

**ANÁLISE DA CUSTO-EFETIVIDADE DO
RASTREAMENTO E DAS MODALIDADES
TERAPÊUTICAS DO CÂNCER DE PRÓSTATA**

RENATO ALMEIDA ROSA DE OLIVEIRA

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para
a obtenção do título de Doutor em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Gustavo Cardoso Guimarães

Co-orientador: Prof. Dr. Ademar Lopes

São Paulo

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Oliveira, Renato Almeida Rosa de

Análise da custo-efetividade do rastreamento e das modalidades terapêuticas do câncer de próstata / Renato Almeida Rosa de Oliveira– São Paulo; 2019.

125p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Gustavo Cardoso Guimarães

Descritores: Neoplasias da próstata/Prostatic Neoplasms. 2. Programas de Rastreamento/Mass Screening. 3. Análise de Custo-Benefício/Cost-Benefit Analysis. 4. Custos e Análise de Custo/Costs and Cost Analysis. 5. Avaliação da Tecnologia Biomédica/Technology Assessment, Biomedical. 6. Antígeno Prostático Específico Prostate-Specific Antigen. 7. Economia da Saúde/Health Economics

DEDICATÓRIA

À minha esposa Mariana e ao meu filho Otávio, com todo o meu amor. Esta obra, assim como todo o meu trabalho são frutos de dedicação e empenho que encontram as forças e a razão de ser em vocês. Obrigado por todo apoio, entusiasmo e compreensão. A presença de vocês me traz a alegria e a paz para perseguir sempre o caminho correto. Amo vocês!

Aos meus pais, Jorge e Oraide, por todo investimento, os valores ensinados, a confiança depositada e por todo o amor. Serei sempre grato pelos seus exemplos. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e grande amigo Dr. Gustavo Cardoso Guimarães, pela valiosa contribuição nesta obra, por toda a amizade, companheirismo, exemplos e ensinamentos em minha carreira e em minha vida pessoal. Agradeço por toda a confiança em mim depositada.

Aos meus sogros, Antônio Lopes Muniz e Leonor Carneiro Lopes Muniz por todo o carinho, incentivo e confiança. Obrigado por me acolherem nessa família.

À minha família, pelo amor, carinho e incentivo durante toda a minha formação acadêmica e profissional.

Aos meus amigos de trabalho do Instituto de Urologia, Oncologia e Cirurgia Robótica (IUCR) Thiago Borges Marques Santana, Ricardo de Lima Favaretto, Thiago Camelo Mourão e Andrea Paiva Gadelha Guimarães, pelo apoio, companheirismo e incentivo na execução dessa obra e nosso dia a dia.

Aos Departamentos de Urologia e de Cirurgia Pélvica do A.C. Camargo Cancer Center, dos quais fui membro e onde desenvolvi este trabalho.

À Dra. Vilma Regina Martins pelo apoio fundamental ao início desse projeto.

Às Prof. Dra. Maria Laiz Athayde Marcondes Zanardo e Prof. Dra. Ana Maria Malik, pela inestimável orientação à estruturação deste projeto.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo e ao Instituto de Estudos de Saúde Suplementar pelo apoio financeiro para realização desse projeto.

Aos membros da Comissão Julgadora desta Defesa de Doutorado: Dr. Sidney Glina, Dra. Maria Paula Curado, Dr. Fernando Augusto Soares e Dr. Stenio de Cassio Zequi.

Pelas sugestões e críticas construtivas que colaboraram com a versão final desta obra.

À Sra. Suely Francisco, pela revisão da diagramação e das referências bibliográficas.

Às colaboradoras do Centro Internacional de Pesquisa e Ensino (CIPE – A.C.Camargo) Michele Alves Evangelista e Gilmara Silva pela importante colaboração e apoio técnico

A todos os membros e funcionários da pós-graduação, pelo atendimento prestativo e eficiente.

Ao A.C.Camargo Cancer Center e a todos os amigos, onde tive a honra de me formar cirurgião oncológico e me dedicar por mais de 12 anos. Levarei o nome dessa casa no mais alto grau de consideração, sendo para sempre grato e procurando honrar o papel que essa casa ocupa na oncologia do nosso país.

Aos pacientes do A.C.Camargo Cancer Center, pela inestimável contribuição para o meu crescimento profissional e humano.

RESUMO

Oliveira RAR. **Análise da custo-efetividade do rastreamento e das modalidades terapêuticas do câncer de próstata**. São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

O câncer de próstata é a segunda neoplasia maligna mais comum no mundo. Apesar do emprego do rastreamento populacional com o uso do PSA (Prostate specific antigen) ter proporcionado diminuição na mortalidade pela doença, sua validade tem sido questionada em alguns grandes estudos. A falta de políticas de prevenção efetivas e de dados brasileiros sobre o comportamento do câncer de próstata desfavorecem a análise sobre a realidade dessa população. As opções terapêuticas curativas para o câncer de próstata em seus estágios iniciais incluem a prostatectomia radical, radioterapia, ablação prostática com ultrassom de alta frequência (HIFU), todas elas relacionadas a complicações e sequelas funcionais, as quais podem ser diminuídas com o uso de técnicas minimamente invasivas, porém acarretando impacto no aumento de custos das fontes pagadoras. O presente estudo analisa a relação custo-efetividade de um programa de rastreamento populacional de câncer de próstata na cidade de São Paulo (SP – Brasil), bem como custo-efetividade das cirurgias (aberta e robótica); a relação de custo minimização entre radioterapia e terapia ablativa (HIFU), e os custos de hormonioterapia, quimioterapia e outras terapias sistêmicas paliativas realizadas no A.C. Camargo Cancer Center entre os anos de 2013 e 2018. A análise dos resultados demonstrou que o rastreamento populacional e a prostatectomia radical robótica são custo-efetivas em relação ao não rastreamento e à prostatectomia aberta, segundo os padrões de cálculo estabelecidos pela OMS.

Descritores: Neoplasias da próstata. Programas de Rastreamento. Análise de Custo-Benefício. Custos e Análise de Custo. Avaliação da Tecnologia Biomédica. Antígeno Prostático Específico. Economia da Saúde.

SUMMARY

Oliveira RAR. [Cost-effectiveness analysis of prostate cancer screening and therapeutic modalities]. São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Prostate cancer is the second most common malignancy in the world. Despite of prostate specific antigen (PSA) based population screening had shown mortality reduction, its validity has been questioned in some large studies. The lack of effective Brazilian prevention policies and data on prostate cancer behavior undermine a population's reality analysis. Curative treatment options for initial prostate cancer include radical prostatectomy, radiotherapy and high frequency ultrasound prostate ablation (HIFU), all of them related to complications and functional sequelae, which can be diminished by using minimally invasive techniques, however, affecting the rising costs of paying sources. This study analyzes the cost-effectiveness of a prostate cancer population screening program in the city of São Paulo (SP - Brazil), as well as the cost-effectiveness of surgeries (open and robotic approaches); a minimized-cost relationship between radiotherapy and ablative therapy (HIFU), and general costs of hormone therapy, chemotherapy and other palliative systemic therapies performed at the A.C.Camargo Cancer Center between 2013 and 2018. Results demonstrated that PSA based population screening and Robotic radical prostatectomy are cost-effective compared to not-screening population and open prostatectomy, according to WHO calculation standards.

Key-words: Prostatic Neoplasms. Mass Screening. Cost-Benefit Analysis. Costs and Cost Analysis. Technology Assessment, Biomedical. Prostate-Specific Antigen. Health Economics

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estimativa da taxa de incidência de casos de câncer e mortalidade no mundo, por 100.000 habitantes, agrupados por sexo.....	2
Figura 2	Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma	2
Figura 3	Distribuição de casos de câncer de próstata, quanto ao grupo de risco de D'Amico, de 1990 a 2007. Dados do CAPSURE-Estados Unidos da América.....	5
Figura 4	Despesas com Saúde no Brasil (R\$ 637 bilhões). 9,3% do PIB do ano 2018	7
Figura 5	Faixa etária dos pacientes rastreados para câncer de próstata	29
Figura 6	Distribuição por faixa etária dos pacientes diagnosticados com Câncer de Próstata	32
Figura 7	Distribuição por Grupos de Risco de D'Amico-SUS	32
Figura 8	Distribuição por doença locorregional e metastática	34
Figura 9	Pacientes estratificados por Estádio Clínico	35
Figura 10	Tipos de Tratamento – SUS.....	37
Figura 11	Modalidades de tratamento por grupos de risco de D'Amico-SUS....	38
Figura 12	Modalidades de tratamento por Estádios Clínicos-Campanha de Prevenção – SUS	39

Figura 13	Estadiamento patológico (pTNM)-Prostatectomia Radical	40
Figura 14	Distribuição por faixa etária dos pacientes diagnosticados com Câncer de Próstata – Saúde Suplementar	44
Figura 15	Distribuição por Grupos de Risco de D’Amico-Saúde Suplementar..	45
Figura 16	Estádio Clínico (cTNM)	45
Figura 17	Tipos de tratamento-Saúde Suplementar	46
Figura 18	Modalidades de tratamento por grupo de risco de D’Amico-Saúde Suplementar	47
Figura 19	Custos de rastreamento, estadiamento, primeiro ano de tratamento e déficit com a operação após repasse do SUS-Campanha de Prevenção-SUS	54
Figura 20	Custos totais e custos médios para 1 ano (estadiamento e tratamento) e 5 anos (seguimento), classificados por estágio clínico	56
Figura 21	Custo médio por modalidade de tratamento dos pacientes atendidos pelo SUS (primeiro ano)	60
Figura 22	Simulação de custos de 1 e 5 anos de tratamento e seguimento para grupos de 100 pacientes nas modalidades prostatectomia radical aberta, radioterapia exclusiva e vigilância ativa, no tratamento de pacientes portadores de câncer de próstata de baixo risco.....	62
Figura 23	Distribuição (%) de casos por estágio clínico (Campanha x RHC)....	65

Figura 24	Representação esquemática dos braços do estudo para cálculo de QALY e de Custo-utilidade dos pacientes submetidos a rastreamento populacional versus pacientes do RHC	70
Figura 25	Custos relativos, total e médio por paciente com diagnóstico de câncer de próstata-Saúde Suplementar	74
Figura 26	Custo médio por modalidade de tratamento dos pacientes atendidos pela Saúde Suplementar (primeiro ano).....	75
Figura 27	Representação esquemática dos braços do estudo para cálculo de QALY e de Custo-utilidade dos pacientes submetidos a prostatectomia robótica versus prostatectomia aberta	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição de casos de câncer de próstata, quanto ao estadio clínico (TNM) e faixa etária de 2000 a 2005	6
Tabela 2	Valor de PSA (faixas), número de biópsias indicadas e de biópsias positivas dos pacientes rastreados para câncer de próstata, distribuídos por faixa etária.....	29
Tabela 3	Características Raciais dos pacientes rastreados pela Campanha de Prevenção – SUS.....	30
Tabela 4	Razão entre População rastreada, número de biópsias e diagnóstico (População: Biopsia: diagnóstico), estratificada por faixa etária e nível de PSA.....	30
Tabela 5	Valores de PSA (faixas), valor mediano de PSA e grupos de risco estratificados por faixa etária dos pacientes diagnosticados com câncer de próstata	33
Tabela 6	Características raciais por Grupo de Risco de D’Amico.....	33
Tabela 7	Classificação da <i>American Joint Committee on Cancer-AJCC</i>	34
Tabela 8	Características dos pacientes tratados-Campanha de Prevenção-SUS	37
Tabela 9	Modalidades de tratamento por faixa etária-Campanha de Prevenção-SUS.....	39
Tabela 10	Estadiamento patológico (pTNM)-Prostatectomia Radical	40

Tabela 11	Resultados oncológicos e funcionais em 5 anos de seguimento dos pacientes submetidos a cirurgia, radioterapia, vigilância ativa e hormonioterpia	43
Tabela 12	Características dos pacientes tratados-Saúde Suplementar	47
Tabela 13	Modalidades de tratamento por faixa etária-Saúde Suplementar	48
Tabela 14	Resultados oncológicos e funcionais-Saúde Suplementar	50
Tabela 15	Resultados dos pacientes metastáticos-Saúde Suplementar	51
Tabela 16	Custos do Rastreamento Populacional de 9.692 homens-Campanha de Prevenção-SUS.....	53
Tabela 17	Custos do Tratamento Primário de 205 homens-Campanha de Prevenção-SUS.....	54
Tabela 18	Custos totais e relativos do rastreamento e tratamento	55
Tabela 19	Custos do rastreamento estratificados por faixa etária	55
Tabela 20	Custos totais e custos médios para 1 ano (estadiamento e tratamento) e 5 anos (seguimento), classificados por estágio clínico	56
Tabela 21	Custo Total e Custo Médio dos tratamentos ocorridos nos 5 anos de tratamento e seguimento oncológico dos pacientes atendidos pelo SUS, estratificados por estágio clínico.....	61
Tabela 22	Simulação de custos de 1 e 5 anos de tratamento e seguimento para grupos de 100 pacientes nas modalidades prostatectomia radical	62

aberta, radioterapia exclusiva e vigilância ativa, no tratamento de pacientes portadores de câncer de próstata de baixo risco

Tabela 23	Características comparativas dos pacientes submetidos ao rastreamento e dos pacientes classificados pelo RHC-câncer de próstata	64
Tabela 24	Custos totais e médio por estágio clínico em 5 anos-pacientes da Campanha de Prevenção-SUS.....	66
Tabela 25	Simulação de custos para grupos de 1.000 paciente da Campanha de Prevenção-SUS e do RHC.....	67
Tabela 26	Custos de diagnóstico, rastreamento e tratamento em 5 anos para grupos de 1.000 pacientes da Campanha de Prevenção-SUS e do RHC	67
Tabela 27	Número de pacientes vivos em simulação de 1000 pacientes em cada braço.....	67
Tabela 28	Valores de “utility” e “desutility” baseados nos estados de saúde atuais, complicações actínicas e disfunções erétil e miccional	69
Tabela 29	Custos para o diagnóstico do câncer de próstata-Saúde Suplementar	73
Tabela 30	Custos para estadiamento, tratamento primário (radical) e seguimento oncológico no primeiro ano-Saúde Suplementar	73
Tabela 31-3	Custos das modalidades cirúrgicas (prostatectomia radical aberta, laparoscópica e robótica) apurados no primeiro e no quinto ano de seguimento oncológico-Saúde Suplementar	76

Tabela 34-7	Custos da modalidade de radioterapia Conformada 3D não associada à hormonioterapia apurados no primeiro e no quinto ano de seguimento oncológico.....	78
Tabela 38	Custos do tratamento de HIFU em 5 anos – Saúde Suplementar.....	79
Tabela 39	Custos do ciclo de medicamentos e número de ciclos empregados-Saúde Suplementar.....	80
Tabela 40	Custos do tratamento medicamentoso e internações hospitalares-Saúde Suplementar.....	80
Tabela 41	Recidiva bioquímica (RB) e custos das modalidades de prostatectomia radical Robótica e Aberta com desconto de 5% aplicado, em simulação com 1000 pacientes em cada braço	82
Tabela 42	Toxicidade gênito-urinária (GU); gastro-intestinal (GI) e custo das modalidades de radioterapia 3D e IMRT (associadas ou não à hormonioterapia), com desconto de 5% aplicado, em simulação com 1000 pacientes em cada braço	84
Tabela 43	Custos unitários, totais e médios das modalidades de radioterapia e HIFU	86

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Os sistemas de saúde brasileiros	6
1.2	Rastreamento e tratamento do câncer de próstata no Brasil	8
1.3	Métodos de tratamento do câncer de Próstata.....	11
1.3.1	Vigilância Ativa	12
1.3.2	Prostatectomia Radical.....	13
1.3.3	Radioterapia	14
1.3.4	HIFU (<i>High Intensity Focused Ultrasound</i>).....	16
1.3.5	Tratamento Sistêmico	17
1.3.6	Observação sem intervenção (“ <i>Watchful Waiting</i> ”)	18
1.4	Custo-efetividade no rastreamento e no tratamento do câncer de próstata....	19
1.5	A Campanha de Prevenção de Câncer e o Registro Hospitalar de Câncer- RHC do A.C.Camargo Cancer Center	22
2	OBJETIVOS	23
3	MATERIAIS E MÉTODOS	24
4	RESULTADOS	28
4.1	Campanha de Prevenção do Câncer de Próstata-SUS	28
4.1.1	Resultados demográficos da Campanha de Prevenção do Câncer de Próstata SUS	28
4.1.2	Resultados dos tratamentos dos pacientes diagnosticados pela Campanha de Prevenção do Câncer de Próstata	35
4.1.3	Resultados oncológicos e funcionais dos pacientes diagnosticados pela Campanha de Prevenção do Câncer de Próstata-SUS	40
4.2	Saúde Suplementar.....	43
4.2.1	Resultados demográficos dos pacientes atendidos pela Saúde Suplementar- A.C.Camargo Cancer Center	43

4.2.2	Resultados dos tratamentos dos pacientes tratados pela Saúde Suplementar	46
4.2.2.1	Tratamento do câncer de próstata metastático	48
4.2.3	Resultados oncológicos e funcionais dos pacientes tratados pela Saúde Suplementar	49
4.3	Análise de custos	51
4.3.1	Análise dos custos da Campanha de Prevenção do Câncer de Próstata-SUS	52
4.3.1.1	Custos da Prostatectomia Radical Aberta	57
4.3.1.2	Radioterapia Conformada 3D	58
4.3.1.3	Vigilância Ativa	59
4.3.1.4	Custos do Tratamento Sistêmico	60
4.3.1.5	Análise comparativa dos custos das modalidades de tratamento primário para os pacientes portadores de câncer de próstata de baixo risco	61
4.3.2	Análise da Custo - Efetividade e da Custo-Utilidade da Campanha de Prevenção do Câncer de Próstata – SUS	63
4.3.2.1	Análise de Custo - Efetividade	65
4.3.2.2	Análise de Custo – Utilidade	68
4.3.3	Análise dos custos dos pacientes tratados pelo sistema de Saúde Suplementar	71
4.3.3.1	Custos da Prostatectomia Radical	75
4.3.3.2	Custos da Radioterapia	76
4.3.3.3	Custos do HIFU (High Intensity Focused Ultrasound)	78
4.3.3.4	Custos do Tratamento Sistêmico	79
4.3.4	Análises de Custo-Efetividade, Custo-Utilidade e Custo-Minimização no emprego de novas tecnologias no tratamento do câncer de próstata na Saúde Suplementar (cirurgia robótica, radioterapia de intensidade modulada-IMRT e HIFU)	81
4.3.4.1	Prostatectomia Radical Robótica x Prostatectomia Radical Aberta-Análise de Custo-Efetividade	81
4.3.4.2	Prostatectomia Radical Robótica x Prostatectomia Radical Aberta-Análise de Custo – Utilidade	82
4.3.4.3	Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) x Radioterapia Conformada	

3D-Análise de Custo-Efetividade	84
4.3.4.4 High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) x Radioterapia Análise de Custo Minimização	85
5 DISCUSSÃO.....	87
5.1 O rastreamento populacional	87
5.2 Análise de Custo-Efetividade.....	90
5.3 Câncer de próstata de baixo risco e Vigilância Ativa	92
5.4 Tratamentos radicais e introdução de novas tecnologias	95
5.5 O câncer de próstata metastático.....	101
5.6 O Sistema Único de Saúde-SUS	103
5.7 Vantagens e limitações do estudo	104
6 CONCLUSÃO	107
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	109

ANEXO

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a segunda neoplasia maligna mais comum no mundo entre os homens, com incidência estimada de 1.276.106 casos no ano de 2018, sendo a quinta maior causa de morte desse grupo, com total de 358.989 óbitos esperados para esse mesmo ano.

Cerca de 70% dos casos são diagnosticados nos países mais desenvolvidos do mundo, porém a incidência em países em desenvolvimento, como no sul do continente africano também é alta (GLOBOCAN 2018 - Figura 1). A maior incidência da doença se dá em pacientes acima de 65 anos, sendo muito mais rara (menos de 1% dos casos) abaixo dos 50 anos. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença são idade, antecedentes familiares, etnia (incidência em afro descendentes é 1,6 vezes maior do que em caucasianos) e fatores dietéticos (obesidade e baixo gasto energético) (Ministério da Saúde 2018).

No Brasil, dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimam a incidência de 68.220 novos casos da doença para o ano de 2018, sendo esta a neoplasia maligna mais comum entre os homens. Mais de 14.400 óbitos foram causados pela doença em 2015, tornando-a a segunda mais letal dentre todas as neoplasias malignas, após o câncer de pulmão (Ministério da Saúde 2018 – Figura 2)



Fonte: Adaptado de GLOBOCAN (2018).

Figura 1 – Estimativa da taxa de incidência de casos de câncer e mortalidade no mundo, por 100.000 habitantes, agrupados por sexo.

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%	Homens	Mulheres	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Ministério da Saúde (2018)

Figura 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma.

Após a introdução das políticas de rastreamento com o uso do **PSA** (*Prostate specific antigen*) na década de 80, a taxa de mortalidade do câncer de próstata apresentou estabilização e até mesmo queda em determinados países, não sendo acompanhada em iguais proporções pela taxa de incidência da doença. Apesar do aumento no número de diagnósticos de câncer de próstata no Brasil, observou-se também aumento expressivo na sua taxa de mortalidade, com tendências ainda crescentes na estimativa para a próxima década (CENTER et al. 2012).

A série histórica de dados estatísticos mostram uma redução da mortalidade por câncer de próstata no Estados Unidos de 44% desde 1991 (SIEGEL et al. 2013). Cerca de 22 a 33% desta redução pode ser atribuída a mudanças e melhorias das modalidades terapêuticas (ETZIONI et al. 2012), e o restante atribuído a estratégias de intervenção como o rastreamento com PSA. Mais de 90% dos casos são diagnosticados por meio do “rastreamento” (HOFFMAN et al. 2011), sendo 80% tumores localizados e apenas 4% metastáticos ao diagnóstico.

Grandes estudos randomizados demonstraram resultados conflitantes sobre o impacto na mortalidade causado pelo rastreamento com o uso do PSA nas populações norte- americana e européia. O **PLCO** (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian*) não demonstrou diferenças significativas nas taxas de mortalidade entre os braços submetidos ou não submetidos ao rastreamento nos Estados Unidos, além de apresentar importante viés na realização dos exames de prevenção no grupo controle. (ANDRIOLE et al. 2009). Esses dados foram corroborados em grande metanálise realizada pela Cochrane no ano de 2013 (ILIC et al. 2006). Por sua vez, o estudo **ERSPC** (*European Randomized Study for Prostate Cancer*) demonstrou redução na mortalidade da ordem de 20%, dados que foram corroborados em sua atualização no ano de 2014 (SCHRÖDER et al. 2009 e 2014).

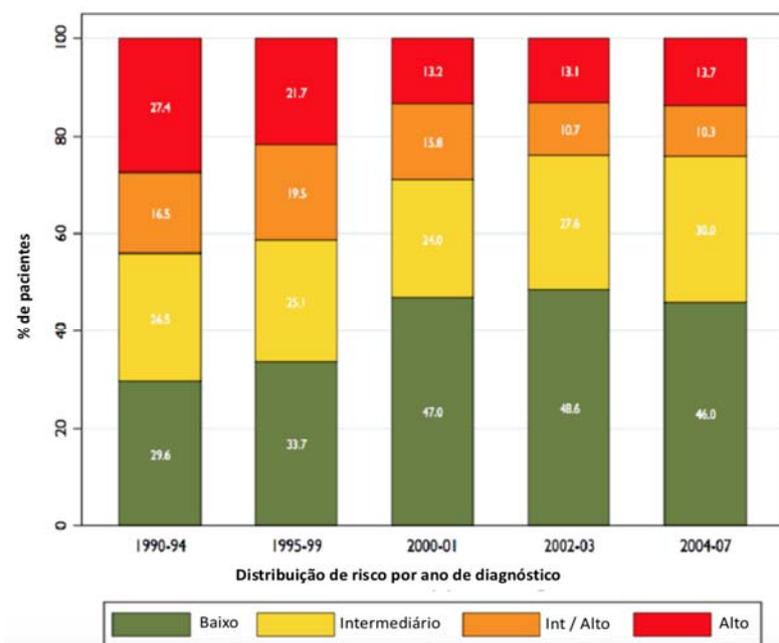
O estudo Sueco de **Göteborg**, iniciado 2 anos antes dos estudos **PLCO** e **ERSPC**, demonstrou, em seguimento tardio de 14 anos, a diminuição do risco relativo de morte de 50% em favor do grupo submetido ao rastreamento. A diminuição do risco de óbito foi de 0,784% no grupo controle (sem rastreamento) para 0,442% no grupo que fez rastreamento, implicando em uma redução de 7/1000 para 4/1000 (HUGOSSON et al. 2010).

O estudo **PIVOT**, publicado no ano de 2012 comparou de maneira prospectiva randomizada 364 pacientes portadores de câncer de próstata inicial, diagnosticados por meio de rastreamento com PSA e submetidos a tratamento cirúrgico com prostatectomia radical ou vigilância ativa (*active surveillance*). Após 12 anos de seguimento não foram observadas diferenças significativas na mortalidade global e câncer-específica nos dois braços do grupo (diferença de 2,6% em favor do grupo submetido a cirurgia), porém foi identificado ganho de sobrevida em favor da prostatectomia radical no grupo de tumores de alto risco (WILT et al. 2012). A atualização do estudo **PIVOT** foi publicada em 2015 com seguimento de 20 anos (mediano de 12,7 anos), demonstrando maior necessidade de tratamentos para eventos relacionados a progressão de doença e surgimento de sintomas, bem como maior mortalidade no grupo de pacientes submetidos a observação (WILT et al. 2017).

Baseada em novas evidências publicadas entre 2012 e 2017, a **USPSTF** (*U.S. Preventive Services Task Force*) mudou o seu grau de recomendação para a realização de rastreamento para câncer de próstata de grau D (não oferecer o rastreamento) para grau C (oferecer para pacientes selecionados, discutindo riscos e benefícios) para homens com idades entre 55 e 69 anos (US Preventive Task Force 2017)

Além dos questionamentos sobre o impacto na mortalidade e a validade do rastreamento, também são considerados os riscos relacionados ao processo diagnóstico desencadeado. Até 76% das biópsias solicitadas são negativas para câncer; 12% dos homens recebem um diagnóstico falso positivo após 3 rodadas de testes. Até 3,5% dos homens submetidos a biópsia desenvolvem febre no pós operatório; 0,4% apresentam retenção urinária e 0,5% necessitam ser hospitalizados em decorrência de complicações do procedimento (HOFFMAN et al. 2011).

Também é necessário considerar as diferenças étnicas e sociais entre as populações ao redor do mundo. Grande parte das estatísticas disponíveis na literatura são oriundas de países desenvolvidos, o que induz a divergências nas avaliações epidemiológicas quando se extrapolam tais dados para os países em desenvolvimento. Dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results-SEER* e do **CAPSURE** *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*, ambos dos Estados Unidos, demonstram a incidência 80% dos tumores localizados, sendo apenas 24% tumores de alto risco. Tais dados diferem substancialmente das estatísticas brasileiras, como por exemplo as publicadas pela Fundação Oncocentro de São Paulo-**FOSP**, onde há maior incidência de tumores localmente avançados (estádios III e IV) e portanto, com maior graduação de risco (COOPERBERG et al. 2008; SIELGEL et al. 2013; São Paulo 2018; Figura 3 e Tabela 1).



Fonte: Adaptado de COOPERBERG et al. (2008)

Figura 3 - Distribuição de casos de câncer de próstata, quanto ao grupo de risco de D'Amico, de 1990 a 2007. Dados do CAPSURE – Estados Unidos da América.

Tabela 1 - Distribuição de casos de câncer de próstata, quanto ao estadió clínico (TNM) e faixa etária de 2000 a 2005.

Grupo etário	Estadio clínico				TOTAL
	I	II	III	IV	
20 a 29	-	2	-	-	2
30 a 39	6	15	6	5	32
40 a 49	18	146	33	40	237
50 a 59	110	1.197	359	405	2.071
60 a 69	335	3.106	1.086	1.151	5.678
70 a 79	377	3.247	1.139	1.475	6.238
80 e +	91	777	316	511	1.695
Total	937	8.490	2.939	3.587	15.953

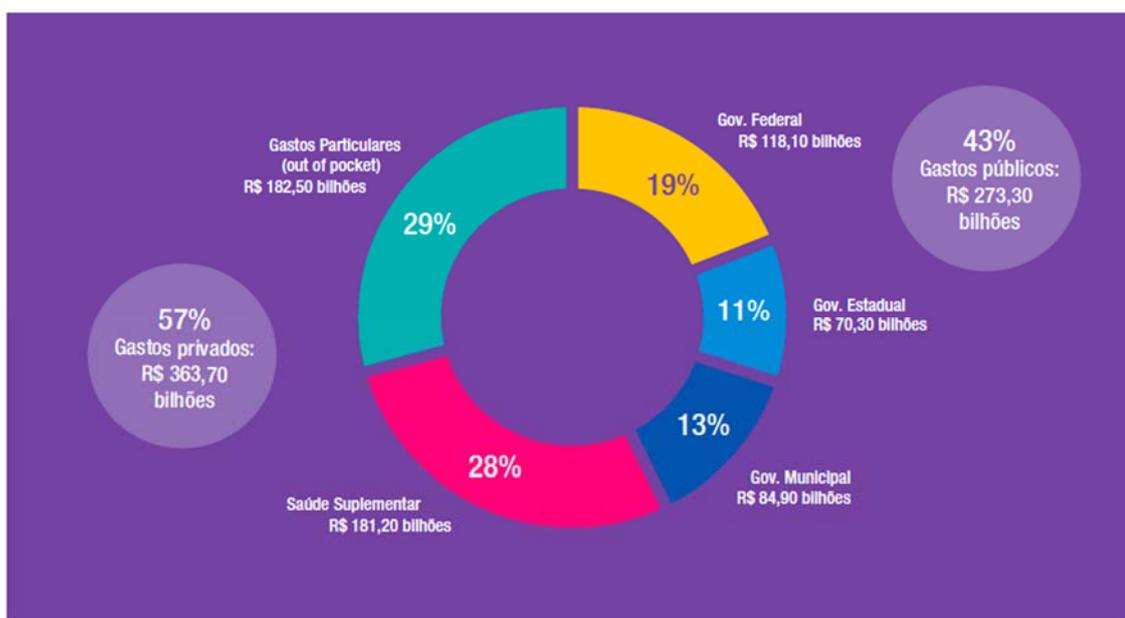
Fonte: Adaptado de FO SP (São Paulo 2018).

O emprego do rastreamento com o uso do PSA proporcionou diminuição da mortalidade do câncer de próstata em determinadas populações ao redor do mundo por propiciar diagnósticos mais precoces, aumentar o número de tratamentos de pacientes potencialmente curáveis e diminuir a incidência de pacientes metastáticos e consequentemente sintomáticos da doença. Em contrapartida, os efeitos colaterais e sequelas funcionais decorrentes dos tratamentos empregados também causam impacto importante sobre os portadores da doença, sobretudo em relação a qualidade de vida, capacidade laboral e custos para os sistemas de saúde (SCHRÖDER et al. 2009; HAYES et al. 2014; MARTIN et al. 2013; LAO et al. 2015).

1.1 OS SISTEMAS DE SAÚDE BRASILEIROS

A atenção à saúde no Brasil encontra-se fundamentalmente apoiada em dois grandes pilares: o sistema público e o sistema suplementar de saúde. O Sistema Único de Saúde-SUS é o sistema público de atenção que garante acesso ao atendimento à

saúde dos mais de 207 milhões de habitantes do Brasil, de forma universal e gratuita. Seus gastos superaram os R\$ 273 bilhões no ano de 2018, perfazendo um total de 47% de todo o gasto com saúde no país. A **Saúde Suplementar** representa importante parte do setor, sendo responsável pela cobertura de cerca de 47,4 milhões de beneficiários (22,7% da população brasileira), apresentando despesas que ultrapassaram os R\$ 363 bilhões no ano de 2018 (53% do gasto total). O envelhecimento populacional, a incorporação de novas tecnologias, os efeitos de ajustamento da economia brasileira e iniquidade entre os sistemas representam desafios, em especial para Saúde Suplementar onde a modificação da estrutura etária e as alterações de mercado são observadas de maneira mais precoce (Agência Nacional de Saúde-ANVISA 2017; Associação Nacional dos Hospitais Privados-ANAHP 2019).



