a fonte pagadora apresenta interesse e disponibilidade de recursos para escolher o IFL+BV_A como alternativa mais eficiente.

A utilização da análise de sensibilidade, com modificação da variável efetividade medida em termos da proporção de pacientes vivos (SV), mostrou que a conclusão inicialmente extraída de que o IFL, no décimo mês, foi o protocolo de melhor relação custo-efetividade, foi mantida (Tabela 11), dado que confirma a robustez da análise custo-efetividade dos protocolos avaliados.

Os achados do presente estudo, apesar de não poderem ser generalizados, podem servir de apoio à tomada de decisões que envolvam avaliação e direcionamento de investimentos baseados numa distribuição mais racional de recursos disponível.

Conclusões

7. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo permitem as seguintes conclusões:

- O protocolo IFL+BVA foi o mais caro por ciclo (R\$ 35.032,61) e o IFL mais barato (R\$ 17.238,28);
- A efetividade do protocolo IFL+BVA ($E = 0,32$) foi superior ao IFL ($E = 0,53$) aos 10 meses;
- O protocolo IFL apresentou a melhor relação custo-efetividade em todos os meses. Aos 5 meses foi de R\$ 88.809,05, aos 10 foi R\$ 180.619,46, aos 15 meses R\$ 26.1189,91 e aos 20 meses R\$129.307,48.
- O protocolo IFL+BVA, no décimo mês de seguimento, mostrou um custo adicional de R\$ 324.527,24 por paciente extra livre de progressão de doença em uso de IFL
- A análise de sensibilidade realizada com modificação do indicador de efetividade mostrou que a conclusões apontadas anteriormente de custo-efetividade foram robustas.

Considerações Finais

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acredita-se que o presente estudo farmacoeconômico, além de ser o primeiro no Brasil a discutir os protocolos associados ao BV no tratamento do câncer colorretal metastático, possa trazer contribuições no âmbito acadêmico e assistencial.

Construiu-se um método para estimar os custos diretos, considerando categorias que são relevantes à terapia farmacológica, incorporando, inclusive o trabalho das equipes de enfermagem e farmácia, que são fundamentais nas clínicas de oncologia. Além disso, a categoria medicamento é de grande importância para as fontes pagadoras, pois podem mostrar o impacto financeiro de um novo fármaco no custo de determinadas terapias.

O uso da análise de decisão possibilitou calcular os custos nos diferentes meses de seguimento, considerando sempre a probabilidade de sucesso (livre de progressão de doença) e insucesso (progressão de doença). Assim, o custo total da terapia por protocolo não foi simplesmente uma somatória das categorias de custos.

O indicador de efetividade selecionado – pacientes livres de progressão de doença – pode mostrar aos profissionais da área da saúde o benefício real da terapia com os protocolos avaliados.

A descrição da metodologia passo-a-passo pode auxiliar a replicação na elaboração de investigações futuras. Com relação a esse aspecto salienta-se que a maioria dos estudos farmacoeconômicos não traz no método uma descrição clara do que foi realizado, fato que impede não só a comparação de resultados, mas, também, uma análise crítica quanto à veracidade das conclusões extraídas.

Apesar das contribuições deste estudo há que se falar sobre as limitações, especialmente porque elas podem ajudar no ajuste de outras investigações dessa natureza.

A coleta de informações sobre custo e efetividade em cenários diferentes não permitiu estimar em tempo real o custo-efetividade. O ideal seria que as avaliações econômicas fossem montadas ao longo dos ensaios clínicos randomizados, para que os dados (custos e efetividade) fossem coletados ao mesmo tempo, sem a necessidade de criar modelos hipotéticos. Porém, estudos elaborados com essa sofisticação são demorados, caros e nem sempre são conduzidos no país onde a análise econômica faz-se necessária.

A coleta de dados sobre tempo de procedimento realizada em campo não foi fácil. Vários pacientes submetidos à terapia com os protocolos analisados tinham o tratamento suspenso por toxicidade ou progressão da doença; observou-se empiricamente que havia baixa preferência dos profissionais médicos pelos protocolos avaliados; atividades de curta duração e que demandavam repetições como, por exemplo, controle de gotejamento, eram de difícil cronometragem.

