

**COMPARAÇÃO DOS CUSTOS PARA DIAGNÓSTICO
E SEGUIMENTO DE FAMÍLIAS COM
DIAGNÓSTICO CLÍNICO E/OU MOLECULAR
PARA SÍNDROME DE LYNCH**

ANA PAULA HIDALGO

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Renzo Brentani

Co-Orientador: Prof. Dra. Alexandra Brentani

São Paulo

2011

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Hidalgo, Ana Paula

Comparação dos custos para diagnóstico e seguimento de famílias com diagnóstico clínico e/ou molecular para Síndrome de Lynch / Ana Paula Hidalgo – São Paulo, 2011.

60p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Ricardo Renzo Brentani

Descritores: 1. SÍNDROME DE LYNCH. 2. NEOPLASIAS COLORRETAIS HEREDITÁRIAS SEM POLIPOSE. 3. CUSTOS E ANÁLISE DE CUSTO. 4. MUTAÇÃO. 5. TESTES GENÉTICOS.

DEDICATÓRIA

À Inés, José e Juan.

AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Ricardo Renzo Brentani, meu orientador por acreditar em mim;

Profa. Dra. Alexandra Brentani, minha co-orientadora por tanto me ensinar e ter paciência comigo;

Profa. Dra. Helena Brentani, que me iniciou e ainda guia meus passos no mundo da ciência;

Profa. Dra. Dirce Carraro por acrescentar objetividade a este trabalho e me auxiliar com os testes de mutações;

Dra. Erika Monteiro por me ajudar no levantamento de dados, convocatórias e análises deste trabalho;

Prof. Carlos Pereira e a Estatística Aline Damascena pela orientação estatística;

Ao Sr. Irlau Machado Filho por acreditar na pesquisa deste centro de pesquisa internacional;

A todos os Cientistas e Pesquisadores do CIPE – Centro Internacional de Pesquisa, por me inspirar todos os dias;

A Bianca Lisboa, pelo auxílio prestado nas análises de mutações;

A Ana Kuninari e equipe da Pós Graduação, Rubia Simplicio e Equipe do Comitê de Ética em Pesquisa, ambos pelo profissionalismo;

A Suely e equipe da biblioteca por me auxiliar nos trabalhos;

Prof. Jônatas Macedo e equipe de treino do 2Studio pela amizade e por manter meu equilíbrio;

Dra. Márcia Simões, amiga e irmã por sempre me dar seu eterno e incondicional apoio;

A Cecília Feio, Paulo Santos Feio, Dra. Bárbara Mello, Dra. Nair Muto, Dra. Elisa Napolitano e Aderbal Rui pela amizade, compreensão, ensinamentos em Biologia Molecular e companheirismo;

A Tatiana Iafuso, Gustavo Ferri e Rafael Sanfurgo e todos os amigos que me ajudaram e me ouviram nos momentos difíceis;

A Diogo Patrão e equipe da Informática Médica pelo companheirismo e ajuda;

A César Torres e equipe do SAME – Serviço de Arquivo Médico Estatístico por todo o apoio prestado;

A Renato Puga por sempre estar ao meu lado, me ouvindo sem nunca reclamar, me ensinando, apoiando e contribuindo para contornar e resolver toda e qualquer dificuldade.

A meus avós que sempre me acompanham.

RESUMO

Hidalgo AP. **Comparação dos custos para diagnóstico e seguimento de famílias com diagnóstico clínico e/ou molecular para Síndrome de Lynch.** São Paulo; 2011. [Dissertação de Mestrado Fundação Antônio Prudente].

INTRODUÇÃO: O presente estudo teve como principal objetivo comparar os custos para diagnóstico e seguimento de famílias com diagnóstico clínico e molecular para Síndrome de Lynch (Estratégia I) e o custo do diagnóstico, teste molecular dos probandos e seguimento para o todos os parentes destes probandos (Estratégia II). **MÉTODOS:** Foram convocados 41 pacientes de 9 probandos de famílias diferentes, eleitos por análise de heredograma. Consideramos a tabela de reembolso do Sistema Único de Saúde para cálculo do custo do seguimento dos indivíduos mutados na Estratégia I e do custo de seguimento de todos os indivíduos da Estratégia II. Foram levantados os custos diretos, ou seja, honorários profissionais e insumos, das análises de mutações para os três genes envolvidos: MLH1, MSH2 e MLH3 para os indivíduos probandos. Levantamos também os custos diretos das análises das mutações específicas, para os parentes dos probandos. A técnica utilizada para a análise de mutação foi a Técnica de Sequenciamento de Sanger. Utilizamos a perspectiva de vida divulgada pelo IBGE – Instituto de Geografia e Estatística para estimativa do cálculo do tempo de seguimento de cada indivíduo conforme a idade atual e o sexo. **RESULTADOS:** Na Estratégia I, onde foram realizados os testes de mutação em todos os indivíduos, encontramos que além dos 9 probandos, 41,5% apresentavam algum tipo de mutação. Calculamos o custo das análises de mutação dos probandos (três genes) mais os custos das análises específicas para os parentes destes probandos e o custo do seguimento durante a vida de cada um dos indivíduos que apresentaram mutação (17 indivíduos). O custo total da Estratégia I foi de R\$670.190,07. Na Estratégia II, consideramos o custo da análise de mutação dos 9 probandos e fizemos os cálculos sem o diagnóstico molecular para os demais parentes, ou seja apenas consideramos o diagnóstico clínico, o que nos leva a fazer o seguimento de todos os indivíduos (50 indivíduos)

do grupo pelo resto de suas vidas. O custo da Estratégia II foi de R\$1.244.582,62.

CONCLUSÃO: A Estratégia I (análise de mutação e seguimento dos indivíduos mutados) mostrou-se 46,2% menos onerosa que a Estratégia II (seguimento de todos os indivíduos do grupo com diagnóstico clínico de Síndrome de Lynch).

SUMMARY

Hidalgo AP. **[Costs comparison of diagnosis and follow-up of families with clinical and/or molecular diagnosis of Lynch syndrome]**. São Paulo; 2011. [Dissertação de Mestrado Fundação Antônio Prudente].

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Padrões de Herança Monogênicas.....	12
Figura 2	Fluxo de pesquisa e seguimento de Síndrome de Lynch.....	24
Figura 3	Heredograma da família SL.001.006.....	31
Figura 4	Alternativas possíveis para indivíduos com diagnóstico clínico de Síndrome de Lynch.....	32
Figura 5	Gráfico demonstrativo do risco de indivíduos de desenvolvimento de câncer colorretal.....	42
Figura 6	Gráfico representativo da variação dos anos de seguimento.....	44
Figura 7	Gráfico representativo da variação dos custos dos testes de mutação...	46
Figura 8	Variação do Custo do Seguimento.....	47

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Principais Síndromes de Câncer Hereditário e seus genes associados..	10
Quadro 2	Símbolos usados nos diagramas de heredogramas.....	11
Tabela 1	Protocolo de Seguimento.....	34
Tabela 2	Valores de repasse pelo Sistema Único de Saúde.....	34
Tabela 3	Características da população de estudo.....	37
Tabela 4	Análise de Mutação nos parentes dos probandos.....	38
Tabela 5	Mutações encontradas nos Probandos e famílias.....	38
Tabela 6	Mutações Detectadas nos probandos e seus familiares.....	38
Tabela 7	Frequência das Mutações Encontradas.....	39
Tabela 8	Custos Análise de Mutação por indivíduo.....	39
Tabela 9	Protocolo de Seguimento para as duas estratégias.....	40
Tabela 10	Custo seguimento feminino segundo reembolso do Sistema Único de Saúde.....	40
Tabela 11	Custo do seguimento masculino segundo reembolso do Sistema Único de Saúde.....	41
Tabela 12	Custos da Estratégia I.....	41

Tabela 13	Risco cumulativo de desenvolvimento de câncer colorretal.....	42
Tabela 14	Custo da Estratégia II.....	43
Tabela 15	Comparação dos custos das Estratégias I e II.....	43
Tabela 16	Média dos anos de Seguimento e Custo.....	44
Tabela 17	Variação dos anos de Seguimento.....	44
Tabela 18	Variação do Valor do Teste de Mutação e dos Custos Totais.....	45
Tabela 19	Variação dos custos do Seguimento.....	46

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Panorama.....	1
1.2	Farmacoeconomia e Avaliação Econômica	2
1.3	O Câncer	8
1.4	Síndromes	9
1.5	Síndrome de Lynch	15
1.6	Diagnóstico Clínico	17
1.7	Oncogenética e Testes Moleculares.....	20
1.8	Aconselhamento Genético, Seguimento e Tratamento	23
2	OBJETIVO.....	28
3	MATERIAL E MÉTODOS	29
3.1	Grupos de Estudo	29
3.1.1	Composição do Grupo.....	29
3.2	Metodologia e Cálculos	30
3.2.1	Escolha dos Indivíduos	30
3.2.2	Análise de Mutação ou Teste Genético	32
3.2.3	Protocolo de Seguimento e Valores:.....	32
3.2.4	Cálculos.....	36
4	RESULTADOS	37
4.1	Análise de Sensibilidade	44
5	DISCUSSÃO.....	48
6	CONCLUSÃO	53
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54

ANEXOS

Anexo 1 Tabela de cálculo

1 INTRODUÇÃO

1.1 PANORAMA

Devido a investimentos mundiais em saneamento básico, prevenção de doenças transmissíveis e outras ações, houve uma melhora significativa no estado da saúde pública mundial. Tais avanços reduziram a taxa de mortalidade infantil e aumentaram a expectativa de vida mundial (EARLE et al. 1998; CAMPINO et al. 2010).

Estas alterações na composição etária da população, juntamente com mudanças no padrão alimentar e também na atividade física, modificaram o perfil epidemiológico populacional, levando a transição epidemiológica: elevação da incidência de doenças crônicas não transmissíveis (obesidade, doenças cardiovasculares, neoplasias etc) e redução da incidência de doenças infectocontagiosas (SARTI e CAMPINO 2010).

Os avanços na prática médica resultantes do conhecimento gerado em pesquisa também estão entre os fatores mais relevantes de longevidade e saúde da população nestas últimas décadas.

Todo este cenário modifica profundamente a política dos investimentos em saúde pública, fazendo-se necessária a revisão da administração dos recursos para suprir as carências da população em termos de saúde, bem estar e qualidade de vida, definindo assim Economia da Saúde (SARTI e CAMPINO 2010).

No Brasil, em 1988 foi instituído o Sistema Único de Saúde (SUS) que incluiu a saúde como um direito do cidadão e um dever do Estado, por meio da universalização do acesso à saúde (Ministério da Saúde 2011).

1.2 FARMACOECONOMIA E AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Decisões sobre alocação de recursos em diferentes programas de saúde, critérios de escolha destes programas e a metodologia de análise mais apropriada, são objeto de pesquisa de um campo específico da economia da saúde: a farmaconomia.

A farmacoeconomia é uma especialidade surgida nos países desenvolvidos no período pós guerra, como estratégia para melhorar a eficiência dos gastos no sistema de saúde (SECOLI et al. 2005). A farmacoeconomia representa a descrição e análise de custos das terapias medicamentosas para o sistema de saúde e a sociedade (SECOLI et al. 2005).

A farmacoeconomia e a avaliação econômica estão próximas, mas com suas diferenças: enquanto a primeira é mais utilizada para avaliação da eficácia de tratamentos farmacológicos, a segunda fornece uma estrutura para comparar os custos e os resultados das alternativas das intervenções analisadas (EARLE et al. 1998).

Por definição a avaliação econômica é o processo pelo qual os custos de programas, sistemas serviços ou atividades de saúde são comparados com outras alternativas e suas conseqüências, verificando se ocorreu melhoria na atenção à saúde da população atendida e/ou utilização mais adequada dos recursos (TANAKA e MELO 2001). A avaliação econômica pode ser utilizada:

- Para definir prioridades;
- No planejamento, para tomada de decisão sobre em que programa, sistema, serviço ou atividade alocar os recursos existentes.
- Na avaliação dos programas eleitos (GOLDBAUM 2003).

A avaliação econômica em saúde é de tamanha importância, que o Ministério da Saúde expressou:

“Análise comparativa de diferentes tecnologias, no âmbito da saúde, referentes aos seus custos e aos efeitos sobre o estado de saúde. Nota: as principais técnicas de avaliação econômica completa são as análises custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício” (Ministério da Saúde 2009a).

A principal abordagem utilizada na avaliação econômica da saúde é a comparação de custos e benefícios associados à uma intervenção, projeto ou programa de saúde, levando em consideração que estes devem ser calculados de forma semelhante, sendo que seus resultados deverão apresentar diferenças quanto aos benefícios gerados (SARTI e CAMPINO 2010).

O custo se refere ao valor monetário dos recursos utilizados para produzir uma atividade, ou seja é a soma do valor dos recursos utilizados multiplicado pelo custo unitário de cada tipo de recurso (BROWN et al. 2002). O resultado do levantamento dos custos de um processo produtivo pode ser aplicado para:

- Formação de preço de venda;
- Gerenciamento de resultados;
- Planejamento de atividades;
- Função contábil (SARTI e CYRILLO 2010a).