Fonte: Adaptado de ANAHP (2019)

Figura 4 - Despesas com Saúde no Brasil (R\$ 637 bilhões). 9,3% do PIB do ano 2018

O Brasil é um país de dimensões continentais e com características sociodemográficas bastante peculiares, principalmente em relação aos dados étnicos de sua população. Dados históricos da colonização do país demonstram a grande miscigenação entre os diferentes povos de origem predominantemente européia, africana, asiática e indígena que se estabeleceram no território brasileiro ao longo dos anos, gerando uma população com características muito diferentes das encontradas em outros países do mundo, reafirmando a necessidade da aquisição e análise de dados sociais, econômicos e demográficos nacionais mais fidedignos. A incidência de câncer de próstata em diferentes regiões do Brasil variou de 2,8 a 5,5 vezes, com taxa de incidência geral ajustadas para idade de 91,4 casos / 100.000 homens. Cidades como Goiânia, Aracaju, Belo Horizonte e Salvador apresentaram taxas de incidência de 122 a 157 casos / 100.000 homens, enquanto as menores taxas foram identificadas em Teresina, Manaus e Campo Grande, com incidências de 28,5 a 35,6 casos / 100.000 homens. Incidência na cidade de São Paulo é próxima de 100 casos / 100.000 homens (SIERRA et al. 2016).

1.2 RASTREAMENTO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA NO BRASIL

No Brasil, assim como em outros países da América Latina e América do Norte o rastreamento para câncer de próstata não é recomendado pelos órgãos governamentais, porém é suportado pelas sociedades de especialidades médicas, como por exemplo a Sociedade Brasileira de Urologia-**SBU** (TOURINHO-BARBOSA et al. 2016). Em contraposição à recomendação do **Ministério da Saúde do Brasil** em não

fazer rastreamento para o câncer de próstata, a **SBU** recomenda a realização de dosagem de PSA e exame de toque retal entre os 50 e os 75 anos (Ministério da Saúde 2015; US Preventive Task Force 2017; POMPEU et al. 2013).

Estudo publicado por NARDI et al. (2012) demonstrou o perfil da população portadora de câncer de próstata no país, comparando os setores público e privado. Cinquenta e quatro por cento (54%) desses pacientes foram tratados pelo **SUS** onde a mediana de idade de foi 69 anos, houve maior frequência de pacientes afro descendentes, maior mediana de valor de PSA, maior incidência de doença localmente avançada e de doença metastática.

O estado de São Paulo abriga mais de 20% de toda a população brasileira. No ano de 2013, a incidência de casos de câncer de próstata no estado foi de 13.160 casos dos 52.000 novos casos diagnosticados no país. A região metropolitana de São Paulo é o maior centro urbano do país, com uma população de cerca de 21 milhões de habitantes, representando 10,1% dos mais de 207 milhões de habitantes do Brasil (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE 2010; Ministério da Saúde 2010) As características de sua população são frutos dos grandes movimentos migratórios e imigratórios que agregaram representantes das mais diferentes etnias nesse território, tornando-a uma amostra expressivamente representativa do povo brasileiro.

O **A.C.Camargo Cancer Center** é um hospital dedicado ao tratamento, ensino e pesquisa sobre o câncer e pertence a **Fundação Antonio Prudente**. Está estabelecido na capital paulista há mais de 60 anos, exercendo atividades na atenção ao paciente oncológico tanto no **SUS** quanto aos beneficiários do **Sistema de Saúde Suplementar** e do setor privado. A instituição possui um programa de rastreamento de doenças oncológicas próprio, abrangendo um número expressivo de pacientes do **SUS**,

municípios da região metropolitana de São Paulo. Os atendimentos do programa de rastreamento são realizados por meio da inscrição espontânea de pacientes sem diagnóstico prévio de câncer, oriundos da comunidade. Tais atendimentos são realizados no prédio central do **A.C. Camargo Cancer Center** pela equipe médica do próprio hospital, bem como todos os exames complementares solicitados nessas consultas. Os retornos para verificação de exames são feitos no mesmo serviço pela mesma equipe médica que o realizou o primeiro atendimento, sendo os pacientes diagnosticados encaminhados aos departamentos de especialidades do **A.C. Camargo Cancer Center** para a continuidade de seus tratamentos a serem cobertos pelo **SUS**. O programa de rastreamento de Câncer de Próstata permitiu que 12.686 homens fossem atendidos na instituição em demanda espontânea no ano de 2013, oferecendo exames de prevenção (PSA e toque retal) e diagnóstico, bem como tratamento integral aos pacientes identificados como portadores da doença, inicialmente no Departamento de Urologia e posteriormente nos Departamentos de Radioterapia, Oncologia Clínica e demais especialidades de suporte, conforme necessidade.

Os dados epidemiológicos obtidos na campanha de rastreamento de câncer de próstata do A.C. Camargo Cancer Center representam uma amostra que guarda grandes semelhanças com as características populacionais do restante do país, podendo trazer informações mais fidedignas do que a simples extrapolação de dados de outros países, permitindo conhecimento mais detalhado da realidade nacional.

1.3 MÉTODOS DE TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

De modo simplificado, o câncer de próstata pode ser dividido em três grupos, segundo sua apresentação ao diagnóstico: pacientes com doença localizada (restrita a próstata), doença localmente avançada (disseminação locorregional – linfonodos, estruturas adjacentes) e doença metastática (linfonodos à distância, ossos, vísceras). Quanto ao tratamento, as indicações variam de acordo com o estadiamento da doença e com as condições clínicas do paciente. De maneira geral, os portadores de doença localizada ou mesmo localmente avançada podem ser conduzidos com tratamentos de intenção radical e curativa, como prostatectomia radical, radioterapia ou terapias ablativas (High Intensity Focused Ultrasound-HIFU, crioterapia). Para os pacientes de muito baixo risco há a opção de seguimento com protocolo de vigilância ativa (“*Active surveillance*”). Os pacientes portadores de câncer de próstata metastático, à luz das atuais recomendações de “*guidelines*” para tratamento, são submetidos a tratamento sistêmico, onde a terapia de deprivação de testosterona é a primeira linha terapêutica (NARDI et al. 2013; European Association of Urology-EAU 2017; American Urological Association-AUA 2017) Outras linhas de tratamento sistêmico (incluindo quimioterapia, novas terapias de bloqueio hormonais, medicina nuclear) também podem ser associadas ao tratamento de pacientes com disseminação metastática da doença. A seguir estão descritas, sucintamente as formas de tratamento mais comumente utilizadas em nosso meio, bem como as modalidades que serão estudadas nesse trabalho.

1.3.1 Vigilância Ativa

Este protocolo constitui uma opção de tratamento conservador frente aos métodos invasivos e está indicado para pacientes com fatores de risco favoráveis como doença restrita à próstata, com níveis de PSA inferiores a 10 ng/dl, escore de Gleason 6 (3+3), comprometendo no máximo 2 fragmentos da biópsia com até 50% de extensão de comprometimento tumoral. A presença de componente escore de Gleason 4 denota maior agressividade e possibilidade de progressão, podendo esse tratamento ser indicado para casos muito bem selecionados (YAMAMOTO et al. 2016). Devido a heterogeneidade da doença, um dos fatores limitantes encontra-se no método de seleção do paciente ideal, sendo a Ressonância Nuclear Magnética Multiparamétrica da próstata uma boa ferramenta para decisão terapêutica (HAMDY et al. 2016). Durante o seguimento são realizadas dosagens trimestrais de PSA, exames periódicos de toque retal, podendo ser acompanhados da Ressonância Nuclear Magnética Multiparamétrica da próstata e biópsias seriadas com intervalos de tempo variáveis, a fim de detetar possível evolução da doença em tempo hábil para tratamento radical curativo, sem que exista comprometimento do prognóstico. Deve ser entendida como uma opção para postergar os tratamentos intervencionistas, avaliando condições clínicas e expectativa de vida quando da evidência de progressão, a fim de se escolher terapia mais adequada para aquele momento.

Para casos com fatores de risco favoráveis, a observação vigilante tem resultados de sobrevida câncer-específica comparáveis aos da prostatectomia radical e radioterapia em 10 a 15 anos de seguimento, apesar de exibir maior chance de progressão de doença no mesmo período (KLOTZ et al. 2015; HAMDY et al. 2016).

Constitui opção não invasiva que deve ser seguida rigorosamente, com a

ciência de que o paciente pode não se manter elegível para a continuidade desse protocolo, caso sejam identificados indícios de evolução da doença ou mudança de seu desejo durante o seguimento.

1.3.2 Prostatectomia Radical

A prostatectomia radical é um importante método de tratamento cirúrgico para o câncer de próstata em seus estágios iniciais, e, portanto, potencialmente curáveis. Representa hoje a principal opção terapêutica para pacientes que possuam expectativa de vida superior a 10 anos quando do diagnóstico da doença (WALZ et al. 2007). Seus resultados oncológicos são os mais consistentes, no longo prazo, quando comparados a outros métodos de tratamento como a radioterapia e a hormonioterapia. Embora seja opção adequada para o tratamento do câncer de próstata, tal técnica não está isenta de complicações e sequelas funcionais decorrentes de seu emprego (HAMDY et al. 2016; ALBERTSEN et al. 2011).

Dentre as variações técnicas existentes na prática médica, destacam-se a **prostatectomia radical retropúbica** (ou cirurgia aberta), a **prostatectomia radical laparoscópica** e a **prostatectomia radical assistida por robótica**, as quais guardam diferenças entre si quanto à morbidade do procedimento e à recuperação funcional, não havendo diferenças nos resultados oncológicos (ROBERTSON et al. 2013; BILL-AXELSON et al. 2014; YAXLEY et al. 2016).

A prostatectomia radical foi inicialmente descrita em 1901 pela via transperineal por *Proust* seguido por *Young* em 1904 (PROUST 1901; YOUNG et al. 1905). A abordagem pela via retropúbica (Prostatectomia Radical Aberta - PRA) foi proposta por MILLIN em 1945 e aperfeiçoada por WALSH et al. (1983, 2000) na década de

80, melhorando seus resultados funcionais sem comprometer os princípios oncológicos.

Nos últimos 25 anos com o advento de novas técnicas minimamente invasivas, revolucionou-se o tratamento do câncer localizado de próstata. *Schuesler* realizou em 1991, a primeira Prostatectomia Radical Laparoscópica (PRL) (SCHUESSLER et al. 1997). No final dos anos 90, *Guilloneau e Vallancien* padronizaram o procedimento, conferindo popularidade a essa técnica. Por se tratar de um procedimento minimamente invasivo, a PRL está associada a vantagens como menor trauma tecidual, menores incisões, redução da perda sanguínea, diminuição do uso de medicação analgésica e da permanência hospitalar, redução do tempo recuperação pós operatória mantendo-se a segurança e os resultados oncológicos já descritos na PRA. Contudo, a PRL é um procedimento complexo, com uma curva de aprendizado longa, limitada ergonomia e necessidade do emprego de insumos hospitalares específicos (GUILLONNEAU et al. 2000).

Desde a década de 80, as cirurgias robô-assistidas apresentaram evoluções que levaram ao desenvolvimento de sua atual configuração: a plataforma robótica Da Vinci. Após a aprovação pelo FDA em 2000 para cirurgias adultas e pediátricas, sua utilização tem crescido de forma exponencial, amparada pelas evidências crescentes publicadas na literatura médica, demonstrando vantagens perante as técnicas anteriormente empregadas.

A prostatectomia radical assistida robótica (PRAR) foi relatada pela primeira vez por *ABBOU et al.* em 2000 e foi popularizada por *MENON et al.* (2002), utilizando o argumento da redução da curva de aprendizado e melhora da ergonomia em complementação à todas as vantagens já observadas no procedimento

minimamente invasivo laparoscópico. Embora alguns trabalhos demonstrem resultados funcionais e oncológicos semelhantes, estudos comparativos entre PRAR e PRA evidenciam a menores taxas de complicações, menor curva de aprendizado, menor incidência de margens comprometidas e menor necessidade de radioterapia ou hormonioterapia complementares nos primeiros dois anos de seguimento após o procedimento robótico, associando a técnica a um melhor controle de doença e a melhores padrões de recuperação da continência urinária e da função erétil (MORAN et al. 2013; PORPIGLIA et al. 2016; YAXLEY et al. 2016; SOORIAKUMARAN et al. 2017; LEE et al. 2017; ANTONELLI et al. 2017).

O alto custo associado a PRAR tem gerado questionamentos sobre os impactos nos Sistemas de Saúde, apontado a necessidade de mais estudos sobre custo-efetividade e viabilidade em relação às demais técnicas utilizadas.

Quando comparados à radioterapia e à terapia hormonal exclusiva, os resultados da prostatectomia radical mostram ganhos em relação a sobrevida câncer-específica, sobretudo nos casos de risco intermediário e alto risco (COOPERBERG et al. 2010; WALLIS et al. 2016).

1.3.3 Radioterapia

A radioterapia constitui em método não cirúrgico para tratamento de tumores, com uso de radiação ionizante gerada e aplicada por equipamento específico. Trabalha com uma dose total de radiação oferecida ao paciente de forma fracionada que varia de acordo com a doença e com as características dos pacientes. No caso do câncer de próstata, pode ser aplicada associada ou não ao uso de terapias de deprivação hormonal adjuvantes, a depender da gravidade da doença. É um método seguro, com tratamento

de duração prolongada por 4 a 7 semanas com aplicações diárias, e constitui opção adequada aos pacientes com expectativa de vida que não excedam 10 anos (BOLLA et al. 2009; KALBASI et al. 2015).

Também está relacionada ao aparecimento de efeitos colaterais secundários à alterações actínicas dos tecidos saudáveis, podendo causar distúrbios miccionais como hematúria, urgência urinária, diminuição da capacidade vesical e até mesmo incontinência. Pode causar disfunção erétil por conta de comprometimento actínico dos feixes vículo-nervosos do plexo erigente e sintomas intestinais como diarreia e hemorragias digestivas baixas (PEETERS et al. 2005; LEE et al. 2007).

A introdução de novas tecnologias permitiu diminuição substancial nas taxas de complicação da radioterapia com o emprego das técnicas de radioterapia de intensidade modulada-**IMRT** e radioterapia guiada por imagem-**IGRT**. A associação com hormonioterapia por tempo variável também levou a melhora nos resultados de controle e cura da doença, também agregando efeitos adversos por conta da deprivação de testosterona (LING et al. 2006)

1.3.4 *High Intensity Focused Ultrasound – (HIFU)*

A ablação prostática com a utilização de energia ultrassônica vem sendo utilizada há quase duas décadas em países da Europa para o tratamento primário do câncer de próstata ou tratamento de resgate após utilização de radioterapia prévia. O método visa oferecer boas taxas de controle e de cura da doença com uma intervenção minimamente invasiva através do reto, e, portanto, sem incisões cirúrgicas. O tratamento é realizado em uma aplicação única de ondas ultrassônicas emitidas por um ‘probe’ transretal que tem o intuito de destruir o tecido maligno por necrose coagulativa. O

procedimento pode ser de ablação total da próstata, associada à ressecção endoscópica transuretral da glândula, ou parcial, que visa destruição somente da área tumoral identificada (MADERSBACHER et al. 2003). Em pacientes submetidos à preservação de feixes vasculo-nervosos, a manutenção da função erétil tem resultados superiores aos da cirurgia (THÜROFF et al. 2013; GARCIA-BARRERAS et al. 2017). Os resultados de controle oncológico são semelhantes aos obtidos pela radioterapia (RAMSAY et al. 2015). A principal complicação associada ao procedimento é a retenção urinária aguda e estenose de uretra (THÜROFF et al. 2013). Sua introdução no Brasil é recente e ainda considerada uma nova tecnologia no tratamento do câncer de próstata. Dessa forma, sua utilização ainda não está prevista no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar, estando as operadoras de saúdes desobrigadas a prestar cobertura para o procedimento. Os custos com a aplicação do HIFU podem ter cobertura parcial das operadoras ou totalmente privados (ANVISA 2017).

1.3.5 Tratamento Sistêmico

A primeira linha de tratamento sistêmico para o câncer da próstata é a deprivação do hormônio testosterona, que pode ser obtida através de método cirúrgico, com orquiectomia subcapsular bilateral, denominada castração cirúrgica (DESMOND et al. 1988), ou com a utilização de castração química, utilizando-se medicamentos análogos ou antagonistas do hormônio GnRH (Hormônio liberador de gonadotrofina do inglês, *Gonadotropin-Releasing Hormone*), com diferentes substâncias disponíveis no mercado (Gosserelina, Leuprorrelina, Triptorrelina, Degarelix). Há ainda o uso de substâncias bloqueadoras da ação periférica da testosterona, como a bicalutamida e a

utilização de estrógenos em altas doses, como a ciproterona e dietilestibestrol, os quais são considerados hormonioterapia de segunda linha (MOFFAT et al. 1990; FARRUGIA et al. 2000; PAGLIARULO et al. 2011).

A indicação clássica para a castração é a presença de doença metastática, seja ela diagnosticada ao diagnóstico ou durante o seguimento de pacientes previamente tratados que apresentaram recidiva da doença. Considerada um método paliativo, a deprivação de testosterona tende a apresentar efeitos limitados com o passar do tempo, o que é conhecido como refratariedade à castração. Diante dessa situação, novas linhas de tratamento devem ser associadas à hormonioterapia com a finalidade de controlar a doença, diminuindo sintomas e aumentando a sobrevida global. Nessa categoria de medicamentos encontramos os quimioterápicos (docetaxel, cabazitaxel) (BAHL et al. 2013; SWEENEY et al. 2015; JAMES et al. 2015), inibidores da síntese de androgênios (abiraterona), inibidores dos receptores de androgênio (enzalutamida) e os radioisótopos (radio 223) (RYAN et al. 2012; PARKER et al. 2013; BEER et al. 2014)

A introdução de novas linhas de tratamento medicamentoso acrescenta custos substanciais ao tratamento global, sendo necessários estudos de custo-efetividades para a viabilidade econômica das fontes pagadoras.

1.3.6 Observação sem intervenção (“*Watchful Waiting*”)

Constitui em tratamentos direcionados exclusivamente ao aparecimento de sintomas clínicos, com intuito de preservação de qualidade de vida. Não são realizados exames periódicos para acompanhamento da evolução da doença propriamente dita, mas sim com base na sintomatologia de cada indivíduo. Pode ser aplicada a qualquer

estágio da doença, e visa a população com curta expectativa de vida, onde a morbidade de qualquer modalidade de tratamento suplanta o risco de morte por outras causas (ALBERTSEN 2015)

1.4 CUSTO-EFETIVIDADE NO RASTREAMENTO E NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Além dos questionamentos sobre os benefícios oncológicos trazidos pelo rastreamento de neoplasias, tornam-se importantes as discussões sobre os custos de sua implantação sistemática e o impacto nos sistemas de saúde público e privado. Os vultuosos investimentos iniciais necessários gerarão impacto em longo prazo, tornando a mensuração dos benefícios cada vez mais complexa. No caso do câncer de próstata, o horizonte a ser considerado deverá ser cada vez mais longo em vista do caráter indolente da doença e da evolução dos tratamentos que prolongam a vida dos pacientes.

Como citado anteriormente, evidências robustas da literatura médica apontam para diminuição do número de diagnósticos em estádios avançados e de mortalidade onde, além do desfecho fatal, também se encontram concentrados os maiores custos de tratamento e os maiores impactos funcionais causados aos sobreviventes (SCHRÖDER et al. 2009 e 2014; GODTMAN 2014). É necessário o desenvolvimento e aperfeiçoamento de métodos de rastreamentos ajustados para cada população de interesse, de modo a se obter melhoria da efetividade, com diminuição de casos avançados e óbitos, o que acarretará em diminuição nos custos futuros (SANGHERA 2018).

A maior parte dos pacientes portadores de câncer de próstata apresenta doença localizada, de evolução indolente e potencialmente não letal. O emprego de tratamentos invasivos como a cirurgia podem frequentemente acarretar efeitos mais danosos do que a própria evolução do câncer, causando impactos muitas vezes irreversíveis na qualidade de vida e na capacidade laboral desses pacientes. Os tratamentos para reabilitação e os benefícios concedidos aos pacientes com limitações oneram ainda mais os sistemas de saúde, previdenciário e produtivo do país, gerando impacto econômico considerável tanto para o estado quanto para o setor privado (SHTEYNSHLYUGER 2011; PATAKY 2014).

Com o intuito de minimizar os efeitos colaterais e seus impactos, inovações tecnológicas como o uso da cirurgia laparoscópica e robótica, além de métodos mais precisos de radioterapia, como a IMRT e IGRT têm sido empregadas com boas taxas de sucesso para melhorar a performance dos tratamentos oferecidos. Com isso, os custos para incorporação dessas novas tecnologias também têm aumentando de maneira importante em todo o mundo, sobrecarregando suas fontes pagadoras (PORTER 2010; SHIH 2011; SCHROECK 2017).

Conseqüentemente, há grande necessidade de desenvolver estudos que suportem a viabilização da incorporação das novas tecnologias, possibilitando ganho de resultados funcionais e oncológicos para os pacientes e, ao mesmo tempo garantindo a perenidade e a sustentabilidade das fontes pagadoras e dos demais setores econômicos relacionados.

Além da introdução de novas políticas também figuram as avaliações de tecnologia em saúde (ATS), como objeto de estudos de **custo-efetividade** e **custo-utilidade**. Essas análises são fundamentais para subsidiar a tomada de decisão quanto

ao uso racional de tais tecnologias. São estudos que representam a ponte entre o conhecimento científico e a tomada de decisão e podem ser entendidas como a pesquisa sistemática da melhor evidência disponível da eficácia ou de efetividade de uma tecnologia em saúde, e dos custos a ela relacionados.

O intuito das ATS é permitir que sistemas ou organizações de saúde, como por exemplo, hospitais e sistemas de saúde públicos e privados possam aumentar a qualidade e o bem-estar do paciente, otimizando a relação de custo-efetividade.

Dentre os diferentes tipos de estudos existentes, os estudos de **custo-efetividade** e de **custo-utilidade** são bastante adequados para se avaliar qual a melhor tecnologia a ser adotada (em função de seu custo) em relação ao desfecho em análise (em função de sua efetividade). Observa-se grande intersecção entre tais estudos, sendo circunstancialmente adotados como sinônimos (SECOLI 2010).

As novas intervenções na saúde, especialmente no campo da oncologia, trazem melhor efetividade, embora sejam mais onerosas. Nestes casos, faz-se necessário o julgamento de valor, a economia da saúde e a medicina baseada em evidências, que consistem em etapas da metodologia das ATS que agregam critérios objetivos a esse processo (BRETANI 2010).

No caso do câncer de próstata, são necessários estudos para análises específicas da população brasileira afim de melhorar o rastreamento dos pacientes, identificando de maneira mais precisa aqueles com potenciais riscos ao desenvolvimento de doença clinicamente significativa. Faz-se necessário também o desenvolvimento de critérios para adequada seleção dos métodos utilizados para o tratamento do câncer de próstata, diminuindo as taxas de complicações e efeitos colaterais com consequente melhora na relação custo-efetividade.

1.5 A CAMPANHA DE PREVENÇÃO DE CÂNCER E O REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER-RHC DO A.C.CAMARGO CANCER CENTER

O A.C.Camargo Cancer Center realiza ao longo do ano uma campanha de rastreamento de câncer na população saudável e assintomática por meio dos recursos do SUS, onde os pacientes procuram o hospital em regime de demanda espontânea. São realizados diversos atendimentos e exames de rastreamento oncológico (incluindo o câncer de próstata). Os pacientes com diagnósticos estabelecidos na campanha são encaminhados aos diversos departamentos de especialidades médicas onde receberão o tratamento integral da doença com recursos do SUS. No ano de 2013, 12.969 homens foram atendidos por este programa de rastreamento.

Os pacientes oncológicos tratados pelo A.C.Camargo Cancer Center têm suas informações registradas na base de dados do **RHC**. A população de portadores de câncer de próstata tratada no hospital é oriunda da comunidade e obteve diagnóstico da neoplasia sem a participação em programas de rastreamento populacional formais, por meio de avaliações médicas esporádicas ou investigação de doença sintomática em seus serviços de origem. Os dados obtidos na **Campanha de Prevenção de Câncer de Próstata** serão comparados aos dados da base do RHC, que analisou todos os pacientes atendidos pela instituição entre os anos 2000 a 2011. Essa população é composta por 3.027 pacientes (públicos e privados) com características representativas de um serviço de referência no atendimento oncológico.

2 OBJETIVOS

- Analisar os **dados epidemiológicos** obtidos em **programa de rastreamento** para câncer de próstata, realizado por uma única instituição na população da região metropolitana de São Paulo, no ano de 2013 atendida pelo SUS;
- Analisar os custos envolvidos para realização do **rastreamento** e do **diagnóstico** de câncer de próstata na população estudada, bem como a relação **Custo-Efetividade e Custo-Utilidade**;
- Analisar os custos envolvidos nos **tratamentos** realizados (cirurgia, radioterapia, vigilância ativa e tratamento sistêmico) para os pacientes portadores de câncer de próstata diagnosticados no **programa de rastreamento**;
- Analisar os custos envolvidos no **diagnóstico** e no **tratamento** de pacientes portadores de câncer de próstata candidatos a terapêutica radical com intuito curativo, atendidos pela **Saúde Suplementar** na instituição no ano de 2013, bem como as relações de **Custo-Efetividade e Custo-Utilidade** relacionados a introdução de novas tecnologias;
- Analisar os custos envolvidos no tratamento de pacientes portadores de câncer de próstata **metastático** ao diagnóstico atendidos na instituição no ano de 2013.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

No âmbito dos pacientes atendidos pelo programa de prevenção e pelo **SUS**, foram analisados de forma retrospectiva os prontuários dos 12.969 homens atendidos pelo programa de prevenção do câncer de próstata do A.C.Camargo Cancer Center no ano de 2013. Foram coletados dados demográficos como idade, raça, exame físico, exames diagnósticos complementares (dentre eles o valor do PSA), dados de biopsia de próstata e anatomia patológica, dados do diagnóstico de câncer de próstata e dados funcionais de continência urinária e função erétil ao final do período (*status* definitivo).

Os dados obtidos na **Campanha de Prevenção de Câncer de Próstata** foram comparados com a base de dados do **RHC** do A.C.Camargo Cancer Center, que analisou os dados de 3.027 pacientes atendidos pela instituição entre os anos 2000 a 2011.

A **análise comparativa** das duas populações foi realizada por meio da **simulação** com dois braços contendo 1.000 pacientes em cada, analisando a intervenção “Rastreamento” e o diagnóstico esporádico, ou “Não Rastreamento” segundo as diretrizes metodológicas para avaliação econômica do Ministério da Saúde em 2014. Foram contempladas:

- **Análise de Custo-efetividade:** análise da Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI) em relação a “vida salva”
- **Análise de Custo-utilidade:** análise da Razão de Custo Utilidade Incremental (RCUI) em relação a “QALY salvo” (Quality Adjusted Life-Year)

Os valores obtidos foram comparados com os valores de “disposição a pagar” (WTP – do inglês, *willingness to pay*) estabelecidos para o Brasil. Neste caso, conforme disposição da Organização Mundial da Saúde-OMS o valor é de 1 a 3 vezes o Produto Interno Bruto per capita (PIB per capita) brasileiro. De acordo com dados do IBGE, no ano de 2017 o PIB per capita do Brasil era de **R\$ 38.008,85** (US\$ 9.821,41 – cotação dólar americano em 31/12/2018 – R\$ 3,87) (IBGE 2018).

Portanto o valor da “disposição a pagar” considerado pela análise será de até **R\$ 114.026,55**.

Foi realizada análise comparativa entre os valores pagos pelo **SUS** e os valores dos resultados operacionais deste grupo de pacientes na instituição.

Na esfera de atendimento da **Saúde Suplementar** foram avaliados os prontuários dos 388 pacientes submetidos a tratamento primário para o câncer de próstata em suas diferentes modalidades (cirurgia, radioterapia, hifu e hormonioterapia e outros tratamentos sistêmicos) no A.C.Camargo Cancer Center no ano de 2013, com a realização das seguintes análises:

- **Análise de Custo – Efetividade:** análise da Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI) em relação a “**recidiva bioquímica evitada**” comparando-se os grupos **Prostatectomia Radical Robótica** versus **Prostatectomia Radical Aberta**.

-**Análise de Custo – Utilidade:** análise da Razão de Custo Utilidade Incremental (RCUI) em relação a “**recidiva bioquímica evitada**” comparando-se os grupos **Prostatectomia Radical Robótica** versus **Prostatectomia Radical Aberta**

- **Análise de Custo – Efetividade:** da Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI) em relação a “**complicação grave evitada**” comparando-se os grupos **Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT)** versus **Radioterapia**

Conformada 3D.

- **Análise de Custo – Minimização:** entre os grupos *High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)* versus **Radioterapia (todas as modalidades)**, levando-se em conta os resultados de literatura médica publicada no assunto.

Dentre os 388 pacientes atendidos pela Saúde Suplementar, foram analisados os prontuários de 51 pacientes com **câncer de próstata metastático** (casos novos e casos já em tratamento) atendidos durante o ano de 2013, com seguimento realizado desde seu ingresso na instituição até o ano de 2018.

Para a análise dos custos relacionados às modalidades de rastreamento, de diagnóstico, estadiamento e tratamento do câncer de próstata foram considerados os valores médios de cada procedimento com base nas contas operacionais de cada paciente tratado no A.C.Camargo Cancer Center e em pesquisa de mercado que analisou os preços praticados pelas distribuidoras de materiais e medicamentos, sendo a eles acrescidos os valores de taxas e serviços praticados na instituição. Foi realizada análise por meio de “microcusteio” para cada procedimento com base nos valores levantados desde o momento da entrada do paciente na instituição (2013) até o final de seu quinto ano de seguimento (2018), utilizando-se a metodologia TDABC (do inglês “*time driven activity-based costing*”), a qual permite o tratamento dos custos diretos (tratamento primário) e indiretos (tratamentos adicionais e recursos para o seguimento ambulatorial), por meio da análise das atividades, dos seus geradores de custos, e dos utilizadores. Os recursos são atribuídos a cada atividade ao longo dos 5 anos de seguimento (por exemplo: exames complementares, tratamentos adjuvantes, tratamentos de resgate, tratamento das complicações) (KAPLAN 2007). Os **custos** para a realização de todos os procedimentos, tanto nos pacientes do SUS quanto nos

pacientes atendidos pela Saúde Suplementar, não apresentam diferenças, uma vez que todas as taxas, materiais e medicamentos utilizados são os mesmos dentro da instituição, não existindo diferenças neste quesito entre as populações estudadas.

Com o objetivo de uniformizar as análises, optou-se por excluir os valores dos serviços médicos os quais são realizados por meio de empresas prestadoras de serviço para o **A.C.Camargo Cancer Center**. Justificou-se a decisão após a análise de tais serviços demonstrar grande disparidade dos honorários praticados pelas diferentes fontes pagadoras de operadoras de saúde e do SUS. A impossibilidade de padronização de tais valores impactaria substancialmente nas análises finais propostas neste projeto.

O ano de 2013 foi eleito para esse trabalho, por se tratar do primeiro ano em que os resultados do programa de prevenção foram obtidos e registrados de forma sistemática pela instituição, garantindo maior qualidade das informações. Também no ano de 2013 foram incluídas novas tecnologias para o tratamento do câncer da próstata no Departamento de Urologia, o que possibilitou avaliação mais completa dos custos comparados aos do mercado. De maneira adicional também está o fato de que o presente ano de 2018 fecha um seguimento de 5 anos após o tratamento, sendo um marco oncológico importante na evolução desses pacientes.

Todos valores obtidos foram ajustados e corrigidos para os valores do ano de 2018 conforme o Índice Geral de Preços do Mercado (**IGPM**) medido pela **Fundação Getúlio Vargas** (Brasil 2018).