Os resultados do presente estudo não devem ser generalizados, visto que os dados acerca dos custos foram obtidos numa realidade bastante específica. Além disso, as análises farmacoeconômicas são ferramentas complementares à decisão clínica e administrativa na seleção de estratégias terapêuticas.

Referências

REFERÊNCIAS

Alekshun T, Garrett C. Targeted therapies in the treatment of colorectal cancers. *Cancer Control*. 2005;2(2):05-10.

Anastasia PJ. Effectiveness of oral 5-HT₃ receptor antagonists for emetogenic chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 2000;27(3):483-93.

Angell M. The pharmaceutical industry — to whom is it accountable? *NEJM*. 2000;342(25):1902-4.

Araújo DV, Cirrincione A. Análise de custo-efetividade da capecitabina versus 5-fluorouracil/leucovorin no tratamento adjuvante do câncer cólon-retal Duke's C no Brasil. *Rev Bras Oncol Clin*. 2005;2(6):25-8.

Araújo DV. Custo do tratamento do câncer colorretal em pacientes idosos. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2006;9(1):71-82.

Baskin L. Practical pharmacoeconomics: how to design, perform and analyse outcomes research. Indianapolis: Advanstar Communications; 1998. Chapter 11 — How to calculate the costs of drug preparation, delivery and administration. p.77-84.

Berenson A. Custos de tratamento para câncer preocupam. *Estado de S. Paulo*. 2005 jul. 17; Vida:25.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta dos produtos registrados das empresas de medicamentos e hemoderivados [texto na internet]. Brasília; 2002 [citado 2006 fev. 03]. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 220 de 21 de setembro de 2004. Aprova o Regulamento Técnico de funcionamento dos serviços de terapia antineoplásica [legislação na internet]. Brasília; 2002 [citado 2006 abr. 15]. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=12639&word=servi%C3%A7o%20quimioterapia%20antineopl%C3%A1stica>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevalência e Vigilância. Estimativa 2006: incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2005.

Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde. Datasus. Taxa de mortalidade específica por neoplasia maligna - cólon reto e ânus por sexo segundo faixa etária em 2002. [texto na internet]. Rio de Janeiro; 2002 [citado 2005 maio 28]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2004/c10.def>

Brasil. Presidência da República. Lei n. 10.742, de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, altera a lei nº. 6.360, de 23 de setembro de 1976 dá outras providências. [legislação na internet] Brasília; 2003 [citado 2006 mar. 01]. Disponível em: http://www.presidencia.gov.br/ccivil_03/LEIS/2003/L10.742.htm.

Conselho Federal de Enfermagem. Resolução COFEN n. 210/1998. Dispõe sobre a atuação dos profissionais de Enfermagem que trabalham com quimioterápico antineoplásicos [legislação na internet]. Rio de Janeiro; 1998 [citado 2006 jan. 29]. Disponível em: <http://corensp.org.br/072005>.

Conselho Federal de Enfermagem. Resolução COFEN n. 301/2005. Atualiza os valores mínimos da tabela de honorários de serviços de enfermagem [legislação na internet]. Rio de Janeiro; 2005 [citado 2006 mar. 07]. Disponível em: <http://corensp.org.br/072005/>.

De Maio E. The new drugs advent: clinical or economic outcomes? *Ann Oncol.* 2006;17(Supl 2):ii88-90.

Departamento Intersindical de Estatística e Estudos Socioeconômicos (DIEESE) [homepage na internet]. São Paulo; [citado 2007 set. 26]. Disponível em: <http://www.dieese.org.br/rel/rac/salminset07.xml>.

DiMasi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol.* 2007;25(2):209-16.

Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. New York: Oxford University Press; 2005. Chapter 9 – Economic evaluation using decision analytical model. p 277-322.

Dutra VO. Administração de recursos no hospital. In: Gonçalves EL. O hospital e a visão administrativa contemporânea. São Paulo: Pioneira; 1983. p. 67-114.

Eisenberg JM. Clinical economics: a guide to economic analysis of clinical practices. *JAMA.* 1989;262(20):2879-86.

Earle CC, Coyle D, Evans WK. Cost-effectiveness analysis in oncology. *Ann Oncol.* 1998;9(5):475-82.

Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;280(6):C1358-66.

Fletcher, Robert H. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; c2005. cap. 1.