Juntamente com o conceito de custos, temos outros conceitos importantes:

Endpoint é o final do estudo de pesquisa e **Outcome** é o termo que traduz o resultado, o desfecho deste trabalho, o impacto ou consequência da intervenção realizada, podendo ser traduzida de diferentes formas: monetária, clínica e/ou humanística (SECOLI et al. 2005).

Efetividade é a medida dos resultados ou consequências decorrentes de uma tecnologia sanitária, quando utilizada em situações reais ou habituais de uso (SECOLI et al. 2005; Ministério da Saúde 2009a; SARTI e CYRILLO 2010b).

Eficácia trata da medida dos resultados ou conseqüências decorrentes de uma tecnologia sanitária, quando utilizada em situações ideais ou experimentais (SECOLI et al. 2005; Ministério da Saúde 2009a; SARTI e CYRILLO 2010b).

Eficiência é o conceito econômico derivado da escassez de recursos que visa à produção de bens e serviços valorizados pela sociedade ao menor custo social possível (SECOLI et al. 2005; Ministério da Saúde 2009a; SARTI e CYRILLO 2010b).

Equidade em saúde é o princípio segundo o qual a distribuição de recursos é feita em função das necessidades de saúde de uma determinada população (SECOLI et al. 2005; Ministério da Saúde 2009a; SARTI E e CYRILLO 2010).

Os custos podem ser classificados em:

Custos Diretos: são aqueles que têm relação direta com o objeto (produto ou serviço) (RIBEIRO 2011). Estão relacionados diretamente com os serviços de saúde com dispêndios imediatos. Correspondem aos cuidados médicos e não médicos (SARTI e CYRILLO 2010a).

Custos fixos independem do volume de produção e que não sofrerão modificações em curto prazo, como por exemplo, depreciação, aluguel, recursos humanos (Ministério da Saúde 2006).

Custos Indiretos são aqueles que não podem ser apropriados diretamente a um produto ou serviço específico, pois dependem de critérios de rateio, já que estão relacionados a um ou mais produtos e/ou serviços (Ministério da Saúde 2006).

Custos Variáveis são passíveis de alterações a curto prazo, pois se modificam de acordo com o volume produzido (Ministério da Saúde 2006).

Custos Intangíveis estão associados a aspectos intangíveis relacionados a uma intervenção ou programa de saúde, como dor e sofrimento (SARTI e CYRILLO 2010a).

Por sua vez estes custos podem ser apurados de diversas formas (sistemas de custos):

O **custeio por absorção** faz a apropriação integral de todos os custos aos produtos/serviços, através da apuração dos custos fixos, diretos, indiretos e variáveis.

O **custeio direto, variável ou marginal** tem como fundamento a separação dos custos variáveis e fixos, sendo apropriados ao produto ou serviço aqueles que variam com o volume de produção, tendo seus valores alocados diretamente ao resultado.

O **Custeio ABC (*Activity-Based Costing*)** analisa as atividades executadas dentro da instituição e suas respectivas relações com os objetos de custo. Os benefícios do custeio por ABC são: melhoria nas decisões gerenciais, identificação dos custos relevantes e tomada de ação para reduzir estes custos, determina os custos dos serviços/produtos apropria o custo indireto conforme o direcionamento (Ministério da Saúde 2006).

Custo por procedimento é a apuração dos custos referentes aos componentes necessários que foram utilizados no procedimento médico realizado (SARTI e CYRILLO 2010a).

Todas estas definições e as diferentes formas de levantamento de custos são utilizadas para realizar as análises econômicas custo minimização, custo efetividade, custo benefício entre outras (RIBEIRO 2011).

Análise Custo Minimização (ACM) é a forma mais simples de avaliação econômica, pois pressupõe que os resultados ou a eficácia dos tratamentos que estão sendo comparados é a mesma, e a diferença reside apenas na utilização dos recursos. Neste caso, são comparados os custos diretos associados a cada intervenção e a estratégia menos onerosa é a preferida (EARLE et al. 1998; NEYMARK 1999).

Este tipo de análise é muito utilizado na comparação de equivalentes genéricos da mesma droga. Ou seja, a comparação de medicamentos que são a mesma substância química, a mesma dose e têm as mesmas propriedades farmacêuticas, ou seja, apenas os custos da medicação em si necessitam ser comparados, já que o resultado deve ser similar. Outro exemplo bastante comum é a comparação dos custos da administração da mesma medicação em diferentes contextos, como por exemplo ambulatorial e internado. Onde a medicação é a mesma, nas mesmas doses, devendo ser comparados os custos de cada modalidade.

Análise Custo-Efetividade (AEC) é uma análise para avaliar procedimentos de diferentes eficácias, por isto além da comparação dos custos, são avaliados os resultados. A eficácia das alternativas pode ser medida em anos de vida ganho, casos tratados com sucesso entre outros. A razão custo-efetividade resulta da divisão do total de custos atribuídos a cada procedimento ou intervenção dividido pelos benefícios obtidos. A escolha da alternativa se dá pelo resultado da menor relação custo por unidade de benefício.

Neste tipo de análise apenas uma medida de eficácia pode ser relacionada ao custo das intervenções. O custo por ano de vida ganho, por exemplo não leva em consideração a morbidade ou os efeitos sobre a qualidade de vida (EARLE et al. 1998; NEYMARK 1999).

Análise Custo-Benefício (ABC) compara os custos e os benefícios de diferentes alternativas de intervenção, sendo que os custos e os benefícios são representados por unidades monetárias. A estimativa dos benefícios associados à intervenção pode ser realizada sob diferentes abordagens: capital humano, custo friccional, método das preferências reveladas e método de avaliação por contingência (EARLE et al. 1998; NEYMARK 1999; SARTI e CAMPINO 2010).

Análise Custo-Utilidade (ACU) é considerada o tipo mais complexo da análise, mede a quantidade e qualidade de vida, unindo aspectos econômicos, clínicos e humanísticos para a medição dos benefícios obtidos em intervenções ou programas de saúde (SECOLI et al. 2005; SARTI e CAMPINO 2010).

A medida de utilidade mais utilizada no ACU é a de Anos de Vida Ajustados por Qualidade (AVAQ), também denominada de *quality-adjusted life-year* (QALY). Este conceito fornece uma única medida dos ganhos em saúde, captando tanto o efeito na quantidade de vida como na qualidade de vida permitindo a agregação de todos os indivíduos afetados (FERREIRA 2003).

A utilidade reflete as preferências diante da incerteza, o que, no caso da saúde são as preferências por determinados estados de saúde (CAMPOLINA e CICONELLI 2006).

O conceito de atribuir utilidades e QALYs a estados de saúde geralmente envolve valores cardinais (utilidades) a cada estado de saúde em uma escala estabelecida onde “1” equivale ao melhor estado de saúde e “0” ao pior estado de saúde, a morte. Os valores de utilidade permitem que os ganhos em relação à mortalidade e morbidade sejam combinados em uma única medida, os QALYs (FERREIRA 2003).

Com a finalidade de utilizar eficientemente os recursos limitados do sistema de saúde, devemos utilizar todas as técnicas de avaliação disponíveis. Novas tecnologias para a prolongação da vida vem incluído intervenções inovadoras: no diagnóstico, em medicamentos, em novas técnicas cirúrgicas e dos serviços de reabilitação entre outros. Tudo isto faz necessária a utilização de técnicas de avaliação, já que estes incrementos podem acarretar uma elevação nos custos, sem necessariamente diminuir a morbidade do paciente (MELTZER 1997).

Na elaboração das análises econômicas da saúde há controvérsias quanto à alocação dos custos. Custos gerados por um procedimento posterior a outro procedimento que prolongue a sobrevivência do paciente devem ser computados como custos do procedimento principal (o primeiro) se o segundo procedimento estiver assim relacionado ao primeiro (LEE 2008).

Trabalhos recentes foram feitos sobre análise de custo-eficácia em saúde, principalmente envolvendo a utilização de fármacos, novos tipos de diagnóstico e tratamento. Dentre os estudos, podemos citar alguns exemplos de dificuldades encontradas nos métodos de avaliação dos custos e benefícios de uma intervenção: custo – benefício, custo – eficácia e custo – utilidade (MELTZER 2001), falta de padronização nas informações sobre custos, o que dificulta o levantamento de dados (FRICK 2009), a validação (RILEY 2009) e a comparação destas informações com outros estudos. As diferenças nos custos dos cuidados de tratamento dos pacientes (YABROFF et al. 2009) e na análise dos cenários onde estes estudos são desenvolvidos (MAUSKOPF 2007) também são temas de estudo e discussão.

1.3 O CÂNCER

Uma das doenças com maior taxa de mortalidade e morbidade é o câncer.

A previsão do governo federal é que, com os investimentos anunciados hoje, os recursos aplicados em 2011 ultrapassem os R\$ 2 bilhões no tratamento do câncer (Instituto de Direito Sanitário Aplicado-IDISA 2010).

O câncer pode ser causado por mudanças na função ou na expressão de genes importantes como consequência de mutação, translocação, amplificação, deleção ou de processos epigenéticos que podem ser herdados. Essas mudanças genéticas ocorrem de

preferência em um subconjunto de genes humanos relacionados ao desenvolvimento, diferenciação, proliferação, sobrevivência, senescência celulares e reparo genético. Detecção de mutações em genes supressores de tumor podem servir como fator de risco determinante no desenvolvimento de tumores (BRENTANI 1995). A maioria das mudanças genéticas que levam à tumorigênese se dá por mutações nos genes em células somáticas, produzindo os chamados “Tumores Esporádicos”. Estes tumores podem ser consequência de uma série de interferências, como toxinas ambientais, radiação etc. Mudanças genéticas herdadas na linhagem germinativa predis põem uma série de indivíduos ao desenvolvimento de câncer (MILLS e RIEGER 2006). Cerca de 5 a 10% dos tumores apresentam um agrupamento familiar importante, o que sugere uma predisposição hereditária ao câncer (GARBER e OFFIT 2005).

1.4 SÍNDROMES

Atualmente é possível definir um grupo de síndromes de predisposição hereditárias ao câncer, que têm fatores etiológicos e critérios diagnósticos bem definidos. Na maioria dos distúrbios onde existe um componente genético envolvido em sua patogênese ocorre uma associação entre fatores ambientais e genéticos, o que nos permite classificá-los como distúrbios cromossômicos, monogênicos ou multifatoriais (NUSSBAUM et al. 2002). As alterações cromossômicas afetam a totalidade ou parte de um cromossomo. As alterações monogênicas são causadas por alterações em genes específicos. A segregação dos erros monogênicos nas várias gerações sucessivas apresenta padrões típicos, que são denominados padrões de herança monogênica ou padrões de herança mendeliana. As alterações multifatoriais podem ser causadas por uma combinação de variações em genes que, conjuntamente com fatores ambientais

produzem ou predis põem a defeitos, não sendo possível atualmente estabelecer padrões característicos de herança (NUSSBAUM et al. 2002).

A seguir temos uma tabela com os principais genes conhecidos e sua relação com neoplasias e síndromes:

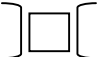
Quadro 1 – Principais Síndromes de Câncer Hereditário e seus genes associados.

Gene	Localização	Função	Síndromes e Neoplasias
BRCA1	17q	Supressor Tumoral / Reparo de DNA	Síndrome de câncer de mama-ovários hereditários (HBOC)
BRCA2	13q	Supressor Tumoral / Reparo de DNA	Síndrome de câncer de mama-ovários hereditários (HBOC)
hMSH2	2p16	Reparo de DNA	Câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC)
hMLH1	3p21	Reparo de DNA	Câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC)
hPMS1	2q31-33	Reparo de DNA	Câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC)
hPMS2	7p22	Reparo de DNA	Câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC)
APC	5q22	Supressor Tumoral	Polipose adenomatosa familiar (PAF)
TP53	17p13	Supressor Tumoral	Síndrome de Li-Fraumeni
PTEN	10q22-23	Supressor Tumoral	Síndrome de Cowden e Bannayan-Riley-Rubalcaba
MENIN	11q	Supressor Tumoral	Neoplasia Endócrina múltipla tipo I
RET	10q	Oncogene	Neoplasia Endócrina múltipla Tipo 2A ou 2B
NF1	17q11	Supressor Tumoral	Neurofibromatose
NF2	22q	Supressor Tumoral	Neurofibromatose-2
VHL	3p25-26	Supressor Tumoral	Doença de Von Hippel-Lindau
RB1	13q14	Supressor Tumoral	Retinoblastoma Hereditário
CDKN2	9p21	Supressor Tumoral	Melanoma Familiar
CDK4	12q13	Oncogene	Melanoma Familiar
WT1	11p	Supressor Tumoral	Tumor de Wilms hereditário

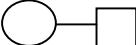
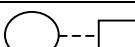
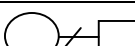
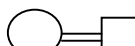
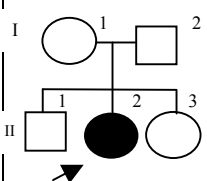
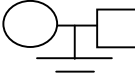
Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde (2009a)

Os distúrbios monogênicos, também denominados mendelianos, caracterizam-se por seus padrões de transmissão nas famílias. Para estabelecer o padrão de transmissão a primeira etapa é averiguar a história familiar do paciente e resumir os detalhes na forma de um heredograma. O heredograma é uma espécie de gráfico que representa a herança genética dos indivíduos representados por meio de símbolos padronizados, como podemos ver na Quadro 2.