4 RESULTADOS

4.1 CAMPANHA DE PREVENÇÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA-SUS

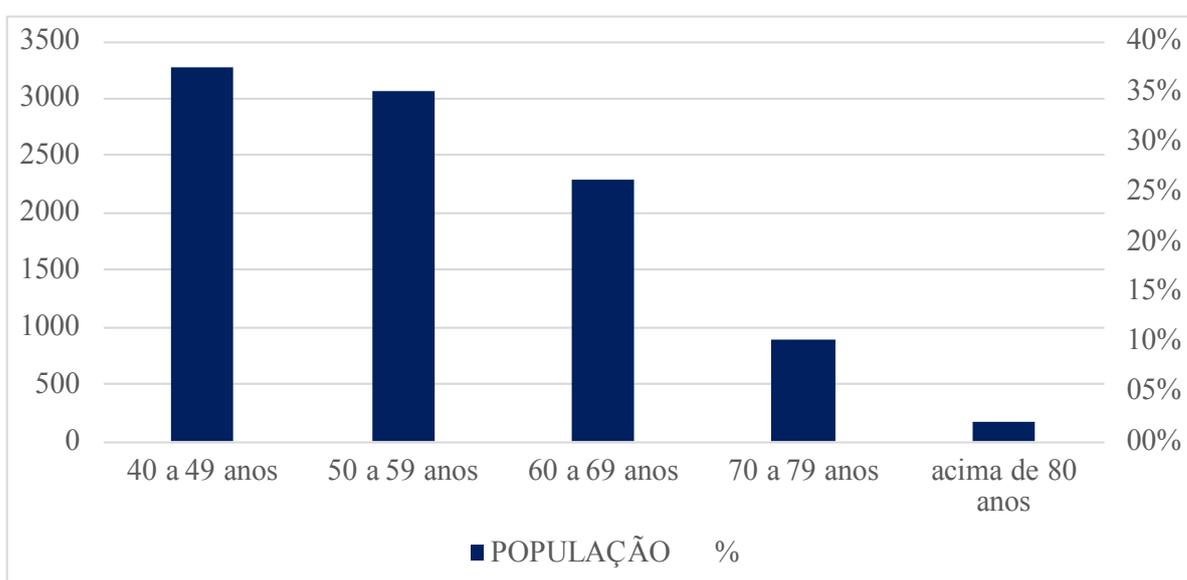
4.1.1 Resultados demográficos da Campanha de Prevenção do Câncer de Próstata-SUS

Foram analisados os prontuários de 12.969 homens atendidos pelo **SUS**, no programa de rastreamento oncológico do A.C.Camargo Cancer Center no ano de 2013. Desses, 9.692 homens apresentavam idade superior a 40 anos (mediana = 54 anos, variação = 40 – 87 anos) sendo esta a população de interesse para análise do rastreamento do câncer de próstata. Todos os homens acima de 40 anos foram submetidos ao exame de dosagem sérica sanguínea de PSA e ao exame físico de toque retal no momento da primeira consulta.

Dos 9.692 homens examinados, 532 (5,5%) apresentaram alterações nos exames de PSA e/ou Toque retal e receberam indicação de biópsia de próstata guiada por ultrassom transretal. Quinhentos e trinta e dois homens (5,5%) foram submetidos ao exame de biópsia de próstata, sendo realizados 251 diagnósticos de câncer, representando uma incidência global de 2,6%. O índice de positividade das biópsias foi de 47,1% (251/532 pacientes). Dentre os pacientes rastreados, 92,2% apresentavam valores de PSA inferiores a 4,0 ng/dl (Tabela 2). A Figura 5 demonstra a distribuição etária da população. A distribuição por raças (autodenominadas) está representada na Tabela 3.

Tabela 2 – Valor de PSA (faixas), número de biópsias indicadas e de biópsias positivas dos pacientes rastreados para câncer de próstata, distribuídos por faixa etária.

Faixa Etária	POPULAÇÃO n (% total pacientes)	NÍVEIS PSA			MEDIANA PSA ng/dl	BIÓPSIAS n (% de pacientes)	DIAGNÓSTICO n (% das biópsias)
		< 4,0	entre 4,0 e 10,0	> 10,0			
40 a 49 anos	3.280 (33,8)	3.236 (98,6)	41 (1,3)	3 (0,1)	0,571	26 (0,8)	10 (38,5)
50 a 59 anos	3.061 (31,6)	2.922 (95,5)	111 (3,6)	28 (0,9)	0,76	112 (3,7)	47 (41,9)
60 a 69 anos	2.284 (23,6)	1.969 (86,3)	234 (10,2)	81 (3,5)	1,1	243 (10,6)	107 (44,1)
70 a 79 anos	892 (9,2)	689 (77,2)	143 (16,1)	60 (6,7)	1,59	126 (14,1)	72 (57,6)
acima de 80 anos	175 (1,8)	123 (70,3)	31 (17,7)	21 (12,0)	1,82	25 (14,3)	15 (60)
TOTAL	9.692 (100)	8939 (92,2)	560 (5,8)	193 (2,0)	0,774	532 (5,5)	251 (47,2)



40 a 49 anos	3.280	33,8%
50 a 59 anos	3.061	31,6%
60 a 69 anos	2.284	23,6%
70 a 79 anos	892	9,2%
acima de 80 anos	175	1,8%
TOTAL	9.692	100%

Figura 5 – Faixa etária dos pacientes rastreados para câncer de próstata

Tabela 3 - Características Raciais dos pacientes rastreados pela Campanha de Prevenção-SUS

Raça	N PACIENTES	%
Branços	6274	64,7%
Negros	610	6,3%
Pardos	2246	23,2%
Amarelos	562	5,8%
TOTAL	9692	100%

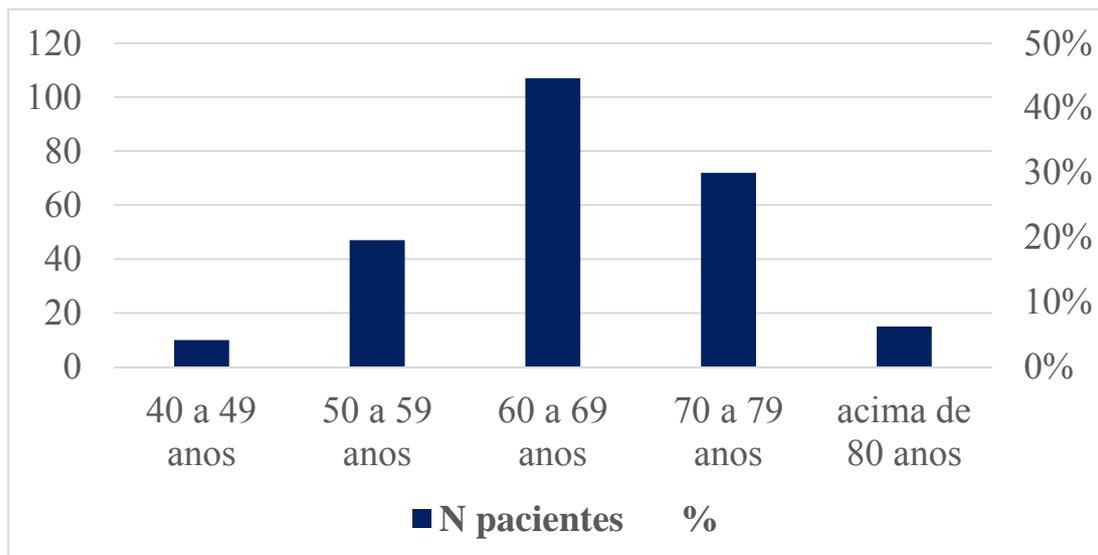
Após análise dos dados relativos aos índices de positividade das biópsias, foi calculada a razão existente entre o número necessário de pacientes a serem rastreados para a obtenção de um único diagnóstico. Para toda a população rastreada, foram necessários exames em 38,9 pacientes, com a realização de 2,1 biópsias para um diagnóstico de câncer de próstata. Os dados estratificados por faixa etária e níveis de PSA encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4 – Razão entre População rastreada, número de biópsias e diagnóstico

	POPULAÇÃO n (% total pacientes)	BIÓPSIAS n (% total de pacientes)	DIAGNÓSTICO CaP n (% total das biópsias)	RAZÃO
Faixa Etária				
40 a 49 anos	3.280 (33,8)	26 (0,8)	10 (38,5)	328 / 2,6 / 1
50 a 59 anos	3.061 (31,6)	112 (3,7)	47 (41,9)	65,1 / 2,4 / 1
60 a 69 anos	2.284 (23,6)	243 (10,6)	107 (44,1)	21,3 / 2,3 / 1
70 a 79 anos	892 (9,2)	126 (14,1)	72 (57,6)	7,1 / 1,7 / 1
acima de 80 anos	175 (1,8)	25 (14,3)	15 (60)	11,6 / 1,6 / 1
PSA (ng/dl)				
< 4,0	8.939 (92,2)	113 (1,2)	38 (7,1)	235 / 2,9 / 1
4,0 - 10,0	560 (5,8)	282 (2,9)	124 (23,3)	4,5 / 2,2 / 1
> 10,0	193 (2,0)	137 (1,4)	89 (16,7)	2,2 / 1,52 / 1
TOTAL	9.692 (100)	532 (5,5)	251 (47,2)	38,9 / 2,1 / 1

População: Biopsia: diagnóstico, estratificada por faixa etária e nível de PSA.

A população diagnosticada com câncer de próstata foi referenciada ao Departamento de Urologia para estadiamento e tratamento da doença. Todos os pacientes foram submetidos a estadiamento com exames de Ressonância Nuclear Magnética e Cintilografia Óssea. Após análise conjunta dos resultados de exames complementares, a população foi classificada segundo estadiamento clínico do sistema TNM da AJCC 2017 – 8ª edição (AMIN et al. 2018) e estratificada quanto ao risco segundo critérios de D'Amico. A Figura 6 representa a distribuição dos pacientes diagnosticados por faixa etária. Setenta pacientes (27,9%) foram classificados como portadores de tumores de baixo risco, 74 pacientes (29,5%) com risco intermediário e 107 pacientes (42,6%) com alto risco (Figura 7 e Tabela 5). Dentro da classificação de risco pode-se verificar um aumento progressivo da incidência de negros e pardos com o aumento da gravidade, em contraposição à diminuição da incidência de pacientes brancos. A Tabela 5 traz as características raciais por grupo de risco de D'Amico.



40 a 49 anos	10	4,0%
50 a 59 anos	47	18,9%
60 a 69 anos	107	43,0%
70 a 79 anos	72	28,9%
acima de 80 anos	15	6,0%
TOTAL	251	100,0%

Figura 6 - Distribuição por faixa etária dos pacientes diagnosticados com Câncer de Prostata-SUS

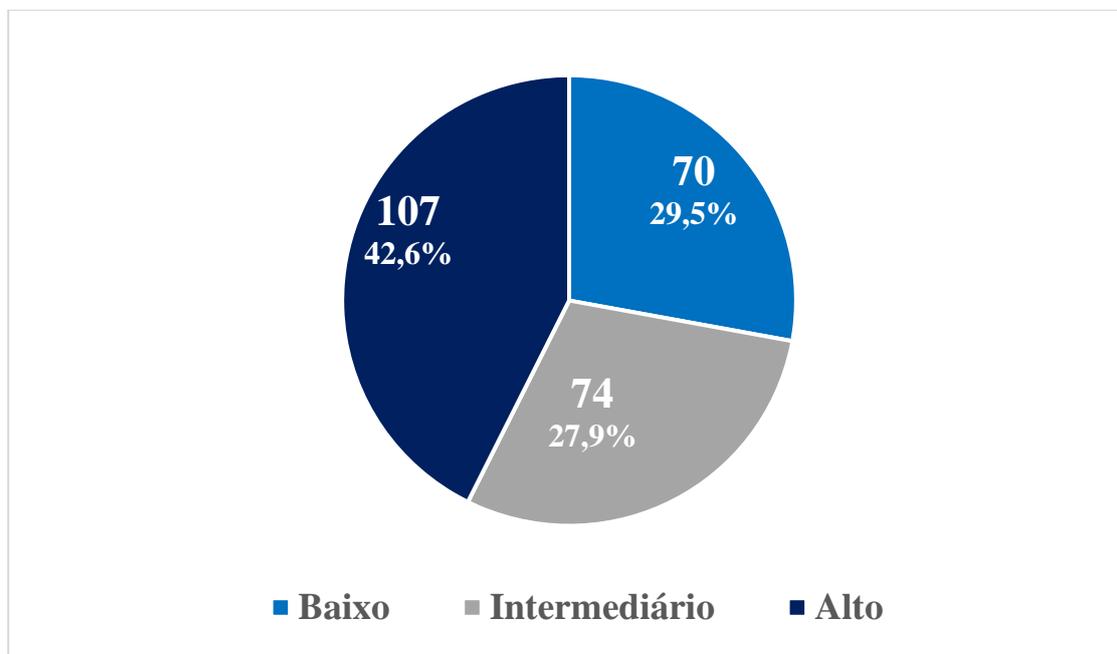


Figura 7 - Distribuição por Grupos de Risco de D'Amico-SUS

Tabela 5 - Valores de PSA (faixas), valor mediano de PSA e grupos de risco estratificados por faixa etária dos pacientes diagnosticados com câncer de próstata.

Faixa Etária	n	NÍVEIS PSA			MEDIANA PSA (ng/dl)	RISCO (D'Amico)		
		< 4,0	4,0 - 10,0	> 10,0		BAIXO	INTERMED	ALTO
40 a 49 anos	10 (4,0)	5	3	2	4,06	3 (30)	2 (20)	5 (50)
50 a 59 anos	47 (18,7)	10	26	11	5,76	21 (44,7)	12 (25,5)	14 (29,8)
60 a 69 anos	107 (42,6)	11	55	41	7,92	25 (23,4)	41 (38,3)	41 (38,3)
70 a 79 anos	72 (28,7)	11	34	27	7,495	17 (23,6)	17 (23,6)	38 (52,8)
acima de 80 anos	15 (6,0)	1	6	8	11,34	4 (26,7)	2 (13,3)	9 (60)
TOTAL	251 (100,0)	38	124	89	7,4	70 (27,9)	74 (29,5)	107 (42,6)

Tabela 6 – Características raciais por Grupo de Risco de D'Amico.

Raça	BAIXO RISCO	RISCO INTERMED.	ALTO RISCO
Branços	45 (64,3)	43 (58,5)	54 (50,7)
Negros	3 (4,8)	5 (7,3)	14 (12,7)
Pardos	18 (26,2)	25 (34,1)	32 (29,6)
Amarelos	3 (4,8)	0 (0,0)	8 (7,0)
TOTAL	70 (100)	74 (100)	107 (100)

Noventa por cento dos pacientes (227 pacientes) foram clinicamente classificados como portadores de doença localizada, e apenas 4% (10 pacientes) apresentaram diagnóstico de doença metastática (Figura 8).

As Tabela 6 e a Figura 9 demonstram os dados sobre o estadiamento clínico dos pacientes e os Escores de Gleason das biópsias.

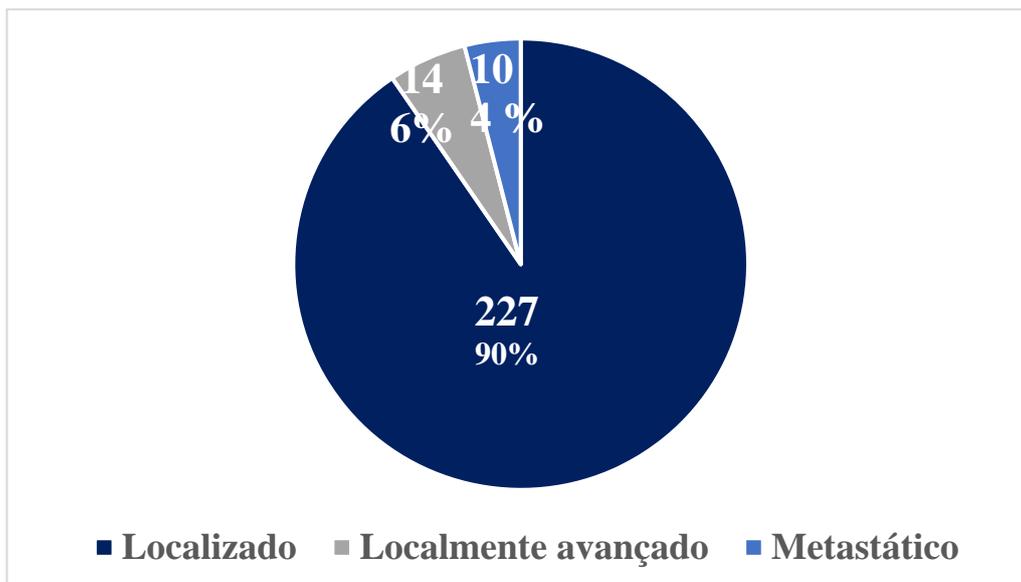


Figura 8 - Distribuição por doença locorregional e metastática

Tabela 7 - Classificação da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)

Classificação TNM - clínico (cTNM)	
T	n
Tx	22 (8,8)
T1	208 (82,9)
T2	10 (3,9)
T3	7 (2,8)
T4	4 (1,6)
N	n
NX	22 (8,8)
N0	227 (90,4)
N1	2 (0,8)
M	n
Mx	21(8,5)
M0	220(87,6)
M1	10(3,9)
M1a	1
M1b	8
M1c	1

Estadio Clínico	
I	61 (24,3)
II a	75 (29,9)
II b	75 (29,9)
III	12 (4,8)
IV	12 (4,8)
ignorado	16 (6,4)

b) Estádios clínicos

Escore de Gleason	
6	87 (34,6)
7	105 (41,8)
8	31 (12,4)
9	26 (10,4)
10	2 (0,8)

c) Escore de Gleason

a) Classificação cTNM; b) Estádios clínicos c) Escore de Gleason

Fonte: AMIN et al. (2018)

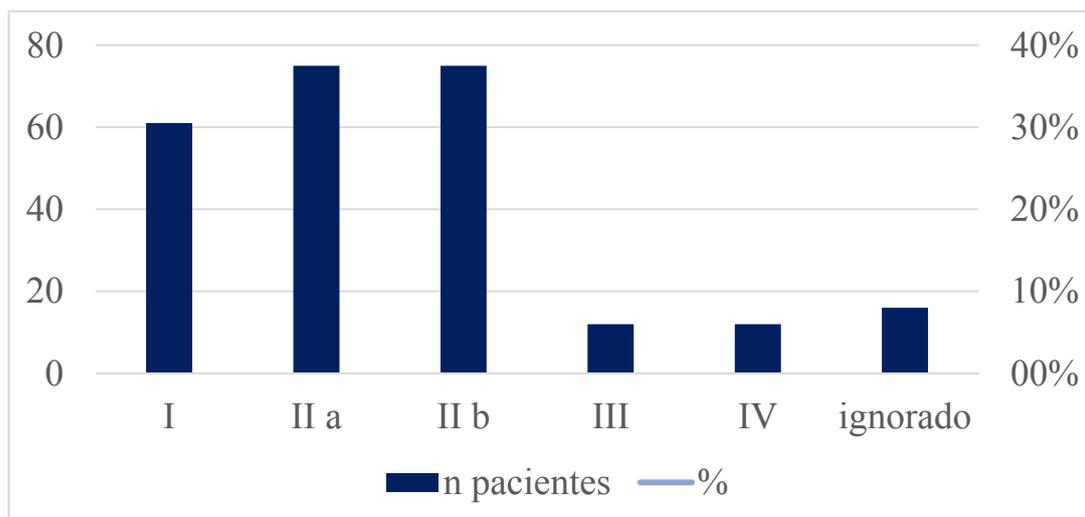


Figura 9 - Pacientes estratificados por Estádio Clínico

4.1.2 Resultados dos tratamentos dos pacientes diagnosticados pela Campanha de Prevenção do Câncer de próstata

Quanto ao tratamento, 205 dos 251 pacientes receberam terapia primária no serviço de Urologia do A.C.Camargo Cancer Center. Os demais pacientes não retornaram para continuidade de tratamento, representando 18,3% (46 pacientes). Como terapia primária foram realizadas as seguintes modalidades: 93 pacientes (45,37%) foram submetidos a cirurgia de **prostatectomia radical aberta**, 23 pacientes (11,22%) submetidos a **radioterapia exclusiva**, 45 pacientes (21,95%) à **radioterapia associada a hormonioterapia**, 15 pacientes (7,32%) a **hormonioterapia exclusiva**, 27 pacientes (13,17%) à **vigilância ativa** (do inglês, Active Surveillance) e 2 pacientes (0,8%) à **observação sem intervenção** (do inglês, “watchful waiting”). A cirurgia de prostatectomia radical aberta foi a indicação mais frequente dentre os pacientes não metastáticos elegíveis para tratamentos com intenção radical curativa. Para os pacientes com condições clínicas desfavoráveis para o procedimento cirúrgico ou para aqueles que recusaram a prostatectomia como primeira opção, foi oferecida a

realização de radioterapia associada ou não a hormonioterapia adjuvante conforme estratificação de risco de D'Amico e condições clínicas para receber deprivação androgênica.

Para o grupo de pacientes de baixo risco que preencheram os critérios de Epstein (KLOTZ 2013) (Adenocarcinoma Gleason 6 – 3+3; 1 ou 2 fragmentos da biópsia positivos e com menos do que 50% de comprometimento; PSA < 10 ng/dl) associados ao resultado de Ressonância Multiparamétrica da Próstata com categorias PIRADS 1 ou PIRADS 2 (American College of Radiology-ACR 2015) foi oferecida a opção de seguimento clínico ambulatorial com **vigilância ativa**, que contemplou visitas médicas, dosagem de PSA, Ressonância Nuclear magnética semestrais. Ainda dentro desse protocolo de observação, deveriam ser realizadas novas biópsias de próstata, com intervalos de 1 ano, 3 anos e 5 anos em relação à primeira biópsia que demonstrou o diagnóstico de malignidade. Sete pacientes portadores de câncer de próstata de risco intermediário optou por essa modalidade de tratamento, por recusar as demais opções oferecidas. Dentre os pacientes com câncer de próstata de alto risco, 2 foram submetido a observação clínica sem intervenções (do inglês, watchfull waiting), por extrema deterioração das condições clínicas. Dos 15 pacientes tratados com hormonioterapia exclusiva, 10 apresentaram diagnóstico de doença metastática aos exames de estadiamento e os demais 5 receberam esta opção em caráter paliativo, por não apresentarem condições clínicas nem expectativa de vida compatíveis com a indicação de tratamentos radicais. Os dados sobre tratamento estão demonstrados na **Figura 10** e na Tabela 7.

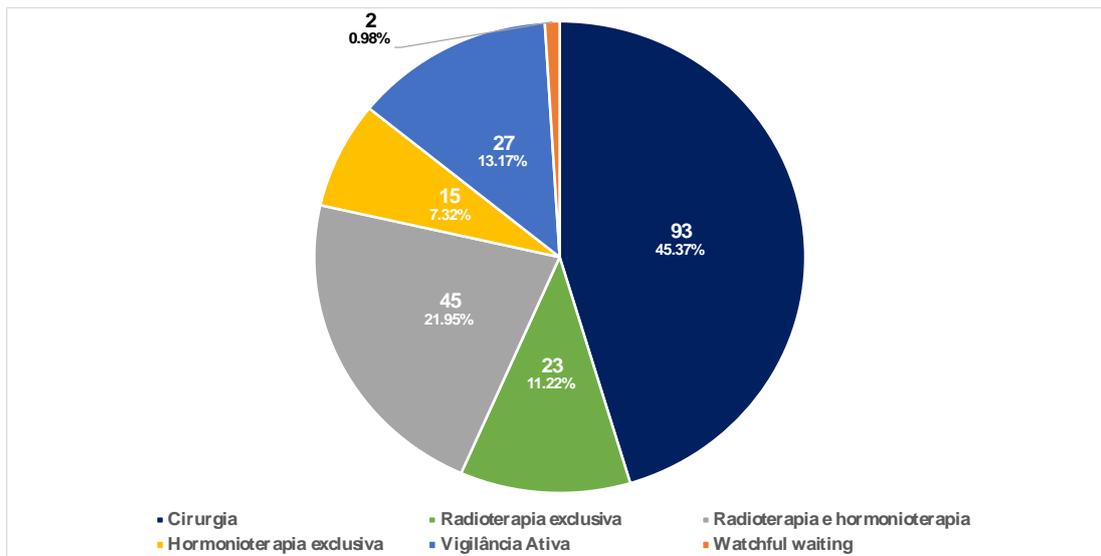


Figura 10 - Tipos de Tratamento-SUS

Tabela 8 - Características dos pacientes tratados - Campanha de Prevenção-SUS

	CIRURGIA ABERTA	RADIOTERAPIA		VIGILÂNCIA ATIVA	WATCHFUL WAITING	HORMONIOTERAPIA PALIATIVA	HORMONIOTERAPIA METASTÁTICOS
		SEM HT	COM HT				
n	93	23	45	27	2	7	8
Idade	44 - 82 (mediana 64)	53 - 80 (mediana 69)	59 - 80 (mediana 71)	45 - 89 (mediana 68)	71 - 82 (mediana 76,5)	71 - 80 (mediana 78)	59 - 85 (mediana 68)
PSA	1,5 - 144,00 (mediana 7,4)	3,32 - 462,00 (mediana 5,90)	0,28 - 224,00 (mediana 11,34)	2,48 - 43,33 (mediana 6,04)	4,31 - 8,61 (mediana 6,46)	5,24 - 451,2 (mediana 130,90)	19,33 - 5000,00 (mediana 160,50)
Gleason							
6	24 (35,8)	7 (30,4)	8 (17,8)	25 (92,6)	2 (100,0)	1 (14,3)	0
7	49 (52,7)	14 (60,9)	18 (40,0)	2 (7,4)	0	3 (42,9)	1 (12,5)
8	15 (16,1)	2 (8,7)	5 (11,1)	0	0	2 (28,6)	2 (25,0)
9	5 (5,4)	0	14 (31,1)	0	0	1 (14,3)	3 (37,5)
10	0	0	0	0	0	0	2 (25,0)
D'Amico							
Baixo	19 (20,4)	6 (26,1)	3 (6,7)	20 (74,1)	2 (100,0)	-	-
Intermed	34 (36,6)	9 (39,1)	13 (28,9)	7 (25,9)	0	-	-
Alto	40 (43,0)	13 (34,8)	29 (64,4)	0	0	-	-
Metastático							
Sim	2	-	-	-	-	-	-
Não	0	-	-	-	-	-	-

A maior parte dos pacientes diagnosticados foi submetida a cirurgia de prostatectomia radical aberta (93 pacientes – 45,37%) seguida da radioterapia com as modalidades associada a hormonioterapia (45 pacientes – 21,95%) ou não (23 pacientes – 11,22%). As **Figuras 11** e 12 e a Tabela 9 trazem as características dos pacientes tratados estratificadas por grupos de risco de D’Amico, faixa etária e estágio clínico.

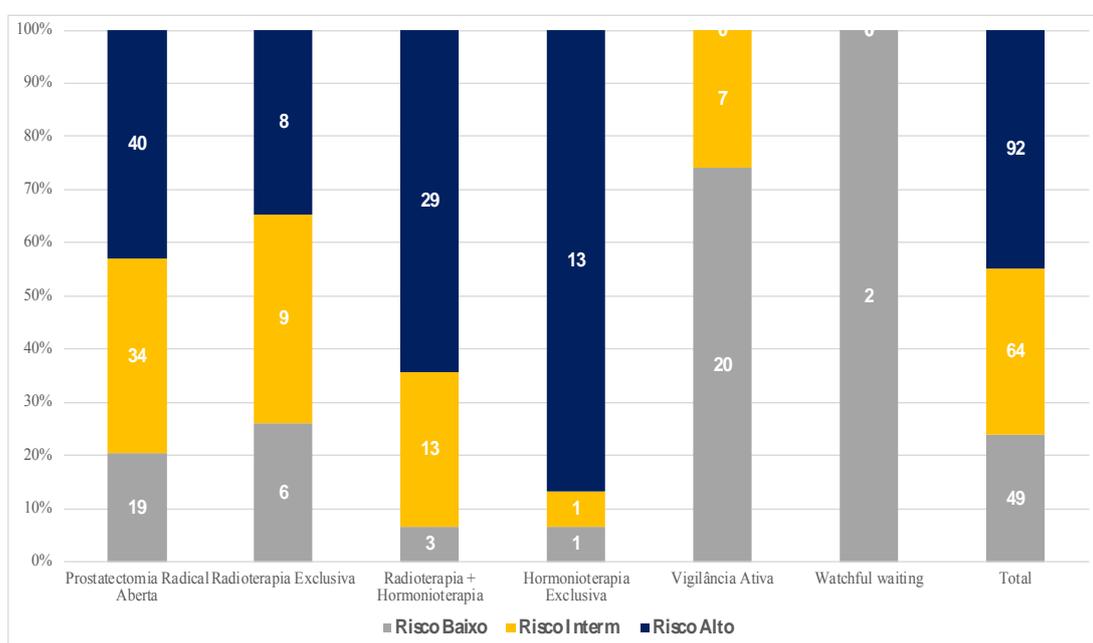


Figura 11 – Modalidades de tratamento por grupos de risco de D’Amico-SUS

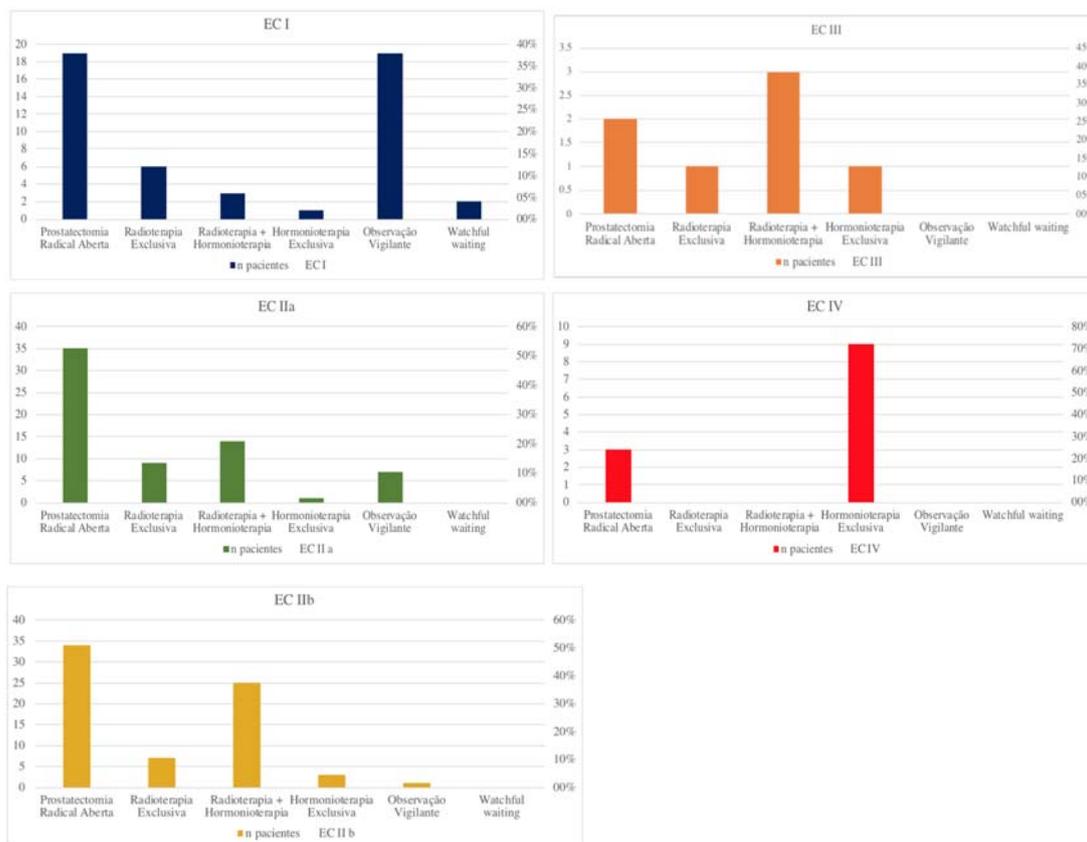


Figura 12 - Modalidades de tratamento por Estádios Clínicos-Campanha de Prevenção-SUS

Tabela 9 – Modalidades de tratamento por faixa etária - Campanha de Prevenção-SUS

Procedimento	FAIXA ETÁRIA					TOTAL
	40 a 49 anos	50 a 59 anos	60 a 69 anos	70 a 79 anos	acima de 80 anos	
Prostatectomia Radical Aberta	8	20	53	11	1	93
Radioterapia	0	3	25	36	4	68
Radioterapia Exclusiva	-	2	10	10	1	23
Radioterapia + Hormonioterapia	-	1	15	26	3	45
Vigilância Ativa	1	8	6	9	3	27
Watchful waiting	0	0	0	1	1	2
Hormonioterapia exclusiva	0	2	4	7	2	15
Metastático	-	2	4	2	-	8
Não metastático	-	0	0	5	2	7
TOTAL	9	33	88	64	11	205

Dos 93 pacientes submetidos a prostatectomia radical, 46 pacientes (49,5%) foram diagnosticados com estadiamento patológico T2 b (tumores restritos à próstata), representando a maior parcela do grupo. Os tumores classificados como localmente avançados (T3 a e T3 b – extravezamento extracapsular e/ou invasão das vesículas seminais) representaram juntos 31,2 % (29 pacientes).