Foster S. Economic evaluation of health interventions – some strenghts and limitations. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997;91(6):625-6.

Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Atendimentos ambulatoriais e internações hospitalares SUS em oncologia. Estado de São Paulo, 2003. [homepage na internet]. São Paulo; 2003. [citado 2007 ago 18]. Disponível em: http://www.fosp.saude.sp.gov.br/docs/rhc/gastos_qtrt_aihcid_99_03.pdf

Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. *BMJ*. 2002;325(7358):269-71.

González De Dios J, Sangrador CO. Fármacos biotecnológicos, farmacoconomía y asistencia sanitaria basada en pruebas. *An Pediatr*. 2004;60(3):207-11.

Goossens MEJB, Rutten van Mölken MPMH, Vlaeyen JWS, van der Linden SMJP. The cost diary: a method to measure direct and indirect costs in cost-effectiveness research. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(7):688-95.

Gordon MS, Margolin M, Talpaz M, Sledge Jr GW, Holmgren E, Benjamin R et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:843-50.

Guia Farmacêutico Brasíndice. Maio 2007; Ano 43: 637.

Gralla RJ, Griesinger F. Interpreting clinical trials in lung cancer: impact of methodology and endpoints. *J Thorac Oncol*. 2007;2(Suppl 2):S51-8.

Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):2938-47.

Hillner BE, Schrag D, Sargent DJ, Fuchs CS, Goldberg RM. Cost-effectiveness projections of oxaliplatin and infusional fluorouracil versus irinotecan and bolus fluorouracil in first-line therapy for metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*. 2005;104(9):1871-84.

Hopefl A. Predictive validity of pharmacoeconomic modeling. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57(13):1274-6. (Lee J, Sanchez LA não é autor deste artigo)

Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.

Iveson TJ, Hickish T, Schmitt C, Van Cutsem E. Irinotecan in Second-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Improved Survival and Cost-effect Compared with Infusional 5-FU. *Eur J Cancer*. 1999;35(13):1796-804.

Jannsmann FGA, Postma MJ, van Hartskamp D, Willemse PH, Brouwers JR. Cost-benefit analysis of capecitabine versus 5-fluorouracil / leucovorin in the treatment of colorectal cancer in the Netherlands. *Clin Ther*. 2004;26(4): 579-89.

Jannsmann FGA, Postma MJ, van Hartskamp D, Willemse PH, Brouwers JR. Cost-benefit analysis of capecitabine versus 5-fluorouracil / leucovorin in the treatment of colorectal cancer in the Netherlands. *Clin Ther*. 2004;26(4):579-89.

Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):60-5.

Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3697-705.

Ludwig H. Optimum cancer care – an unaffordable goal? *Lancet Oncol*. 2004;5(9):529-30.

Machline C. Manual de administração da produção. 6ª ed. São Paulo: FGV; 1981. v. 2. p. 496-523.

Masseder AM, Osorio-de-Castro CGS, Luiza VL. Mandados judiciais como ferramenta para garantia do acesso a medicamentos no setor público: a experiência do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(2):525-34.

Meltzer MI. Introduction to health economics for physicians. *Lancet*. 2001;358:993-8.

Meropol JN. Can society afford state-of-the-art cancer treatment? [texto na internet]. Orlando; c2005 [citado 2006 jan. 12]. Disponível em: http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002673-00_18-0034-00_19-00473-00_29-00E,00.asp?cat=Health+Services+Research&returnpid=2672.

Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):301-8.

Motl S. Bevacizumab in combination chemotherapy for colorectal and other cancers. *Am J Health-Syst Pharm*. 2005;62:1021-32.

Ortega A. Farmacoeconomía. In: Planas MCG. Farmacia hospitalaria [texto na internet]. 2006 [citado 2006 jul. 03]. Disponível em: http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-11.pdf.

Pashos CL, Lein EG, Wanke LA. ISPOR lexicon. Princeton: International for Pharmacoeconomic and Outcomes Research; 1998.

Pinheiro ES. A indústria farmacêutica transnacional e o mercado brasileiro. In: Bermudez JAZ, Bonfim JRA. Medicamentos e a reforma do setor saúde. São Paulo: Hucitec; 1999. p.165-78.

Preziosi P. Science, pharmacoeconomics and ethics in drug R&D: a sustainable future scenario? *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(6):521-6.