Quadro 2 – Símbolos usados nos diagramas de heredogramas

	Indivíduo do sexo masculino
	Indivíduo do sexo feminino
 	Número de filhos do sexo indicado
 	Afetado
	Portador de caráter recessivo ligado ao X
	Probando
	Indivíduo falecido
	Morte pré-natal
	Aborto espontâneo
	Adotado para dentro da família
	Adotado para fora da família

Cont/ Quadro 2

	Casamento
	Relacionamento extramarital
	Divórcio
	Relacionamento consanguíneo
	Gêmeos Monozigóticos
	Gêmeos Dizigóticos
	Gêmeos de zigosidade desconhecida
	Numeração dos indivíduos em heredograma O probando é o II-2
	Ausência de progênie

Fonte: Adaptado de NUSSBAUM et al. (2002)

Existem quatro padrões de Herança Monogênica:

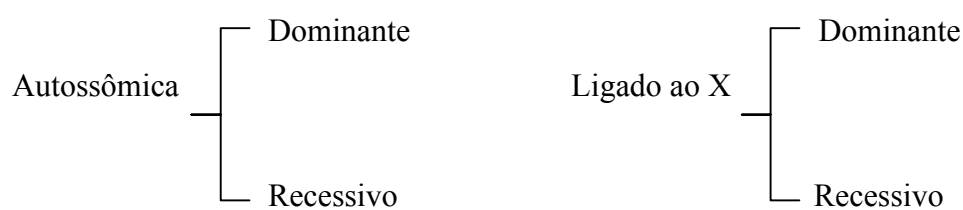


Figura 1 – Padrões de Herança Monogênicas

Estes padrões dependem principalmente de dois fatores:

1 – Localização cromossômica do *locus* (local no cromossomo onde se encontra o gene) do gene, que pode ser autossômica (situada em um autossomo) ou situada no cromossomo X;

2 – Se o fenótipo é dominante (expressado até mesmo quando apenas um cromossomo de um par possui o alelo variante) ou recessivo (expressado apenas quando ambos os cromossomos de um par possuem um alelo variante).

Na herança autossômica dominante, o fenótipo aparece em todas as gerações, sendo que os afetados podem ter pais afetados e qualquer filho de um genitor afetado tem um risco 50% de herdar a característica. Membros normais não transmitem o fenótipo e desta forma homens e mulheres tem a mesma probabilidade de transmissão para seus descendentes. Manifesta em homozigose ou heterozigose.

Na herança autossômica recessiva, o número de afetados na família diminui geralmente entre a irmandade do probando e não entre seus progenitores ou descendentes. Manifesta em homozigose e há saltos de gerações (NUSSBAUM et al. (2002).

Os primeiros relatos sobre câncer hereditário, datam do século XIX. Em 1866, o cirurgião francês Pierre Paul Broca no livro *Traite des Tumeurs* descreveu dez casos de câncer de mama em quatro gerações da família de sua esposa. Alguns anos depois, em 1895, Warthin descreveu a história familiar de sua costureira, a qual denominou família G. Nesta família todos morriam precocemente de câncer. Toda esta família é descendente de um homem que nasceu na Alemanha em 1796 e emigrou para os Estados Unidos em 1831. Este indivíduo teve nove filhos: cinco mulheres e quatro homens e morreu aos 60 anos de câncer. A família G no ano 2000 possuía 929 descendentes em seguimento. Destes 929, 74 indivíduos desenvolveram câncer, sendo o

câncer colorretal o mais frequente, com média de idade ao diagnóstico de 55 anos (DOUGLAS et al. 2005).

Cinquenta anos depois da família G duas linhas semelhantes foram descritas como câncer familiar. Uma destas famílias foi denominada como família N, por sua relação com o estado de Nebraska e outra denominada como família M, por sua relação com o estado de Michigan, ambos estados dos Estados Unidos. Os relatos destas famílias foram feitos em 1966, e ficaram conhecidos como “síndrome da família com câncer”.

Em 1969, Li e Fraumeni descreveram uma família com sarcomas e cânceres de mama e esta síndrome posteriormente foi denominada como Síndrome de Li-Fraumeni (GUILLEM et al. 2006). Em 1971 KNUDSON observou que alguns retinoblastomas ocorriam mais precocemente e bilateralmente, propondo então a teoria de dois “hits”. Consequentemente o gene RB foi o primeiro gene de susceptibilidade a câncer identificado em 1986 (GUILLEM et al. 2006).

Em 1993, PELTOMÄKI et al. identificaram um locus no cromossomo 2p como um sítio de um gene de predisposição ao câncer colorretal hereditário sem polipose, ou Síndrome de Lynch. Mais tarde foram identificados outros genes associados a esta síndrome.

Em 2001 Lynch desenvolveu o FIS (*Family Information Service*), pois acreditava que na fase inicial da descoberta do câncer hereditário era necessário coletar dados para confirmar a legitimidade da síndrome de Lynch como um fenômeno clínico. Este serviço era realizado em um veículo adaptado para entrevistas, com um consultório e um laboratório para coleta de amostras de sangue (LYNCH 2001).

Os fatores mais importantes para o controle do câncer hereditário consistem no diagnóstico precoce e na educação (LYNCH e LYNCH 2005).

Para o reconhecimento das famílias com agregação de tumores são observados os seguintes parâmetros: agregação familiar de câncer, paciente com câncer em idade mais precoce que o usual, pacientes com tumores múltiplos ou bilaterais, tipos histológicos específicos.

1.5 SÍNDROME DE LYNCH

Dentro destes cânceres, o câncer colorretal é uma das neoplasias mais frequentes do tubo digestivo. Cerca de 80% dos cânceres colorretais são de aparição esporádica (sem antecedentes familiares de câncer colorretal), 10% são familiares (pacientes com 1 ou 2 familiares com câncer colorretal ou pólipos adenomatosos) e os restantes 5-10% têm caráter hereditário, nestes casos há história familiar de câncer colorretal e um padrão de herança autossômica dominante incluindo a polipose adenomatosa familiar e câncer colorretal hereditário não associado à polipose (RECALDE e CAÑETE 2006).

O câncer colorretal (CCR) abrange tumores que acometem o intestino grosso e o reto.

A estimativa de novos casos de câncer colorretal para 2010 no Brasil é de 28.110, sendo 13.310 homens e 14.800 mulheres (Ministério da Saúde 2009b).

Segundo a literatura, entre 3 e 4,8% destes casos de câncer colorretal seriam derivados de Síndrome de Lynch (LYNCH et al. 2009; SILVA et al. 2009)..

O termo Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose (HNPCC) tem sido utilizado com menos frequência para designar a síndrome, pela predisposição desta ocorrer para diferentes tipos primários e não somente para câncer colorretal, portanto a denominação de Síndrome de Lynch torna-se menos restritiva.

A Síndrome de Lynch pode ser classificada em Síndrome de Lynch (SL I) ou Síndrome de Lynch II (SL II) de acordo com a ausência ou presença de tumores extra colônicos, respectivamente (WATSON e LYNCH 1993).

A síndrome de Lynch I (Câncer de Cólon hereditário não polipóide sítio específico LS I) tem como característica uma predisposição herdada de forma autossômica dominante de carcinoma colorretal não polipóide com idade precoce de manifestação, acometendo o cólon proximal e muitos cânceres colorretais primários.

A síndrome de Lynch II (Síndrome de Câncer Familiar – LS II) apresenta as mesmas características que a anterior, mas também está associada a câncer extra colônico, como o carcinoma de endométrio, estômago, vias urinárias e intestino delgado (LYNCH et al. 1988).

A síndrome de Lynch é uma doença autossômica dominante com uma penetrância de cerca de 85%. Se caracteriza pelo processo acelerado de carcinogênese associado à mutação dos genes de reparo do DNA como o *mutL homolog 1* (MLH1), *mutS homolog 2* (MSH2), *postmeiotic segregation increased* (PMS1) e *postmeiotic segregation increased 2* (PMS2). Sendo que MLH1 e MSH2 são responsáveis por 90% das mutações (LYNCH et al. 1988; SILVA et al. 2009; Ministério da Saúde 2009c).

A população geral apresenta adeno-carcinoma em uma proporção de 30:1 enquanto que nestes indivíduos a proporção é de 1:1. Atualmente acredita-se que todos os pólipos não tratados nos portadores de mutação sofrerão transformação maligna, sendo o risco de câncer colorretal de 60-70% aos 70 anos e de 80% aos 85 anos (HENDRIKS et al. 2004).

A Síndrome de Lynch é responsável por 1 a 5% de todos os casos de câncer colorretal (AARNIO et al. 1995; CANDIDO et al. 2007). E destes acredita-se que 20 a 30% apresentem algum tipo de predisposição genética.

1.6 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

No *International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colo rectal Cancer* (ICG-HNPCC) foram estabelecidos um conjunto de critérios para diagnóstico clínico de seleção para famílias com Síndrome de Lynch:

Critérios Amsterdam I:

- Ao menos três parentes devem ter câncer colorretal histologicamente comprovado;
- Ao menos dois deles devem ser parentes de primeiro grau;
- Ao menos duas gerações sucessivas devem ser afetadas;
- Ao menos um dos parentes com câncer colorretal deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos e;
- Polipose adenomatosa familiar deve ter sido excluída.

Estes critérios possuem uma sensibilidade de 60% e especificidade de 70%.

Foram descritos diferentes tipos de sítios primários de tumores para famílias com possível diagnóstico de Síndrome de Lynch. Os que apresentam altos riscos relativos são: tumores endometriais, ureter, pélvis renal e intestino delgado, sendo os mais específicos para síndrome de Lynch.

Pouco depois se concluiu que estes tumores extra-colonicos deveriam ser incluídos, e foi então proposto um conjunto de novos critérios clínicos, Critérios de Amsterdam II.

Critérios Amsterdam II:

- Este têm uma sensibilidade de 78% e especificidade de 61%;

- Devem existir pelo menos três famílias com cânceres associados a câncer colorretal (câncer de endométrio, intestino delgado, ureter ou renal). Um dos casos deve ser familiar de primeiro grau dos outros dois.
- Pelo menos duas gerações sucessivas devem ter sido afetadas;
- Pelo menos um dos casos deve ser diagnosticado antes dos 50 anos;
- Devem ser excluídos os casos de Polipose Adenomatosa familiar nos casos de câncer colorretal;
- Os tumores devem ser confirmados por um patologista.

Estes critérios para diagnóstico clínico não incluem a instabilidade microsatélite (*Microsatélite instability – MSI*). A análise desta instabilidade é realizada em um painel de cinco marcadores já padronizados e é pesquisada pela comparação de sequências de microsatélites das células tumorais com tecido normal, sendo classificada pelo número de marcadores onde for detectada instabilidade. Diante disso, o Instituto Nacional de Câncer Americano (NCI) desenvolveu os critérios de Bethesda, durante a conferência de 1997. Esse consenso sugere que pacientes que apresentem estes critérios sejam submetidos à pesquisa de instabilidade de microsatélites (investigação molecular) para o diagnóstico de HNPCC. Estes critérios foram revisados em 2003, de forma a aprimorar a identificação das famílias de risco (VALADÃO et al. 2008).

Critérios de Bethesda:

- CCR em famílias que preenchem os critérios de Amsterdam;
- Dois tumores relacionados à HNPCC, incluindo CCR sincrônico ou metacrônico, ou associado com neoplasias extracolônicas (endométrio, ovário, gástrico, hepatobiliar, de intestino delgado ou carcinoma de células transicionais de ureter ou pelve renal);

- CCR e um parente de primeiro grau com CCR e/ou neoplasias extra-colônicas associadas à HNPCC, e/ou adenoma colorretal, sendo pelo menos um dos cânceres diagnosticado antes dos 50 anos e o adenoma diagnosticado antes dos 40 anos;
- CCR ou carcinoma de endométrio em idade inferior a 45 anos;
- CCR localizado em cólon direito com um padrão indiferenciado (sólido, cribiforme) ao exame histopatológico em idade inferior a 45 anos;
- CCR com células em anel de sinete em idade inferior a 45 anos;
- Adenoma colorretal em idade inferior a 40 anos

Critérios de Bethesda revisados

- CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos
- Presença de tumores colorretais sincrônicos, metacrônicos ou outras neoplasias extracolônicas associadas à HNPCC diagnosticadas em qualquer idade;
- CCR com MSI-H diagnosticado antes dos 60 anos;
- CCR em indivíduos com um ou mais parentes de primeiro grau acometidos por neoplasias associadas à HNPCC, sendo uma destas diagnosticada antes dos 50 anos;
- CCR em indivíduos com dois ou mais parentes de primeiro grau acometidos por neoplasias associadas à HNPCC independentemente da idade.

1.7 ONCOGENÉTICA E TESTES MOLECULARES

Com os conhecimentos de câncer familiar e com o avanço das tecnologias de biologia molecular, através dos testes genéticos, é possível detectar indivíduos e famílias com formas hereditárias de câncer. O diagnóstico precoce e a educação podem reduzir os custos de tratamento.