A Tabela 10 e o **Figura 13** demonstram o estadiamento patológico (pTNM) dos 93 paciente submetidos a prostatectomia radical.

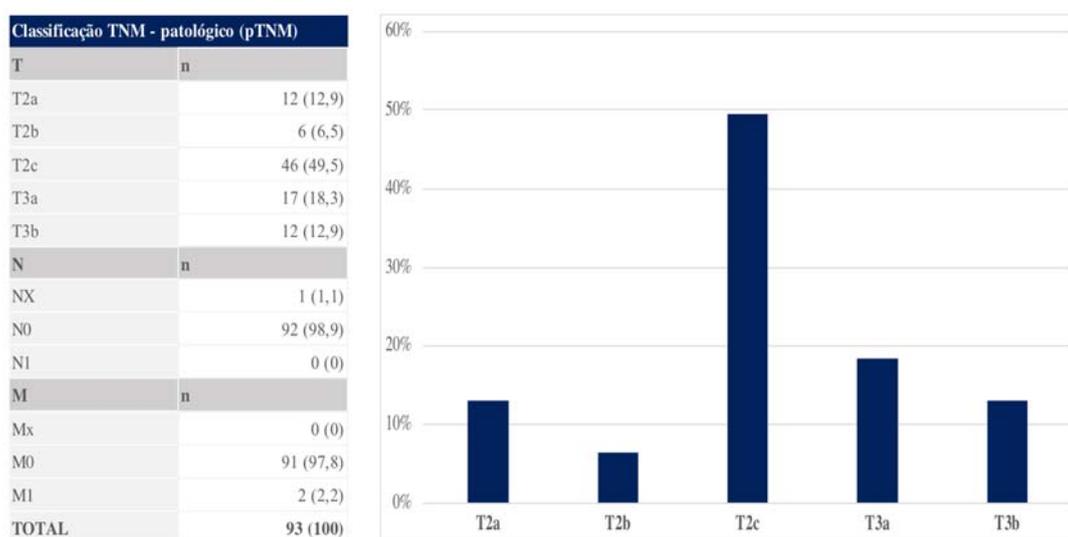


Tabela 10 e Figura 13 – Estadiamento patológico (pTNM) – Prostatectomia Radical

4.1.3 Resultados oncológicos e funcionais dos pacientes diagnosticados pela Campanha de Prevenção do Câncer de Próstata – SUS

Os resultados oncológicos e funcionais dos pacientes submetidos a cirurgia, radioterapia e vigilância ativa foram obtidos após a análise evolutiva de 5 anos após o tratamento inicial (Tabela 11). Com relação à recidiva bioquímica, foram analisados somente os dados dos pacientes em pós operatórios de prostatectomia radical. Os dados de recidiva bioquímica dos pacientes submetidos a radioterapia não foram

avaliados, uma vez que fração expressiva dos pacientes que foi submetida a hormonioterapia adjuvante (66,1%) permaneceu sob efeito prolongado do bloqueio de testosterona (e conseqüentemente com níveis de PSA baixos) mesmo após interrupção do tratamento hormonal. Somente um paciente neste grupo apresentou elevação do PSA. Decidiu-se pela exclusão deste parâmetro de análise do grupo de radioterapia, uma vez que o período de 5 anos é insuficiente para adequada interpretação de recidiva bioquímica para esta modalidade de tratamento.

Foram reunidos os dados de tratamentos complementares subsequentes necessários tanto para os pacientes da prostatectomia radical (radioterapia adjuvante ou de resgate; quimioterapia) quanto para os pacientes submetidos a hormonioterapia exclusiva (quimioterapia).

Dentre os pacientes submetidos a **prostatectomia radical aberta**, número de recidivas bioquímicas foi de 25 casos (26,9%) e a necessidade de tratamento radioterápico complementar (adjuvante e resgate) ocorreu de 18 casos (19,3%), sendo esses submetidos a exames de re-estadiamento com Ressonância Nuclear Magnética e Cintilografia Óssea.

Quanto às complicações relacionadas a prostatectomia radical foi aplicada a classificação de Clavien-Dindo (DINDO et al. 2004; MOREIRA et al. 2016) sendo consideradas complicações de relevância clínica aquelas com escore superior a 2, as quais totalizaram 12 casos (12,9%). Durante os cinco anos de seguimento, 6 pacientes (6,4%) necessitaram de internações hospitalares para tratamento de complicações relacionadas à cirurgia, todas elas com intervenções cirúrgicas para controle de hematuria ou correção de estenose de uretra.

No caso da **radioterapia** foi utilizado o escore do *Radiation Therapy Oncology Group-RTOG*, classificando as toxicidades gastrointestinais e gênilo-urinárias relevantes com escores superiores a 2. No total, 22 pacientes (32,4%) apresentaram toxicidades genitourinárias e 7 pacientes (10,3%) apresentaram toxicidade gastrointestinal, ambas com escores superiores a 2. Sete pacientes (10,3%) necessitaram de internações hospitalares para tratamento de intercorrências clínico-cirúrgicas durante os cinco anos de seguimento.

Dos 27 pacientes tratados com **vigilância ativa**, 4 pacientes (14,8%) apresentaram progressão de doença durante o tempo de observação, necessitando de tratamentos radicais (2 prostatectomias radicais e 2 radioterapias).

No grupo de pacientes submetidos a **hormonioterapia exclusiva** ocorreram 5 óbitos, sendo 3 relacionados ao câncer e os outros 2 relacionados a outras doenças. Todos os óbitos ocorreram no subgrupo dos pacientes com diagnóstico de doença metastática.

Os 2 pacientes submetidos a “**watchful waiting**” mantiveram consultas anuais sem a realização de exames de rotina. Ambos permaneceram vivos até a última data de seguimento.

A Tabela 11 resume os resultados de 5 anos de seguimento dos pacientes tratados pelo SUS.

Tabela 11 - Resultados oncológicos e funcionais em 5 anos de seguimento dos pacientes submetidos a cirurgia, radioterapia, vigilância ativa e hormonioterpia.

	CIRURGIA	RADIOTERAPIA	VIGILÂNCIA ATIVA	HORMONIOTERAPIA EXCLUSIVA
n	93	68	27	15
Margem Comprometida	31 (33,3)	-	-	-
Recidiva Bioquímica	25 (26,9)	N/A	-	-
Tratamento complementar (<i>adjuvate ou resgate</i>)	18 (19,3)	-	-	2 (13,3)
Incontinência urinária	9 (9,7)	6 (8,8)	-	-
Disfunção erétil	59 (63,4)	44 (64,7)	-	-
Complicações (Clavien-Dindo > 2)	12 (12,9)	-	-	-
Toxicidade Gênitó-urinária	-	22 (32,4)	-	-
Toxicidade Gastro-intestinal	-	7 (10,3)	-	-
Re-internações	6 (6,4)	7 (10,3)	-	21
Progressão de doença	N/A	N/A	4 (14,8)	0 (0,0)
Óbitos	-	-	-	5 (33,3)

4.2 SAÚDE SUPLEMENTAR

4.2.1 Resultados demográficos dos pacientes atendidos pela Saúde Suplementar

- A.C.Camargo Cancer Center

No âmbito da Saúde Suplementar, foram analisados os prontuários de homens previamente diagnosticados com câncer de próstata, oriundos da comunidade e que ingressaram nos Departamentos de Urologia, Radioterapia e Oncologia Clínica do A.C.Camargo Cancer Center de maneira espontânea ou por meio de encaminhamentos de outros serviços de saúde (sem participação em programas de rastreamento). Todos estes pacientes deste grupo eram beneficiários de planos de saúde diversos ou pacientes realizaram o custeio integral de todos os procedimentos indicados – pacientes privados.

No total, foram atendidos 388 pacientes, sendo 337 pacientes (86,8%) com diagnósticos novos de câncer de próstata e candidatos a tratamentos primários

(intenção radical curativa). Cinquenta e um pacientes (13,1%) apresentaram diagnóstico de câncer de próstata metastático e estavam em seguimento no Departamento de Oncologia Clínica, sendo 16 casos novos (31,4%) diagnosticados no ano de 2013 e 35 casos (68,6%) que já mantinham seguimento desde o ano de 2006.

Quanto aos grupos de risco de D'Amico, 143 pacientes (42,4%) são casos de alto risco, 98 (29,1%) de risco intermediário e 96 (28,5%) de baixo risco. As Figuras 14 a 16 demonstram os dados demográficos, grupos de risco e o estadiamento clínico dos pacientes atendidos pela Saúde Suplementar.

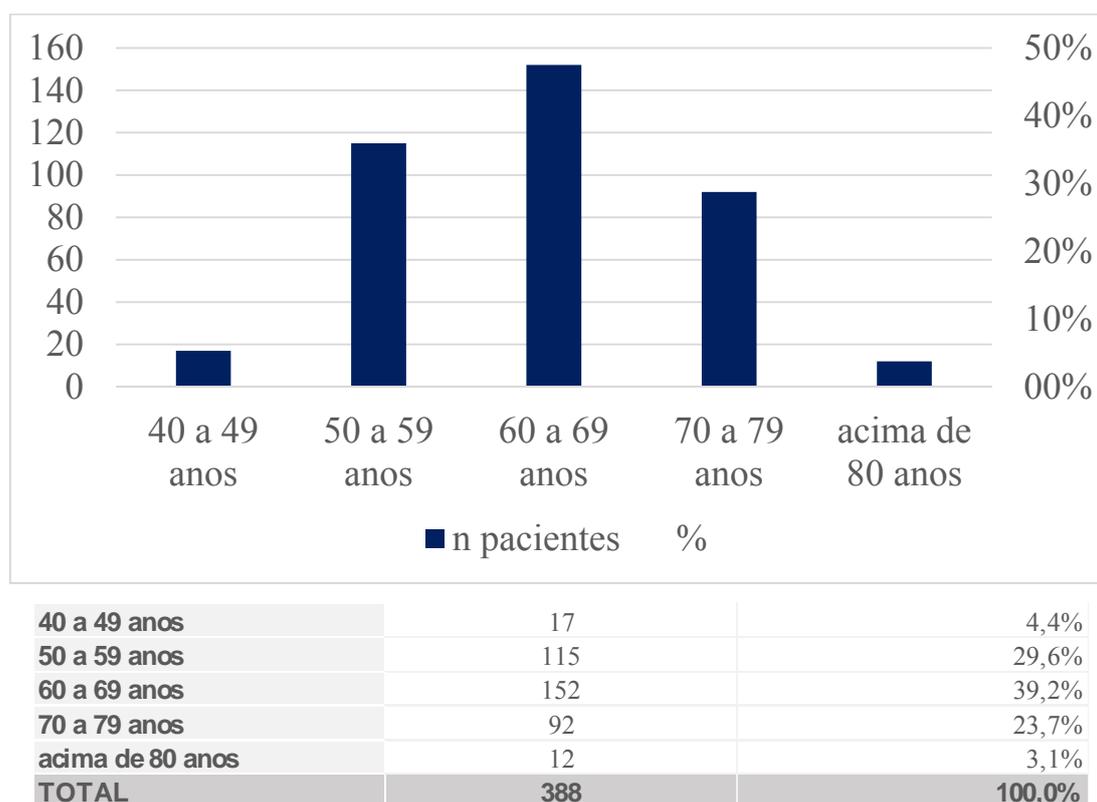


Figura 14 - Distribuição por faixa etária dos pacientes diagnosticados com Câncer de Próstata – Saúde Suplementar

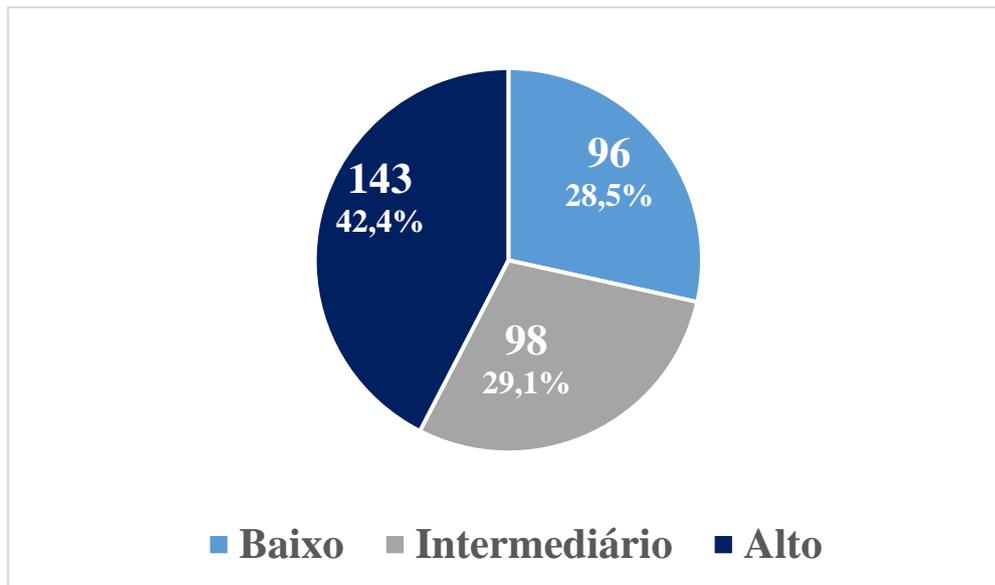


Figura 15 - Distribuição por Grupos de Risco de D'Amico. – Saúde Suplementar

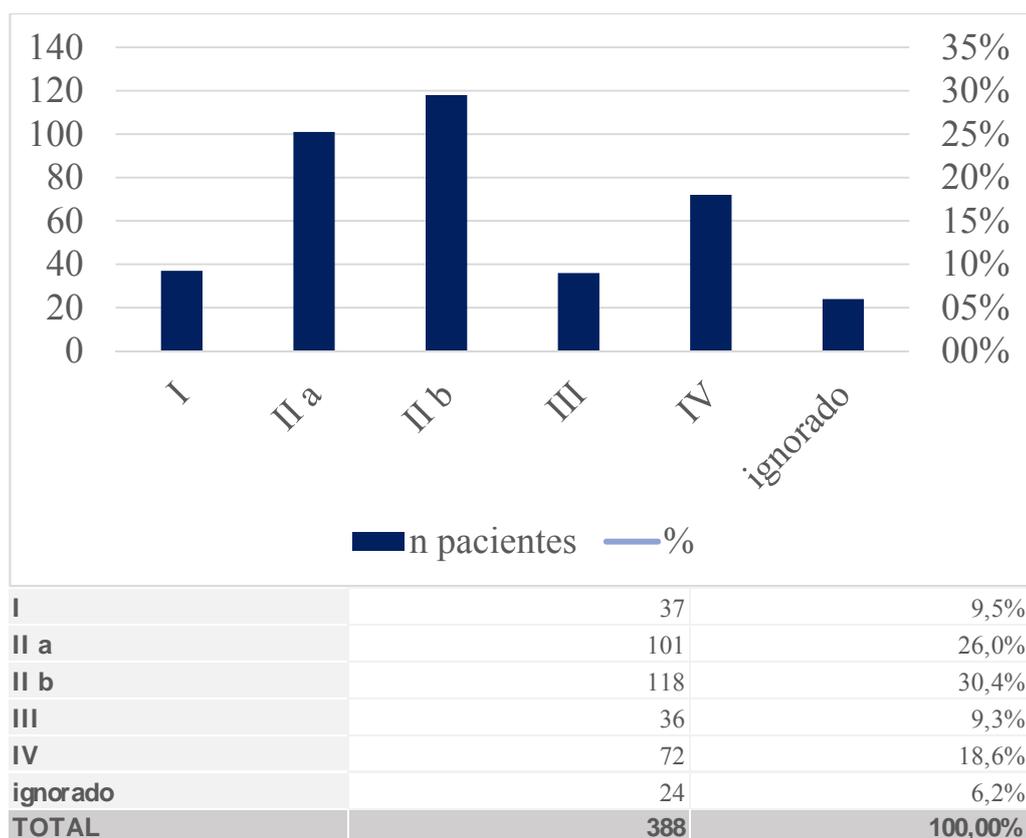


Figura 16 - Estádio Clínico (cTNM)

4.2.2 Resultados dos tratamentos dos pacientes tratados pela Saúde Suplementar

Dos 337 pacientes submetidos a tratamentos primários com intenção radical curativa para o câncer de próstata no ano de 2013, 275 pacientes (81,6%) realizaram tratamentos operatórios e 62 pacientes (18,4%) foram submetidos a radioterapia. Dentre os pacientes operados, 149 (54,1%) foram submetidos a prostatectomia radical aberta, 7 pacientes (2,5%) a prostatectomia radical laparoscópica, 56 pacientes (20,4%) a prostatectomia radical robótica, 63 pacientes (23%) a ablação prostática com ondas ultrassônicas HIFU (do inglês, abreviação de *High Intensity Focused Ultrasound*-Ultrassom Focalizado de Alta Intensidade) (**Figuras 17 e 18 e Tabelas 12 e 13**)

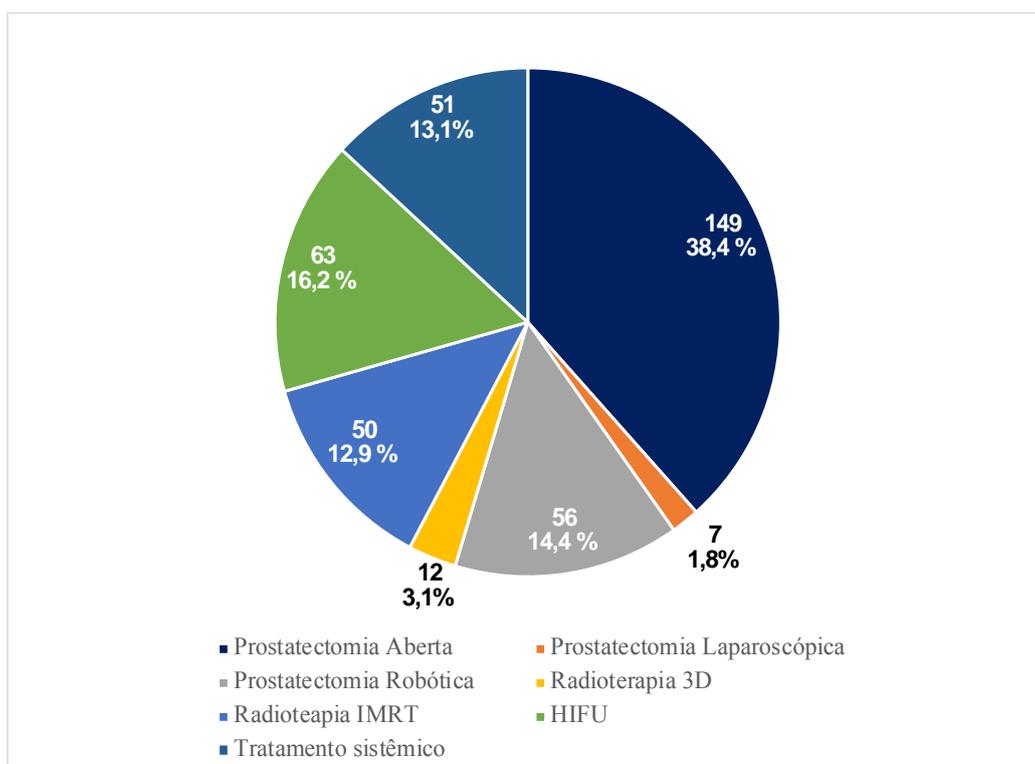


Figura 17 – Tipos de tratamento – Saúde Suplementar

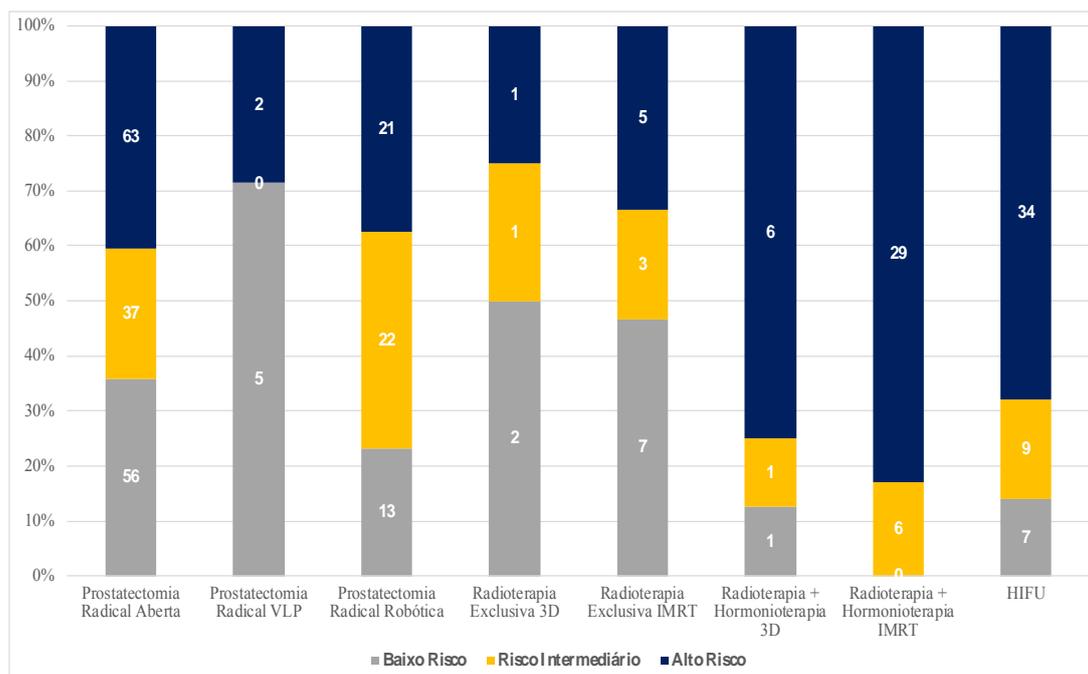


Figura 18 - Modalidades de tratamento por grupo de risco de D'Amico-Saúde Suplementar

Tabela 12 – Características dos pacientes tratados – Saúde Suplementar

	CIRURGIA			RADIOTERAPIA		HIFU	METASTÁTICO SISTÊMICO
	Aberta	Laparoscópica	Robótica	3D	IMRT		
n	149	7	56	12	50	63	51
Idade (mediana)	41 - 76 (mediana 60)	49 - 70 (mediana 60)	44 - 77 (mediana 59)	67 - 90 (mediana 74)	45 - 82 (mediana 70)	48 - 77 (mediana 65)	43 - 99 (mediana 68,5)
PSA (mediana)	0,2 - 69,16 (mediana 4,92)	2,0 - 14,00 (mediana 4,87)	0,11 - 14,00 (mediana 4,51)	4,89 - 144,0 (mediana 8,20)	2,57 - 58,06 (mediana 7,96)	0,79 - 20,30 (mediana 5,56)	3,77 - 5.000,00 (mediana 42,2)
Gleason							
6	60 (38,5)	5 (71,4)	13 (23,2)	3 (25,0)	11 (22,0)	25 (39,7)	-
7	58 (37,1)	2 (28,6)	28 (50,0)	6 (50,0)	23 (46,0)	29 (46)	-
8	26 (16,7)	0 (0,0)	9 (16,1)	1 (8,3)	8 (16,0)	8 (12,7)	-
9	12 (7,7)	0 (0,0)	3 (5,4)	1 (8,3)	8 (16,0)	1 (1,6)	-
10	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
N/A	-	-	2 (3,6)	-	-	-	-
D'Amico							
Baixo	56 (35,9)	5 (71,4)	13 (23,2)	3 (25,0)	7 (14,0)	19 (30,2)	-
Intermediário	37 (23,7)	0	22 (39,3)	2 (16,7)	9 (18,0)	27 (42,9)	-
Alto	63 (40,4)	2 (28,6)	21 (37,5)	7 (58,3)	34 (68,0)	17 (27)	-
Metastático							
Não	147 (98,7)	-	-	8 (66,7)	35 (70,0)	-	-
Sim	2 (1,3)	-	-	4 (33,3)	15 (30,0)	-	51 (100)

Tabela 13 - Modalidades de tratamento por faixa etária – Saúde Suplementar

Procedimento	FAIXA ETÁRIA					TOTAL
	40 a 49 anos	50 a 59 anos	60 a 69 anos	70 a 79 anos	acima de 80 anos	
Prostatectomia Radical	15	86	96	15	0	212
Prostatectomia Radical Aberta	12	54	71	12	-	149
Prostatectomia Radical Laparoscópica	1	2	3	1	-	7
Prostatectomia Radical Robótica	2	30	22	2	-	56
Radioterapia	1	7	17	32	5	62
Radioterapia Exclusiva	1	3	5	6	4	19
Radioterapia + Hormonioterapia	-	4	12	26	1	43
HIFU	1	15	26	21	0	63
Metastático (tratamento sistêmico)	0	7	13	24	7	51
Diagnóstico entre 2006 e 2013	-	6	8	15	6	35
Diagnóstico em 2013 (novos)	-	1	5	9	1	16
Tratamentos- Saúde Suplementar	17	115	152	92	12	388
Tratamentos Operatórios	16	101	122	36	0	275
Tratamentos não Operatórios	1	7	17	32	5	62
Tratamentos Sistêmicos Paliativos	0	7	13	24	7	51

4.2.2.1 Tratamento do câncer de próstata metastático

Durante o ano de 2013, 51 homens com diagnóstico de câncer de próstata foram atendidos no Departamento de Oncologia Clínica do A.C.Camargo Cancer Center. Desses pacientes, 16 (31,4%) realizaram o diagnóstico no ano de 2013 e os demais (35 pacientes – 68,6%) nos anos anteriores, mantendo seu seguimento clínico na instituição. O tempo de seguimento compreendido foi do ano de 2006 ao ano de 2018, sendo possível analisar a evolução clínica de cada indivíduo, bem como coletar as informações de custos envolvidos em todos os tratamentos medicamentosos. Os tratamentos sistêmicos empregados foram a hormonioterapia de primeira linha (Gosserelina) e as linhas subsequentes de tratamento para a refratariedade à castração como quimioterapia (Docetaxel, Cabazitaxel Carboplatina, Taxol, Etoposide); inibidores da biossíntese e de receptores de androgênio (Abiraterona, Enzalutamida) e radiofármaco (Radium 223).

4.2.3 Resultados oncológicos e funcionais dos pacientes tratados pela Saúde Suplementar

Foram analisados os resultados oncológicos e funcionais dos pacientes submetidos aos tratamentos radicais de cirurgia, radioterapia e HIFU. Os dados de recidiva bioquímica foram analisados somente no grupo das prostatectomias radicais. Pelo mesmo motivo já exposto na análise dos pacientes SUS, a radioterapia apresentava o “fator confundidor” do uso da hormonioterapia adjuvante, o que manteve o bloqueio da testosterona por tempo prolongado, tornando a análise da evolução do PSA não fidedigna.

Para fins de análise comparativa foram excluídos os casos de prostatectomia videolaparoscópica em virtude de seu pequeno número de ocorrência. Os dados funcionais de continência urinária, função erétil, toxicidades e complicações, bem como a necessidade de reintervenções foram analisados para todas as demais modalidades de tratamento e encontram-se na Tabela 14.

Para análise das complicações cirúrgicas foi utilizada a classificação de Clavien-Dindo (DINDO et al. 2004; MOREIRA et al. 2016), sendo consideradas complicações de relevância clínica aquelas com escore superior a 2, as quais totalizaram 17 casos (11,4%) na prostatectomia aberta e 3 casos (5,3%) na prostatectomia robótica. No grupo de pacientes da prostatectomia aberta, 12 (8%) necessitaram de reintervenções cirúrgicas durante os cinco anos de seguimento, enquanto 3 pacientes (5,3%) necessitaram de novas internações no grupo da prostatectomia robótica. O índice de tratamentos complementares (radioterapia adjuvante ou de resgate) na prostatectomia aberta foi de 19,4% (29 casos) e na prostatectomia robótica foi de 10,7% (6 casos). Os índices de recidiva bioquímica em

5 anos foram de 27,5% (41 pacientes) e 14,3% (8 pacientes) respectivamente. A prostatectomia robótica também mostrou superioridade nos índices de preservação de continência urinária e de função erétil (5,3% x 10,1% de incontinência; 23,2% x 63,1% de disfunção erétil)

Para a análise das toxicidades gastrointestinais (GI) e genitourinárias (GU) nos pacientes submetidos a radioterapia foi utilizado o escore do (Radiation Therapy Oncology Group-**RTOG**) classificando as toxicidades clinicamente relevantes com escores superiores a 2. A superioridade dos resultados da IMRT sobre a radioterapia Conformada 3D foi observada por meio dos seguintes dados: 8% x 33,3% em toxicidade GU; 6% x 8,3% em toxicidade GI. Seis pacientes (12%) necessitaram de internações hospitalares para tratamento de intercorrências clínico-cirúrgicas durante os cinco anos de seguimento no grupo da IMRT enquanto 25% (3 pacientes) foram observados no grupo da Conformada 3D.

O HIFU apresentou resultados de recidiva bioquímica de 12,7% (8 pacientes) em 5 anos, com igual número de pacientes que necessitaram de hormonioterapia de resgate. Os índices de disfunção miccional e erétil foram de 3,1% (2 casos) e 37,5% (21 casos) respectivamente.

Tabela 14 – Resultados oncológicos e funcionais – Saúde Suplementar

	CIRURGIA			RADIOTERAPIA		HIFU
	Aberta	VLP	Robótica	3D	IMRT	
n	149	7	56	12	50	63
Margem Comprometida	49 (32,8)	N/A	9 (16,1)	-	-	-
Recidiva Bioquímica	41 (27,5)	N/A	8 (14,3)	-	-	8 (12,7)
Tratamento complementar (<i>adjuvante ou resgate</i>)	29 (19,4)	N/A	6 (10,7)	-	-	8 (12,7)
Incontinência urinária	15 (10,1)	N/A	3 (5,3)	1 (8,3)	4 (8,0)	2 (3,1)
Disfunção erétil	94 (63,1)	N/A	13 (23,2)	2 (16,7)	30 (60,0)	21 (37,5)
Complicações (Clavien-Dindo > 2)	17 (11,4)	N/A	3 (5,3)	-	-	3 (4,8)
Toxicidade Gêrito-urinária	-	-	-	4 (33,3)	4 (8,0)	N/A
Toxicidade Gastro-intestinal	-	-	-	1 (8,3)	3 (6,0)	N/A
Internações (clínico/cirúrgico)	12 (8,0)	0	3 (5,3)	3 (25%)	6 (12%)	7 (11,1)

Nos casos de doença metastática, 33 pacientes (64,7%) evoluíram com refratariedade à castração e necessitaram da utilização de linhas subsequentes para o controle da doença. Durante o seguimento de 5 anos, 32 pacientes (62,7%) necessitaram de internações hospitalares para tratamento de complicações clínicas e/ou cirúrgicas, totalizando 117 hospitalizações (variando de 1 a 10 internações, com média de 3,65 internações por paciente). A sobrevida mediana desses pacientes foi de 50 meses (Tabela 15).

Tabela 15 – Resultados dos pacientes metastáticos – Saúde Suplementar

Pacientes metastáticos	n = 51 (100)
Castração - refratários	33 (64,7)
Pacientes internados	32 (62,7)
Número total de Internações	117
Mínimo internação / paciente	1
Máximo internação / paciente	10
Média de Internações / paciente	3,65
Óbitos	23 (45,1)
Sobrevida mediana	50 meses

4.3 ANÁLISE DE CUSTOS

Para a realização da análise de custos, realizou-se a divisão da coorte de pacientes em dois grupos: os pacientes abordados pela **Campanha de Prevenção** e os pacientes atendidos pela **Saúde Suplementar**.