Rascati KL, Drummond MF, Annemans L, Davey PG. Education in pharmacoeconomics: an international multidisciplinary view. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(3):139-47.

Revista Simpro. Abril/maio 2007; ano 9 (número 49).

Robinson R. Cost-effectiveness analysis. *BMJ*. 1993;307(6907):793-5.

Sacristán Del Castilho JA. Evaluación económica de fármacos en los ensayos clínicos. In: Sacristán Del Castilho JA, Llach XB. *Farmacoeconomia: evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Medica; 1995a. p. 101-17.

Sacristán Del Castilho JA. Farmacoeconomia y evaluación económica de medicamentos: introducción. In: Sacristán Del Castilho JA, Llach XB. *Farmacoeconomia: evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Medica; 1995b. p. 19-29.

Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343(13):905-14.

Secco LMD. Levantamento do custo do procedimento de hemodiálise veno-venosa contínua em Unidades de Terapia Intensiva [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2006.

Secoli SR, Padilha KG, Litvoc J, Maeda ST. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. *Cienc Saúde Coletiva*. 2005;10(Supl):287-95.

Secoli SR. Farmacoeconomia da terapia analgésica utilizada na dor pós-operatória [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2002.

Secoli SR. Perfil epidemiológico do câncer no adulto: panorama brasileiro. *Amb Hosp*. 2005;(171):59-62.

Serviços de Informações Roche. Data de comercialização do Avastin no Brasil. [online] Mensagem enviada para Lenita Maria Tonon. (29mar2007)

Tonon LM, Secoli SR, Caponero R. Câncer colorretal: uma revisão da abordagem terapêutica com bevacizumabe. *Rev Bras Cancerol*. 2007;53(2):173-82.

Twelves C, Boyer M, Findlay M, Cassidy J, Weitzel C, Barker C, et al. Capecitabine (XelodaTM) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer*. 2001;37(5):597-604.

United States of America. Department of Health and Human Services. Approval letter erbitux. [texto na internet]. Rockville; 2005a [citado 2005 maio 24]. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/2004/125084ltr.pdf>.

United States of America. Department of Health and Human Services. US Food and Drug Administration. Approval letter avastin. [texto na internet]. Rockville; 2005b [citado 2005 maio 24]. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/2004/125085ltr.pdf>.

United States of America. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Dictionary of cancer terms [dicionário na internet]. Bethesda; 2005 [citado 2005 jun. 02]. Disponível em: www.nci.nih.gov/dictionary.

Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2005;10(4):250-61.

Vergara SC. Projetos e relatórios de pesquisa em administração. 8ª ed. São Paulo: Atlas; 2007.

Villar FA. Evaluación económica aplicada a los medicamentos: características y metodología. In: Sacristán Del Castilho JA, Llach XB. *Farmacoeconomia: evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Medica; 1995. p. 31-50.

Walley T, Haycox A. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43(4):343-8.

Wilkes GM. Therapeutic options in the management of colon cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2005;9(1):31-44.

World Health Organization (WHO). World cancer report. [texto na internet]. Cairo; 2003 [citado 2005 out. 30]. Disponível em: <http://www.emro.who.int/ncd/publications/worldcancerreport.pdf>.

Anexos

PLANILHA PARA COLETA DE DADOS SOBRE PROTOCOLOS ANTINEOPLÁSICOS

[illegible]

ANEXO B

PLANILHA COLETA DE DADOS SOBRE CUSTO DA CATEGORIA DE MEDICAMENTOS

Protocolo								
Nome genérico	Dose/m2	SC	Dose final		Apresentação comercial	Nº ampolas necessárias	\$ Unitário	Custo
						Total/dia tratamento		
						Custo/dia tratamento		
						Custo total do ciclo		

PLANILHA DE COLETA DE DADOS SOBRE CUSTO MATERIAIS DESCARTÁVEIS

[illegible]

ANEXO D

PLANILHA DE COLETA DE DADOS SOBRE O CUSTO DO KIT MATERIAIS DESCARTÁVEIS NECESSÁRIOS PARA OS PROTOCOLOS ANTINEOPLÁSICOS

Protocolo: _____

Farmácia			
<i>Materiais necessários</i>	<i>Unidades</i>	<i>Preço Unitário</i>	<i>Total</i>
Enfermagem			
<i>Materiais necessários</i>	<i>Unidades</i>	<i>Preço Unitário</i>	<i>Total</i>
TOTAL POR DIA DE TRATAMENTO			

ANEXO E

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 - CEP 05403-000
Fone.: 3061-7548 - Fax.: 3061-7548
C.P. 41633 - CEP 05422-970 - e-mail.: edipesq@usp.br

São Paulo, 23 de abril de 2007.