A consulta de Oncogenética é baseada em uma Anamnese detalhada, que busca informações sobre antecedentes pessoais, incluindo doenças prévias. O paciente é questionado sobre lesões benignas (pólipos, cistos etc.) e sobre toda a sua origem étnica. Neste ponto são avaliados todos os tumores ocorridos na família e é elaborado um heredograma (pedigree), contendo informações sobre todos os membros da família no maior número de gerações possível. Todos os tumores referidos são comprovados com laudos histopatológicos, relatório médico ou atestado de óbito. De acordo com a análise do heredograma e das informações coletadas o paciente pode receber indicação para a realização de um teste molecular para verificar possíveis mutações em determinados genes de acordo com o tipo de câncer ou história familiar.

É de extrema importância a identificação molecular dos portadores de predisposição genética antes do desenvolvimento de câncer.

Os principais genes envolvidos são *mutL homolog 1 (MLH1)* localizado no 3p21, *mutS homolog 2 (MSH2)* localizado em 2p16), *postmeiotic segregation increased 1(PMS1)* localizado em 2q31-q33, *post meiotic segretation increased 2 (PMS2)* localizado em 7p22, *mutS homolog 6 (MSH6)* localizado em 2p15 e *mutL homolog 3 (MLH3)* (LYNCH et al. 2009)

Os genes de reparo (*mismatch repair genes – MMR*) apresentam várias funções na estabilização genética corrigindo os erros na síntese de DNA. Responsáveis por

garantir a fidelidade da recombinação genética, também participam nas etapas iniciais da resposta apoptótica a diferentes classes de danos ao DNA. A definição da síndrome de Lynch requer a demonstração de um defeito herdado nos genes MMR. A mutação germinativa em pelo menos um gene de reparo pode ser detectada em mais de 80% dos indivíduos com síndrome de Lynch (PELTOMÄKI 2003).

Atualmente são oferecidos diversos testes moleculares para síndromes de predisposição hereditária de câncer, como a síndrome de Lynch, que buscam determinar a sequência completa dos genes associados a estas síndromes.

Inicialmente o teste molecular é feito em um indivíduo com câncer colorretal, de preferência o mais jovem da família. Se a mutação for identificada no probando (positivo), o teste pode ser aplicado aos demais membros da família.

Teste molecular da Síndrome de Lynch é o sequenciamento do DNA, e este é um processo que determina a ordem dos nucleotídeos (blocos que constituem a molécula de DNA). Este sequenciamento pode ser realizado por vários métodos, dentre eles o método de Sanger. Este método foi desenvolvido por Frederick Sanger e colaboradores na década de 70.

A idéia básica deste método é sintetizar, a partir de um fragmento de DNA a ser sequenciado, uma série de fitas-filhas marcadas em uma extremidade com uma diferença de tamanho de um nucleotídeo. A separação de fitas filha truncada por eletroforese pode então, estabelecer a sequência nucleotídica do fragmento de DNA original (LODISH et al. 2005).

A síntese de fitas filha truncada é obtida pelo uso de 2', 3' dideoxiridonucleosídeos trifosfatos (ddNTPs). Essas moléculas, ao contrário dos desoxirribonucleotídeos normais (dNTPs), não possuem o grupo hidroxil 3' embora os ddNTPs possam ser incorporados em uma cadeia crescente de DNA pela DNA

polimerase. Uma vez incorporados, eles não podem formar pontes fosfodiéster com o próximo nucleotídeo trifosfato. Assim a incorporação de um ddNTP termina a síntese da cadeia, resultando em uma fita filha truncada.

O seqüenciamento que usa o método de terminação de cadeia dideoxi de Sanger inicia pela desnaturação de um fragmento de DNA de dupla fita para para síntese *in vitro* de DNA. Um oligodesoxinucleotídeo é utilizado como iniciador para quatro reações separadas de polimerização, numa reação contendo tanto dNTPs normais quanto ddNPs acoplados a fluoróforos distintos. Os ddNTPs são incorporados ao acaso nas posições do dNTP correspondente, causando a polimerização naquela posição da sequência. A inclusão de marcadores fluorescentes de diferentes cores em cada ddNTP permite que cada molécula filha truncada seja identificada por seu marcador fluorescente correspondente (LODISH et al. 2005). Para cada fragmento de DNA que se deseja determinar a sequência, são realizadas 2 reações, cada uma com um iniciador diferente (forward e reverse) possibilitando a leitura das 2 fitas de DNA

Em máquinas de seqüenciamento automático, um detector de fluorescência, que distingue as quatro cores, está localizado no final do gel. A sequência do DNA molde original pode ser determinada pela ordem na qual migram os diferentes fragmentos marcados que passam pelo detector de fluorescência (LODISH et al. 2005).

Este método é o utilizado atualmente no Hospital A.C. Camargo para detectar mutações em determinados genes.

1.8 ACONSELHAMENTO GENÉTICO, SEGUIMENTO E TRATAMENTO

Uma vez detectada uma mutação em um destes genes, o indivíduo passa pelo Aconselhamento Genético. Segundo a EPSTEIN (1975) o aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com problemas humanos associados à ocorrência ou risco de ocorrência de uma doença genética em uma família, envolvendo a participação de uma ou mais pessoas treinadas para ajudar o indivíduo e/ou sua família a:

- 1) Compreender o diagnóstico, o provável desenvolvimento da doença e os protocolos disponíveis;
- 2) Entender o modo como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência para parentes específicos;
- 3) Estudar as alternativas para lidar com o risco de recorrência;
- 4) Escolher as ações que pareçam apropriadas em virtude do risco, objetivos familiares, padrões éticos e religiosos e atuar de acordo com esta decisão
- 5) Ajustar-se da melhor forma possível à situação imposta pela ocorrência do distúrbio na família, bem como a perspectiva de recorrência do mesmo.

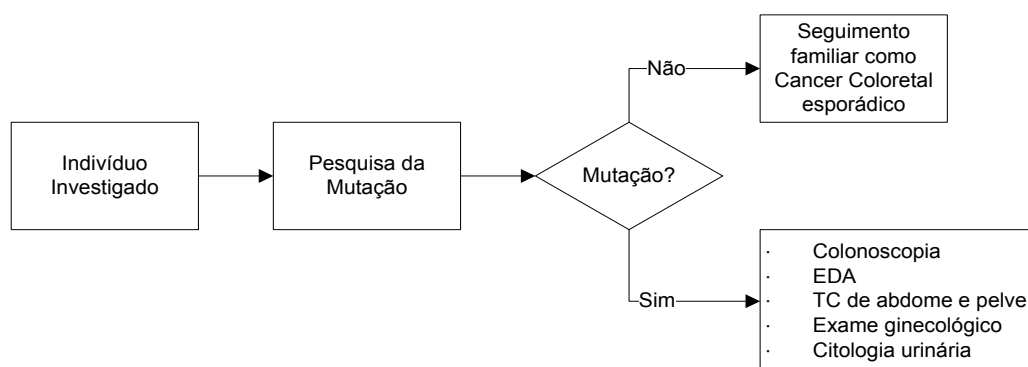
Algumas destas ações implicam em submeter o indivíduo a tratamentos preventivos ou rastreamentos periódicos para diagnósticos precoces da doença caso ainda não tenha se desenvolvido.

Os indivíduos portadores de mutação devem ser seguidos com colonoscopia anual ou bianual a partir dos 20 ou 25 anos, complementando com outros exames que devem ser realizados: ginecológico com ultrassom transvaginal, Endoscopia Digestiva Alta, exames de imagem do abdome e pelvis (ultra-sonografia, tomografia ou

ressonância magnética), CA 125 (*Cancer Antigen 125*) e citologia urinária. A idade de início e a periodicidade (anual ou bianual) dependem do perfil que a síndrome apresenta em cada família (GUIMARÃES et al. 2010; World Gastroenterology Organization - WGO 2011)

Caso não seja possível identificar mutação no probando (resultado inconclusivo) não há como testar os demais familiares e neste caso todos os membros desta família estão sob-risco e devem ser acompanhados como se fossem portadores da mutação.

Quando o teste de predisposição não é realizado, todos os membros desta família estão sob-risco e devem ser acompanhados como se fossem portadores da mutação (ROSSI et al. 2006).



Fonte: Adaptado de ROSSI et. al. (2006)

Figura 2 - Fluxo de pesquisa e seguimento de Síndrome de Lynch

Quando o paciente desenvolve o câncer colorretal, o protocolo é cirúrgico (ROSSI et al. 1997):

Câncer de Cólon:

- Colectomia Total + Ileorretoanastomose

Câncer de Reto:

- Proctocolectomia Total + Bolsa ileal J e Ileoretoanastomose
- Proctocolectomia Total + Amputação + Ileostomia definitiva

Tumores Extracolônicos

- Procedimento cirúrgico igual ao usado para tratamento dos tumores esporádicos.

Dependendo do estadió o paciente poderá passar por quimioterapia adjuvante.

Há grande variação entre os custos do tratamento de câncer colorretal de acordo com seu estadiamento.

Nos casos de indivíduos com síndrome de Lynch que fazem o seguimento, as manifestações são detectadas precocemente, estas são em forma de pólipos (benignos) e o protocolo é a extração do pólipo e a continuação do seguimento. Quando estas manifestações são malignas (câncer) o protocolo é o mesmo de câncer colorretal esporádico.

De acordo com o estadiamento e tratamento do câncer colorretal, há grande variabilidade entre a idade e a qualidade da sobrevida do paciente, que implicaria diretamente no custo do tratamento.

Atualmente temos vários trabalhos sobre custo efetividade de realizar testes genéticos e seus exames de seguimento nos indivíduos afetados e seus familiares para casos de câncer (OLSEN et al. 2007) em diferentes países. Um destes estudos em particular é bastante completo, com análise custo efetividade e cálculo de QALYs para utilização dos testes genéticos para Síndrome de Lynch na população norte americana (DINH et al. 2011)..

A tentativa mais próxima disto no Brasil é a Portaria Nº81, de 20 de Janeiro de 2009. Esta Portaria Institui, no âmbito do Sistema de Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica.

O Art. 2º explana os objetivos da Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica:

I - organizar uma linha de cuidados integrais (promoção, prevenção, tratamento e reabilitação) que perpassasse todos os níveis de atenção, promovendo, dessa forma, a atenção por intermédio de equipe multiprofissional, com atuação interdisciplinar;

II - possibilitar a identificação dos determinantes e condicionantes dos principais problemas de saúde relacionados a anomalias congênitas e doenças geneticamente determinadas, de forma a fornecer subsídios para a elaboração de ações e políticas públicas no setor, sem prejuízo da participação social;

III - definir critérios técnicos mínimos para o funcionamento, o monitoramento e a avaliação dos serviços que realizam os procedimentos e técnicas em genética clínica;

IV - incentivar a realização de pesquisas e projetos estratégicos destinados ao estudo do custo-efetividade, eficácia, qualidade e incorporação de tecnologias na área de genética clínica; e

V - qualificar a assistência e promover a educação permanente dos profissionais de saúde envolvidos com a implantação e a implementação da Política de Atenção Integral em Genética Clínica, em conformidade com os princípios da integralidade e da Política Nacional de Humanização (PNH) (Ministério da Saúde 2001).

É pelo objetivo de Nº IV que verificamos que a análise dos benefícios de testes de genômica na população e os meios de financiamento destes testes representam uma dificuldade a ser vencida, já que estes resultados poderiam interferir na alocação dos recursos públicos destinados à saúde, recursos estes escassos e finitos (ADAIR et al. 2009). A disponibilização de testes de genética clínica poderia fazer com que parte dos recursos hoje empregados em tratamentos fosse direcionada à prevenção, identificando em fase inicial possíveis doenças, o que faria com que o tratamento fosse mais eficaz e

menos oneroso. Por exemplo, no caso de câncer, os investimentos poderiam ser voltados para testes em genética, identificando o risco de câncer hereditário na população.

Atualmente existe uma gama de testes genéticos disponíveis que indicariam com precisão os com história familiar e pré-disposição que deveriam ser seguidos, a fim de detectar o princípio do desenvolvimento do câncer. Com isto, não apenas os valores de tratamento seriam menores, como também os pacientes teriam uma melhor qualidade de vida com menor índice de morbidade.

No Hospital A.C. Camargo, quando um paciente atendido preenche todos os critérios de diagnóstico clínico para famílias com Síndrome de Lynch é realizado o teste genético para verificação da presença de mutação. Uma vez constatada a mutação, além do tratamento do paciente (aqui denominado probando), é sugerido o seguimento de todos os seus familiares que apresentam risco estimado de presença de mutação segundo o heredograma e histórico familiar. Como o atual protocolo não inclui a realização de teste genético nos familiares, por precaução, aqueles que consentem são incluídos no programa de seguimento, realizando os exames diagnósticos preventivos ao longo da vida.

2 OBJETIVO

Comparar o custo do protocolo de diagnóstico e seguimento de acordo com estimativa de vida de famílias com diagnóstico clínico e molecular de Síndrome de Lynch e o custo do protocolo de diagnóstico e seguimento de acordo com estimativa de vida de famílias com diagnóstico apenas clínico de Síndrome de Lynch (com diagnóstico molecular apenas dos probandos), com o objetivo de verificar a viabilidade dos protocolos de rastreamento dos genes MLH1, MSH2 e MSH6 em familiares de pacientes com critérios para Síndrome de Lynch no Hospital A. C. Camargo no período de janeiro a junho de 2011.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 GRUPO DE ESTUDO

Para o estudo foram escolhidos pacientes (probandos) com diagnóstico clínico e/ou molecular de Síndrome de Lynch que passaram pelo Hospital A.C. Camargo Departamento de Cirurgia Pélvica no período de 2007 a 2009.