No grupo da **Campanha de Prevenção** foram avaliados os custos relacionados ao *rastreamento populacional, diagnóstico, estadiamento* e cada uma das *modalidades*

de tratamentos realizados. Para esse grupo foram realizadas análises de **Custo - Efetividade** e de **Custo - Utilidade**.

No grupo da **Saúde Suplementar** foram analisados os custos referentes *ao diagnóstico, estadiamento e ao tratamento* dos pacientes atendidos por meio das Operadoras de Saúde atuantes no hospital. Nesse grupo foram realizadas análises de **Custo - Efetividade** (prostatectomia radical e radioterapia) e de **Custo - Minimização**.

4.3.1 Análise dos custos da Campanha de Prevenção do Câncer de Próstata – SUS

No ano de 2013, foram submetidos a rastreamento populacional um total de 9.692 homens. Na primeira fase deste projeto, foram calculados os custos relativos a realização de exames laboratoriais de PSA, exames de auxílio diagnóstico como ultrassonografia e biópsia de próstata, bem como os custos de toda a propedêutica complementar associada seguida de reavaliação médica para indicação de tratamento. As Tabelas 16, 17 e 18 e o Figura 19 demonstram os custos de todos os procedimentos utilizados no SUS. O custo total para realização do rastreamento populacional foi de **R\$ 1.754.885,14**. Os dados dos custos exclusivamente relacionados à essa fase estão pormenorizados na Tabela 16.

Tabela 16 - Custos do Rastreamento Populacional de 9.692 homens - Campanha de Prevenção – SUS

	QUANTIDADE	CUSTO UNIT. (R\$)	CUSTO TOTAL (R\$)
PSA Total	9692	R\$ 49,10	R\$ 475.877,20
PSA Livre	9687	R\$ 49,10	R\$ 475.631,70
Ultrassom Próstata	425	R\$ 82,48	R\$ 35.054,00
Laboratório (pre-op)	532	R\$ 62,34	R\$ 33.164,88
Eletrcardiograma (pre-op)	532	R\$ 15,91	R\$ 8.464,12
RX Tórax (pre op)	532	R\$ 16,29	R\$ 8.666,28
Biópsia de Próstata (AP+US)	527	R\$ 1.362,48	R\$ 718.026,96
Custo Total do Rastreamento			R\$ 1.754.885,14

Um total de 251 diagnósticos foi realizado, sendo que 46 pacientes não deram continuidade ao tratamento na instituição.

A segunda fase consistiu em calcular os custos totais do estadiamento e do tratamento dos 205 pacientes diagnosticados e encaminhados para cada ambulatório de especialidade (Urologia, Radioterapia e Oncologia Clínica), após avaliação inicial e indicação realizadas pelo Departamento de Urologia. A Tabela 17 traz os custos relacionados exclusivamente à fase de estadiamento e tratamento primário da doença realizados, totalizando **R\$ 2.011.219,73**.

O custo total para realização do rastreamento, estadiamento e do tratamento primário dos pacientes no ano de 2013 foi de **R\$ 3.766.104,87** (Tabela 18). O tratamento primário inclui os seguintes valores: custo do procedimento cirúrgico; custo da radioterapia exclusiva; custo da radioterapia associada a todo o curso de hormonioterapia a ser prescrita; custo do primeiro ano de hormonioterapia exclusiva e/ou tratamento sistêmico.

Tabela 17 - Custos do Tratamento Primário de 205 homens - Campanha de Prevenção – SUS

	QUANTIDADE	CUSTO UNIT. (R\$)	CUSTO TOTAL (R\$)
Ressonancia Magnética Estadiamento	205	R\$ 1.044,39	R\$ 214.099,95
Cintilografia Óssea	205	R\$ 146,69	R\$ 30.071,45
Prostatectomia Radical Aberta	93	R\$ 7.154,13	R\$ 665.334,09
Radioterapia Primária 3D - Exclusiva	23	R\$ 6.928,30	R\$ 159.350,90
Radioterapia Primária 3D + HT	45	R\$ 6.928,30	R\$ 311.773,50
Hormonioterapia (numero de doses rxt adj)	380	R\$ 1.182,50	R\$ 449.350,00
Hormonioterapia exclusiva (15 pct) - n doses	60	R\$ 1.182,50	R\$ 70.950,00
Observação Vigilante	27	R\$ 2.966,42	R\$ 80.093,34
Watchful waiting	2	R\$ -	R\$ -
PSA seguimento (3 anuais)	615	R\$ 49,10	R\$ 30.196,50
Custo Total dos Tratamentos			R\$ 2.011.219,73

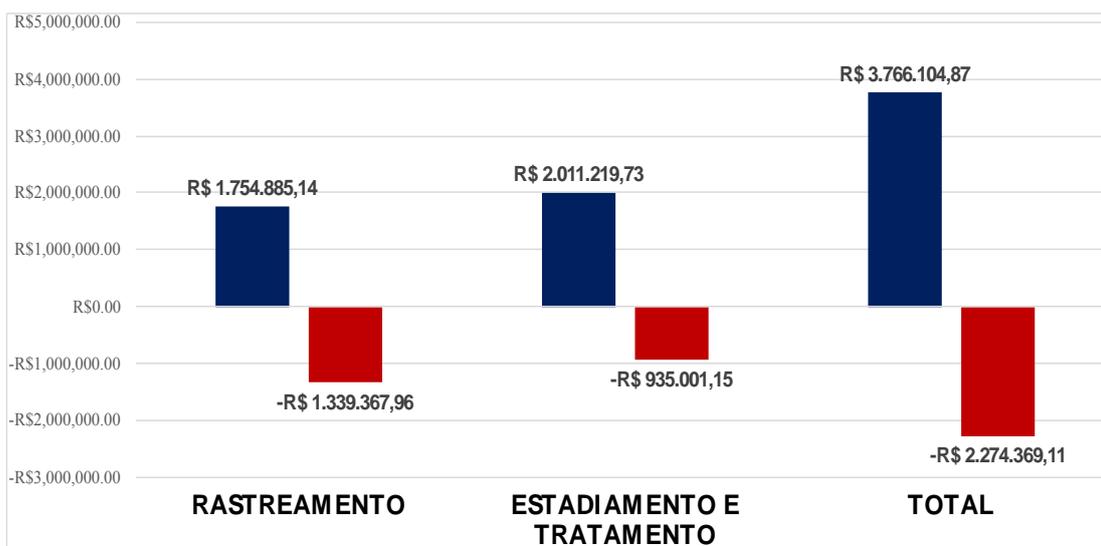


Figura 19 - Custos de rastreamento, estadiamento, primeiro ano de tratamento (azul) e déficit com a operação após repasse do SUS (vermelho) - Campanha de Prevenção-SUS

O custo médio para a realização do rastreamento (**por paciente rastreado**) foi de **R\$ 181,07**. O custo médio de tratamento primário (**por paciente tratado**) foi de **R\$ 9.810,83**. A média geral de custo (custo total rastreamento + tratamento / total de

pacientes) foi de **R\$ 388,58**. A Tabela 18 demonstra os valores dos custos e os valores pagos pelo SUS para a realização dos procedimentos, bem como o saldo deficitário da operação (Ministério da Saúde 2018).

Tabela 18 - Custos totais e relativos do rastreamento e tratamento.

	CUSTO (R\$)	TABELA SUS (R\$)	DÉFICIT (R\$)	N PACIENTES	CUSTO MÉDIO (R\$)
Rastreamento	R\$ 1.754.885,14	R\$ 415.517,18	-R\$ 1.339.367,96	9.692	R\$ 181,07
Estadiamento e Tratamento	R\$ 2.011.219,73	R\$ 1.076.218,58	-R\$ 935.001,15	205	R\$ 9.810,83
TOTAL	R\$ 3.766.104,87	R\$ 1.491.735,76	-R\$ 2.274.369,11	9.692	R\$ 388,58

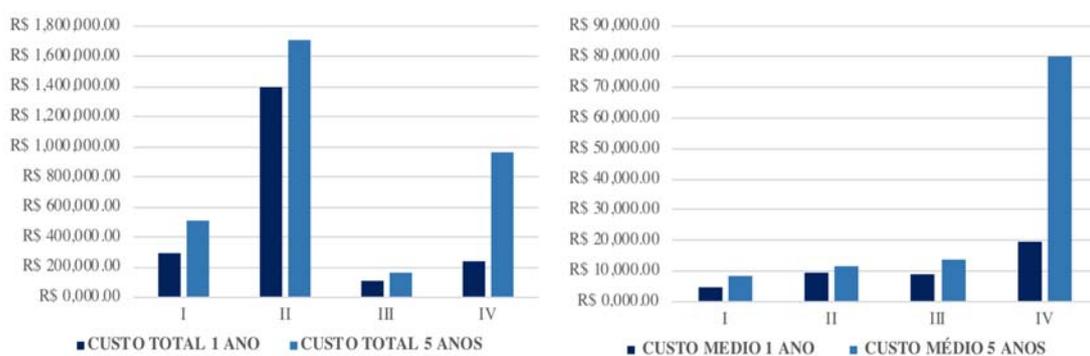
Valores pagos pelo SUS e saldo deficitário por grupo de procedimentos – ano 2013.

O custo médio para realização do rastreamento **por paciente diagnosticado** foi de **R\$ 6.991,57**, (variando de **R\$ 3.692,39** a **R\$ 35.674,60**), sendo este mais elevado nos pacientes com idades entre 40 e 49 anos em virtude da raridade do diagnóstico nesta faixa etária. Levando-se em consideração somente o diagnóstico das neoplasias malignas clinicamente significativas, ou seja, aquelas com Escore de Gleason total superior a 7, o custo médio por diagnóstico foi elevado para **R\$ 10.700,52** (variando de **R\$ 5.035,08** a **50.963,72**) A Tabela 19 traz os custos do rastreamento estratificados por faixas etárias.

Tabela 19 - Custos do rastreamento estratificados por faixa etária.

FAIXA ETÁRIA	POPULAÇÃO	BIÓPSIAS	DIAGNÓSTICO	RASTREAMENTO	MÉDIA POR PACIENTE	MÉDIA POR DIAGN CÂNCER	MÉDIA POR DIAGN GLEASON > 7
40 a 49 anos	3.280	26	10	R\$ 356.746,02	R\$ 108,76	R\$ 35.674,60	R\$ 50.963,72
50 a 59 anos	3.061	112	47	R\$ 467.997,21	R\$ 152,89	R\$ 9.957,39	R\$ 20.347,70
60 a 69 anos	2.284	243	107	R\$ 594.645,58	R\$ 260,35	R\$ 5.557,44	R\$ 8.375,29
70 a 79 anos	892	126	72	R\$ 280.110,44	R\$ 314,03	R\$ 3.890,42	R\$ 5.386,74
acima de 80 anos	175	25	15	R\$ 55.385,88	R\$ 316,49	R\$ 3.692,39	R\$ 5.035,08
total	9.692	532	251	R\$ 1.754.885,14	R\$ 181,07	R\$ 6.991,57	R\$ 10.700,52

Com relação aos custos de estadiamento e tratamento dos pacientes diagnosticados na Campanha de Prevenção, foram realizadas duas análises. A **primeira análise** resume os custos relacionados ao *estadiamento* da doença e ao *tratamento* empregado no **primeiro ano** para as modalidades de cirurgia, radioterapia exclusiva, vigilância ativa e hormonioterapia. No caso da radioterapia associada à hormonioterapia foi considerado o seu custo total, uma vez que o uso dos bloqueadores hormonais já tinham duração prevista de três anos. A **segunda análise** reuniu todos os custos referentes ao *seguimento oncológico*, *internações para tratamento de intercorrências* relacionadas ao tratamento, *recidivas*, *re-estadiamento* e *tratamentos adjuvantes e/ou de resgate* que foram instituídos, num período de **5 anos** de seguimento. A Figura 20 e a Tabela 20 demonstram os custos de ambas as análises classificadas por estágio clínico.



	I	II	III	IV	TOTAL
CUSTO TOTAL 1 ANO	R\$ 296.477,01	R\$ 1.397.518,45	R\$ 108.261,06	R\$ 234.375,39	R\$ 2.036.631,91
CUSTO TOTAL 5 ANOS	R\$ 509.412,11	R\$ 1.706.997,67	R\$ 166.020,88	R\$ 959.164,01	R\$ 3.341.594,67
CUSTO MEDIO 1 ANO	R\$ 4.860,28	R\$ 9.316,79	R\$ 9.021,76	R\$ 19.531,28	
CUSTO MÉDIO 5 ANOS	R\$ 8.351,02	R\$ 11.379,98	R\$ 13.835,07	R\$ 79.930,33	

Figura 20 e Tabela 20 - Custos totais e custos médios para 1 ano (estadiamento e tratamento) e 5 anos (seguimento), classificados por estágio clínico.

A seguir encontram-se descritos os custos pormenorizados por cada modalidade de tratamento.

4.3.1.1 Custos da Prostatectomia Radical Aberta

A cirurgia de prostatectomia radical aberta foi o tratamento mais frequentemente indicado para os pacientes candidatos a terapêutica com intenção radical curativa. No ano de 2013, a cirurgia padronizada pelo Serviço de Urologia do A.C.Camargo Cancer Center para o tratamento dos pacientes do SUS utilizava a técnica aberta, com um custo unitário médio de **R\$ 7.154,13**. Ao todo 93 pacientes receberam esta modalidade como tratamento primário, representando o custo de **R\$ 665.334,09** no primeiro ano em que foi empregada. Ao longo de 5 anos de seguimento, todos os pacientes foram submetidos a dosagens periódicas de PSA, e exames de re-estadiamento quando da ocorrência de recidiva bioquímica. Também foram apuradas as necessidades de reinternações hospitalares e reintervenções que apresentaram custo médio de **R\$ 4.682,26** por ocorrência. (Tabela 21)

O custo total em 5 anos para o tratamento dos pacientes inicialmente submetidos a cirurgia foi de **R\$ 974.779,19**. Os dados de custos dos tratamentos primários em seu primeiro ano estão demonstrados na Figura 21. Os dados dos custos médios unitários das reintervenções e os custos totais com esse grupo de pacientes foram classificados por estágio clínico e encontram-se na Tabela 21

4.3.1.2 Radioterapia Conformada 3D

A radioterapia foi indicada para pacientes com condições clínicas desfavoráveis a cirurgia ou para os pacientes que recusaram o tratamento operatório. Na modalidade tratamento exclusivo, os pacientes apresentavam predominantemente diagnósticos de doença de baixo risco, sendo o seu custo unitário de **R\$ 6.928,30**. Os casos de pacientes diagnosticados com tumores de riscos intermediário e alto que forma incluídos no grupo da radioterapia exclusiva apresentavam contraindicações clínicas para a utilização de hormonioterapia. O custo final para o tratamento de 23 pacientes foi de **R\$ 159.350,90**.

Nos casos de pacientes com doença de alto risco e risco intermediário foi realizada a associação de hormonioterapia com aplicações trimestrais de Gossereлина 10,8 mg subcutânea. Por motivo clínicos específicos, alguns paciente portadores de tumores de baixo risco receberam hormonioterapia adjuvante. O grupo submetido a radioterapia associada a hormonioterapia adjuvante reuniu 45 pacientes. Doze aplicações trimestrais de hormonioterapia foram realizadas para cada portador de tumor de alto risco e duas aplicações nos portadores de tumores de risco intermediário. O custo por aplicação da hormonioterapia foi de **R\$ 1.182,85**. Um total de 380 aplicações de hormonioterapia foram utilizadas no grupo de 45 pacientes, com o custo de **R\$ 449.483,00**.

No período de seguimento de 5 anos, 7 pacientes (7/68 pacientes - 10,3%) (sendo 3 pacientes no grupo radioterapia exclusiva e 4 pacientes no grupo radioterapia associada a hormonioterapia) necessitaram de internações para tratamento de complicações com emprego de procedimentos cirúrgicos, com custo médio de **R\$ 4.682,26**.

Os dados de recidiva bioquímica e progressão de doença dos 68 pacientes submetidos a radioterapia não puderam ser acessados em virtude do curto seguimento de 5 anos para essa modalidade (conforme descrito anteriormente).

Adicionando-se o custo da radioterapia (tratamento primário) aos custos de seguimento, re-estadiamento e tratamento de complicações obteve-se um custo final de **R\$ 808.709,04**. Os resultados de ambos os grupos estão representados na Figura 21 e Tabela 21.

4.3.1.3 Vigilância Ativa

Vinte e sete pacientes optaram pelo seguimento com protocolo de Vigilância Ativa, o qual, apesar de não apresentar custos relacionados a uma intervenção propriamente dita, apresenta os custos do seguimento clínico ambulatorial com exames laboratoriais de PSA, realização semestral de Ressonância Nuclear Magnética e rebiópsias periódicas, tendo o custo médio de **R\$ 3.549,46** por ano de seguimento de cada paciente. Quatro pacientes (14,8%) apresentaram progressão de doença nos exames de ressonância nuclear magnética, biópsia de próstata, evolução do PSA ou exame clínico, reunindo critérios para abandonar o protocolo de vigilância ativa. Dois pacientes foram submetidos a cirurgia de prostatectomia radical e dois à radioterapia exclusiva como tratamento radicais. O custo total em cinco anos para o tratamento dos pacientes em vigilância ativa, incluindo os valores relacionados a progressão de doença foi de **R\$ 329.765,12**. Os dados referentes a esse grupo de tratamento estão demonstrados na Figura 21 e Tabela 21.

4.3.1.4 Custos do Tratamento Sistêmico

A hormonioterapia exclusiva empregou a utilização de Gosserelina 10,8 mg subcutânea, sendo realizadas as 4 aplicações trimestrais de forma contínua, com o custo de **R\$ 1.182,85** por aplicação. Quinze pacientes foram submetidos a este tratamento, sendo 7 pacientes com doença localizada ou localmente avançada que não apresentaram condições clínicas para tratamentos radicais. Os outros 8 pacientes apresentaram doença metastática ao diagnóstico e receberam aplicação de tratamento semelhante. Durante 5 anos de seguimento, dois pacientes apresentaram resistência a castração e necessitaram da introdução de quimioterapia com Docetaxel, com um total de 12 ciclos ao custo unitário de **R\$ 4.961,00**. Cinco pacientes necessitaram de internações hospitalares para tratamentos de intercorrências clínicas e cirúrgicas, totalizando um número de 21 hospitalizações no grupo dos pacientes metastáticos. O custo médio das internações foi de **R\$ 25.472,22**. A mortalidade nesse grupo foi de 5 pacientes, sendo os únicos óbitos de toda a coorte. Os resultados estão demonstrados na nas Figura 21 e Tabela 21.

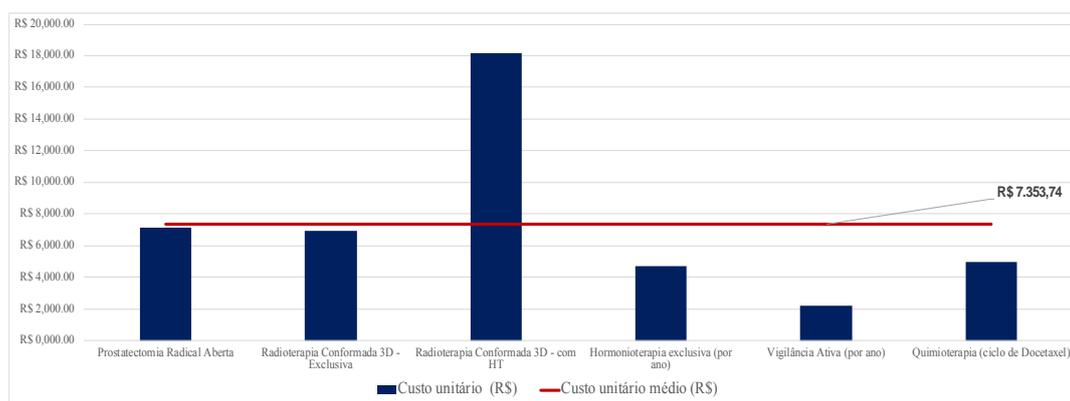


Figura 21 - Custo médio por modalidade de tratamento dos pacientes atendidos pelo SUS (primeiro ano)

Tabela 21 - Custo Total e Custo Médio dos tratamentos ocorridos nos 5 anos de tratamento e seguimento oncológico dos pacientes atendidos pelo SUS, estratificados por estágio clínico.

CIRURGIA	CUSTO UNITÁRIO	I	II	III	IV	TOTAL	SUBTOTAL
Prostatectomia	R\$ 7.154,13	19	69	2	3	93	R\$ 665.334,09
Radioterapia complementar	R\$ 6.928,30	0	15	2	1	18	R\$ 124.709,40
Hormonioterapia (doses x pacientes)	R\$ 1.182,85	0	0	1	3	4	R\$ 73.336,70
Seguimento (PSA total)	R\$ 49,10	247	942	32	39	1260	R\$ 61.866,00
Re-estadiamento	R\$ 1.191,08	0	15	2	1	18	R\$ 21.439,44
Re-internação	R\$ 4.682,26	3	1	2		6	R\$ 28.093,56
CUSTO TOTAL		R\$ 162.102,95	R\$ 666.360,13	R\$ 43.848,44	R\$ 102.467,67	R\$ 974.779,19	
CUSTO MÉDIO		R\$ 8.531,73	R\$ 9.657,39	R\$ 21.924,22	R\$ 34.155,89	R\$ 10.481,50	R\$ 974.779,19

RADIOTERAPIA EXCLUSIVA	CUSTO UNITÁRIO	I	II	III	IV	TOTAL	SUBTOTAL
RADIOTERAPIA CONFORMADA 3D	R\$ 6.928,30	6	16	1	0	23	R\$ 159.350,90
Seguimento (PSA total)	R\$ 49,10	78	208	13		299	R\$ 14.680,90
Re-internação	R\$ 4.682,26	0	1	2		3	R\$ 14.046,78
CUSTO TOTAL		R\$ 45.399,60	R\$ 125.747,86	R\$ 16.931,12	R\$ -	R\$ 188.078,58	
CUSTO MÉDIO		R\$ 7.566,60	R\$ 7.859,24	R\$ 16.931,12	R\$ -	R\$ 8.177,33	R\$ 188.078,58

RADIOTERAPIA E HORMONIOTERAPIA	CUSTO UNITÁRIO	I	II	III	IV	TOTAL	SUBTOTAL
RADIOTERAPIA CONFORMADA 3D	R\$ 6.928,30	3	39	3	0	45	R\$ 311.773,50
Hormonioterapia (doses x pacientes)	R\$ 1.182,85	6	338	36	0	380	R\$ 449.483,00
Seguimento (PSA total)	R\$ 49,10	39	507	39	0	585	R\$ 28.723,50
Re-internação	R\$ 4.682,26	1	1	2		4	R\$ 18.729,04
CUSTO TOTAL		R\$ 34.479,16	R\$ 699.582,96	R\$ 74.646,92	R\$ -	R\$ 808.709,04	
CUSTO MÉDIO		R\$ 11.493,05	R\$ 17.938,02	R\$ 24.882,31	R\$ -	R\$ 17.971,31	R\$ 808.709,04

HORMONIOTERAPIA EXCLUSIVA	CUSTO UNITÁRIO	I	II	III	IV	TOTAL	SUBTOTAL
Hormonioterapia (doses x pacientes)	R\$ 1.182,85	1	4	1	9	15 (300 doses)	R\$ 354.855,00
Quimioterapia (ciclos x pacientes)	R\$ 4.961,00	0	0	0	2	2 (12 ciclos)	R\$ 59.532,00
Seguimento (PSA total)	R\$ 49,10	20	80	20	180	300	R\$ 14.730,00
Re-estadiamento	R\$ 1.191,08	5	20	5	34	64	R\$ 76.229,12
Re-internação	R\$ 25.472,22				21	21	R\$ 534.916,62
CUSTO TOTAL		R\$ 30.594,40	R\$ 122.377,60	R\$ 30.594,40	R\$ 856.696,34	R\$ 1.040.262,74	
CUSTO MÉDIO		R\$ 30.594,40	R\$ 30.594,40	R\$ 30.594,40	R\$ 95.188,48	R\$ 69.350,85	R\$ 1.040.262,74

VIGILANCIA ATIVA	CUSTO UNITÁRIO	I	II	III	IV	TOTAL	SUBTOTAL
Vigilância Ativa	R\$ -	19	8	0	0	27	
Progressão - Cirurgia	R\$ 7.596,03	2	0	0	0	2	R\$ 15.192,06
Progressão - Radioterapia exclusiva	R\$ 7.370,20	2	0	0	0	2	R\$ 14.740,40
Seguimento (número RNM + PSA)	R\$ 1.093,49	178	80	0	0	258	R\$ 282.120,42
Re-estadiamento (0,5 biópsia / ano)	R\$ 1.362,48	9	4			13	R\$ 17.712,24
CUSTO TOTAL		R\$ 236.836,00	R\$ 92.929,12	R\$ -	R\$ -	R\$ 329.765,12	
CUSTO MÉDIO		R\$ 12.465,05	R\$ 11.616,14			R\$ 12.213,52	R\$ 329.765,12

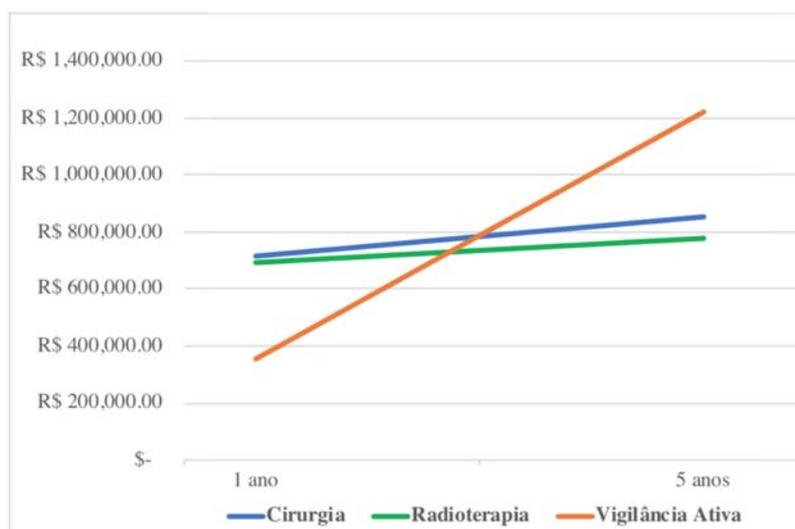
4.3.1.5 Análise comparativa dos custos das modalidades de tratamento primário para os pacientes portadores de câncer de próstata de baixo risco.

Dentre as modalidades abordadas na presente análise estão a prostatectomia radical, a radioterapia exclusiva e a observação vigilante como opções para o tratamento do câncer de próstata de baixo risco. Com base nos valores apurados, foi

realizada simulação com 100 pacientes em cada opção de tratamento para análise dos custos no primeiro e no quinto ano de tratamento e seguimento, incluindo emprego de exames de seguimento e procedimentos intervencionistas para tratamento de eventuais complicações. No braço da vigilância ativa também foram considerados os custos com tratamentos radicais realizados para os pacientes que apresentaram progressão de doença durante os seguimentos (Tabela 22 e Figura 22)

Tabela 22 e Figura 22 - Simulação de custos de 1 e 5 anos de tratamento e seguimento para grupos de 100 pacientes nas modalidades prostatectomia radical aberta, radioterapia exclusiva e vigilância ativa, no tratamento de pacientes portadores de câncer de próstata de baixo risco.

Procedimento	Simulação 100 pacientes		
	N pacientes (baixo risco)	Custo 1 ano	Custo 5 anos
Prostatectomia aberta	100	R\$ 715.413,00	R\$ 853.173,42
Radioterapia exclusiva	100	R\$ 692.830,00	R\$ 777.939,09
Vigilância Ativa	100	R\$ 354.946,02	R\$ 1.221.352,30



4.3.2 Análise da Custo - Efetividade e da Custo - Utilidade da Campanha de Prevenção do Câncer de Próstata - SUS

Para efeito de cálculos de custo efetividade e custo utilidade relacionados ao emprego do rastreamento do câncer de próstata foi realizada comparação entre os resultados dos pacientes da Campanha de Prevenção de Câncer de Próstata do A.C.Camargo Cancer Center com os dados dos pacientes com o diagnóstico desta malignidade, também tratados nesta instituição e classificados no RHC. O RHC compilou os resultados de 3.027 pacientes portadores de câncer de próstata atendidos e tratados na instituição no período compreendido entre os anos de 2000 e 2011. Os pacientes realizaram seus diagnósticos em outras instituições (e foram posteriormente encaminhados) ou mesmo no próprio A.C.Camargo Cancer Center sem contudo terem participado de qualquer tipo de programa de prevenção para câncer. Optou-se por utilizar os pacientes do RHC como o “braço controle” deste estudo comparando-o com o “braço intervenção” constituído pelos pacientes da campanha. A Tabela 23 reúne as características de ambas as populações. A Figura 23 demonstra a distribuição comparativa dos casos por estágio clínico.

Tabela 23 - Características comparativas dos pacientes submetidos ao rastreamento e dos pacientes classificados pelo RHC – câncer de próstata.

	CAMPANHA 2013	RHC 2000-2011
Total	251 (100,0)	3.027 (100,0)
Idade		
<50 anos	10 (3,9)	151 (5,0)
>= 50 anos	241 (96,1)	2.876 (95,0)
Estadiamento Clínico (TNM)		
I	61 (24,3)	331 (10,9)
II	150 (59,8)	1.967 (65,0)
III	12 (4,8)	325 (10,7)
IV	12 (4,8)	199 (6,6)
ignorado	16 (6,4)	205 (6,8)
Tratamento		
Cirurgia	93 (37,1)	1.385 (45,8)
Radioterapia	68 (27,1)	486 (16,0)
Outros (Vigilância ativa + HT exclusiva)	42 (16,7)	1050 (34,7)
"Watchful waiting"	2 (0,8)	106 (3,5)
Não tratados	46 (18,3)	0 (0,0)
Sobrevida (5 anos)		

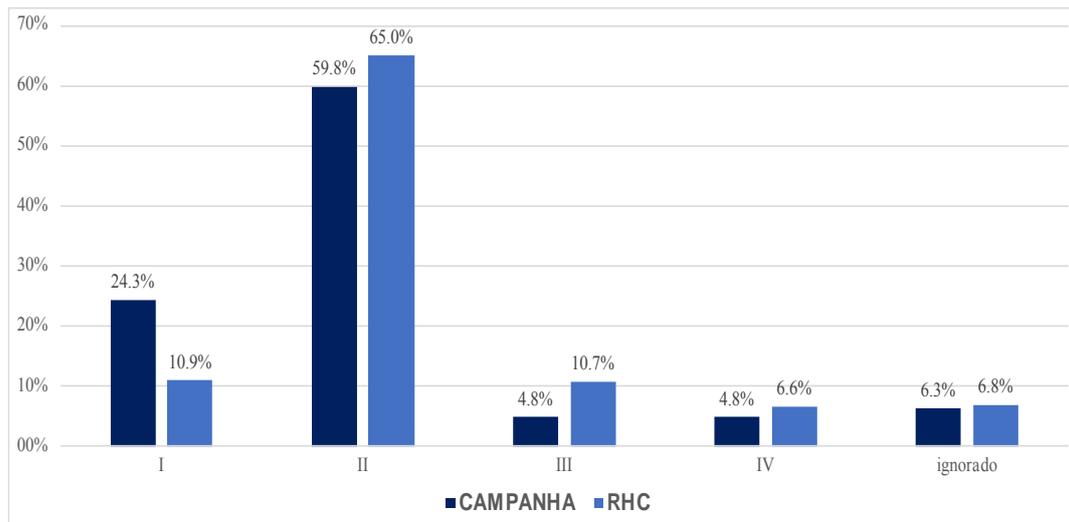


Figura 23 - Distribuição (em %) de casos por estágio clínico (Campanha x RHC)

Foram calculadas as taxas de incidência do câncer de próstata por estádios clínicos assim como as taxas de sobrevida global e câncer específica em ambos os grupos. Para fins de análise de custo efetividade e de custo utilidade realizamos simulação das características de ambas as populações considerando um universo de 1000 pacientes diagnosticados em cada braço.