Ilm.^a Sr.^a
Lenita Maria Tonon

Ref.: Processo nº 640/2007/CEP-EEUSP

Prezada Senhora,

Em atenção à solicitação referente à análise do projeto “**Análise farmacoeconômica do tratamento do câncer colorretal metastático com bevacizumabe no Brasil**”, informamos que o mesmo foi considerado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (CEP/EEUSP).

Analizado sob o aspecto ético-legal, atende às exigências da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Esclarecemos que após o término da pesquisa, os resultados obtidos deverão ser encaminhados ao CEP/EEUSP, para serem anexados ao processo.

Atenciosamente,

Prof.^a Dr.^a Maria de Fátima Prado Fernandes
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, em exercício

ANEXO F

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: “Análise farmacoeconômica do tratamento do câncer colorretal metastático com bevacizumabe no Brasil”;

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação **voluntária** neste estudo, que visa estimar: os custos, a efetividade e realizar a análise farmacoeconômica do tratamento do câncer colorretal com ou sem bevacizumabe;

O enfermeiro/farmacêutico participante dessa pesquisa será acompanhado no preparo de quimioterápicos e nas atividades assistenciais dispensadas ao paciente que recebe o tratamento quimioterápico ambulatorial para o câncer colorretal. Esse tempo dispensado será cronometrado pela pesquisadora 3 vezes para cada tipo de protocolo quimioterápico preparado ou administrado.

Ao participar da pesquisa, você não estará correndo risco algum, apenas o desconforto de ter alguém acompanhando as suas atividades diante de um determinado paciente. A pesquisa não apresenta benefício direto ao participante, mas futuramente esses resultados ajudarão os profissionais e órgãos de saúde da tomada de decisão sobre a efetividade e o custo dos tratamentos quimioterápicos.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a enfermeira Lenita Maria Tonon que pode ser encontrada na Avenida Dr. Eptácio Pessoa, 326 ap.62 ou pelo telefone (13) 32278118 / (13) 97373824. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EE-USP);

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, **sem qualquer prejuízo**;

As informações obtidas serão analisadas e não será divulgada a identificação de nenhum dos participantes sob nenhuma hipótese;

Colocamos-nos à disposição do participante ou aqueles que se interessarem para informar quanto aos resultados parciais ou finais dessa pesquisa;

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação;

A pesquisadora compromete-se a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Análise farmacoeconômica do tratamento do câncer colorretal metastático com bevacizumabe no Brasil”.

Eu discuti com a enfermeira Lenita Maria Tonon sobre a minha decisão de participar nesse estudo. Ficam claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e não me acarretará nenhum prejuízo. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Assinatura do participante

Data ____ / ____ / ____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido desta enfermeira para participação neste estudo.

Assinatura da pesquisadora
Lenita Maria Tonon

Data ____ / ____ / ____

ANEXO G

**PLANILHA DE COLETA DE DADOS SOBRE TEMPO DE ENFERMAGEM NA
ADMINISTRAÇÃO DOS PROTOCOLOS ANTINEOPLÁSICOS**

Protocolo: _____

Tipos Procedimento	Atividade	Tempo	Prof. envolvido
Punção	() punção AVP () punção PTC		
Ondansetrona () sim () não	Instalação		
	Gotejamento		
Ranitidina () sim () não	Instalação		
	Gotejamento		
Dexametasona () sim () não	Instalação		
	Gotejamento		
Irinotecano	Instalação		
	Gotejamento		
Leucovorin	Instalação		
	Gotejamento		
Fluorouracil	Instalação		
	Gotejamento		
Bevacizumabe () sim () não	Instalação		
	Gotejamento		
Anotação	Prontuário		
	Sistema		
Finalização	() AVP		
	() Hep. PTC		
Cuidados gerais			

Observações:

ANEXO H

FICHA DE COLETA DE DADOS SOBRE O TEMPO DE FARMÁCIA DESPENDIDO NO PREPARO DE ANTINEOPLÁSICOS E MEDICAMENTO DE SUPORTE

Protocolo: _____

Tipos Procedimento	Atividade	Tempo	Envolvido
Burocrática	Leitura prontuário		
	Etiquetas		
	Cobrança		
Adjuvantes	Preparo		
	Dispensação		
QT	Preparo		
	Dispensação		

ANEXO I

PLANILHA DE COLETA DE DADOS RELATIVA AO INDICADOR DE EFETIVIDADE

Protocolos	SV livre de progressão (em meses)	Número de pacientes no risco				
		Início terapia	Mês 5	Mês 10	Mês 15	Mês 20
IFL						
IFL + BV						

Apêndices

APENDICE I

REVISÃO DA LITERATURA SOBRE O TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL COM BEVACIZUMABE

APÊNDICE II

ARTIGO SELECIONADO PARA OBTENÇÃO DO INDICADOR DE EFETIVIDADE

APÊNDICE III

PROTOCOLOS ANTINEOPLÁSICOS ESTUDADOS

Protocolo	Medicamentos (Antineoplásicos e adjuvantes)	Dose padrão	Via adm.	Tempo infusão	Dias tratamento por ciclo	Periodicidade do ciclo
IFL	Irinotecano	125 mg/m ²	EV	90´	D1,D7,D15,D22	Cada 6 sem
	Clor. sódio 0,9%	500 ml				
	Fluorouracil	500 mg/m ²	EV	<i>Bolus</i>	D1,D7,D15,D22	
	Clor. sódio 0,9%	50 ml				
	Leucovorin	20 mg/m ²	EV	<i>Bolus</i>	D1,D7,D15,D22	
	Dexametasona	10 mg	EV	10´	D1,D7,D15,D22	
	Ranitidina	50 mg	EV	10´	D1,D7,D15,D22	
	Ondasetrona	16 mg	EV	10´	D1,D7,D15,D22	
IFL + BV	Irinotecano	125 mg/m ²	EV	90´	D1,D7,D15,D22	Cada 6 sem
	Clor. sódio 0,9%	500 ml				
	Fluorouracil	500 mg/m ²	EV	<i>Bolus</i>	D1,D7,D15,D22	
	Clor. sódio 0,9%	50 ml				
	Leucovorin	20 mg/m ²	EV	<i>Bolus</i>	D1,D7,D15,D22	
	Dexametasona	10 mg	EV	10´	D1,D7,D15,D22	
	Ranitidina	50 mg	EV	10´	D1,D7,D15,D22	
	Ondasetrona	16 mg	EV	10´	D1,D7,D15,D22	
	Bevacizumabe	5 mg/kg	EV	90´60´30´	D1, D15, D29	Cada 2 sem
	Clor. sódio 0,9%	250 ml				

APÊNDICE IV

CUSTO DA CATEGORIA DE MEDICAMENTOS

Protocolo - IFL + BV										
Nome genérico	Dose/m2	SC	Dose final	Apresentação comercial	Nº ampolas necessárias	\$ Unitário	Custo			
Irinotecano	125	1,7	212,5	Camptosar 100mg	2	1600,36	3200,72			
Leucovorin	20	1,7	34	Camptosar 40mg	1	647,75	647,75			
5-Fluorouracil	500	1,7	850	Rescuvolin 50mg	1	88,40	88,40			
Bevacizumabe	5	70	350	Fluorouracil 500mg - Valeant	2	7,62	15,24			
				Avastin 400mg	1	5887,78	5887,78			
				Decadron 10mg	1	7,73	7,73			
				Antak 25mg	2	1,88	3,76			
				Zofran 8mg	2	97,56	195,12			
				Total/dia tratamento IFL+BV						10.046,50
				Custo/dia tratamento D1,15						20.093,00
Custo/dia tratamento D8,22						8.317,44				
Custo total do ciclo						28.410,44				