Em seguida foi elaborado um modelo para a comparação das duas estratégias:

- Estratégia I (ou de interesse): realização de teste genético em todos os familiares e seguimento preventivo apenas naqueles que apresentarem mutação;
- Estratégia II (protocolo atual): seguimento direto de todos os familiares que apresentarem risco segundo histórico familiar e diagnóstico clínico.

Para a alimentação de dados do modelo foi constituído um grupo de pacientes a serem seguidos, hipoteticamente, segundo as duas estratégias.

3.1.1 Composição do Grupo

Devido aos custos envolvidos e ao escasso tempo para convocação e realização dos testes, decidimos por formar uma amostra de conveniência de 41 indivíduos parentes de pacientes (probandos) com diagnóstico clínico e molecular de Síndrome de Lynch do Hospital A.C. Camargo.

Estes parentes de pacientes foram convocados e convidados a participar do estudo, sendo que estes indivíduos pertencem a 9 famílias diferentes. Todos foram devidamente informados sobre o estudo e receberam o Termo de Consentimento Pós Informado. Somente após a aceitação e assinatura do Termo de Consentimento Pós

Informado foram realizados os testes moleculares e o aconselhamento genético. O projeto foi submetido ao no Comitê de Ética em Pesquisa e foi aceito sob o número 1522/11.

Foram calculados os custos dos testes genéticos e os custos do seguimento dos indivíduos que apresentaram mutação para um dos genes: MLH1, MSH2 e MSH6.

Critérios de Inclusão:

- Parentes de pacientes do Hospital A.C. Camargo com diagnóstico molecular de Síndrome de Lynch. Ou seja, indivíduos sob risco de desenvolver câncer colorretal.

Critérios de Exclusão:

- Indivíduos que se recusaram a assinar o Termo de Consentimento Pós Esclarecido e/ou não aceitaram passar pelo Aconselhamento Genético.
- Indivíduos com câncer diagnosticados, exceto câncer de pele não melanoma.

3.2 METODOLOGIA E CÁLCULOS

3.2.1 Escolha dos Indivíduos

Os participantes do estudo foram escolhidos através do heredograma de famílias com diagnóstico de Síndrome de Lynch cadastradas no Serviço de Oncogenética do Hospital A. C. Camargo. Foram convocados parentes de primeiro grau do probando ou de parente com câncer colorretal (portador obrigatório) ou seja, indivíduos com risco de desenvolver câncer colorretal.

Exemplo de um dos heredogramas, representa a família SL.001.006 do estudo. Os indivíduos destacados foram convidados a participar do estudo. O indivíduo n. 1 foi

convidado pelo fato de ser filho do probando. Os indivíduos 2, 3, 4 e 5 foram convidados por serem filhos de paciente (irmão do probando) cuja causa da morte foi câncer colorretal.

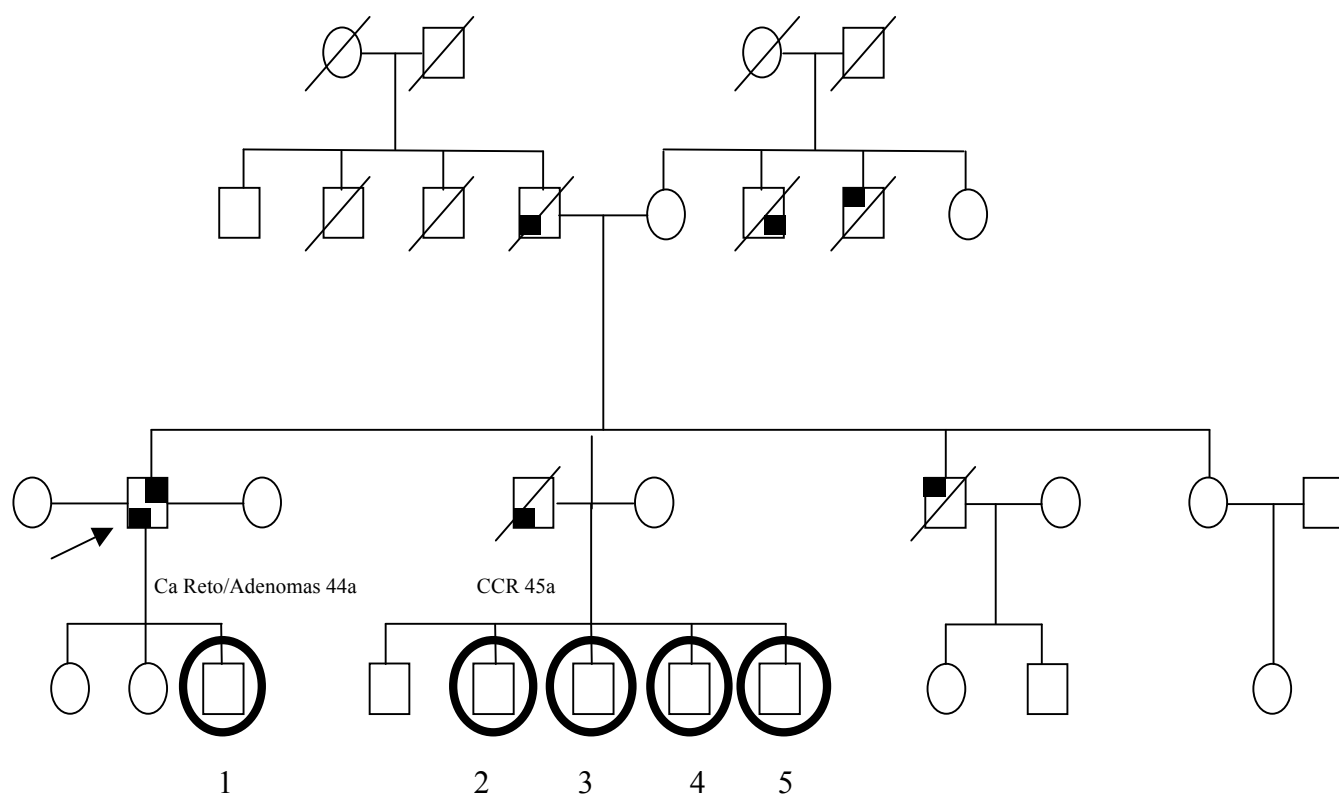


Figura 3 – Heredograma da família SL.001.006

3.2.2 Análise de Mutação ou Teste Genético

As amostras de DNA foram obtidas a partir de sangue periférico e extraídas a partir de 4 ml de sangue total utilizando o kit DNA Blood Mini (Qiagen), seguindo as instruções do fabricante.

O DNA foi amplificado utilizando 50 ng de DNA genômico, 0,2 uM de cada primer, 0,2mM de dNTPs, 2 mM de MgSO₄ e 0,5U de Platinum *Taq* DNA Polymerase High Fidelity (Invitrogen) em um volume final de 20 ul. Os produtos de PCR foram purificados com ExoSAP-IT (USB), seguindo as instruções do fabricante. As amostras foram sequenciadas em ambas as direções (*forward* e *reverse*), utilizando BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems). As amostras foram separadas no sequenciador ABI Prism 3130xl (Applied Biosystems).

As sequencias resultantes foram analisadas pelo software CLC Genomics Workbench (CLC bio) e comparadas com a sequencia referencia dos genes MLH1 (NM_000249.2), MSH2 (NM_000251.1) e MSH6 (NM_000179.2).

3.2.3 Protocolo de Seguimento e Valores

Dentro dos possíveis caminhos que podemos seguir estão:

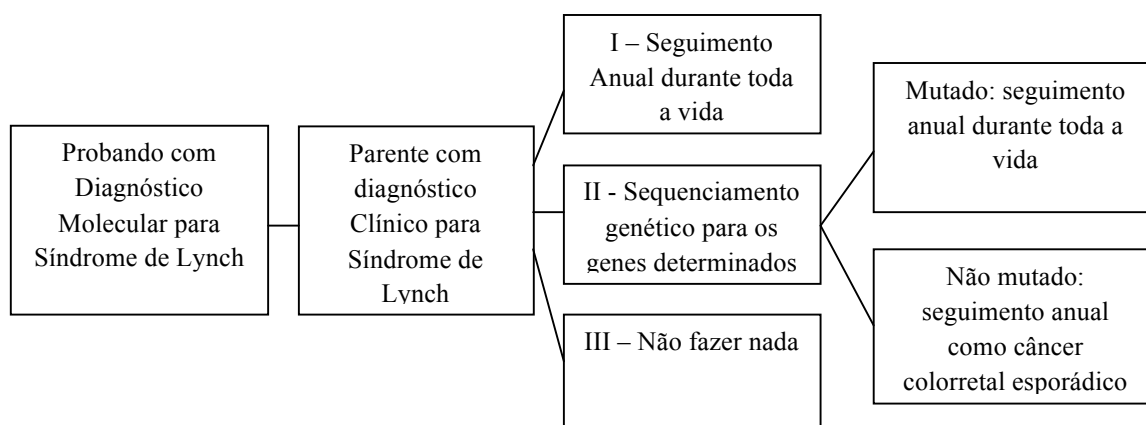


Figura 4 - Alternativas possíveis para indivíduos com Diagnóstico Clínico de Síndrome de Lynch.

Por motivos éticos, não levamos em consideração a opção número III “Não fazer Nada”. Apenas consideramos as opções I Seguimento anual durante toda a vida e II Sequenciamento genético para os genes determinados, tendo como resultados mutado ou não mutado.

Nas duas estratégias estudadas, estratégia I-seguir apenas os familiares portadores de mutação ou estratégia II-seguir todos os familiares dos probandos, teremos como desfecho a prevenção ou detecção precoce de câncer colorretal em todos os familiares e, conseqüentemente, igual número de mortes evitadas ou anos de vida ganhos.

Desta forma, como os desfechos são comprovadamente equivalentes, elaboramos uma Análise Custo-Minimização (CMA), já que as conseqüências de nossas alternativas são equivalentes entre si e a diferença está nos custos das estratégias.

A análise Custo-Minimização analisa os custos das intervenções, assumindo que os resultados são equivalentes. Tendo em vista que os resultados clínicos das duas estratégias são equivalentes (seguimento de todos ou seguimento dos indivíduos mutados) optamos por utilizar este tipo de análise.

Para os dois grupos foi calculado o tempo de seguimento de acordo com a expectativa de vida para a população brasileira: 69,4 anos para homens (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE 2009a) e 77,0 para mulheres (IBGE 2009b).

Tabela 1 – Protocolo de Seguimento

Protocolo de Seguimento		
Exame	Intervalo	Idade de Início
Colonoscopia	Anual	20 - 25
Ultra-sonografia Transvaginal	Anual	25 - 35
Ultra-sonografia Abdominal	Anual	25 - 35
Ultra-sonografia Pélvica	Anual	25 - 35
Endoscopia Digestiva Alta	1 a 3 anos	25 - 35
Pesquisa de Antígeno Cárceoembrionário (CA 125)	Anual	25 - 35
Urina I + Citologia	Anual	25 - 35

Fonte: GUIMARÃES et al. (2010)

O levantamento dos custos de seguimento foi feito por meio do Termo Aditivo N. 007/2010 – Ao convênio N. 046/SMS.G/2008 entre a Prefeitura da Cidade de São Paulo – Secretaria Municipal da Saúde e a Fundação Antônio Prudente. Tendo como objeto do convênio: Tratamento da clientela portadora de patologia oncológica, em regime ambulatorial e de internação para atender a demanda submetida á regulação e autorização do Complexo Regulador Municipal.

Tabela 2 - Valores de repasse pelo Sistema Único de Saúde.

Código	Descrição	Valor Unitário
20901002	Colonoscopia	R\$112,66
20502018	Ultra-sonografia Transvaginal	R\$24,20
20502004	Ultra-sonografia Abdominal	R\$37,95
20502016	Ultra-sonografia Pélvica	R\$24,20
20901003	Endoscopia Digestiva Alta (Esofagogastroduodenoscopia)	R\$48,16
20203096	Pesquisa de Antígeno Carcinoembrionário (CA 125)	R\$13,35
0202050017	Urina I + Citologia	R\$3,65

Fonte: Termo Aditivo N.007/2010 (2010)

Como o SUS não remunera os exames genéticos em questão, os valores da análise de mutação foram levantados junto ao setor responsável no A. C. Camargo com autorização do Diretor de Pesquisas. Nestes cálculos foram considerados os custos diretos da realização do teste e análise do mesmo ou seja, valor/hora dos profissionais e os insumos.

Foi calculado o valor/hora dos profissionais envolvidos (Técnico Científico e Médico) e multiplicados pelo tempo de duração das análises para os três genes e para mutação específica.

Também foram calculados os valores dos insumos utilizados para a análise da mutação, como por exemplo: Polymerase High Fidelity, ExoSAP-IT, BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit e as sequencias de referência.