4.3.2.1 Análise de Custo - Efetividade

Foram utilizados os custos médios para realização do diagnóstico de câncer de próstata em ambas as populações, tendo os pacientes do RHC o custo exclusivamente relacionados aos procedimentos de exames de PSA, exames preparatórios para biópsia (hemograma completo e coagulograma, eletrocardiograma e radiografia de tórax), e o procedimento de biópsia transretal guiada por ultrassom e análise anatomopatológica. O custo médio do procedimento diagnóstico por paciente nesse grupo foi de **R\$ 1.637,70**.

Para os pacientes da Campanha de Prevenção, o custo da biopsia incluiu os mesmos custos calculados para os pacientes do RHC, acrescidos dos custos relacionados aos demais pacientes rastreados para encontrar os casos da neoplasia. O custo médio por paciente para esse grupo foi de **R\$ 6.991,57**.

A seguir foram utilizados os custos médios de tratamento e seguimento em 5 anos dos pacientes classificados por estágio clínico em cada uma das populações. Foi realizada uma simulação projetando-se os resultados de ambas as coortes para 1000 pacientes em cada braço (Campanha x RHC), calculando-se o custo final em cada uma das populações. A Tabela 24 resume os dados considerados para o cálculo, estratificados por estágio clínico.

A Tabela 25 reúne os custos estratificados por estágios clínicos em 5 anos de tratamento projetados para simulação de 1000 pacientes em cada braço. Estes são os valores reais, reajustados para o ano de 2018.

Tabela 24 - Custos totais e médio para tratamento e seguimento clínico em 5 anos estratificados por estágio clínico – pacientes da Campanha de Prevenção – SUS

	I		II		III		IV		TOTAL
N pacientes	50		136		7		12		205
Custo total	R\$	509.412,11	R\$	1.706.997,67	R\$	166.020,88	R\$	959.164,01	R\$ 3.341.594,67
Custo médio	R\$	10.188,24	R\$	12.551,45	R\$	23.717,27	R\$	79.930,33	

Tabela 25 - Simulação de custos de tratamento e seguimento por 5 anos, para grupos de 1.000 pacientes (estratificados por estágio clínico) da Campanha de Prevenção – SUS e do RHC (valores sem desconto)

Estadio Clínico	CAMPANHA			RHC		
	n pacientes	Custo médio	Total	n pacientes	Custo médio	Total
I	243	R\$ 10.188,24	R\$ 2.475.742,85	109	R\$ 10.188,24	R\$ 1.110.518,40
II	598	R\$ 12.551,45	R\$ 7.505.769,17	646	R\$ 12.551,45	R\$ 8.108.238,93
III	48	R\$ 23.717,27	R\$ 1.133.893,32	107	R\$ 23.717,27	R\$ 2.537.747,74
IV	48	R\$ 79.930,33	R\$ 3.821.370,56	65	R\$ 79.930,33	R\$ 5.195.471,72
ignorados	63		R\$ -	73		R\$ -
TOTAL	1000		R\$ 14.936.775,90	1000		R\$ 16.951.976,79

De acordo com as diretrizes metodológicas para avaliação econômica em saúde, foi aplicado o desconto de 5% a título de correção dos valores pelo tempo transcorrido (Tabela 26).

Tabela 26 - Custos de diagnóstico, rastreamento e tratamento e seguimento em 5 anos para grupos de 1.000 pacientes da Campanha de Prevenção – SUS e do RHC (valores com desconto aplicado).

	Custo rastreamento ou diagnóstico / paciente	Custo rastreamento ou diagnóstico (em 1000 pacientes)	Custo tratamento em 5 anos (em 1000 pacientes)	Custo Total - rastreamento / diagnóstico e tratamento (em 1000 pacientes)
Campanha	R\$ 5.477,90	R\$ 5.477.898,44	R\$ 11.702.963,92	R\$ 17.180.862,35
RHC	R\$ 1.283,14	R\$ 1.283.137,95	R\$ 13.281.873,82	R\$ 14.565.011,77

Para cálculo da efetividade foram utilizados os índices de sobrevida global de ambas as populações, calculando o número de mortes / 1000 pacientes em cada braço (Tabela 27).

Tabela 27 - Número de pacientes vivos em simulação de 1000 pacientes em cada braço.

Simulação 1000 pacientes	Rastreados (pacientes vivos)	Não Rastreados (pacientes vivos)
Sobrevida Global	976	916

O cálculo do custo efetividade é realizado pelo cálculo da Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI), que é a divisão do valor do incremento de custo pelo valor do incremento de efetividade:

$$\text{RCEI} = \frac{\text{Custo da Intervenção} - \text{Custo do Padrão}}{\text{Efetividade da Intervenção} - \text{Efetividade do Padrão}}$$

$$\text{RCEI} = \frac{\text{R\$ } 17.180.862,35 - \text{R\$ } 14.565.011,77}{976 \text{ vidas} - 916 \text{ vidas}} = \frac{\text{R\$ } 2.615.850,59}{60 \text{ vidas}}$$

$$\text{RCEI} = \text{R\$ } 43.597,51 / \text{vida salva}$$

O cálculo da Razão de Custo Efetividade Incremental demonstrou que é necessário o emprego de **R\$ 43.579,51** para salvar uma vida por meio da introdução da campanha de rastreamento para o câncer de próstata.

4.3.2.2 Análise de Custo – Utilidade

Para análise de custo utilidade foram calculados os valores de **QALY** (*Quality Adjusted Life-Years*) utilizando o valor “*utility weight*” para as condições de saúde ou perdas funcionais por sequelas do tratamento de cada indivíduo. Os valores de “*utilities*” e “*disutilities*” foram originados de diversos estudos que empregaram questionários de qualidade de vida para os pacientes portadores de câncer de próstata, formando um painel de experts. Esses valores foram assumidos com bases nas publicações e informações do “*Cost-Effectiveness Analysis Registry*” (CEA Registry

2018) A Tabela 28 (adaptada de COOPERBERG et al. 2013) demonstra os valores das “*utilities*” e “*disutilities*” para cada condição de saúde relacionada ao câncer de próstata (COOPERBERG 2013).

Tabela 28 - Valores de “utility” e “desutility” baseados nos estados de saúde atuais, complicações actínicas e disfunções erétil e miccional.

Parâmetro	Valores de "utility" e "desutility"
Estado de Saúde	
Remissão completa	0,92
Recidiva Bioquímica - sem hormonioterapia	0,84
Recidiva Bioquímica - com hormonioterapia	0,78
Doença metastática	0,45
Segunda neoplasia maligna primária	0,40
Óbito (por qualquer causa)	0,00
Toxicidade ("desutility" deve ser subtraída do Estado de Saúde)	
Gastro-intestinal = > 2 (GI)	0,15
Gênito-urinária = > 2 (GU)	0,20
Ambos (GI + GU)	0,25
Resultados Funcionais ("desutility" deve ser subtraída do Estado de Saúde)	
Disfunção erétil (DE)	0,10
Incontinência urinária (IU)	0,20
Ambos (DE + IU)	0,25

Fonte: Adaptada de COOPERBERG et al. (2013); Tufts Center for the Evaluation of Value and Risk in Health-CEVR (2018)

A “*utility*” mediana calculada na presente coorte de pacientes seguidos por 5 anos no A.C.Camargo Cancer Center foi de 0,82. O cálculo do QALY é o produto da “*utility*” x **anos**. Assumindo-se o tempo corrido como 5 anos e o evento óbito como “*utility* = 0,0” zero construiu-se o seguinte diagrama (Figura 24):

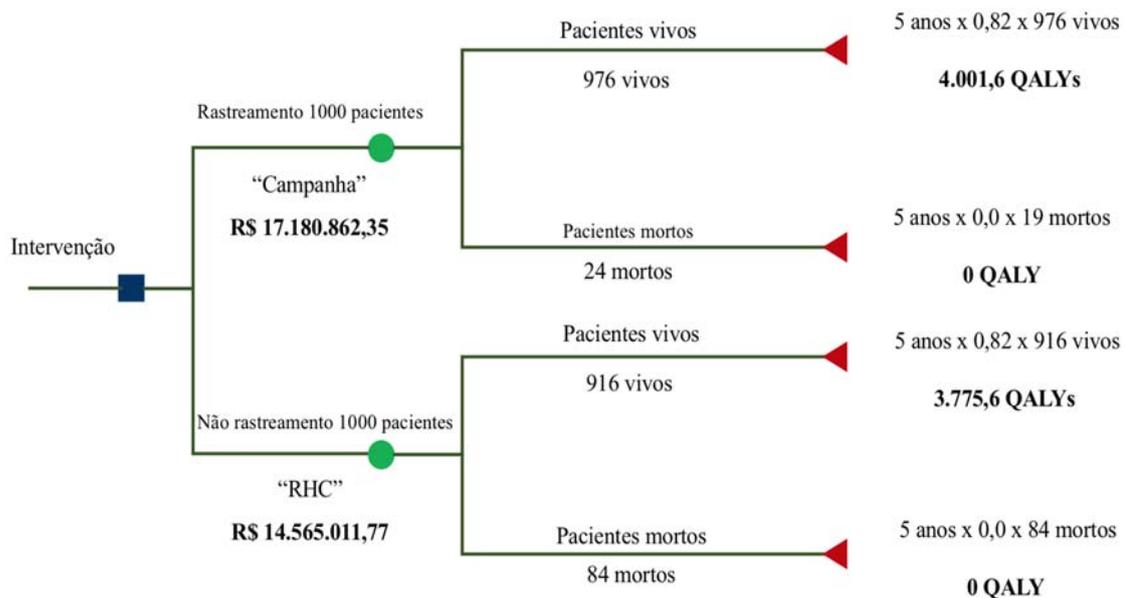


Figura 24 - Representação esquemática dos braços do estudo para cálculo de QALY e de Custo-utilidade dos pacientes submetidos a rastreamento populacional versus pacientes do RHC.

O cálculo da Razão de Custo Utilidade Incremental foi realizado conforme a seguinte fórmula:

$$RCUI = \frac{\text{Custo da Intervenção} - \text{Custo do Padrão}}{\text{Efetividade da Intervenção} - \text{Efetividade do Padrão}}$$

$$RCUI = \frac{R\$ 17.180.862,35 - R\$ 14.565.011,77}{4.001,6QALY - 3.775,6 QALY} = \frac{R\$ 2.615.850,59}{246 QALY}$$

$$\mathbf{RCUI = R\$ 10.633,54 / QALY \text{ ganho}}$$

O cálculo da Razão de Custo Utilidade Incremental demonstrou que é necessário o emprego de **R\$ 10.622,54** para o ganho de “um ano de vida com qualidade

ajustada” (QALY) por meio introdução da campanha de rastreamento para o câncer de próstata.

4.3.3 Análise dos custos dos pacientes tratados pelo sistema de Saúde Suplementar

No período de janeiro a dezembro de 2013, foram tratados 388 homens com diagnóstico de câncer de próstata pelos Departamentos de Urologia, Radioterapia e Oncologia Clínica do A.C.Camargo Cancer Center, com indicação de tratamentos radicais com intenção curativa e tratamentos sistêmicos paliativos para os pacientes com diagnóstico de câncer de próstata metastático. Os pacientes ingressaram no Departamento de Urologia por demanda espontânea ou encaminhamentos médicos de serviços externos. Nenhum paciente desse grupo participou de programas de rastreamento populacional.

Foram levantados os custos relacionados aos procedimentos diagnósticos, de estadiamento e tratamento do câncer de próstata em suas diversas modalidades, considerando dois horizontes distintos de avaliação: custos com tratamento primário em seu primeiro ano de seguimento e custos acumulados durante os cinco anos de seguimento. Trezentos e trinta e sete pacientes foram candidatos a tratamentos primários com intenção radical curativa e 51 pacientes a tratamentos sistêmicos para o câncer de próstata metastático. A Tabela 29 demonstra os custos relacionados ao diagnóstico, incluindo exames laboratoriais de PSA, exames de auxílio diagnóstico como ultrassonografia e biópsia de próstata, bem como os custos de toda a propedêutica complementar associada seguida de reavaliação médica para indicação do tratamento. Nesta fase (diagnóstico), o custo total apurado foi de **R\$ 635.427,60**.

Com relação às modalidades de tratamento utilizadas no âmbito da Saúde Suplementar, outras tecnologias encontraram-se disponíveis além das apresentadas anteriormente nos pacientes atendidos pelo SUS: **Prostatectomia radical** (modalidades aberta, videolaparoscópica e robótica); **Radioterapia** (modalidade Conformada 3D e Radioterapia de Intensidade Modulada – IMRT) associada ou não à hormonioterapia e **Ablação prostática ultrassônica** (HIFU – *High Intensity Focused Ultrasound*).

Além das modalidades utilizadas para tratamentos radicais, as terapias sistêmicas também apresentaram outras alternativas além da primeira linha de hormonioterapia (Goserelina) e da quimioterapia com Docetaxel (como a Carboplatina, Taxol, Etoposide, Cabazitaxel). Também foram utilizados nos pacientes com doença refratária à castração, os inibidores da biossíntese e de receptores de androgênio (Abiraterona, Enzalutamida) e radiofármaco (Radium 223) para metástases ósseas. Aos custos dos tratamentos radicais foram acrescentados os custos de estadiamento e de seguimento clínico no primeiro ano de tratamento, somando um total de **R\$ 5.683.574,03** (Tabela 30). O custo total dessa fase (diagnóstico + estadiamento + tratamento + seguimento no primeiro ano) foi de **R\$ 6.319.001,63** (Figura 25).

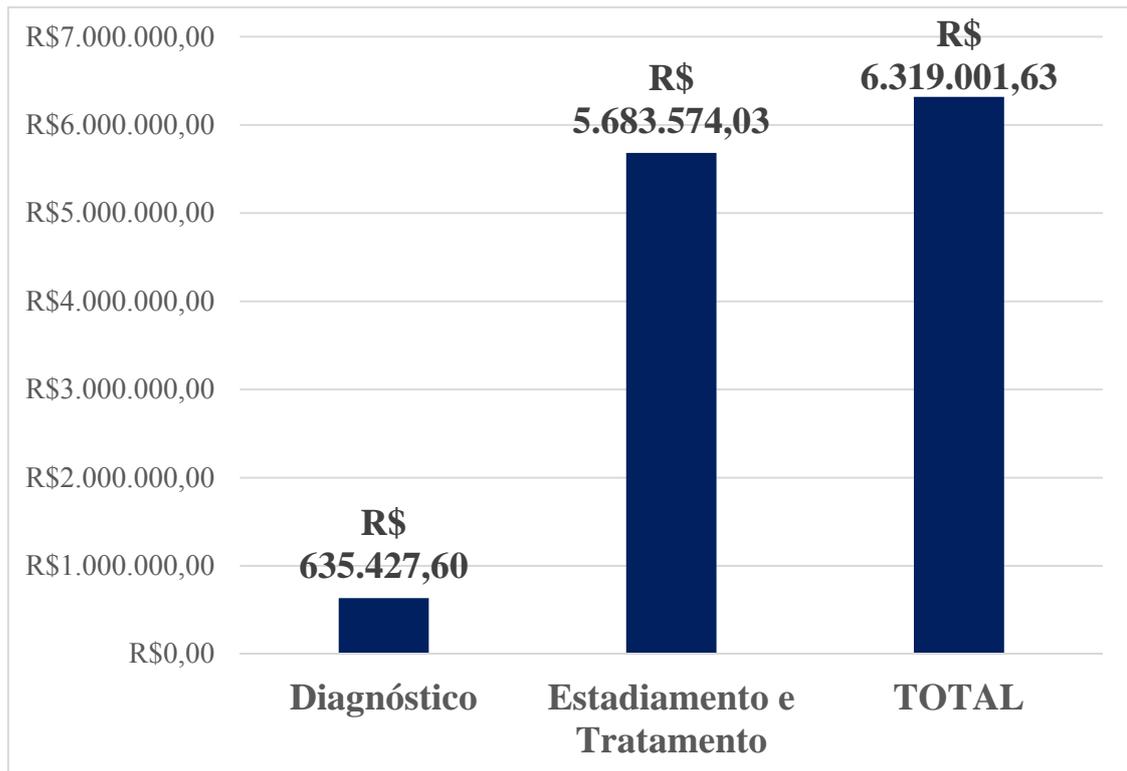
Os custos das linhas subsequentes de tratamentos sistêmicos serão demonstrados a seguir na seção Câncer de Próstata Metastático.

Tabela 29 – Custos para o diagnóstico do câncer de próstata – Saúde Suplementar

	QUANTIDADE	CUSTO UNIT. (R\$)	CUSTO TOTAL (R\$)
PSA Total	388	R\$ 49,10	R\$ 19.050,80
PSA Livre	388	R\$ 49,10	R\$ 19.050,80
Ultrassom Próstata	388	R\$ 82,48	R\$ 32.002,24
Laboratório (pre-op)	388	R\$ 62,34	R\$ 24.187,92
Eletrcardiograma (pre-op)	388	R\$ 15,91	R\$ 6.173,08
RX Tórax (pre op)	388	R\$ 16,29	R\$ 6.320,52
Biópsia de Próstata (AP+US)	388	R\$ 1.362,48	R\$ 528.642,24
Custo Total do Diagnóstico			R\$ 635.427,60

Tabela 30 – Custos para estadiamento, tratamento primário (radical) e seguimento oncológico no primeiro ano – Saúde Suplementar

Procedimento	QUANTIDADE	CUSTO (R\$)	CUSTO TOTAL (R\$)
Ressonancia Magnética Estadiamento	388	R\$ 1.044,39	R\$ 405.223,32
Cintilografia Óssea	388	R\$ 146,69	R\$ 56.915,72
Prostatectomia Radical Aberta	149	R\$ 7.154,13	R\$ 1.065.965,37
Prostatectomia Radical Videolaparoscópica	7	R\$ 13.037,80	R\$ 91.264,60
Prostatectomia Radical Robótica	56	R\$ 19.870,20	R\$ 1.112.731,20
Radioterapia Conformada 3D - Exclusiva	4	R\$ 6.928,30	R\$ 27.713,20
Radioterapia Conformada 3D - Associada a HT	8	R\$ 6.928,30	R\$ 55.426,40
Radioterapia IMRT - exclusiva	15	R\$ 10.214,70	R\$ 153.220,50
Radioterapia IMRT - Associada a HT	35	R\$ 10.214,70	R\$ 357.514,50
Hormonioterapia (numero de doses rxt adj)	436	R\$ 1.182,50	R\$ 515.570,00
HIFU	63	R\$ 9.186,14	R\$ 578.726,82
Hormonioterapia exclusiva (51 pct) - n doses	1020	R\$ 1.182,50	R\$ 1.206.150,00
PSA seguimento (3 anuais)	1164	R\$ 49,10	R\$ 57.152,40
Custo Total do Tratamento			R\$ 5.683.574,03



Diagnóstico	R\$	635.427,60	388	R\$	1.637,70
Estadiamento e Tratamento	R\$	5.683.574,03	388	R\$	14.648,39
TOTAL	R\$	6.319.001,63	388	R\$	16.286,09

Figura 25 - Custos relativos, total e médio por paciente com diagnóstico de câncer de próstata – Saúde Suplementar.

A Figura 26 demonstra os custos de cada modalidade (custo médio) de tratamento e a média de custo utilizado na Saúde Suplementar.

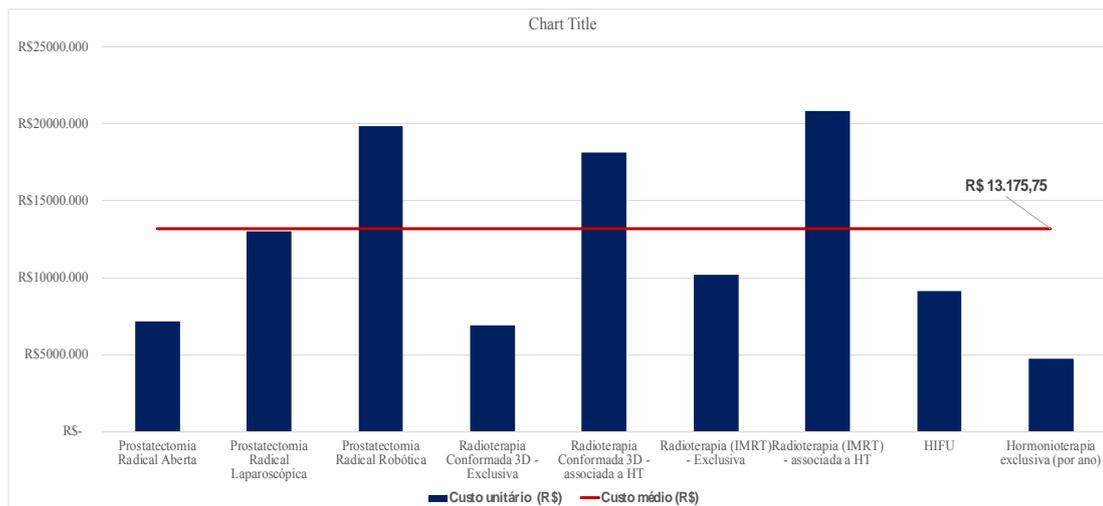


Figura 26 - Custo médio por modalidade de tratamento dos pacientes atendidos pela Saúde Suplementar (primeiro ano)

A seguir encontram-se pormenorizados os custos por modalidade de tratamento na Saúde Suplementar.

4.3.3.1 Custos da Prostatectomia Radical

De forma semelhante ao ocorrido na população tratada pelo SUS, a prostatectomia radical também foi o tratamento mais frequentemente indicado para o câncer de próstata. Contemplando três modalidades com diferentes tecnologias (aberta, videolaparoscópica e aberta), foram realizadas 242 prostatectomias radicais, sendo 149 abertas, 7 videolaparoscópicas e 56 robóticas. As diferentes técnicas empregadas mostraram diferenças expressivas em termos oncológicos, funcionais e financeiros, como demonstrados nas Tabelas 31, 32 e 33. Em seu primeiro ano de emprego e seguimento o custo total do tratamento com a modalidade cirúrgica foi de **R\$ 1.065.965.37** para prostatectomia aberta; **R\$ 91.264,60** para prostatectomia videolaparoscópica e **R\$ 1.112.731,20** para prostatectomia robótica.

O seguimento de 5 anos permitiu a apuração de custos adicionais com recidivas da doença, necessidade de tratamentos complementares e complicações que necessitaram novas intervenções. Os custos dessa fase encontram-se classificados nas Tabelas 31, 32 e 33.

Tabelas 31, 32 e 33 - Custos das modalidades cirúrgicas (prostatectomia radical aberta, laparoscópica e robótica) apurados no primeiro e no quinto ano de seguimento oncológico - Saúde Suplementar

PROSTATECTOMIA ABERTA	CUSTO UNITÁRIO	N PACIENTES	SUBTOTAL
Prostatectomia aberta	R\$ 7.154,13	149	R\$ 1.065.965,37
Radioterapia complementar	R\$ 10.214,70	29	R\$ 296.226,30
Seguimento (PSA total)	R\$ 49,10	596	R\$ 29.263,60
Re-estadiamento	R\$ 1.191,08	29	R\$ 34.541,32
Re-internação	R\$ 4.682,26	12	R\$ 56.187,12
CUSTO TOTAL			R\$ 1.482.183,71

PROSTATECTOMIA LAPAROSCÓPICA	CUSTO UNITÁRIO	N PACIENTES	SUBTOTAL
Prostatectomia VLP	13.037,80	7	R\$ 91.264,60
Seguimento (PSA total)	R\$ 49,10	28	R\$ 1.374,80
CUSTO TOTAL			R\$ 92.639,40

PROSTATECTOMIA ROBÓTICA	CUSTO UNITÁRIO	N PACIENTES	SUBTOTAL
Prostatectomia robótica	R\$ 19.870,20	56	R\$ 1.112.731,20
Radioterapia complementar	R\$ 10.214,70	6	R\$ 61.288,20
Seguimento (PSA total)	R\$ 49,10	224	R\$ 10.998,40
Re-estadiamento	R\$ 1.191,08	6	R\$ 7.146,48
Re-internação	R\$ 4.682,26	5	R\$ 23.411,30
CUSTO TOTAL			R\$ 1.215.575,58

4.3.3.2 Custos da Radioterapia

Nesta modalidade de tratamento foram contempladas duas técnicas diferentes (Conformada 3D e IMRT) associadas ou não a hormonioterapia. As diferenças entre ambas, além do custo superior da IMRT foram observadas principalmente na

quantidade e na magnitude das complicações ligadas ao tratamento, sendo mais comumente verificadas na técnica 3D. Os custos dos tratamentos primários das radioterapias Conformada 3D sem hormonioterapia, Conformada 3D com hormonioterapia, IMRT sem hormonioterapia e IMRT com hormonioterapia foram respectivamente **R\$ 33.181,06; R\$ 155.075,87; R\$ 165.531,02 e R\$ 810.126,39**. Algumas dessas complicações necessitaram de internações hospitalares e/ou intervenções cirúrgicas para tratamento nos 5 anos do seguimento oncológico.

A associação de hormonioterapia adjuvante para esta modalidade de tratamento consumiu 436 doses de Goserelina a um custo final de **R\$ 515.722,60**. As Tabelas 34, 35, 36 e 37 demonstram os custos dos pacientes submetidos a radioterapia no ano de 2013, bem como os custos adicionais nos 5 anos de seguimento. Por razões semelhantes às anteriormente descritas para os pacientes atendidos pelo SUS, não foi possível analisar os dados de recidiva bioquímica e progressão de doença no grupo de pacientes da radioterapia.

Tabelas 34, 35, 36 e 37 - Custos das modalidades de radioterapia (Conformada 3D e IMRT, associadas ou não a hormonioterapia) apurados no primeiro e no quinto ano de seguimento oncológico - Saúde Suplementar

RADIOTERAPIA 3 D EXCLUSIVA	CUSTO UNITÁRIO	N PACIENTES	SUBTOTAL
RADIOTERAPIA CONFORMADA 3D	R\$ 6.928,30	4	R\$ 27.713,20
Seguimento (PSA total)	R\$ 49,10	16	R\$ 785,60
Internação	R\$ 4.682,26	1	R\$ 4.682,26
CUSTO TOTAL			R\$ 33.181,06

RADIOTERAPIA 3D E HORMONIOTERAPIA	CUSTO UNITÁRIO	N PACIENTES	SUBTOTAL
RADIOTERAPIA CONFORMADA 3D	R\$ 6.928,30	8	R\$ 55.426,40
Hormonioterapia (doses)	R\$ 1.182,85	75	R\$ 88.713,75
Seguimento (PSA total)	R\$ 49,10	32	R\$ 1.571,20
Internação	R\$ 4.682,26	2	R\$ 9.364,52
CUSTO TOTAL			R\$ 155.075,87

RADIOTERAPIA IMRT EXCLUSIVA	CUSTO UNITÁRIO	N PACIENTES	SUBTOTAL
RADIOTERAPIA IMRT	R\$ 10.214,70	15	R\$ 153.220,50
Seguimento (PSA total)	R\$ 49,10	60	R\$ 2.946,00
Internação	R\$ 4.682,26	2	R\$ 9.364,52
CUSTO TOTAL			R\$ 165.531,02

RADIOTERAPIA IMRT E HORMONIOTERAPIA	CUSTO UNITÁRIO	N PACIENTES	SUBTOTAL
RADIOTERAPIA IMRT	R\$ 10.214,70	35	R\$ 357.514,50
Hormonioterapia (doses)	R\$ 1.182,85	361	R\$ 427.008,85
Seguimento (PSA total)	R\$ 49,10	140	R\$ 6.874,00
Re-internação	R\$ 4.682,26	4	R\$ 18.729,04
CUSTO TOTAL			R\$ 810.126,39

4.3.3.3 Custos do HIFU (High Intensity Focused Ultrasound)

Com o auxílio desta tecnologia, 63 pacientes foram tratados no ano de 2013. O seu emprego faz uso de uma diária de internação hospitalar e sua única aplicação é realizada em centro cirúrgico sob raquianestesia ou anestesia geral associada ao

procedimento de Ressecção Transureteral da Próstata (RTUp). Os custos de tratamento e de seguimento em 1 e 5 anos estão demonstrados na **Tabela 38**.

Tabela 38 – Custos do tratamento de HIFU em 5 anos – Saúde Suplementar

HIFU	CUSTO UNITÁRIO	N PACIENTES	SUBTOTAL
HIFU	R\$ 9.186,14	63	R\$ 578.726,82
Seguimento (PSA total)	R\$ 49,10	252	R\$ 12.373,20
Re-internação	R\$ 4.682,26	7	R\$ 32.775,82
Hormonioterapia resgate	R\$ 1.182,85	80	R\$ 94.628,00
CUSTO TOTAL			R\$ 718.503,84

4.3.3.4 Custos do Tratamento Sistêmico

Um total de 51 pacientes fazem parte desse grupo. Os tratamentos sistêmicos empregados foram a hormonioterapia de primeira linha (Gosserelina) e as linhas subsequentes de tratamento como quimioterapia (Docetaxel, Cabazitaxel Carboplatina, Taxol, Etoposide); inibidores da biossíntese e de receptores de androgênio (Abiraterona, Enzalutamida) e o radiofármaco (Radium 223). Foram apurados os custos com utilização de medicação de primeira linha (hormonioterapia) e de linhas subsequentes, além de internações clínicas e cirúrgicas para tratamento de complicações relacionadas à evolução da neoplasia.

O custo total de tratamento foi de **R\$ 6.774.372,26**, sendo o custo com medicamentos para o tratamento do câncer de **R\$ 4.001.667,01** e o custo com internações hospitalares de **R\$ 2.772.705,25**. As Tabelas 39 e 40 demonstram os custos de cada tratamento e custos relacionados aos tratamentos sistêmicos e internações de todo o grupo.

Tabela 39 - Custos do ciclo de medicamentos e número de ciclos empregados – Saúde Suplementar

Custos	MEDICAMENTO	INTERNAÇÃO	TOTAL
Custo Médio / paciente	R\$ 78.464,06	-	-
Custo Mínimo	R\$ 13.957,63	R\$ 9.917,18	-
Custo Máximo	R\$ 401.304,50	R\$ 335.418,96	-
Custo Médio / Internação	-	R\$ 86.647,04	-
Número total de Internações	-	117	
Média de Internações / paciente	-	3,65	
Sobrevida mediana	50 meses		
Custo Total	R\$ 4.001.667,01	R\$ 2.772.705,25	R\$ 6.774.372,26

Tabela 40 – Custos do tratamento medicamentoso e internações hospitalares – Saúde Suplementar

Medicamento	CUSTO	NÚMERO DE CICLOS	SUBTOTAL
Zoladex	R\$ 1.182,50	1.020	R\$ 1.206.150,00
Docetaxel	R\$ 4.961,00	169	R\$ 838.409,00
Cabazitaxel	R\$ 10.895,92	92	R\$ 1.002.424,95
Abiraterona	R\$ 5.682,37	91	R\$ 517.095,37
Enzalutamida	R\$ 6.134,40	27	R\$ 165.628,80
Carboplatina	R\$ 4.337,74	22	R\$ 95.430,24
Taxol	R\$ 3.940,64	20	R\$ 78.812,85
Etoposide	R\$ 862,90	2	R\$ 1.725,80
Radium 223	R\$ 19.200,00	5	R\$ 96.000,00
TOTAL			R\$ 4.001.677,01

4.3.4 Análises de Custo-Efetividade, Custo-Utilidade e Custo-Minimização no emprego de novas tecnologias no tratamento do câncer de próstata na Saúde Suplementar (cirurgia robótica, radioterapia de intensidade modulada - IMRT e HIFU)

A avaliação de tecnologia em saúde (ATS) no grupo da Saúde Suplementar compreendeu três grupos: 1) **Prostatectomia Radical**: comparou a introdução da cirurgia robótica com a técnica convencional aberta; 2) **Radioterapia**: comparou a introdução da técnica IMRT com a técnica Conformada 3D; 3) **HIFU**: comparou a introdução da técnica ablativa com as diversas modalidades de radioterapia associadas ou não a hormonioterapia adjuvante.