APÊNDICE V

CUSTO CATEGORIA MATERIAIS DESCARTÁVEIS

Protocolo: IFL

Farmácia			
<i>Materiais necessários</i>	<i>Unidades</i>	<i>Preço Unitário</i>	<i>Total</i>
Agulha hipodérmica. BD Precision Glide 40x12	6	0,24	1,44
Equipo para soro gts. Filtro partículas. Eurofix IL	1	8,97	8,97
Equipo soro gts filtro ar e partículas s/ il. Eurofix AIR BBraun	1	9,84	9,84
Seringa hipodérmica. BD Plastipak 5ml	3	0,49	1,47
Seringa hipodérmica. BD Plastipak 10ml	1	0,75	0,75
Seringa hipodérmica. BD Plastipak 20ml luer lock	2	2,27	4,54
Cloreto de sódio 0,9% Miniflac BBraun 50ml	1	5,72	5,72
Glicose 5% Ecoflac Plus. BBraun 500ml	1	5,58	5,58
Enfermagem			
<i>Materiais necessários</i>	<i>Unidades</i>	<i>Preço Unitário</i>	<i>Total</i>
Luva látex de procedimento powder free (par)	5	0,36	1,8
Cateter priférico integral-saf-t-intima 24G	1	23,77	23,77
Micropore 25mm x 10m carretel. 3M (20 cm)	0,02	3,39	0,07
Equipo para soro com bureta, válvula flutuante. Microfix 100 VF Fil	1	33,75	33,75
Equipo Polifix 2 vias BBraun	1	10,10	10,1
Cloreto de Sódio 0,9% Ecoflac Plus. BBraun 500ml	1	5,01	5,01
TOTAL POR DIA DE TRATAMENTO		R\$	112,81

Protocolo: IFL+BV

Farmácia			
<i>Materiais necessários</i>	<i>Unidades</i>	<i>Preço Unitário</i>	<i>Total</i>
Agulha hipodérmica. BD Precision Glide 40x12	7	0,24	1,68
Equipo para soro gts. Filtro partículas. Eurofix IL	1	8,97	8,97
Equipo soro gts filtro ar e partículas s/ il. Eurofix AIR BBraun	2	9,84	19,68
Seringa hipodérmica. BD Plastipak 5ml	3	0,49	1,47
Seringa hipodérmica. BD Plastipak 10ml	1	0,75	0,75
Seringa hipodérmica. BD Plastipak 20ml luer lock	3	2,27	6,81
Cloreto de sódio 0,9% Miniflac BBraun 50ml	1	5,72	5,72
Cloreto de sódio 0,9% Miniflac BBraun 100ml	1	5,62	5,62
Glicose 5% Ecoflac Plus. BBraun 500ml	1	5,58	5,58
Enfermagem			
<i>Materiais necessários</i>	<i>Unidades</i>	<i>Preço Unitário</i>	<i>Total</i>
Luva látex de procedimento powder free (par)	6	0,36	2,16
Cateter priférico integral-saf-t-intima 24G	1	23,77	23,77
Micropore 25mm x 10m carretel. 3M (20 cm)	0,02	3,39	0,07
Equipo soro bureta, válvula flutuante. Microfix 100 VF Fil	1	33,75	33,75
Equipo Polifix 2 vias BBraun	1	10,10	10,1
Cloreto de Sódio 0,9% Ecoflac Plus. BBraun 500ml	1	5,01	5,01
TOTAL POR DIA DE TRATAMENTO		R\$	131,14

Protocolo: BV

Farmácia				
	Material	Unidades	Preço Unitário	Total
	Agulha hipodérmica. BD Precision Glide 40x12	1	0,24	0,24
	Equipo soro gts. Filtro partículas. Eurofix IL	1	8,97	8,97
	Seringa hipodérmica. BD Plastipak 20ml luer lock	1	2,27	2,27
	Cloreto de sódio 0,9% Miniflac BBraun 100ml	1	5,62	5,62
Enfermagem				
	Material	Unidades	Preço Unitário	Total
	Luva látex de procedimento powder free (par)	3	0,36	1,08
	Cateter priférico integral-saf-t-intima 24G	1	23,77	23,77
	Micropore 25mm x 10m carretel. 3M (20 cm)	0,02	3,39	0,07
	Equipo soro bureta, válvula flutuante. Microfix 100 VF Fil	1	33,75	33,75
	Equipo Polifix 2 vias BBraun	1	10,10	10,1
	Cloreto de Sódio 0,9% Ecoflac Plus. BBraun 250ml	1	4,26	4,26
TOTAL POR DIA DE TRATAMENTO			R\$	90,13

APÊNDICE VI

Tempo médio de enfermagem no processo de administração do protocolo antineoplásico IFL por um dia de tratamento. São Paulo, 2007.