Não foram considerados neste estudo os custos indiretos como luz, água, instalações e demais custos.

Como dito anteriormente, são três os principais genes envolvidos para a Síndrome de Lynch:

- MLH1 - responsável por cerca de 37,4% das mutações de Síndrome de Lynch.
- MSH2 – responsável por cerca de 55,1% das mutações de Síndrome de Lynch.
- MSH6 – responsável por cerca de 7,5% das mutações de Síndrome de Lynch.

Quando o probando (primeiro indivíduo daquela família a procurar o serviço no hospital) possui os critérios para ser enquadrado como Síndrome de Lynch, ao decidir por realizar a análise de mutação, devemos analisar os três genes envolvidos. Assim que detectada e identificada a mutação, os familiares de primeiro grau deste probando podem ter o mesmo tipo de mutação.

Ao realizar a análise de mutação para algum dos familiares do probando ou de parente com câncer colorretal (portador obrigatório), não é necessário analisar os três genes, e sim aquele que no probando foi identificado como mutado.

Por exemplo, a mutação apresentada no probando da família SL.001.006 é no gene MSH2. Sendo assim todos os parentes não afetados testados nesta família foram testados o gene MSH2.

Esta estratégia permite a otimização dos recursos disponíveis.

3.2.4 Cálculos

Foi utilizada a idade de cada indivíduo e a expectativa de vida de acordo com o sexo: 69,4 anos para homens e 77,0 para mulheres (IBGE 2009a e b) .

Os custos foram calculados utilizando a fórmula de valor futuro com uma taxa de 5% ao ano (DRUMMOND e MASON 2007).

4 RESULTADOS

As características da população de estudo, contando apenas com os parentes dos probandos ou dos parentes com câncer colorretal (portadores obrigatórios), são:

Tabela 3 – características da população de estudo

Características da população de estudo (n = 41)		
	Indivíduos(n)	Indivíduos (%)
Idade (anos)		
< 20 anos	1	2,4%
20 a 30	13	31,7%
31 a 40	11	26,8%
41 a 50	7	17,1%
51 a 60	6	14,6%
> de 61 anos	3	7,3%
Sexo		
Masc.	21	51,2%
Fem.	20	48,8%
Parentesco		
Filho/Filha	14	34,1%
Irmão/Irmã	13	31,7%
Sobrinho/Sobrinha	13	31,7%
Tio/Tia	1	2,4%

Esta população foi submetida às duas estratégias:

I – Teste molecular dos probandos e seus familiares e seguimento dos mutados por toda a vida;

II – Teste molecular dos probandos e seguimento para todos os familiares por toda a vida;

Os resultados das análises de mutação dos 41 parentes de probandos foram:

Tabela 4 – Análise de Mutação nos parentes dos probandos.

Análise de Mutação		
Mutados	17	41,5%
Não Mutados	24	58,5%
Total	41	100,0%

As mutações encontradas nos probandos e em suas famílias são:

Tabela 5 – Mutações encontradas nos Probandos e famílias.

Mutações Encontradas nos Probandos e famílias		
código estudo	grau de parentesco	Mutação encontrada
SL.001.058	Probando	MLH1 c.1853delAinsTTCTT p.Lys618IlefsX4
SL.001.031	Probando	MLH1 c.588+2T>A
SL.001.023	Probando	MLH1 c.779T>G p.Leu260Arg
SL.001.043	Probando	MSH2 c.1444A>T p.Arg482X
SL.001.005	Probando	MSH2 c.1447 (G->T) p.Glu483X
SL.001.010	Probando	MSH2 c.1667delT p.Leu556X
SL.001.020	Probando	MSH2 c.2152 C>T p.Gln718X
SL.001.074	Probando	MSH2 c.2152 C>T p.Gln718X
SL.001.006	Probando	MSH2 c.2525_2526delAG p.Glu842ValfsX3

Todas as mutações encontradas neste grupo envolvem os genes MLH1 e MSH2.

Não foi encontrado neste grupo mutação envolvendo o gene MSH3.

A seguir temos a tabela com a quantidade e porcentagem dos genes mutados:

Tabela 6 – Mutações Detectadas nos probandos e seus familiares

Mutações Detectadas Geral		
Gene	N. Mutados	% Mutados
MLH1	7	26,9%
MSH2	19	73,1%
Total	26	100,0%

Todas as mutações detectadas nos probandos e nos indivíduos mutados referem-se a trocas de bases, deleções de bases e deleções e inserções de bases nos genes MLH1 ou MSH2.

Tabela 7 – Frequência das Mutações Encontradas.

Frequência das Mutações Encontradas		
Trocas de Bases	16	61,5%
Deleções de Bases	6	23,1%
Deleção e Inserção de Bases	4	15,4%
Total	26	100,0%

Apesar de haver detectado apenas mutações nos genes MLH1 e MSH2, para os probandos, foram testados todos os três genes envolvidos: MLH1, MSH2 e MSH3.

Calculamos então os custos da análise dos três genes utilizada nos probandos e da análise de uma mutação específica, utilizada nos parentes dos probandos, como descrito anteriormente.

Tabela 8 – Custos Análise de Mutação por indivíduo.

Custos Análises de Mutação	
Teste	Custo
MLH1, MSH2 e MSH6	R\$ 3.240,61
Mutação Específica	R\$ 389,02

Para realizar a análise de mutação dos 9 probandos, o custo foi de R\$29.165,46, visto que foram analisados os três genes.

Para realizar a análise de mutação nos 41 indivíduos, o custo foi de R\$15.949,70. Visto que estes indivíduos foram submetidos a uma análise de mutação específica, pois já se sabia onde poderiam apresentar a mutação de acordo com o parentesco com o probando.

Para os cálculos do seguimento foram considerados os diferentes sexos, ou seja para o seguimento feminino foi adicionado o valor da Ultra-sonografia Intravaginal, que não foi contabilizado no seguimento masculino.

O protocolo de seguimento para as duas estratégias inclui:

Tabela 9 – Protocolo de Seguimento para as duas estratégias.

Exame	Intervalo	Idade de Início
Colonoscopia	Anual	20 - 25
*Ultra-sonografia Transvaginal	Anual	25 - 35
Ultra-sonografia Abdominal	Anual	25 - 35
Ultra-sonografia Pélvica	Anual	25 - 35
Endoscopia Digestiva Alta	1 a 3 anos	25 - 35
Pesquisa de Antígeno Cárceoembrionário (CA 125)	Anual	25 - 35
Urina I + Citologia	Anual	25 - 35

*Este protocolo poderá incluir ultrassom intravaginal no caso do indivíduo ser do sexo feminino.

Fonte: SANTOS (2009) (49)

O intervalo de realização dos exames foi considerado anual.

Com os parâmetros descritos, calculamos os valores dos dois seguimentos:

Tabela 10 – Custo anual do seguimento feminino segundo reembolso do Sistema Único de saúde

Seguimento Feminino			
Exame	Intervalo	Idade de Início	valores
Colonoscopia	Anual	20 - 25	R\$ 112,66
Ultra-sonografia Transvaginal	Anual	25 - 35	R\$ 24,20
Ultra-sonografia Abdominal	Anual	25 - 35	R\$ 37,95
Ultra-sonografia Pélvica	Anual	25 - 35	R\$ 24,20
Endoscopia Digestiva Alta	1 a 3 anos	25 - 35	R\$ 48,16
Pesquisa de Antígeno Cárceoembrionário (CA 125)	Anual	25 - 35	R\$ 13,35
Urina I + Citologia	Anual	25 - 35	R\$ 3,65
			R\$ 264,17

Tabela 11 – Custo anual do seguimento masculino segundo o reembolso do Sistema Único de Saúde

Seguimento Masculino			
Exame	Intervalo	Idade de Início	valores
Colonoscopia	Anual	20 - 25	R\$ 112,66
Ultra-sonografia Abdominal	Anual	25 - 35	R\$ 37,95
Ultra-sonografia Pélvica	Anual	25 - 35	R\$ 24,20
Endoscopia Digestiva Alta	1 a 3 anos	25 - 35	R\$ 48,16
Pesquisa de Antígeno Cárcinoembrionário (CA 125)	Anual	25 - 35	R\$ 13,35
Urina I + Citologia	Anual	25 - 35	R\$ 3,65
			R\$ 239,97

Foram calculados os anos de seguimento de cada indivíduo de acordo com o sexo e a expectativa de vida segundo o IBGE.

Foi utilizada a fórmula do Valor Futuro para adequar o valor do seguimento ao longo dos anos.

Desta forma, temos que os custos da Estratégia I foram compostos pelos custos das 50 análises de mutação, do seguimento dos 9 probandos e do seguimento dos 17 indivíduos que apresentaram mutação.

Tabela 12 – Custos da Estratégia I.

Estratégia I				
	N. Indivíduos	Custo Análise de Mutação		Custo Seguimento
Probandos	9	R\$	29.165,46	R\$ 78.651,77
Indivíduos Mutados	17	R\$	6.613,29	R\$ 546.423,14
Indivíduos não mutados	24	R\$	9.336,41	0
Soma	50	R\$	45.115,16	R\$ 625.074,91
Custo Total Estratégia I				R\$ 670.190,07

O custo total da Estratégia I foi de R\$670.190,07. Com este custo garantimos que os probandos e os parentes que apresentaram mutações (ou seja, todos os que têm

risco de desenvolvimento de câncer) sejam seguidos anualmente de acordo com o protocolo vigente, levando em consideração o sexo, a idade atual e a expectativa de vida segundo o IBGE.

O risco de desenvolvimento de câncer colorretal em indivíduos sem mutação nos genes MMR, ou seja genes de reparo (*mismatch repair genes* – MMR), como o MLH1, MSH2 e o MLH3 é consideravelmente menor que a de indivíduos com mutação nestes genes, como podemos verificar na tabela a seguir:

Tabela 13 – Risco cumulativo de desenvolvimento de câncer colorretal.

Risco Cumulativo em indivíduos de Desenvolvimento de Câncer Colorretal				
Idade	Portadores de Mutação MMR		População sem Mutação MMR	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
20	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
30	1,85%	0,91%	0,01%	0,01%
40	9,59%	4,49%	0,04%	0,04%
50	33,21%	16,89%	0,17%	0,16%
60	44,27%	25,16%	0,63%	0,25%
70	66,08%	42,71%	1,88%	1,44%

Fonte: Adaptado de STOFFEL (2009)

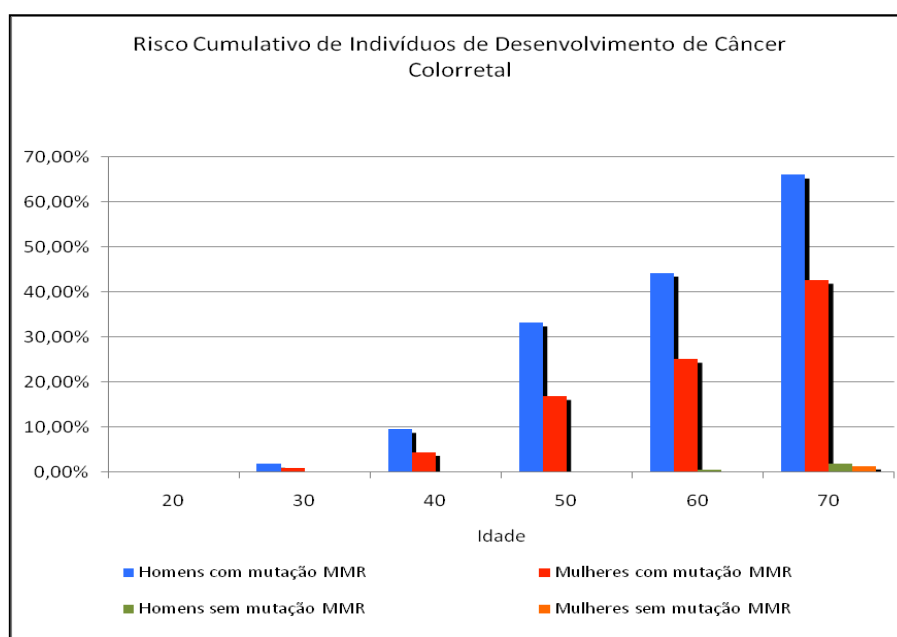


Figura 5 - Gráfico demonstrativo do risco de indivíduos de desenvolvimento de câncer colorretal.

De acordo com o risco os parentes destes probandos cujo resultado da análise de mutações foi negativo serão tratados como indivíduos normais e caso venham a desenvolver algum tumor será tratado como tumor esporádico.

Na Estratégia II contemplamos o custo de análise das mutações dos probandos, mas não incluímos as análises de mutações dos parentes, portanto temos que seguir todos os parentes dos probandos, já que não sabemos qual deles apresenta mutação.

Tabela 15 - Custo da Estratégia II.

	N. Indivíduos	Custo Seguimento
Teste de Mutação dos Probandos	9	R\$29.165,46
Seguimento dos Probandos	9	R\$78.651,77
Seguimento dos Parentes de Probandos	41	R\$1.136.765,39
Custo Total da Estratégia II	50	R\$1.244.582,62

O custo total da Estratégia II foi de R\$1.244.582,62. Com este custo garantimos que todos os probandos como os seus parentes sejam seguidos anualmente de acordo com o protocolo vigente, levando em consideração o sexo, a idade atual e a expectativa de vida segundo o IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Comparando as duas Estratégias temos:

Tabela 15 - Comparação dos custos da Estratégia I e II.