4.3.4.1 Prostatectomia Radical Robótica x Prostatectomia Radical Aberta - Análise de Custo-Efetividade

Neste grupo foram considerados os custos cumulativos referentes ao tratamento e ao seguimento por 5 anos (incluindo exames, re-estadiamento, re-tratamentos e complicações) em ambas as técnicas. Para análise da efetividade foram utilizados os dados de recidiva bioquímica em 5 anos. De modo análogo ao realizado na análise do rastreamento populacional, foi realizada simulação contendo 1000 pacientes no braço Prostatectomia Robótica e 1000 pacientes no braço Prostatectomia Aberta.

O cálculo da efetividade foi realizado considerando-se o número de pacientes com recidiva bioquímica evitada em 1000 pacientes em cada braço (Tabela 41)

Tabela 41 – Recidiva bioquímica (RB) e custos das modalidades de prostatectomia radical Robótica e Aberta com desconto de 5% aplicado, em simulação com 1000 pacientes em cada braço.

Simulação 1000 pacientes	Robótica	Aberta
Recidiva bioquímica evitada	857	725
Custo (em 1000 pacientes - com desconto)	R\$ 16.931.231,29	R\$ 7.759.082,51

$$\text{RCEI} = \frac{\text{R\$ } 16.931.231,29 - \text{R\$ } 7.759.082,51}{857 \text{ RB evitadas} - 725 \text{ RB evitadas}} = \frac{\text{R\$ } 2.615.850,59}{132 \text{ RB evitadas}}$$

$$\text{RCEI} = \text{R\$ } 69.485,98 / \text{RB evitada}$$

O cálculo da Razão de Custo Efetividade Incremental demonstrou que é necessário o emprego de **R\$ 69.485,98** para evitar um paciente com recidiva bioquímica por meio da introdução da prostatectomia robótica no tratamento do câncer de próstata.

4.3.4.2 Prostatectomia Radical Robótica x Prostatectomia Radical Aberta - Análise de Custo - Utilidade

Para análise de custo utilidade foram calculados os valores de **QALY** (*Quality Adjusted Life-Years*) utilizando o valor “*utility weight*” para as condições de saúde ou perdas funcionais por sequelas do tratamento de cada indivíduo, da mesma forma empregada anteriormente, conforme demonstrado na Tabela 28 (COOPERBERG 2013; CEA REGISTRY 2018).

Foram calculadas as “*utilities*” para os diferentes braços comparativos da prostatectomia radical: prostatectomia radical robótica e prostatectomia radical aberta,

ambas considerando os braços com e sem recidiva bioquímica. O cálculo dos **QALYs** foi realizado multiplicando o valor mediano da “utility” de cada grupo por 5 anos, conforme a **Figura 27**. Os valores das “utilities” obtidos para prostatectomia robótica sem e com recidiva bioquímica e prostatectomia aberta sem e com recidiva bioquímica foram respectivamente **0,92, 0,84, 0,92 e 0,78**.

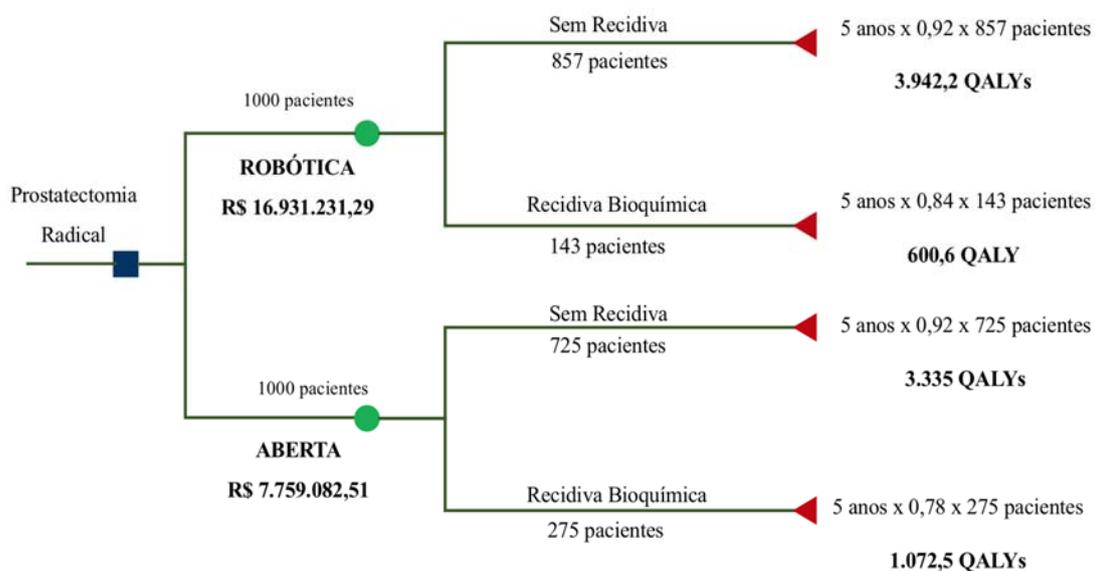


Figura 27 – Representação esquemática dos braços do estudo para cálculo de QALY e de Custo-utilidade dos pacientes submetidos a prostatectomia robótica versus prostatectomia aberta.

O braço prostatectomia robótica somou um total de 4.542,8 QALYs e o braço da prostatectomia aberta somou 4.407,5 QALYs. O cálculo da Razão de custo utilidade incremental está representado a seguir:

$$\text{RCUI} = \frac{\text{R\$ } 16.931.231,29 - \text{R\$ } 7.759.082,51}{4.542,8 \text{ QALYs} - 4.407,5 \text{ QALYs}} = \frac{\text{R\$ } 2.615.850,59}{135,3 \text{ QALYs}}$$

$$\text{RCUI} = \text{R\$ } 67.791,20 / \text{QALY ganho}$$

O cálculo da Razão de Custo Utilidade Incremental demonstrou que é necessário o emprego de **R\$ R\$ 67.791,20** para o ganho de “um ano de vida com qualidade ajustada” (QALY) por meio introdução da prostatectomia robótica no tratamento do câncer de próstata.

4.3.4.3 Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) x Radioterapia Conformada 3D - Análise de Custo-Efetividade

Para os cálculos de custo-efetividade no grupo Radioterapia, foram utilizados os custos cumulativos referentes ao tratamento e ao seguimento por cinco anos dos pacientes submetidos a radioterapia associada ou não à hormonioterapia, abrangendo as duas técnicas, 3D e IMRT. Para o cálculo da efetividade foi utilizado o parâmetro “complicação grave”, ou seja, pacientes com toxicidade geniturinária e gastrointestinal superiores ao escore 2 do *Radiation Therapy Oncology Group-RTOG*. De modo análogo ao realizado na análise do rastreamento populacional, foi realizada simulação contendo 1000 pacientes no braço Radioterapia IMRT e 1000 pacientes no braço Radioterapia Conformada 3D. A Tabela 42 demonstra os valores com desconto de 5% para realização do cálculo e os dados de toxicidade do tratamento.

Tabela 42 – Toxicidade gênito-urinária (GU); gastrointestinal (GI) e custo das modalidades de radioterapia 3D e IMRT (associadas ou não à hormonioterapia), com desconto de 5% aplicado, em simulação com 1000 pacientes em cada braço.

Simulação 1000 pacientes	IMRT	Confor mada 3D
Toxicidade GU e GI evitada (escore > 2)	860	580
Custo (em 1000 pacientes- com desconto)	R\$ 15.220.255,60	R\$ 12.236.698,50

$$\text{RCEI} = \frac{\text{R\$ } 15.220.255,60 - \text{R\$ } 12.236.698,50}{860 \text{ toxicidades graves} - 580 \text{ toxicidades graves}}$$

$$\text{RCEI} = \frac{\text{R\$ } 2.983.557,10}{280 \text{ toxicidades graves}}$$

$$\text{RCEI} = \text{R\$ } 10.655,56 / \text{Toxicidade grave evitada}$$

O cálculo da Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI) demonstrou que é necessário o emprego de **R\$ 10.655,56** para evitar a ocorrência de um quadro de toxicidade genitourinária ou gastrointestinal grave (score > 2) por meio introdução da Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) no tratamento do câncer de próstata.

4.3.4.4 High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) x Radioterapia - Análise de Custo – Minimização

Duas modalidades de tratamento foram comparadas para análise de custos: **HIFU** e **Radioterpia**. Devido a falta de resultados oncológicos comparáveis desta casuística, foram levados em consideração os principais resultados publicados na literatura médica. Ambas as modalidades de tratamento trazem resultados equivalentes em relação aos dados de sobrevida livre de recorrência bioquímica (STOKES 2000; CIEZKI 2004; GOLDNER 2006; DE MEERLEER 2007; BLANA 2007; GELET 2015).

Considerando-se os resultados equivalentes de ambas as modalidades, uma análise de custo minimização foi construída com o intuito de comparar o HIFU como introdução de uma nova tecnologia às técnicas de radioterapia vigentes em nosso serviço (conformada 3D e IMRT com e sem hormonioterapia). Os custos totais e

médios para o tratamento e o seguimento em 5 anos, bem como os valores com desconto de 5% considerados para o cálculo estão demonstrados na Tabela 43.

Tabela 43 - Custos unitários, totais e médios das modalidades de radioterapia e HIFU. Também considerados valores com desconto de 5%. Resultados de sobrevida livre de recorrência bioquímica (SLRB) em 5 anos para os riscos baixo e intermediário.

MODALIDADE	RADIOTERAPIA 3D	RXT 3D + HT	RADIOTERAPIA IMRT	RXT IMRT + HT	HIFU
Número de pacientes	4	8	15	35	63
Custo unitário	R\$ 6.928,30	R\$ 6.928,30	R\$ 10.214,70	R\$ 10.214,70	R\$ 9.186,14
Hormonioterapia adjuvante (doses)	-	R\$ 1.182,85	-	R\$ 1.182,85	-
Custo total 5 anos	R\$ 33.181,06	R\$ 155.075,87	R\$ 165.531,02	R\$ 810.126,39	R\$ 718.503,84
Custo médio	R\$ 8.295,27	R\$ 19.384,48	R\$ 11.035,40	R\$ 23.146,47	R\$ 11.404,82

Tratamento	Radioterapia	HIFU
Custo médio	R\$18.772,81	R\$11.404,82
Custo médio com desconto	R\$14.642,79	R\$8.895,76
SLRB 5 anos - baixo risco *	55 - 100%	84 - 94%
SLRB 5 anos - risco intermediário *	40 - 94%	72 - 87%

Comparando-se os valores com desconto para o emprego de radioterapia (todas as modalidades associadas ou não à hormonioterapia) e HIFU identifica-se vantagem em termos de **Custo-Minimização** em favor da terapia ablativa, uma vez considerando-se resultados equivalentes da literatura em relação à sobrevida livre de recorrência bioquímica. Os custos médios obtidos para o emprego de radioterapia e seu seguimento por 5 anos foi de **R\$ 14.642,79** e para o HIFU de **R\$ 8.895,76**.

5 DISCUSSÃO

5.1 O RASTREAMENTO POPULACIONAL

Os benefícios do rastreamento para o câncer de próstata ainda são motivos de controvérsias em toda a literatura mundial, especialmente após a publicação de grandes estudos com resultados conflitantes - o Estudo Europeu ERSPC, o Estudo de Goteberg, e o USPTF (HUGOSSON 2010; SCHRÖDER 2014; USPTF 2017). O impacto na redução da mortalidade foi demonstrado pelo estudo europeu, com diminuição da ordem de 21%, enquanto o USPTF não demonstrou tal benefício. Apesar de permitir o diagnóstico precoce de casos graves, o rastreamento também leva a uma grande quantidade de diagnósticos de neoplasias indolentes e que potencialmente não necessitam de intervenção imediata, as quais podem possuir potenciais de morbidade não desprezíveis. Além de grande influência “bio psico social” na população rastreada e tratada, o impacto econômico nas fontes pagadoras (sejam elas públicas ou privadas) deve ser devidamente dimensionado para gestão racional dos recursos.

A falta de dados populacionais brasileiros específicos e fidedignos é um agravante para correta avaliação e planejamento estratégico no rastreamento da doença. De maneira análoga a outras populações (SANGHERA 2018), são utilizados dados dos estudos norte americanos e europeus, extrapolando seus resultados para a realidade brasileira e desconsiderando as peculiaridades da nossa população. Neste sentido, a população da cidade de São Paulo representa uma porção representativa da

população do Brasil, por suas características geográficas e econômicas determinadas por importantes fenômenos migratórios e imigratórios. A distribuição racial demonstrada na população rastreada em nosso programa guarda semelhanças importantes com os dados raciais demográficos publicados pelo IBGE no quesito “cor de pele” autodenominada. Ainda com relação a população rastreada, a totalidade dos pacientes abordada pertencia ao SUS, realidade de cerca de 75% dos brasileiros (IBGE 2010)

A incidência total de casos de câncer de próstata diagnosticados na população rastreada foi de 2,5% (251 casos em 9.692 homens rastreados), mostrando-se elevada em relação aos estudos Europeu e o estudo de Goeteborg (HUGOSSON 2010; SCHRÖDER 2014), porem inferior ao estudo brasileiro de Faria e cols que demonstrou incidência de 3,7% (FARIA 2010).

Outra peculiaridade dessa população rastreada foi a alta incidência de casos de alto risco, que comprometeu 42,6% (107 pacientes), também elevada em relação ao estudo americano de COOPERBERG (2008) que demonstrou somente 23,7% dos pacientes classificados nesse grupo. Faz-se importante discutir as características da maior incidência e maior gravidade dos casos de câncer de próstata que podem ser uma característica específica da população brasileira. Uma explicação plausível pode estar relacionada à grande miscigenação observada nesta população com a mistura de caucasianos, afrodescendentes e orientais.

A distribuição etária da população rastreada também trouxe informações importantes sobre a incidência de câncer de próstata, abrindo-se a oportunidade do discutir o emprego dessa política nas populações mais jovens. Se por um lado a incidência de câncer de próstata nos pacientes entre 40 e 49 anos mostrou-se

extremamente baixa (10 diagnósticos em 3.280 – 0,3%), por outro lado 50% dos pacientes apresentaram diagnóstico de câncer de próstata de alto risco, o que causou impacto na sobrevivência desse grupo. A mediana de idade de 54 anos também pode ser considerada baixa, uma vez que a incidência de câncer de próstata é maior na população de 55 – 69 anos (FARIA 2010; SCHRÖDER 2014).

Em contrapartida, a porcentagem de diagnósticos de casos avançados (estádios clínicos III e IV) foi menor do que a registrada pelo RHC (4,8% x 10,7% para EC III e 4,8% x 6,6% para EC IV), assim como a taxa de mortalidade (mortalidade global: 2,4% x 8,4%; mortalidade câncer específica: 1,5% x 3,4%). O benefício gerado pelo rastreamento trouxe impactos tanto na qualidade de vida quanto nos custos com tratamento, uma vez que ambos os estádios clínicos da doença concentram grande parte dos recursos empregados. Dados nacionais demonstram incidências variando de 16,5% a 22,4% de pacientes em Estádio clínico IV em populações não rastreadas (FOSP 2008; CARNESECA 2013).

Os resultados sobre os rastreamentos para o câncer de próstata também são conflitantes no campo de avaliação econômica. Faltam estudos randomizados para melhor análise do emprego da política de rastreamento, estando as análises concentradas em avaliações retrospectivas de serviços de saúde e utilização de grandes estudos populacionais com extrapolação e simulação de resultados para a realidade de outros países, o que inevitavelmente acarretará em vieses de resultados (SANGHERA 2018).

Neste estudo foram estimados os custos e a efetividade do programa de rastreamento para câncer de próstata desde o momento da realização dos exames em uma população assintomática até o final do quinto ano de seguimento dos pacientes

diagnosticados e tratados na instituição. Foram realizadas análises dos resultados funcionais e oncológicos dos pacientes entre os anos de 2013 a 2018, como função urinária, sexual, recidiva bioquímica, complicações e mortalidade. Exceção feita aos pacientes com diagnóstico de doença metastática atendidos pela Saúde Complementar, onde foi realizada análise em um horizonte de até 12 anos (2006 – 2018). A revisão da literatura identifica importante falta de uniformidade nas análises, sobretudo no horizonte de tempo considerado para a avaliação das intervenções. Grande parte dos estudos limitam suas avaliações ao momento do diagnóstico e não levam em conta os desfechos de cada grupo de tratamento. Poucos estudos levam em consideração o ganho em qualidade de vida (QALY), parâmetro este considerado de maior importância nas análises de custo – efetividade, o que acarretou na inexistência de um consenso para avaliação econômica no assunto (LAO 2015).

5.2 ANÁLISE DE CUSTO – EFETIVIDADE

A análise de custo efetividade do rastreamento mostrou a Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI) de **R\$ 43.597,51** por vida salva, valor que está entre 2 a 3 vezes o valor do Produto Interno Bruto per capita (parâmetro recomendado pela Organização Mundial de Saúde para países que não têm o limiar de custo efetividade previamente definido), que é de **R\$ 38.008,85**, segundo dados do IBGE. Nesta faixa, considera-se a intervenção “rastreamento” **custo-efetiva** sendo **recomendável sua adoção**. Fato semelhante foi evidenciado na análise de custo utilidade, sendo calculado o valor de **R\$ 10.633,54** por QALY salvo. Nesse caso, a intervenção “rastreamento” é considerado **muito custo-efetiva**, sendo **sua adoção altamente recomendável**. Tais

resultados são justificados pelo fato do maior número de diagnósticos precoces e menor índice de mortalidade possibilitados pelo rastreamento. Nesta casuística não foram realizadas análises por subgrupos de pacientes, como faixa etária e risco. De modo geral, a literatura aponta vantagens de custo efetividade para o rastreamento somente em população mais jovem (idades variando de 55 – 69 anos) com 2 a 4 anos de intervalo entre as realizações de exames de PSA, e com maior vantagem para a associação de toque retal (SHTEYNSHLYUGER 2011). Alguns estudos apontam benefícios ainda mais restritos, como por exemplo a utilização de vigilância ativa para os tumores de baixo risco, por pelo menos 2 anos após o diagnóstico (HEIJNSDIJK 2014; ROTH 2016; DE CARVALHO 2018) ou benefícios restritos somente ao subgrupo de pacientes de muito alto risco (MARTIN 2013).

A utilização do grupo de pacientes do RHC como base de comparação pode gerar controvérsia quando considera-se a possibilidade dessa coorte incluir pacientes que fizeram algum tipo de rastreamento previamente ao diagnóstico. De fato, não é possível identificar a ocorrência de pacientes rastreados, porém pode-se garantir que esse grupo não participou de um programa formal de rastreamento em sua totalidade e que de fato possui casos diagnosticados mais tardiamente e de pior prognóstico. Hipoteticamente, desconsiderando-se os casos de “contaminação da amostra” com pacientes rastreados no grupo RHC, os resultados de diagnósticos tardios e de diminuição na sobrevida seriam ainda mais desfavoráveis, conferindo vantagem na relação de custo efetividade ainda mais pronunciada em prol do rastreamento.

Um importante fator de controvérsia da literatura é a existência de múltiplos estudos com diferentes perspectivas de ponto de vista das fontes pagadoras, sejam elas os hospitais, seguradoras ou governos envolvidos nas análises. Há falta de

padronização quanto a obtenção dos resultados financeiros, onde identificam-se diferentes abordagens dos estudos que ora abordam o custo real de tratamentos, ora abordam preço cobrado das fontes pagadoras (preço de venda), o que torna ainda mais imprecisa a análise em virtude das diferentes margens de lucro praticadas nos diferentes mercados. O presente estudo foi inteiramente realizado com os custos reais de tratamento devidamente corrigidos no tempo, o que aumenta a fidedignidade e a aplicabilidade desta análise. Além disso, todo o estudo foi desempenhado em uma única instituição que possui os próprios serviços de rastreamento, serviços ambulatoriais, diagnóstico, tratamento e internação. Tal fato pode ser considerado uma vantagem em termos de homogeneização na obtenção e na manipulação dos dados, existindo críticas bem fundamentada na literatura sobre os estudos que abordam as perspectivas de diferentes serviços de saúde (SCHROECK 2017)

5.3 CÂNCER DE PRÓSTATA DE BAIXO RISCO E VIGILÂNCIA ATIVA

O emprego do rastreamento claramente permitiu o diagnóstico de casos mais precoces e de muito baixo risco para progressão, os quais possivelmente não necessitariam intervenção imediata. Como reflexo do “super diagnóstico”, vinte e sete pacientes (10,75% dos pacientes diagnosticados) foram tratados com Vigilância Ativa por apresentarem características de doença indolente, com uma taxa de progressão de doença em 5 anos de apenas 14,8% (4 casos). No total, 29,5% dos pacientes (70 casos) apresentaram diagnóstico de neoplasias de baixo risco e portanto potenciais candidatos à Vigilância Ativa. Por indicação clínica ou mesmo por opção do próprio paciente, 19

deles foram submetidos ao tratamento de prostatectomia radical e 9 a radioterapia. Tanto a taxa de progressão de doença em cinco anos (14,8%) como a de desistência do protocolo de vigilância (nenhum paciente desistiu) foram compatíveis às da literatura médica, em seus limites inferiores para 5 anos de seguimento (14,3% - 41%) (PERLIS 2017).

Diversos estudos de análise econômica do rastreamento demonstraram alguma vantagem de custo-efetividade somente para determinados subgrupos de pacientes rastreados e, muitas vezes com resultados atrelados à execução de vigilância ativa para os casos de baixo risco em seus primeiros anos de seguimento (ROTH 2016; CARVALHO 2018). Estudos que compararam a utilização de vigilância ativa aos tratamentos radicais mais utilizados como prostatectomia robótica e radioterapia identificaram vantagens em custo efetividade com relação ao ganho de QALY para a terapêutica não intervencionista. Alguns desses estudos levaram em consideração somente curtos horizontes de tempo, muitas vezes limitados ao diagnóstico ou ao primeiro ano do seguimento (HAYES 2013; KOERBER 2014; POZO 2018). O estudo de LAVIANA (2016) demonstrou os custos com todos os tratamentos utilizados para o câncer de próstata de baixo risco em um horizonte de tempo de até 10 anos, utilizando a abordagem do TDABC e permitindo melhor entendimento. Do ponto de vista de uma perspectiva mais longa de seguimento clínico, a vigilância ativa acumula custos muito superiores aos dos outros tratamentos radicais, tornando questionáveis as reais vantagens de custo efetividade (KAPLAN 2007, LAVIANA 2016).

É inegável a vantagem no ganho em QALYs, uma vez que o impacto da vigilância ativa é mínimo na qualidade de vida dos pacientes, porém as taxas de progressão de doença da literatura são crescentes e podem chegar a 40 % dos casos em

5 anos, gerando necessidade de interromper o protocolo de observação para realizar tratamento radical para doença (PERLIS 2017). Aos custos de seguimento clínico da vigilância ativa devem ser somados os custos desses tratamentos radicais indicados e todo os custos doravante implicados. Além de não trazer a possibilidade de um tratamento definitivo para a doença, devem-se somar aos riscos da observação vigilante o seu real impacto nas fontes pagadoras. Em nosso estudo não foi possível realizar análise de custo efetividade com a vigilância ativa por falta de dados fidedignos para essa análise. Foi realizado um levantamento de custos das três principais terapias realizadas nos tumores de próstata de baixo risco (vigilância ativa, cirurgia e radioterapia) e feita uma simulação para comparação de seus custos, o que evidenciou um custo acumulado 43% a 56% maior para o tratamento não intervencionista em relação a cirurgia e radioterapia respectivamente, conforme demonstrado na Figura 22 e na Tabela 22. Crítica pode ser feita pelo fato de incluirmos a realização semestral de ressonância nuclear magnética multiparamétrica da próstata para os pacientes em observação vigilante, o que difere das recomendações de usuais de seguimento encontradas na literatura (KLOTZ 2013). Porém a introdução de ressonância magnética no protocolo de vigilância ativa vem sendo observada em diversos serviços do mundo, como no *National Collaborating Centre of Cancer-NICE* do Reino Unido, com a vantagem de detectar alterações suspeitas para lesões de alto risco durante o seguimento (VARGAS 2012; AHMED 2017; NICE 2018)

5.4 TRATAMENTOS RADICAIS E INTRODUÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS

A maior parte dos pacientes diagnosticados pelo rastreamento foi submetida a cirurgia de prostatectomia radical aberta (45,3%), procedimento padrão para o tratamento do câncer de próstata no Departamento de Urologia do A.C.Camargo Cancer Center no ano de 2013. Nos últimos 5 anos, com a introdução da cirurgia robótica e laparoscópica, a cirurgia aberta deixou de ser realizada de forma preferencial na instituição dando lugar às novas tecnologias, porém ainda permanece como o padrão de tratamento cirúrgico em todo o país, em virtude de seu menor custo e da sua acessibilidade no território nacional. Esse foi o principal motivo pelo qual a cirurgia aberta foi adotada como comparação à cirurgia robótica. No ano de 2013, a experiência da equipe com a cirurgia laparoscópica ainda era restrita (somente 7 casos), o que levou à excluir essa modalidade das bases de comparação. Com relação à radioterapia, no SUS empregou-se a técnica Conformada 3D, que também tem custos menores quando comparada a radioterapia IMRT. Sua utilização se deu em homens com mediana de idade superior à da cirurgia (64 anos para cirurgia, 69 anos para radioterapia sem hormonioterapia e 71 com hormonioterapia), onde as condições clínicas usualmente são desfavoráveis à prostatectomia. Essa distribuição segue uma tendência internacional, onde pode-se identificar diminuição gradativa da indicação da radioterapia como tratamento primário em contraposição à cirurgia (MURPHY 2015)

Os menores valores de custos médios por grupo (considerando-se todos os estádios clínicos ao longo de 5 anos) foram o da radioterapia conformada 3D sem hormonioterapia, com **R\$ 8.117,33** e o da cirurgia com **R\$ 10.481,50** por paciente.

Observa-se vantagem para a indicação da cirurgia pois, apesar de ter custo maior, pode ser usada em qualquer um dos estádios de I a III e em qualquer grupo de risco de D'Amico, diferentemente da radioterapia que necessita da adição de hormonioterapia adjuvante nos casos de risco intermediário e alto. O custo médio para a radioterapia associada a hormonioterapia foi de **R\$ 17.971,31**. O tempo de seguimento dessa análise de 5 anos foi insuficiente para realizar comparações entre os resultados oncológicos dessas duas técnicas, porém, dados da literatura corroboram a superioridade dos resultados em longo prazo da cirurgia sobre a radioterapia, sobretudo nos casos de tumores de alto risco. Nesse grupo, uso da terapia multimodal (cirurgia, radioterapia e hormonioterapia) vem sendo observado como uma tendência crescente, onde a prostatectomia ocupa a posição do tratamento inicial e a radioterapia como tratamento adjuvante ou de resgate (ZELEFSKY 2010; ABDOLLAH 2011; BOORJIAN 2011; JOHNSTON 2017).

No âmbito da Saúde Suplementar as análises realizadas não contemplaram diagnósticos originados de rastreamento, mas sim de uma demanda espontânea do Departamento de Urologia no ano de 2013. Além das modalidades de tratamentos também empregadas no SUS, encontramos a introdução das cirurgias laparoscópicas e robóticas; a introdução da radioterapia de intensidade modulada IMRT; a ablação prostática com HIFU; a introdução de outras linhas de tratamento sistêmico além do bloqueio hormonal e da quimioterapia com docetaxel (como o cabazitaxel, abiraterona, enzalutamida, rádio 223). As novas tecnologias claramente elevaram os custos dos tratamentos e também aumentaram a efetividade dos mesmos.

No caso da cirurgia robótica a análise de custo-efetividade realizada em comparação com a prostatectomia aberta demonstrou **RCEI = R\$ 69.485,98** por

recidiva bioquímica evitada, valor que está entre 2 a 3 vezes o PIB percapita. A análise de custo-utilidade para o mesmo grupo demonstrou **RCUI = R\$ 67.791,20** por QALY ganho, também ocupando a mesma faixa abaixo do limiar de “disposição a pagar” sugerido para o Brasil. Dentro desta faixa, demonstra-se a custo efetividade e custo utilidade da cirurgia robótica sugerindo sua introdução. O presente trabalho não abordou os custos com implantação e manutenção das plataformas de cirurgia robótica, os quais estão parcialmente considerados na formatação dos preços oferecidos aos consumidores, e podem apresentar variações muito grandes de acordo com as instituições que a adquiriram. Os estudos econômicos sobre cirurgia robótica demonstram a falta de padronização das análises uma vez que diversas publicações também não levaram em consideração os custos com a aquisição, manutenção e renovação de equipamentos, e muitas vezes não descontam os valores de depreciação e obsolescência. Tais variações muitas vezes impossibilitam análises comparativas dos resultados e prejudicam a tomada de decisão sobre sua introdução (SCHROECK 2017; SHIH 2011).

Outros estudos demonstram resultados conflitantes em relação à custo-efetividade da prostatectomia robótica, apesar de apontarem ganho em qualidade de resultados e diminuição de complicações. A principal diferença metodológica desses estudos está na análise em curto horizonte de tempo e muitas vezes com resultados financeiro cumulativos e não submetidos a análises econômicas de custo-efetividade e custo-utilidade (NGUYEN 2011; BECERRA 2016).

Apesar da literatura carecer de estudos padronizados para avaliações econômicas, os benefícios demonstrados com o uso da prostatectomia robótica compensam os seus custos em serviços com grande volume e maior experiência

acumulada (100 a 150 cirurgia / ano), tanto na sua comparação com cirurgia aberta quanto com a videolaparoscopia. Os ganhos em efetividade se baseiam principalmente nos benefícios mais precoces (internação, transfusão sanguínea, complicações perioperatórias e margens cirúrgicas) (HOHWU 2011; BARBARO 2012; RAMSAY 2012; CLOSE 2013; LORD 2013).

A literatura brasileira carece de estudos no assunto. Em 2012, o BRATS (Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologia em Saúde) publicou a experiência de três hospitais particulares de São Paulo, analisando desempenho, riscos, benefícios e informações econômicas sobre o uso da prostatectomia robótica. Apesar de ser o único estudo nacional, os custos foram muito superiores na técnica robótica. Porém os custos foram avaliados de forma absoluta e não em um modelo pré-estabelecido de custo efetividade (BRATS 2012).

De forma semelhante temos a introdução de Radioterapia IMRT, onde a precisão na aplicação da energia radioativa leva a diminuição de efeitos colaterais e melhora nos resultados funcionais quando comparada a tecnologia Conformada 3D. A análise de custo-efetividade mostrou Razão Incremental abaixo do limiar de disposição a pagar (**RCEI = R\$ 10.655,56 / Toxicidade grave evitada**) em uma faixa menor do que 1 vez o valor do PIB per capita estando a adoção de radioterapia IMRT fortemente indicada para este grupo de pacientes.

De acordo com dados da literatura a superioridade em termos de custo-efetividade em relação a toxicidade da radioterapia IMRT sobre a técnica Conformada 3D também foi identificada no estudo de HUMMEL et al. (2012) como tecnologia dominante e no estudo de ZEMPLÉNYI et al. (2014) como potencialmente poupadora de custo (“cost saving”). Além dos benefícios funcionais também foram identificados

benefícios oncológicos da IMRT sobre a Conformada 3D na literatura (SCHROECK 2017).

Optou-se pela adoção do parâmetro “**complicação grave**” para essa análise, uma vez que este representa o maior impacto em qualidade de vida e custos com tratamentos das sequelas actínicas. O horizonte de tempo de 5 anos é relativamente curto para avaliações de resultados em câncer de próstata, em vista da evolução indolente desta neoplasia. Especialmente nos casos de câncer de próstata de alto risco tratados por radioterapia, onde a adoção de hormonioterapia adjuvante é fundamental, os resultados de controle bioquímico da doença não puderem ser medidos, uma vez que grande parte dos pacientes ainda encontrava-se sob efeitos prolongados da deprivação de testosterona e com níveis de PSA muito baixos, constituindo importante viés para análise de sobrevida livre de recorrência. Um horizonte de 10 anos ou mais seria ideal para avaliação mais fidedigna, o que tornaria possível inclusive a comparação entre modalidades de tratamentos diferentes como cirurgia versus radioterapia.

O HIFU aparece como uma alternativa mais simples e mais barata para o tratamento primário dos pacientes que apresentam características semelhantes aos tratados pela radioterapia. Constitui opção válida e segura para os pacientes portadores de contraindicações clínicas ou não desejosos da realização de cirurgia ou radioterapia. Por possuir aplicação única, com somente um dia de internação hospitalar e não utilizar a hormonioterapia, possui um custo de **R\$ 9.186,14**, inferior ao da radioterapia IMRT (**R\$ 10.214,70**) e muito próximo da radioterapia Conformada 3D (**R\$ 6.980,30**).