	Punção	pré-QT	QT	Anotação	Finalização	Cuidados Gerais	Tempo total
Média	0:11:26,94	0:04:22,67	0:09:36,56	0:04:51,89	0:03:58,15	0:11:14,46	0:45:30,67

Tempo médio de enfermagem no processo de administração do protocolo antineoplásico IFL+BV por um dia de tratamento. São Paulo, 2007.

	Punção	pré-QT	QT	Anotação	Finalização	Cuidados Gerais	Tempo total
Média	0:14:32,74	0:04:49,42	0:13:36,13	0:06:42,39	0:03:28,66	0:12:46,12	0:55:55,47

APÊNDICE VII

Cálculo do custo do protocolo IFL nos meses de seguimento, a partir da análise de decisão.

Custo 5 MESES	Probabilidade	Custo x probabilidade
74.124,60	0,540	40.027,28
17.238,28	0,460	7.929,61
TOTAL	1,000	47.956,89

Custo 10 MESES	Probabilidade	Custo x probabilidade
131.010,92	0,173	22.664,89
74.124,60	0,367	27.203,73
17.238,28	0,460	7.929,61
TOTAL	1,000	57.798,23

Custo 15 MESES	Probabilidade	Custo x probabilidade
187.897,24	0,040	7.515,89
131.010,92	0,133	17.424,45
74.124,60	0,367	27.203,73
17.238,28	0,460	7.929,61
TOTAL	1,000	60.073,68

Custo 20 MESES	Probabilidade	Custo x probabilidade
224.783,56	0,019	4.270,89
187.897,24	0,021	3.945,84
131.010,92	0,133	17.424,45
74.124,60	0,367	27.203,73
17.238,28	0,460	7.929,61
TOTAL	1,000	60.774,52

APÊNDICE VIII

Cálculo do custo do protocolo IFL+BV_B nos meses de seguimento, a partir da análise de decisão.

Custo 5 MESES	Probabilidade	Custo x probabilidade
124.989,73	0,660	82.493,22
29.067,38	0,340	9.882,91
TOTAL	1,000	92.376,13

Custo 10 MESES	Probabilidade	Custo x probabilidade
220.912,08	0,350	77.319,23
124.989,73	0,310	38.746,82
29.067,38	0,340	9.882,91
TOTAL	1,000	125.948,95

Custo 15 MESES	Probabilidade	Custo x probabilidade
316.834,43	0,088	27.881,43
220.912,08	0,262	57.878,96
124.989,73	0,31	38.746,82
29.067,38	0,34	9.882,91
TOTAL	1,000	134.390,12

Custo 20 MESES	Probabilidade	Custo x probabilidade
412.756,78	0,014	5.778,59
316.834,43	0,074	23.445,75
220.912,08	0,262	57.878,96
124.989,73	0,310	38.746,82
29.067,38	0,340	9.882,91
TOTAL	1,000	135.733,03

APÊNDICE IX

Cálculo do custo do protocolo IFL+BV_A nos meses de seguimento, a partir da análise de decisão.

Custo 20 MESES	Probabilidade	Custo x probabilidade
497.463,05	0,014	6.964,48
381.855,44	0,074	28.257,30
266.247,83	0,262	69.756,93
150.640,22	0,310	46.698,47
35.032,61	0,340	11.911,09
TOTAL	1,000	163.588,27

Custo 15 MESES	Probabilidade	Custo x probabilidade
381.855,54	0,088	33.603,29
266.247,83	0,262	69.756,93
150.640,22	0,310	46.698,47
35.032,61	0,340	11.911,09
TOTAL	1,000	161.969,77

Custo 10 MESES	Probabilidade	Custo x probabilidade
266.247,83	0,350	93.186,74
150.640,22	0,310	46.698,47
35.032,61	0,340	11.911,09
TOTAL	1,000	151.796,30

Custo 5 MESES	Probabilidade	Custo x probabilidade
150.640,22	0,660	99.422,55
35.032,61	0,340	11.911,09
TOTAL	1,000	111.333,63