Comparação de Custos entre Estratégia I e II		
Total Custos Estratégia I	R\$	670.190,07
Total Custos Estratégia II	R\$	1.244.582,62

Verificamos que o custo da Estratégia I é 46,2% menos onerosa que o custo da Estratégia II.

4.1 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

A média de seguimento para todo o grupo (50 indivíduos) foi de:

Tabela 16 – Média dos Anos de Seguimento e Custo.

Média dos Anos de Seguimento e Custo		
Média Anos de Seguimento:		32
Média Custo do Seguimento:	R\$	24.308,34

Em seguida, recalculamos os custos variando a média de anos de seguimento. Para tal obtivemos:

Tabela 17 – Variação dos Anos de Seguimento.

Variação dos Anos de Seguimento				
Média dos anos de seguimento	27	32	37	42
Estratégia I	R\$ 506.712,64	R\$ 670.190,07	R\$ 878.833,29	R\$ 1.145.120,80
Estratégia II	R\$ 926.805,28	R\$ 1.244.582,62	R\$ 1.650.155,99	R\$ 2.167.781,79
	45%	46%	47%	47%

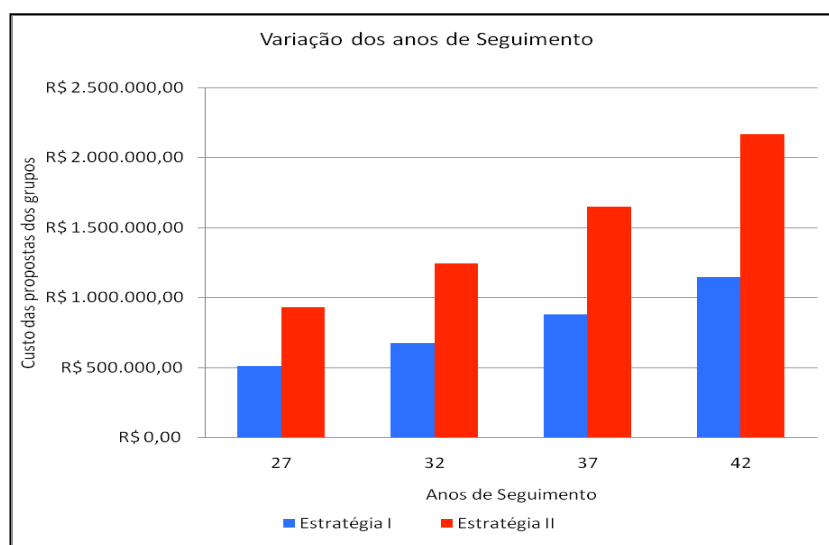


Figura 6 - Gráfico representativo da variação dos anos de seguimento.

A seguir, variamos os valores dos testes de mutação. Admitimos que o teste de mutação específico custa 12% do teste de mutação para os três genes MLH1, MSH2 e MLH3. Mantendo esta proporção e supondo que em um futuro estes testes custarão menos devido ao avanço tecnológico, refizemos os nossos cálculos utilizando o valor real com os seguintes descontos: -10%, -20% e -30%.

Os resultados obtidos foram:

Tabela 18 – Variação do Valor do Teste de Mutação e dos Custos Totais.

Variação no Custo da Análise da Mutação					
	N. Indivíduos	Custo Análise de Mutação - 30%	Custo Análise de Mutação -20%	Custo Análise de Mutação -10%	Custo Análise de Mutação
Probandos	9	R 20.415,82	R\$23.332,37	R\$26.248,92	R\$29.165,46
Indivíduos					
Mutados	17	R\$ 4.629,30	R\$5.290,63	R\$5.951,96	R\$6.613,29
Indivíduos					
não mutados	24	R\$6.535,49	R\$7.469,13	R\$8.402,77	R\$9.336,41
Soma	50	R\$31.580,61	R\$36.092,13	R\$40.603,64	R\$45.115,16
Seguimento					
Estratégia I		R\$625.074,91	R\$625.074,91	R\$625.074,91	R\$625.074,91
Custo Total					
Estratégia I		R\$656.655,52	R\$661.167,04	R\$665.678,55	R\$670.190,07
Seguimento					
Estratégia II		R\$1.215.417,16	R\$1.215.417,16	R\$1.215.417,16	R\$1.215.417,16
Custo Total					
Estratégia II		R\$1.235.832,98	R\$1.238.749,53	R\$1.241.666,08	R\$1.244.582,62

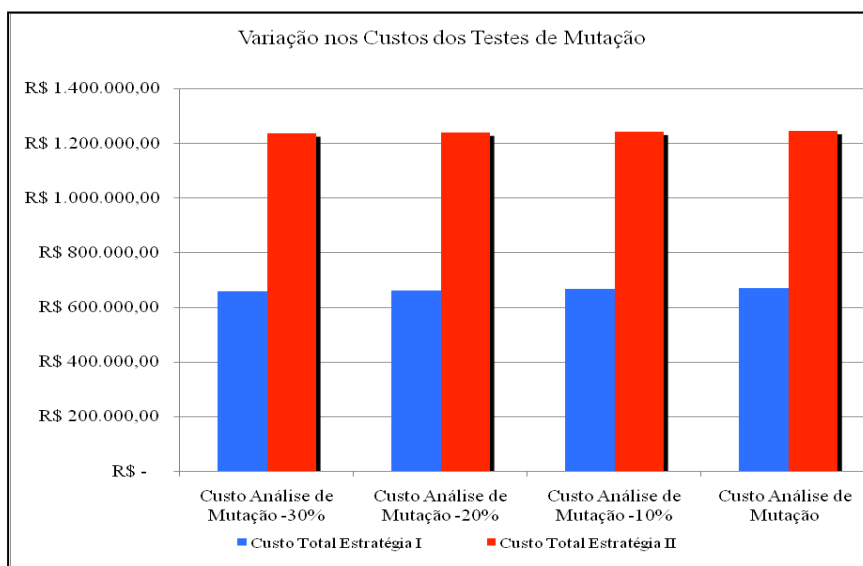


Figura 7 - Gráfico representativo da variação dos custos dos testes de mutação.

Em seguida, variamos o custo do seguimento em -10%, -5%, +5% e +10% em relação ao custo real.

Tabela 19 – Variação dos custos do seguimento.

Variação nos Custos do Seguimento					
	-10%	-5%	Valor Real	5%	10%
Estratégia I	R\$579.554,21	R\$610.061,74	R\$670.190,07	R\$701.443,82	R\$732.697,56
Estratégia II	R\$1.069.757,07	R\$1.121.044,40	R\$1.244.582,62	R\$1.305.353,48	R\$1.366.124,34
	46%	46%	46%	46%	46%

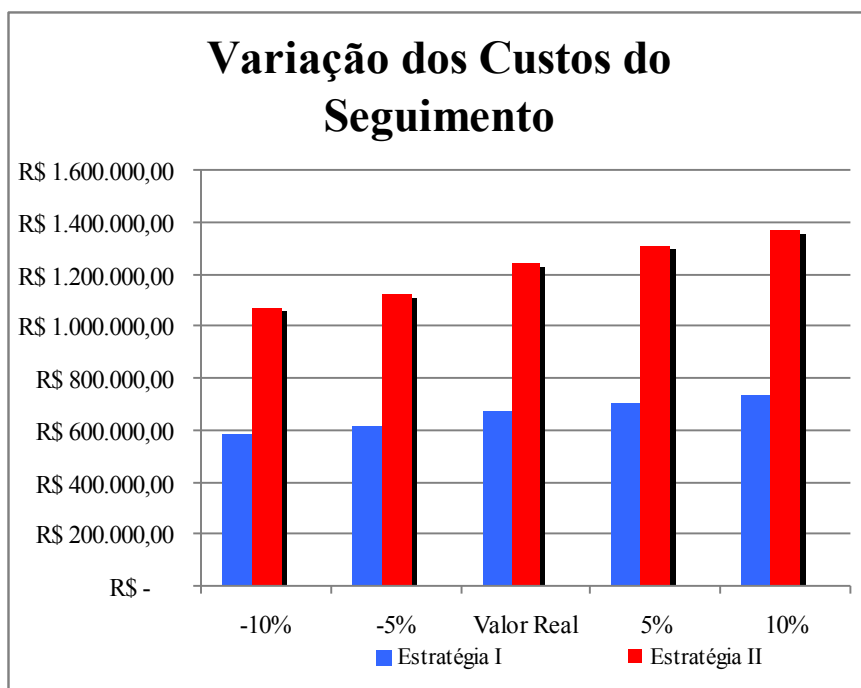


Figura 8 – Variação do Custo do Seguimento

5 DISCUSSÃO

Como dito anteriormente, a Portaria N°81, de 20 de janeiro de 2009 institui, no âmbito do Sistema de Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica.

Dentro do Art. 2º temos os objetivos desta política, que são:

- I organizar uma linha de cuidados integrais (promoção, prevenção, tratamento e reabilitação) que perpassasse todos os níveis de atenção, promovendo, dessa forma, a atenção por intermédio de equipe multiprofissional, com atuação interdisciplinar;
- II possibilitar a identificação dos determinantes e condicionantes dos principais problemas de saúde relacionados à anomalias congênitas e doenças geneticamente determinadas, de forma a fornecer subsídios para a elaboração de ações e políticas públicas no setor, sem prejuízo da participação social;
- III definir critérios técnicos mínimos para o funcionamento, o monitoramento e a avaliação dos serviços que realizam os procedimentos e técnicas em genética clínica;
- IV incentivar a realização de pesquisas e projetos estratégicos destinados ao estudo do custo-efetividade, eficácia e qualidade e incorporação de tecnologias na área de genética clínica; e
- V qualificar a assistência e promover a educação permanente dos profissionais de saúde envolvidos com a implantação e a implementação da Política de Atenção Integral em Genética Clínica, em conformidade com os princípios da

integralidade e da Política Nacional de Humanização (PNH) (Ministério da Saúde 2011). (55).

A discussão sobre o valor do seguimento de pacientes diagnosticados clinicamente com Síndrome de Lynch é ampla e mundial (VASEN et al. 2007; VALADÃO et al. 2008; DINH et al. 2011). (45; 54; 60).

Em especial atenção o objetivo número IV vem de encontro ao nosso estudo, que tem por objetivo a comparação dos custos do protocolo de diagnóstico e seguimento de famílias com diagnóstico clínico e molecular de Síndrome de Lynch e o custo do protocolo de diagnóstico e seguimento de famílias com diagnóstico apenas clínico de Síndrome de Lynch (sem diagnóstico molecular), com o objetivo de comparar a viabilidade dos protocolos de rastreamento dos genes MLH1, MSH2 e MSH6 em pacientes com critérios para Síndrome de Lynch.

Se levarmos em consideração que a perspectiva brasileira de câncer colorretal para 2010 era de 28.110 pacientes e que dentre estes 3 e 4,8% seriam derivados de Síndrome de Lynch estaríamos nos referindo a cerca de 843 a 1.349 indivíduos, lembrando que o nível de penetrância é de 85% (39). Segundo a literatura, os números desta síndrome estão sub-diagnosticados, já que na maioria dos serviços não se têm como prática a investigação da doença familiar em pacientes com câncer colorretal que preencheram os critérios para diagnóstico Clínico de Síndrome de Lynch (VALADÃO et al. 2008) (45). Este fato está relacionado em grande parte à falta de conhecimento do profissional.

Confirmamos também que embora dos critérios de Amsterdam I e II e os critérios de Bethesda (revisados), sejam os mais utilizados para indicar famílias com mais probabilidade desta síndrome, isto não as exclui do aconselhamento genético ou da análise de mutação. Lembrando que o padrão ouro para estes diagnósticos é o teste

de mutação, que atualmente não é coberto pelo Sistema Único de Saúde e/ou pelas Operadoras.

Pelo fato da Síndrome de Lynch ter penetrância de 85%, o que quer dizer que 15% dos indivíduos com a mutação nos genes de reparo não desenvolverá o câncer, não foi considerado no estudo a possibilidade da cirurgia profilática, já que o risco de neoplasias extracolônicas permaneceria inalterado (CANDIDO et al. 2007; VALADÃO et al. 2008) (44, 45).

Diante deste cenário se faz importante a discussão sobre os procedimentos que poderão ser adotados para diagnóstico e seguimento desta população.

Para a realização do estudo, foram escolhidos através da análise do heredograma, parentes de probandos ou de portadores obrigatórios do Hospital A.C. Camargo. Os indivíduos foram convocados e após a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido foi realizada a coleta do sangue periférico, no período de março a abril de 2011 e as análises de mutações foram realizadas no mês de abril de 2011.

Os custos considerados para o seguimento foram os da tabela de reembolso SUS. Sabemos que estes valores não representam os custos reais de custos destes exames, mas temos consciência que este é o valor que todas as instituições conveniadas ao Sistema Único de Saúde recebem para a realização destes exames.

Os custos utilizados para cálculo da análise de mutação que foram levantados no Hospital A. C. Camargo são os custos diretos (mão de obra e insumos), sem levar em consideração custos indiretos. Mesmo sabendo desta limitação optamos pela realização da análise desta forma devida á dificuldade no levantamento dos custos indiretos. Estes custos foram levantados no Hospital A. C. Camargo em virtude do Sistema Único de Saúde não cobrir este tipo de exame.

Nas condições mencionadas, obtivemos que o custo da Estratégia I, onde o método utilizado foi o de seqüenciar os probandos e os parentes destes fazendo o seguimento dos indivíduos que apresentaram mutação, foi 46,2% menos oneroso que o custo da Estratégia II, onde o método empregado foi o de fazer o seqüenciamento dos probandos e o seguimento de todos os parentes. Comparando os números temos a Estratégia I com R\$670,190,07 e a Estratégia II com o custo de R\$1.244.582,62.

Não há atualmente no Brasil políticas claramente estabelecidas para a aceitação deste tipo de estudo de custo-minimização ou de trabalhos desta espécie.

Lembrando que uma das propostas deste estudo é sugerir a utilização das avaliações de mutação para diagnóstico molecular de Síndrome de Lynch nos probandos e a avaliação de mutação específica nos parentes de primeiro grau do probando ou de parentes dos probandos com câncer colorretal (portador obrigatório), objetivando desta forma, o redirecionamento dos recursos em ações de prevenção, oferecendo melhor qualidade de vida ao indivíduo.

Este contexto se justifica pelos custos levantados e pela necessidade cada vez mais crescente de planejamento e gestão em saúde pública.

Uma análise econômica do tratamento de pacientes portadores de câncer, comparou a tabela de remuneração do Sistema Único de Saúde e os custos da instituição hospitalar para o tratamento destes pacientes. Comparando estes dois custos, foi observada a diferença entre as duas perspectivas, além da dificuldade encontrada na comparação de dados com outros estudos, principalmente devido a escassez deste tipo de estudo na área da saúde (BRENTANI 2009).

Por este motivo mesmo estudo será repetido utilizando como valores de seguimento a média dos valores de um grupo de operadoras de saúde, e para o valor de mercado do teste de mutação os custos mais a margem institucional. Esta segunda fase

do estudo será realizada com o objetivo de viabilizar esta estratégia também entre as operadoras de saúde, visto que atualmente o teste de mutação não é coberto pelas operadoras de saúde.

6 CONCLUSÃO

Com este estudo, concluímos que é 46,2% mais viável a realização do teste de mutação em indivíduos com Diagnóstico Clínico de Síndrome de Lynch e apenas fazer o seguimento anualmente nos indivíduos mutados do que seguir todos os indivíduos com Diagnóstico Clínico de Síndrome de Lynch.

O surgimento de novos testes moleculares que possam melhorar a conduta clínica do paciente e diminuir os custos do tratamento é de grande importância para o sistema de saúde do país, e estudos de análise de custo como este são fundamentais para que se justifique a implementação e liberação dos testes pelo SUS e convênios.

Além disso, os dados aqui gerados podem incentivar trabalhos equivalentes em outros tumores, ou mesmo outras doenças onde há disponibilidade de testes moleculares com potencial preditivo de prognóstico ou resposta a terapia. Este trabalho fundamenta a utilização das novas tecnologias moleculares que, embora em primeiro momento possam ser interpretadas como de alto custo, podem oferecer custo reduzido quando se analisa a totalidade do tratamento.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, et al. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. **Int J Cancer** 1995; 64:430-3.

Adair A, Hyde-Lay R, Einsiedel E, Caulfield T. Technology assessment and resource allocation for predictive genetic testing: a study of the perspectives of Canadian genetic health care providers. **BMC Med Ethics** 2009; 10:6.

Brentani RR, Brentani MM. Towards molecular oncology. **Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo** 1995; 50:240-2.

Brentani AVM. **Análise econômica da quimiorradioterapia concomitante em pacientes portadores de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço**. São Paulo; 2009. [Tese de Doutorado-Universidade de São Paulo].

Brown ML, Knopf KB, Marcus SE, Lipscomb J. Economic analysis and clinical research. In: Gallin JE, Ognibene FP, editors. **Principles and practice of clinical research**. New York: Academic Press; 2002. p.275-304.

Campino ACC, Nita ME, Nobre MRC. et al. Visão geral dos métodos em avaliação de tecnologias em saúde. In: Nita ME, Secoli SR, Nobre MRC, editores. **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. Porto Alegre: Artmed; 2010. p.21-31.

Campolina AG, Ciconelli RM. [Quality of life and utility measures: clinical parameters for decision-making in health]. **Rev Panam Salud Publica** 2006; 19:128-36.

Candido PBM, Santos EMM, Rossi CS. Frequency of colorectal cancer and extracolonic tumors in families that meet Amsterdam criteria I and II: results from Hospital A.C. Camargo Hereditary Colorectal Cancer Registry. **Appl Cancer Res** 2007; 27:18-22.

Dinh TA, Rosner BI, Atwood JC, et al. Health benefits and cost-effectiveness of primary genetic screening for Lynch syndrome in the general population. **Cancer Prev Res (Phila)** 2011; 4:9-22.

Douglas JA, Gruber SB, Meister KA, et al. History and molecular genetics of Lynch syndrome in family G: a century later. **JAMA** 2005; 294:2195-202.

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

Drummond MB, Mason A. European perspective on the cost and cost-effectiveness of cancer therapies. **J Clin Oncol** 2007; 28:191-5.

Epstein CJ. Genetic counseling: statement of the American Society of Human Genetics ad hoc Committee on Genetic Counseling. **Am J Hum Genet** 1975; 27:241-2.

Ferreira LN. Utilidades, QALYS e medição da qualidade de vida. Volume Temático: 3, 2003. Disponível em: <URL:<http://www.ensp.unl.pt/dispositivos-de-apoio/cdi/cdi/sector-de-publicacoes/revista/2000-2008/pdfs/E-05-2003.pdf>> [2011 maio 12]

Frick KD. Microcosting quantity data collection methods. **Med Care** 2009; 47(7 Suppl 1):S76-81.

Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. **J Clin Oncol** 2005; 23:276-92.

Goldbaum M. [Revista de Saúde Pública (Journal of Public Health) in electronic English version]. **Rev Saude Publica** 2003; 37:395-6, 393-4.

Guillem JG, Wood WC, Moley JF, et al. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. **J Clin Oncol** 2006; 24:4642-60.

Guimarães GC, Ferreira FO, Lopes A. **Padronização de condutas e rotinas terapêuticas**. São Paulo: FAP, 2010. Tumores coloretiais hereditários; p.48-57.

Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. **Gastroenterology** 2004; 127):17-25.

[IBGE] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Tábua completa de mortalidades: homens 2009a**. Disponível em: <URL:<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2009/homens.pdf>> [2011 maio 12]

[IBGE] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Tábua completa de mortalidades: mulheres 2009b**. Disponível em: <URL:<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2009/mulheres.pdf>> [2011 maio 12]

[IDISA] Instituto de Direito Sanitário Aplicado. **Saúde investe R\$ 412 milhões e amplia tratamentos de câncer no SUS**. Atualizado em 26/08/2010. Disponível em: <URL: [http://www.idisa.org.br/site/documento_3321_0__26-08-2010---saude-investe-r\\$-412-milhoes-e-amplia-tratamentos-de-cancer-no-sus.html](http://www.idisa.org.br/site/documento_3321_0__26-08-2010---saude-investe-r$-412-milhoes-e-amplia-tratamentos-de-cancer-no-sus.html)> [2011 maio 12]

Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. **Proc Natl Acad Sci U S A** 1971; 68:820-3.

Lee RH. Future costs in cost effectiveness analysis. **J Health Econ** 2008; 27:809-18.

Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. **Molecular cell biology**. 4th ed. New York: W. H. Freeman; 2000. Recombinant DNA and genomics: Sanger (Dideoxy) method; p.232-4.

Lynch HT, Lanspa SJ, Boman BM, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer--Lynch syndromes I and II. **Gastroenterol Clin North Am** 1988; 17:679-712.

Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, et al. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. **Clin Genet** 2009; 76:1-18.

Lynch HT, Lynch PM. Molecular screening for the Lynch syndrome--better than family history? **N Engl J Med** 2005; 352:1920-2.

Lynch HT. Family information service and hereditary cancer. **Cancer** 2001; 91:625-8.

Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. **Value Health** 2007; 10:336-47.

Meltzer D. Accounting for future costs in medical cost-effectiveness analysis. **J Health Econ** 1997; 16:33-64.

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

Mills GB, Rieger PT. Predisposição genética ao câncer. In: Pollock RE, Doroshow JH, Khayat D, Nakao A, O'Sullivan B, editores. **Manual de oncologia clínica da UICC**. 8 ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006. p.63-89.

Ministério da Saúde. **Aumenta em 37,6% o número de equipes do programa saúde da família**. Edição II - janeiro 2005. Disponível em: <URL:<http://www.materiasespeciais.com.br/saude/boletins/acre.pdf>> [2011 maio 12]

Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Economia da Saúde. **Programa Nacional de Gestão de Custos: manual técnico de custos – conceitos e metodologia**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2006. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Glossário temático: economia da saúde**. 2 ed. amp. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009a. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas/2010: incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2009b.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Rede nacional de câncer familiar: manual operacional**. 2009c. Disponível em: <URL:<http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+Title#0>> [2010 dec 25].

Ministério da Saúde. **Sistema Único de Saúde**. Disponível em: <URL:http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=24627> [2011 maio12].

Neymark N. Techniques for health economics analysis in oncology: Part 2. **Crit Rev Oncol Hematol** 1999; 30:13-24.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. **Thompson & Thompson genética médica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002. Base cromossômica e hereditariedade; p.8-21.

Olsen KR, Bojesen SE, Gerdes AM, et al. Cost-effectiveness of surveillance programs for families at high and moderate risk of hereditary non-polyposis colorectal cancer. **Int J Technol Assess Health Care** 2007 Winter; 23:89-95.

Peltomäki P, Aaltonen LA, Sistonen P, et al. Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. **Science** 1993; 260:810-2.

Peltomäki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. **Clin Oncol** 2003; 21:1174-9.

Recalde Cañete A. Síndrome de Lynch: prevalencia, características clínicas y tratamiento. **Mem Inst Invest Cienc Salud (Impr.)** 2006; 2:32-7.

Ribeiro RAS. **Para que existem os custos fixos? Uma análise sob a luz da teoria das restrições.** Disponível em:

<URL:<http://eco.unne.edu.ar/contabilidad/costos/VIIIcongreso/128.doc>> [2011 maio 12]

Riley GF. Administrative and claims records as sources of health care cost data. **Med Care** 2009; 47(7 Suppl 1):S51-5.

Rossi BM, Corvello CM, Anelli A, et al. Hereditary colorectal tumors: routine care and the multidisciplinary therapeutic approach. **South-Am J Cancer** 1997; 1:191-7.

Rossi BM, Ferreira FO, Nakagawa WT, Aguiar Junior S, Lopes A, Achatz MIW. Tumores colorretais hereditários. In: Kowalski LP, Guimarães GC, Salvajoli JV, Feher O, Antoneli CBG, editores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 3 ed. São Paulo: Âmbito Editores, 2006. p.674-8.

Sarti FM, Campino ACC. Fundamentos de economia, economia da saúde e farmacoeconomia. In: Nita ME, Secoli SR, Nobre MRC, editores. **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. Porto Alegre: Artmed; 2010. p.225-36.

Sarti FM, Cyrillo DC. Avaliação de custos em projetos de economia da saúde. In: Nita ME, Secoli SR, Nobre MRC, editores. **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. Porto Alegre: Artmed; 2010a. p.316-29.

Sarti FM, Cyrillo DC. A farmacoeconomia do ponto de vista do profissional da economia. In: Nita ME, Secoli SR, Nobre MRC, editores. **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. Porto Alegre: Artmed; 2010b. p.237-47.

Secoli R, Padilha KG, Litvoc J, Maeda ST. Farmacoeconomia: perspectiva em ergente no processo de tomada de decisão. **Ciênc Saúde Coletiva** 2005; 10(suppl):287-96.

Silva FC, Valentin MD, Ferreira Fde O, et al. Mismatch repair genes in Lynch syndrome: a review. **Sao Paulo Med J** 2009; 127:46-51.

Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. **Gastroenterology** 2009; 137:1621-7.

Tanaka OU, Melo C. **Avaliação de programas de saúde do adolescente- um modo de fazer**. São Paulo: EDUSP, 2001.

Valadão M, Graziosi G, Carneiro M, et al. A importância da suspeição clínica no diagnóstico e tratamento do câncer colorretal hereditário. **Rev Bras Colo-Proctol** 2008; 28:454-61.

Vasen HF, Möslin G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). **J Med Genet** 2007; 44:353-62.

Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. **Cancer** 1993; 71:677-85.

Yabroff KR, Warren JL, Banthin J, et al. Comparison of approaches for estimating prevalence costs of care for cancer patients: what is the impact of data source? **Med Care** 2009; 47(7 Suppl 1):S64-9.

[WGO] World Gastroenterology Organisation/International Digestive Cancer. **Practice Guidelines: Triagem do câncer colorretal 2**. Disponível em: <URL:http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/pt/pdf/guidelines/06_colorectal_cancer_screening_pt.pdf> [2011 maio 12]