A presente casuística não dispõe de padronização dos dados de complicações para análise comparativa entre HIFU e radioterapia. O grupo de pacientes submetidos

a radioterapia também não possui dados sobre sobrevida, impossibilitando essa comparação também.

Optou-se pela realização de análise comparativa baseada em estudos publicados na literatura demonstrando dados de sobrevida livre de recorrência bioquímica semelhantes entre as duas tecnologias. Nos casos específicos do HIFU, não foram encontrados dados confiáveis sobre qualidade de vida (cálculo de “utility” e QALY) e custo efetividade. Partindo-se do pressuposto da equivalência dos resultados oncológicos entre ambas modalidades baseadas na literatura podemos estabelecer comparação entre seus custos médios de 5 anos de tratamento e seguimento (valores com desconto de 5%) de **R\$ 8.895,76** para o HIFU e **R\$ 14.642,79** para a radioterapia (incluindo ambas as técnicas e a utilização de hormonioterapia). Dessa maneira o HIFU apresentaria vantagem em análise de **“Custo-minimização”**, por atingir resultados equivalentes com menor custo. A diferença de custo se deve majoritariamente à associação de bloqueio hormonal à radioterapia como tratamento adjuvante, medida a qual não demonstrou benefícios em associação ao HIFU (CROUZET 2014).

A comparação entre os resultados de ambas as técnicas foi baseada em estudos retrospectivos da literatura, o que certamente sujeita a análise à vieses (STOKES 2000; CIEZKI 2004; GOLDNER 2006; DE MEERLEER 2007; BLANA 2007; GELET 2015). Estudos prospectivos com análises pareadas entre as duas modalidades seriam necessários para melhor comparação de resultados oncológicos e funcionais (CROUZET 2014). Apenas uma análise prospectiva com 256 casos foi encontrada na literatura sem diferenças estatisticamente significativas em sobrevida livre de progressão em 7 anos entre HIFU e Radioterapia Conformada 3D (47% vs 52% - p =

0,311). O mesmo trabalho demonstrou menor emprego de terapia hormonal paliativa pós tratamento com o HIFU (85% vs 58%) (GELET 2015).

5.5 O CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO

A análise dos custos dos pacientes portadores de câncer de próstata metastáticos atendidos pela Saúde Suplementar foi realizada com os pacientes atendidos pela instituição no ano de 2013. Para uma melhor avaliação dos custos totais ao longo do tempo utilizamos um horizonte mais longo, compreendendo todo o seguimento desde seu diagnóstico até a última data de avaliação. Com a melhor eficácia dos novos tratamentos, pudemos identificar uma sobrevida mediana de 50 meses com uma nítida tendência de aumento, o que certamente impactará nos custos globais para as fontes pagadoras. As novas drogas trazem consigo um custo muito elevado e são utilizadas sequencialmente ou em combinação para a manutenção do controle da doença. “Transformado” em doença crônica de longa evolução, o tratamento do câncer de próstata metastático agregará cada vez mais custos, uma vez que a eficácia das novas terapias é crescente.

O custo total para o tratamento dos 51 pacientes metastáticos da Saúde Suplementar, considerando todo o período de seguimento (medicamentos, exames e internações), foi de **R\$ 6.774.372,26**, valor 80% maior do que todo o custo implicado na campanha de rastreamento dos 9.692 homens. O custo dos medicamentos utilizados para o tratamento desse grupo foi de **R\$ 4.001.667,01**, o qual seria o suficiente para todo o rastreamento dos 9.962 homens e tratamento primário dos 205 pacientes diagnosticados.

Do total de **R\$ 11.447.189,10** referente aos custos de diagnóstico, tratamento e seguimento de todos os 388 pacientes da Saúde Suplementar, **R\$ 6.774.372,26** (59%) referiam-se somente à atenção dos 51 pacientes metastáticos (13%).

As análises realizadas neste trabalho demonstram a nítida concentração dos custos em pacientes com estádios clínicos avançados, sobretudo metastáticos. Para a otimização dos recursos investidos, as fontes pagadoras devem também concentrar esforços na prevenção e no diagnóstico precoce, além de discutir o balanceamento dos recursos disponíveis frente ao surgimento de novas terapias (SEAL 2014). Apesar de demandar maiores investimentos iniciais, a prevenção tem como objetivo a diminuição do diagnóstico de pacientes em estádios avançados III e IV. Assim pode-se verificar menor necessidade da associação de tratamentos multimodais ou mesmo sistêmicos e consequente diminuição da morbidade e mortalidade pelo câncer de próstata, especialmente nos pacientes portadores de metástases ósseas, onde os são registrados os piores resultados em termos de sobrevida e de custo. Os eventos relacionados à doença óssea levam ao aumento na necessidade de internação para tratamento de complicações, que podem acontecer em até 40% dos casos, com consequente oneração das fontes pagadoras (MCDOUGAL et al. 2016). Em nossa casuística, 32 dos 51 pacientes (62,7%) foram submetidos a 117 internações hospitalares para tratamento de complicações relacionadas a doença (média de 3,65 internações / paciente); com um custo médio de **R\$ 86.647,04** por internação, o que representou mais de 40% do custo total do grupo de pacientes metastáticos.

A sobrevida global mediana em 5 anos desse grupo foi de 50 meses.

5.6 O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE-SUS

A análise dos custos envolvidos no programa de rastreamento e tratamento dos pacientes do SUS foi dividida em 2 grupos: primeiro ano de tratamento (tratamentos primários) e 5 anos de seguimento.

Com relação ao primeiro ano do tratamento foi identificado déficit de **R\$ 2.274.369,11** gerado pela diferença entre os custos e os valores pagos pelo SUS. Os valores pagos pelo SUS (Governo Federal) estão publicados no sistema do DATASUS do Ministério da Saúde, e puderam ser comparados por grupo de procedimentos. Foi realizada análise agrupada dos montantes envolvidos, demonstrando o déficit em todas as fases de atendimento ao paciente, do rastreamento, estadiamento ao tratamento.

A execução da fase de rastreamento teve o custo de **R\$ 1.754.88,14** e gerou um déficit de **R\$ 1.339.367,96** (76,3%) enquanto a fase de tratamento apresentou custo de **R\$ 2.011.219,73** e gerou um déficit de **R\$ 935.001,15** (46,5%). O custo total para rastreamento e tratamento dos pacientes diagnosticados foi de **R\$ 3.766.104,87** sendo o déficit total gerado de **R\$ 2.274.369,11** (60,4%). Tal déficit onera as demais esferas de governo (municipal e/ou estadual) e as próprias instituições privadas que prestam esse tipo de atendimento por meio de convênios com o SUS.

Na fase de rastreamento e diagnóstico, o custo médio por paciente foi de **R\$ 181,07**. Considerando-se somente os pacientes diagnosticados, o custo por paciente se elevou de **R\$ 1.637,70** (custo unitário para o procedimento diagnóstico completo) para **R\$ 6.991,57**, que corresponde ao custo unitário do diagnóstico acrescido dos custos de rastreamento da população que precisou ser investigada para identificação destes

casos oncológicos. Assim, cada paciente diagnosticado pelo rastreamento tem o custo de **R\$ 6.991,57**.

Considerando-se o processo de rastreamento e tratamento associado ao seguimento no primeiro ano, o déficit gerado atingiu um montante alto em virtude da defasagem da tabela de valores repassados pelo SUS às instituições prestadoras de serviço. Ressalta-se ainda que, nos valores repassados pelo SUS, já estão contemplados os honorários médicos, valores esses que não estão presentes nos custos levantados pelo presente estudo. Torna-se ainda mais importante a discussão com todas as esferas de governo para adequação das tabelas do SUS, uma vez que esta é a realidade de 75% dos brasileiros.

5.7 VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O caráter retrospectivo do estudo realizado em um único centro e por um curto período de rastreamento (1 ano) e de seguimento (5 anos) são fatores limitantes dessa análise. Estudos populacionais prospectivos, randomizados e mais abrangentes, e que levem em consideração horizontes de seguimento mais longos são necessários para a tomada de decisão sobre formas de adoção do rastreamento populacional para câncer de próstata na população brasileira.

O A.C.Camargo Cancer Center é uma instituição com atuação em esfera nacional, no atendimento ambulatorial, no diagnóstico, tratamento e pesquisa dos pacientes com câncer, o que confere maior uniformidade na obtenção dos dados, característica esta de extrema importância. A instituição é um centro de ensino e referência no tratamento do câncer, o que pode gerar resultados, tanto clínicos quanto

financeiros, diferentes da realidade do restante do país. Estudos que abordem o ponto de vista das fontes pagadoras (sejam elas pública ou privadas) também devem ser realizados afim de se analisar os custos globais de tratamento sob outras perspectivas.

Alguns vieses importantes são encontrados nos estudos da literatura mundial sobre economia da saúde, que distorcem as comparações entre seus resultados. Entre eles está a falta de uniformização cambial presente, levando a extrapolação de resultados de um país ou bloco econômico para outras regiões do mundo. Outro problema está nas análises com mais de 10 anos de intervalo de seguimento, o que pode agregar alterações referentes à desvalorização do dinheiro no tempo, alterações nos custos e na introdução das tecnologias, crescimento do conhecimento e da expertise e o aparecimento de outros competidores e substitutos de mercado.

O custo dos serviços médicos e de outros profissionais também é variável de difícil análise devido às grandes disparidades identificadas dentro de um mesmo ambiente econômico e eventualmente até dentro de uma mesma instituição. Este estudo não levou em conta os honorários médicos e de equipe multidisciplinar em virtude da grande variação nos custos de remuneração repassados pelas diferentes fontes pagadoras (SUS e operadoras de saúde).

Dentre as opções terapêuticas para o câncer de próstata, não foi abordado o uso de orquiectomia subcapsular como opção para castração nos pacientes metastáticos ou mesmo como tratamento adjuvante ou definitivo. Em virtude da larga utilização da hormonioterapia como tratamento padrão e da facilidade em seu manejo (sobretudo no caso da opção por intermitência hormonal), a orquiectomia perdeu espaço na prática clínica, por implicar em mutilação nem sempre bem aceita pelos pacientes. Num cenário onde a orquiectomia fosse considerada, novas análises de custos deveriam ser

desempenhadas, com grande possibilidade de vantagem para essa modalidade em virtude de seu baixo custo de execução.

Até o momento da conclusão deste trabalho na literatura nacional publicada, não há registro de estudos semelhantes, e que contemplem avaliação demográfica, clínica e econômica com dados de uma única instituição. Este é o primeiro estudo que combina os dados econômicos a uma amostra populacional significativa submetida ao rastreamento de forma sistemática no Brasil.

6 CONCLUSÃO

A análise dos dados epidemiológicos dos pacientes submetidos ao rastreamento para o câncer de próstata demonstrou dados discrepantes em relação aos publicados na literatura mundial e referente à populações europeias e norte-americanas: há maior incidência de neoplasia de alto risco (> 40%); há um pequeno número de pacientes diagnosticados com idade inferior a 50 anos, porém com incidência de 50% de neoplasias de alto risco nessa subpopulação.

Em vista da redução da incidência de estádios clínicos mais avançados do câncer de próstata e da redução da sua mortalidade, o emprego da política de rastreamento para o câncer de próstata mostrou sua vantagem do ponto de vista da custo-efetividade e da custo-utilidade, demonstrando o benefício sua adoção no contexto da saúde pública brasileira, quando comparado à população não rastreada

A introdução de novas tecnologias para o tratamento do câncer de próstata, como a cirurgia robótica, a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e a ablação prostática com o *High Intensity Focused Ultrasound*-HIFU também evidenciou suas vantagens em custo-efetividade, custo-utilidade e custo-minimização, devendo sua introdução ser debatida com as principais fontes pagadoras de saúde no país.

O custo para o tratamento do câncer de próstata metastático demanda a utilização de grande parte dos recursos destinados para a área, abrangendo o tratamento de um número relativamente pequeno de pacientes. A ordem de grandeza dos valores seria suficiente para o rastreamento e a detecção precoce de um expressivo

número de pacientes, diminuindo as chances de progressão da doença, o aparecimento de casos metastáticos e o número indivíduos sintomáticos.

Estudos randomizados e controlados mais abrangentes devem ser realizados para melhor embasamento na tomada de decisão sobre os métodos de rastreamento e tratamento do câncer de próstata.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ACR] American College of Radiology. **Prostate imaging: reporting and data system (PIRADS) version 2 – 2015**. Available from: <URL:<https://bit.ly/2Rbj6pf>> [2018 nov 22].

[ANAHP] Associação Nacional dos Hospitais Privados. **Observatório 2019 – Edição 11**. Disponível em: <URL:www.anahp.com.br>. [2019 nov 27].

[ANS] Agência Nacional de Saúde: **Espaço do consumidor / Rol de procedimentos vigentes**. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2P8VNtp>>. [2018 nov 25].

Abbou CC, Hoznek A, Salomon L, et al. Remote laparoscopic radical prostatectomy carried out with a robot: report of a case. **Prog Urol** 2000; 10:520-3.

Abdollah F, Sun M, Thuret R, et al. A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988-2006. **Eur Urol** 2011; 59:88-95.

Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. PROMIS Study Group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. **Lancet** 2017; 389:815-22.

Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localised prostate cancer. **J Clin Oncol** 2011; 29:1335-41.

Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. **Curr Opin Urol** 2015; 25:232-7.

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. **AJCC cancer staging manual**. Last updated 05 June 2018. 8th ed. New York: Springer; 2017. Prostate; p.322-6.

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. **N Engl J Med** 2009; 360:1310-9.

Antonelli A, Sodano M, Peroni A, et al. Positive surgical margins and early oncological outcomes of robotic vs open radical prostatectomy at a medium case-load institution. **Minerva Urol Nefrol** 2017; 69:63-8.

[BRATS] Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. **Prostatectomia radical assistida roboticamente**. 2012; 6(20). Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2LhVdIN>> [2019 set 12]

Bahl A, Oudard S, Tombal B, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. **Ann Oncol** 2013; 24:2402-8.

Barbaro S, Paudice A, Scipioni S, et al. Robot- assisted radical prostatectomy: a minihealth technology assessment in a teaching hospital. **Healthmed** 2012; 6:724-30.

Becerra V, Ávila M, Jimenez J, et al. Economic evaluation of treatments for patients with localised prostate cancer in Europe: a systematic review. **BMC Health Serv Res** 2016; 16:541.

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE; PREVAIL Investigators and cols. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. **N Engl J Med** 2014; 371:424-33.

Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. **N Engl J Med** 2014; 370:932-42.

Blana A, Murat F, Walter B, et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. **Eur Urol** 2008; 53:1194-201.

Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. **N Engl J Med** 2009; 360:2516-27.

Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. **Cancer** 2011; 117:2883-91.

Brasil. Ministério da Fazenda. Secretaria de Política Econômica. **Índice Geral de Preços ao Mercado-IGPM**. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2sCnJhD>> [2018 nov 22].

Bretani A, Nita ME, Frederico MHH, Carrilho FJ. Avaliação de tecnologias em saúde e o custo crescente dos medicamentos: análise de caso da oncologia. In: Nita ME, Campino ACC, Secoli SR, et al. editores. **Avaliação de tecnologias em saúde**. São Paulo: Artmed; 2010. p.450-9.

[CEVR]. Tufts Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. **Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA Registry)**. Available from: <URL:<https://bit.ly/2OLBJOX>> [2018 nov 22].

Carnesecca EC, Mauad EC, de Araujo MA, Dalbó RM, Longatto Filho A, Vazquez Vde L. The Hospital de Cancer de Barretos Registry: an analysis of cancer survival at a single institution in Brazil over a 10-year period. **BMC Res Notes** 2013; 6:141.

Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. **Eur Urol** 2012; 61:1079-92.

Ciezki JP, Klein EA, Angermeier K, et al. A retrospective comparison of androgen deprivation (AD) vs. no AD among low-risk and intermediate-risk prostate cancer patients treated with brachytherapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2004; 60:1347-50.

Close A, Robertson C, Rushton S, et al. Comparative cost-effectiveness of robot-assisted and standard laparoscopic prostatectomy as alternatives to open radical prostatectomy for treatment of men with localised prostate cancer: a health technology assessment from the perspective of the UK National Health Service. **Eur Urol** 2013; 64:361-9.

Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, Carroll PR. High-risk prostate cancer in the United States, 1990-2007. **World J Urol** 2008; 26:211-8.

Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localised prostate cancer. **Cancer** 2010; 116:5226-34.

Cooperberg MR, Ramakrishna NR, Duff SB, et al. Primary treatments for clinically localised prostate cancer: a comprehensive lifetime cost-utility analysis. **BJU Int** 2013; 111:437-50.

Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, et al. Whole-gland ablation of localised prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. **Eur Urol** 2014; 65:907-14.

de Carvalho TM, Heijnsdijk EAM, de Koning HJ. Comparative effectiveness of prostate cancer screening between the ages of 55 and 69 years followed by active surveillance. **Cancer** 2018; 124:507-13.

De Meerleer GO, Fonteyne VH, Vakaet L, et al. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: late morbidity and results on biochemical control. **Radiother Oncol** 2007; 82:160-6.

Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. **Br J Urol** 1988; 61:143-5.

Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. **Ann Surg** 2004; 240:205-13.

Etzioni R, Gulati R, Tsodikov A, et al. The prostate cancer conundrum revisited: treatment changes and prostate cancer mortality declines. **Cancer** 2012; 118:5955-63.

Faria EF, Carvalhal GF, Vieira RA, Silva TB, Mauad EC, Carvalho AL. Program for prostate cancer screening using a mobile unit: results from Brazil. **Urology** 2010; 76:1052-7.

Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chinegwundoh F, Oliver RT. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. **BJU Int** 2000; 85:1069-73.

Garcia-Barreras S, Sanchez-Salas R, Sivaraman A, et al. Comparative analysis of partial gland ablation and radical prostatectomy to treat low and intermediate risk prostate cancer: oncologic and functional outcomes. **J Urol** 2018; 199:140-6.

Gelet A, Crouzet S, Rouviere O, Chapelon JY, Rabilloud M. External beam radiation therapy or high intensity focused ultrasound for localised prostate cancer: a matched pair analysis in the prostate-specific antigen era. **J Ther Ultrasound** 2015; 3(Suppl 1):O55.

Godtman RA, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. **Eur Urol** 2015; 68:354-60.

Goldner G, Wachter S, Wachter-Gerstner N, Dieckmann K, Pötter R. Long-term results in three-dimensional conformal radiotherapy of localised prostate cancer at moderate dose (66 Gy). **Strahlenther Onkol** 2006; 182:537-42.

Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience. **J Urol** 2000; 163:418-22.

Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA and cols; ProtecT Study Group. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localised prostate cancer. **N Engl J Med** 2016; 375:1415-24.

Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. **JAMA** 2014; 311:1143-9.

Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, et al. Observation versus initial treatment for men with localised, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. **Ann Intern Med** 2013; 158:853-60.

Heijnsdijk EA, de Carvalho TM, Auvinen A, et al. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. **J Natl Cancer Inst** 2014; 107:366.

Hoffman RM. Clinical practice. Screening for prostate cancer. **N Engl J Med** 2011; 365:2013-9.

Hohwu L, Borre M, Ehlers L, Venborg PK. A short-term cost-effectiveness study comparing robot-assisted laparoscopic and open retropubic radical prostatectomy. **J Med Econ** 2011; 14:403-9.

Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial. **Lancet Oncol** 2010; 11:725-32.

Hummel SR, Stevenson MD, Simpson EL, Staffurth J. A model of the cost-effectiveness of intensity-modulated radiotherapy in comparison with three-dimensional conformal radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. **Clin Oncol (R Coll Radiol)** 2012; 24:e159-67.

[IARC] International Agency for Research on Cancer. **Globocan 2018: Global Cancer Observatory-GCO**. Available from: <URL:<http://gco.iarc.fr>> [2019 jan 12]

[IBGE] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Dados do Censo 2010 publicados no Diário Oficial da União do dia 04/11/2010**. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2Li9KnM>> [2018 set 9].

[IBGE] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Produto interno bruto per capita**. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/381Ecw2>> [2018 nov 22].

Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer. **Cochrane Database Syst Rev** 2006; 19:CD004720.

James ND, Sydes MR, Clarke NW; STAMPEDE investigators and cols. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. **Lancet** 2016; 387:1163-77.

Johnston TJ, Shaw GL, Lamb AD, et al. ProtecT study group: mortality among men with advanced prostate cancer excluded from the protect trial. **Eur Urol** 2017; 71:381-8.

Kalbasi A, Li J, Berman A, et al. Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. **JAMA Oncol** 2015; 1:897-906.

Kaplan RS, Steven RA. **Time-driven activity-based costing: a simpler and more powerful path to higher profits**. Boston: Harvard Business School Press; 2007.

Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. **J Clin Oncol** 2015; 33:272-7.

Klotz L. Active surveillance: patient selection. **Curr Opin Urol** 2013; 23:239-44.

Koerber F, Waidelich R, Stollenwerk B, Rogowski W. The cost-utility of open prostatectomy compared with active surveillance in early localised prostate cancer. **BMC Health Serv Res** 2014; 14:163.

Lao C, Brown C, Rouse P, Edlin R, Lawrenson R. Economic evaluation of prostate cancer screening: a systematic review. **Future Oncol** 2015; 11:467-77.

Laviana AA, Ilg AM, Veruttipong D, et al. Utilizing time-driven activity-based costing to understand the short- and long-term costs of treating localised, low-risk prostate cancer. **Cancer** 2016; 122:447-55.

Lee SH, Seo HJ, Lee NR, Son SK, Kim DK, Rha KH. Robot-assisted radical prostatectomy has lower biochemical recurrence than laparoscopic radical prostatectomy: Systematic review and meta-analysis. **Investig Clin Urol** 2017; 58:152-63.

Lee WR, Bae K, Lawton C, et al. Late toxicity and biochemical recurrence after external-beam radiotherapy combined with permanent-source prostate brachytherapy: analysis of Radiation Therapy Oncology Group study 0019. **Cancer** 2007; 109:1506-12.

Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? - **Radiother Oncol** 2006; 78:119-22.

Lord J, Willis S, Eatock J, et al. Economic modelling of diagnostic and treatment pathways in National Institute for Health and Care Excellence clinical guidelines: the Modelling Algorithm Pathways in Guidelines (MAPGuide) project. **Health Technol Assess** 2013; 17:v-vi, 1-192.

Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. **J Endourol** 2003; 17:667-72.

Martin AJ, Lord SJ, Verry HE, Stockler MR, Emery JD. Risk assessment to guide prostate cancer screening decisions: a cost-effectiveness analysis. **Med J Aust** 2013; 198:546-50.

Martin AJ, Lord SJ, Verry HE, Stockler MR, Emery JD. Risk assessment to guide prostate cancer screening decisions: a cost-effectiveness analysis. **Med J Aust** 2013; 198:546-50.

McDougall JA, Bansal A, Goulart BH, et al. The clinical and economic impacts of skeletal-related events among medicare enrollees with prostate cancer metastatic to bone. **Oncologist** 2016; 21:320-6.

Menon M, Shrivastava A, Tewari A, et al. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. **J Urol** 2002; 168:945-9.

Millin T. Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique. **Lancet** 1945; 2:693-6.

Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica**. 2^a ed. Brasília: 2014. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2DESfJZ>> [2019 jun12]

Ministério da Saúde. **Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS**. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2ONwiz7>> [2018 nov 22].

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Última modificação: 01/08/2019. **Estimativas 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2DLXBDF>> [2019 jan 12]

Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. **Eur Urol** 1990; 18 Suppl 3:26-7.

Moran PS, O'Neill M, Teljeur C, et al. Robot-assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: a systematic review and meta-analysis. **Int J Urol** 2013; 20:312-21.

Moreira LF, Pessoa MC, Mattana DS, et al. Cultural adaptation and the Clavien-Dindo surgical complications classification translated to Brazilian Portuguese. **Rev Col Bras Cir** 2016; 43:141-8.

Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. **EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer Guideline 2017**. Available from: <URL:<https://bit.ly/2sDE3Pf>> [2018 set 9].

Murphy DG, Loeb S. Prostate cancer: growth of AS in the USA signals reduction in overtreatment. **Nat Rev Urol** 2015; 12:604-5.

[NICE]. National Collaborating Centre for Cancer. **Prostate cancer: diagnosis and treatment: clinical guideline**. Published date: January 2014. Available from: <URL:<https://bit.ly/2qInXsY>> [2018 nov 11].

Nardi AC, Reis RB, Zequi Sde C, Nardoza A Jr. Comparison of the epidemiologic features and patterns of initial care for prostate cancer between public and private institutions: a survey by the □Brazilian Society of Urology. **Int Braz J Urol** 2012; 38:155-64.

Nardi AC, Pompeo ACL, Gusmão CB, et al. Quais as dificuldades na interpretação dos resultados dos rastreamentos do CaP? Quais os critérios de indicação? In: Pompeo ACL, Nardi AC, editores. **Recomendações em câncer de próstata**. São Paulo: SBU - Sociedade Brasileira de Urologia; 2013. p.20-6.

Nguyen PL, Gu X, Lipsitz SR, et al. Cost implications of the rapid adoption of newer technologies for treating prostate cancer. **J Clin Oncol** 2011; 29:1517-24.

Pagliariulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. **Eur Urol** 2012; 61:11-25.

Parker C, Nilsson S, Heinrich D, ALSYMPCA Investigators and cols. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. **N Engl J Med** 2013; 369:213-23.

Pataky R, Gulati R, Etzioni R, et al. Is prostate cancer screening cost-effective? A microsimulation model of prostate-specific antigen-based screening for British Columbia, Canada. **Int J Cancer** 2014; 135:939-47.

Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2005; 61:1019-34.

Perlis N, Klotz L. Contemporary active surveillance: candidate selection, follow-up tools, and expected outcomes. **Urol Clin North Am** 2017; 44:565-74.

Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, et al. Five-year outcomes for a prospective randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. **Eur Urol Focus** 2018; 4:80-6.

Porter ME. What is value in health care? **N Engl J Med** 2010; 363:2477-81.

Pozo C, Hernández V, Capitán C, et al. A comprehensive analysis of cost of an active surveillance cohort compared to radical prostatectomy as primary treatment for prostate cancer. **World J Urol** 2019; 37:1297-303.

Proust R. Technique de la prostatectomie périnéale. **Ass Franc Urol** 1901; 5:361-74.

[RTO] Radiation Therapy Oncology Group. **Cooperative Group Common Toxicity Criteria**. Available from: <URL:<https://bit.ly/2DJ235K>> [2018 nov 22].

Ramsay C, Pickard R, Robertson C, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. **Health Technol Assess** 2012; 16:1-313.

Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess** 2015; 19:1-490.

Robertson C, Close A, Fraser C, et al. Relative effectiveness of robot-assisted and standard laparoscopic prostatectomy as alternatives to open radical prostatectomy for treatment of localised prostate cancer: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. **BJU Int** 2013; 112:798-812.

Roth JA, Gulati R, Gore JL, Cooperberg MR, Etzioni R. Economic Analysis of Prostate-Specific Antigen Screening and Selective Treatment Strategies. **JAMA Oncol** 2016; 2:890-8.

Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, COU-AA-302 Investigators and cols. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. **N Engl J Med** 2013; 368:138-48.

Sanda MG, Chen RC, Crispinoet T, et al. **Clinically localised prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline (2017)**. Available from: <URL:<https://bit.ly/35RM0i6>> [2018 set 9].

Sanghera S, Coast J, Martin RM, Donovan JL, Mohiuddin S. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a systematic review of decision-analytical models. **BMC Cancer** 2018; 18:84.

São Paulo. Secretaria do Estado de São Paulo. Fundação Oncocentro de São Paulo. **Sobrevida de pacientes com câncer no Estado de São Paulo: seis anos de seguimento pelo registro hospitalar de câncer: cadernos FOSP volume 5**. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/34OnGh2>> [2018 nov 25].

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. **N Engl J Med** 2009; 360:1320-8.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – prostate cancer mortality at 13 years of follow-up. **Lancet** 2014; 384:2027-35.

Schroeck FR, Jacobs BL, Bhayani SB, Nguyen PL, Penson D, Hu J. Cost of new technologies in prostate cancer treatment: systematic review of costs and cost effectiveness of robotic-assisted laparoscopic prostatectomy, intensity-modulated radiotherapy, and proton beam therapy. **Eur Urol** 2017; 72:712-35.

Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. **Urology** 1997; 50:854-7.

Seal B, Sullivan SD, Ramsey SD, et al. Comparing hospital-based resource utilization and costs for prostate cancer patients with and without bone metastases. **Appl Health Econ Health Policy** 2014; 12:547-57.

Secoli SR, Nita ME, Costa AMN. Análise de custo-utilidade. In: Nita ME, Campino ACC, Secoli SR, et al. editores. **Avaliação de tecnologias em saúde**. São Paulo: Artmed; 2010. p.343-53.

Shih YC, Ward JF, Pettaway CA, et al. Comparative effectiveness, cost, and utilization of radical prostatectomy among young men within managed care insurance plans. **Value Health** 2012; 15:367-75.

Shteynshlyuger A, Andriole GL. Cost-effectiveness of prostate specific antigen screening in the United States: extrapolating from the European study of screening for prostate cancer. **J Urol** 2011; 185:828-32.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. **CA Cancer J Clin** 2013; 63:11-30.

Sierra MS, Soerjomataram I, Antoni S, et al. Cancer patterns and trends in Central and South America. **Cancer Epidemiol** 2016; 44 Suppl 1:S23-S42.

Sooriakumaran P, Pini G, Nyberg T, et al. Erectile function and oncologic outcomes following open retropubic and robot-assisted radical prostatectomy: results from the laparoscopic prostatectomy robot open trial. **Eur Urol** 2018; 73:618-27.

Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localised carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 47:129-36.

Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. **N Engl J Med** 2015; 373:737-46.

Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localised prostate cancer--a systematic review. **J Surg Oncol** 2014; 109:830-5.

Thüroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localised prostate cancer during 15 years. **J Urol** 2013; 190:702-10.

Tourinho-Barbosa RR1, Pompeo AC1, Glina S1. Prostate cancer in Brazil and Latin America: epidemiology and screening. **Int Braz J Urol** 2016; 42:1081-90.

U.S. Preventive Services Task Force. **Prostate cancer screening: draft recommendations**. Release Date: May 2018. Available from: <URL:<https://bit.ly/35T2WVm>>. [2018 nov 25].

Vargas HA, Akin O, Afaq A, et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. **J Urol** 2012; 188:1732-8.

Wallis CJD, Saskin R, Choo R, et al. Surgery versus radiotherapy for clinically-localised prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **Eur Urol** 2016; 70:21-30.

Wals PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. **Prostate** 1983; 4:473-85.

Walsh PC. Radical prostatectomy for localised prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate. **J Urol** 2000; 163:1802-7.

Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. **J Clin Oncol** 2007; 25:3576-81.

Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localised prostate cancer. **N Engl J Med** 2012; 367:203-13.

Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. **N Engl J Med** 2017; 377:132-42.

Yamamoto T, Musunuru B, Vesprini D, et al. Metastatic prostate cancer in men initially treated with active surveillance. **J Urol** 2016; 195:1409-14.

Yaxley JW, Coughlin G, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. **Lancet** 2016; 388:1057-66.

Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate: being a study of 40 cases and presentations of radical operation which was carried out in 4 cases. **Bull Johns Hopkins Hosp Bull** 1905; 16:315-21.

Zelevsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localised prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. **J Clin Oncol** 2010; 28:1508-13.

Zemplényi A, Kalo Z, Mangel L, Endrei D, Boncz I. Comparative cost-effectiveness study of modern radiation therapies in hungary for localised prostate cancer. **Value Health** 2014; 17:A636.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **22/05/2018**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de **03/04/2018**, **aprovaram** a realização do projeto n.º. **2509/18** intitulado: "**Análise da custo-efetividade do rastreamento e das modalidades terapêuticas do câncer de próstata.**"

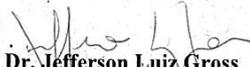
Pesquisador Responsável: Gustavo Cardoso Guimaraes

Aluno: Renato Almeida Rosa de Oliveira (**Doutorado**)

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 23 de maio de 2018.

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross

1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa