

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ,
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ADMINISTRAÇÃO
DOUTORADO EM ADMINISTRAÇÃO
ESCOLA DE NEGÓCIOS**

CÁSSIA RITA PEREIRA DA VEIGA

**GESTÃO ESTRATÉGICA DE CUSTOS PARA O MELANOMA NOS SISTEMAS
PÚBLICO E PRIVADO DE CUIDADOS EM SAÚDE**

CURITIBA, 2018

CÁSSIA RITA PEREIRA DA VEIGA

**GESTÃO ESTRATÉGICA DE CUSTOS PARA O MELANOMA NOS SISTEMAS
PÚBLICO E PRIVADO DE CUIDADOS EM SAÚDE**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Administração, área de concentração: Administração Estratégica, da Escola de Negócios, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Administração.

Orientador: Jansen Maia Del Corso

Coorientador: Ana Paula Drummond

CURITIBA, 2018

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Luci Eduarda Wielganczuk – CRB 9/1118

V426g
2018

Veiga, Cássia Rita Pereira da
Gestão estratégica de custos para o melanoma nos sistemas público e privado de cuidados em saúde / Cássia Rita Pereira da Veiga ; orientador: Jansen Maia Del Corso ; coorientadora: Ana Paula Drummond. – 2018.
284 f. f. : il. ; 30 cm

Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2018
Bibliografia: f. 213-236

1. Planejamento estratégico. 2. Contabilidade de custo. 3. Probabilidade. 4. Saúde pública – Custos. 5. Seguro-saúde – Custos. I. Corso, Jansen Maia Del. II. Drummond, Ana Paula. III. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Administração. IV. Título.

CDD 22. ed. – 658.4012

TERMO DE APROVAÇÃO

**GESTÃO ESTRATÉGICA DE CUSTOS PARA O MELANOMA NOS SISTEMAS
PÚBLICO E PRIVADO DE CUIDADOS EM SAÚDE**

Por

CÁSSIA RITA PEREIRA DA VEIGA

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Administração, Área de Concentração em Administração Estratégica, da Escola de Negócios da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

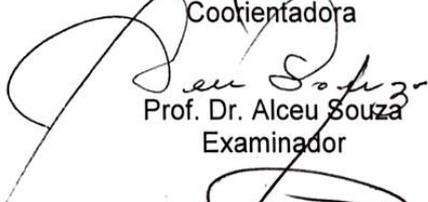
Prof.^a Dr.^a Angela Cristiane Santos Póvoa
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Administração



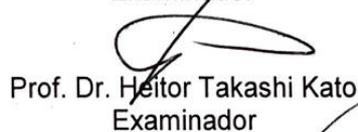
Prof. Dr. Jansen Maia Del Corso
Orientador



Prof.^a Dr.^a Ana Paula Drummond
Coorientadora



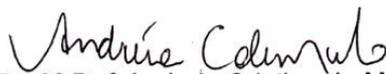
Prof. Dr. Alceu Souza
Examinador



Prof. Dr. Héitor Takashi Kato
Examinador



Prof. Dr. Alberto Julius Alves Wainstein
Examinador



Prof.^a Dr.^a Andreia Cristina de Melo
Examinadora

AGRADECIMENTOS

A Deus, "Não temas porque Eu sou contigo; não te assombre porque Eu sou o teu Deus; Eu te fortaleço, e te ajudo, e te sustento com a destra da minha justiça" (Isaías 41:10)

Ao meu marido Claudimar Veiga, com quem divido os momentos bons (e aqueles não tão bons) e que teve amor, paciência e alegria de conviver comigo e de contribuir em todas as etapas da tese;

Ao meu orientador Prof. Dr. Jansen Maia Del Corso e à co-orientadora Prof. Dra. Ana Paula Drummond, por compartilharem conhecimentos e experiências acadêmicas primordiais para a conclusão deste trabalho;

Ao meu querido Prof. Dr. Alceu Souza, por ser uma fonte de inspiração para o estudo de Gestão Estratégica de Custo e pela visão simples sobre assuntos complexos que compartilha com entrega total;

Ao Prof. Dr. Alberto Wainstein, uma referência para o estudo de melanoma no Brasil, minha admiração, amizade e gratidão;

Ao Prof. Dr Wesley Vieira pelas contribuições no projeto da tese e pelo incentivo para o ingresso no programa de pós-graduação em Administração na PUCPR;

À Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal do Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro para a realização deste projeto de pesquisa;

Ao Grupo Brasileiro de Melanoma, pela contribuição na fonte primária de dados sobre a jornada do paciente com melanoma;

Aos meus pais Ritinha e Mota, incentivadores incondicionais do meu crescimento acadêmico;

E, finalmente, a todos que participaram de forma direta ou indireta na condução deste trabalho e que me deram apoio para iniciar e terminar esta jornada.

Dedico esta obra ao meu marido
Claudimar Veiga

***"O custo de estar errado é menor
do que o custo de não fazer nada"***

(Seth Godin)

RESUMO

Esta pesquisa teve como objetivo geral avaliar, no âmbito da gestão estratégica de custo, estratégias sustentáveis de redução de custo que permitam acesso às intervenções médicas essenciais para o paciente brasileiro diagnosticado com melanoma em diferentes estágios da doença e tratado pelo sistema público ou privado de cuidados de saúde. Apesar de estudos prévios terem abordado a carga econômica do paciente com melanoma no Brasil, novas evidências científicas publicadas nos últimos 5 anos ocasionaram modificações nas diretrizes de prática clínica para o manejo da doença. Adicionalmente, estas publicações não avaliaram o ciclo completo de entrega de cuidados em saúde para o paciente e não vincularam o custo ao processo de mudanças estratégicas, o que impede reduções de custo sistêmicas e sustentáveis. Na ausência de um banco de dados com séries históricas do consumo de recursos em saúde por paciente no Brasil e para atender ao objetivo da pesquisa, a tese é composta de três etapas. A primeira etapa da pesquisa teve o objetivo de avaliar a jornada do paciente com melanoma entre os diferentes profissionais médicos envolvidos no diagnóstico e no tratamento da doença, assim como os recursos necessários para o ciclo completo de entrega de cuidados em saúde em diferentes fases da doença. Esta etapa utilizou dados primários de pesquisa pela aplicação de questionários e de entrevistas semiestruturadas. A segunda etapa da pesquisa propôs o desenvolvimento de um modelo de probabilidades de transição entre os vários estágios de evolução do melanoma por meio da pesquisa de dados empíricos da literatura científica. A terceira e última fase da pesquisa avaliou a estrutura de custo ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde para os três primeiros anos após o diagnóstico da doença em diferentes estágios de evolução do melanoma. Esta avaliação envolveu uma comparação da carga econômica total de pacientes diagnosticados e tratados no sistema público e no sistema privado de saúde no Brasil e traz três contribuições para a literatura científica. A primeira contribuição deste trabalho é demonstrar que, no sistema público de saúde, a carga econômica do melanoma reflete uma limitação imposta pelo subfinanciamento e pelos protocolos e diretrizes publicados pelo Sistema Único de Saúde no Brasil. No sistema privado de saúde, por sua vez, a carga econômica da doença é uma questão de escolha dos tomadores de decisão, o que implica em diferentes perspectivas quanto ao tipo de recurso e a frequência com que os mesmos são consumidos. A segunda contribuição deste trabalho é a construção inédita de modelos de probabilidades de transição que simulam a carga de doença e a evolução do paciente de acordo com a história natural do melanoma. Estes modelos capturam os benefícios clínicos da nova geração de tratamentos em comparação com a quimioterapia convencional e a sua aplicação permite a gestão estratégica de custos nos sistemas de saúde do Brasil. Por fim, a terceira contribuição deste trabalho é referente aos resultados alcançados. É importante destacar três pontos principais. O primeiro ponto é a diferença de custo entre o paciente tratado no sistema público e privado de saúde que varia de acordo com o estadiamento no diagnóstico inicial. O segundo ponto de destaque dos resultados trata da definição dos principais direcionadores de custo no diagnóstico e no tratamento do paciente com melanoma e incentiva os debates sobre a eficácia da gestão de limitados recursos e a ampliação do acesso. O terceiro e último ponto de destaque dos resultados trata da diferença de carga econômica do paciente com melanoma de acordo com o tipo de procedimento ambulatorial de escolha. Certamente, o atual problema econômico dos sistemas de saúde possui causas multifatoriais, mas é liderado pelo crescente custo das novas gerações de medicamentos.

Palavras-chave: Gestão Estratégica de Custo. Direcionadores de Custo. Modelos de Probabilidade de Transição. Sistema Público e Privado de Saúde. Melanoma

ABSTRACT

The objective of this research was to evaluate, within strategic cost management concepts, sustainable strategies to reduce costs and to allow access to essential medical interventions for the Brazilian patient diagnosed with melanoma at different stages of the disease and treated by the public or private healthcare system. Although previous studies have addressed the economic burden of the melanoma patient in Brazil, new scientific evidence published in the last 5 years has led to changes in the guidelines of clinical practice for the management of the disease. In addition, these publications did not evaluate the complete cycle of health care for the patient and did not link the cost to the strategic process changes, which prevents systemic and sustainable cost reductions. In the absence of a database with historical series of health resources consumption per patient in Brazil and to meet the objective of the research, the thesis is composed of three stages. The first stage of the research had the objective of evaluating the patient's journey with melanoma among the different medical professionals involved in the diagnosis and treatment of the disease, as well as the necessary resources for the complete cycle of health care in different phases of the disease. This step used primary research data through the application of questionnaires and semi-structured interviews. The second stage of the research proposed the development of a model of transition probabilities between the various stages of melanoma evolution through the research of empirical data of the scientific literature. The third and final phase of the research evaluated the cost structure over a full health care cycle for the first three years after diagnosis of the disease at different stages of melanoma evolution. This evaluation involved a comparison of the total economic burden of patients diagnosed and treated in the public system and the private healthcare system in Brazil and brings three contributions to the scientific literature. The first contribution of this work is to demonstrate that in the public health system, the economic burden of melanoma reflects a limitation imposed by the underfunding and by the protocols and guidelines published by the Brazilian Unified Health System. In the private healthcare system, in turn, the economic burden of disease is a matter of choice for decision-makers, implying different perspectives on the type of resource and the frequency with which it is consumed. The second contribution of this work is the unprecedented construction of transition probabilities models that simulate the burden of disease and patient evolution according to the natural history of melanoma. These models capture the clinical benefits of the new generation of treatments compared to conventional chemotherapy and their application allows the strategic management of costs in the health systems of Brazil. Finally, the third contribution of this work is related to the results achieved. It is important to highlight three main points. The first point is the difference in cost between the patient treated in the public and private healthcare system, which varies according to the staging of the initial diagnosis. The second highlight of the results addresses the definition of the main cost drivers in the diagnosis and treatment of the patient with melanoma and encourages the debates on the management effectiveness of limited resources and the expansion of access. The third and final highlight of the results deals with the difference in the economic burden of the patient with melanoma according to the type of outpatient procedure of choice. Of course, the current economic problem of health systems has multifactorial causes, but it is led by the rising cost of new generations of drugs.

Key words: Strategic Cost Management. Cost Drivers. Transition Probability Models. Public and Private Healthcare System. Melanoma

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Jornada do paciente com melanoma do diagnóstico ao tratamento para diferentes estágios da doença.	82
Figura 2	Direcionadores de custo em saúde e a complexidade de consumo de recursos considerando as fases da doença e o ciclo completo de entrega de cuidados em saúde.	101
Figura 3	Etapas para o desenvolvimento da tese.	113
Figura 4	Relação entre variáveis independentes e variável dependente.	115
Figura 5	Modelo de probabilidades de transição simulando a história natural do melanoma	120
Figura 6	Tratamento multidisciplinar do paciente com melanoma.	160
Figura 7	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio 0 no sistema público e privado de saúde.	161
Figura 8	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IA no sistema público de saúde.	163
Figura 9	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IB no sistema público de saúde.	164
Figura 10	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio II no sistema público de saúde.	165
Figura 11	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IIIr no sistema público de saúde.	166
Figura 12	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IIIr+IV no sistema público de saúde.	166
Figura 13	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IA no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> mutado e com baixo volume de doença.	168
Figura 14	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IA no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> mutado e com alto volume de doença.	169
Figura 15	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IA no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> selvagem e com baixo volume de doença.	170
Figura 16	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IA no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> selvagem e com alto volume de doença.	171

Figura 17	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IB no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> mutado e com baixo volume de doença.	172
Figura 18	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IB no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> mutado e com alto volume de doença.	173
Figura 19	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IB no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> selvagem e com baixo volume de doença.	174
Figura 20	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IB no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> selvagem e com alto volume de doença.	175
Figura 21	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio II no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> mutado e com baixo volume de doença.	176
Figura 22	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio II no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> mutado e com alto volume de doença.	177
Figura 23	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio II no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> selvagem e com baixo volume de doença.	178
Figura 24	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio II no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> selvagem e com alto volume de doença.	179
Figura 25	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IIIr no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> selvagem e com alto volume de doença.	180
Figura 26	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IIIr+IV no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> mutado e com baixo volume de doença.	181
Figura 27	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IIIr+IV no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> mutado e com alto volume de doença.	182
Figura 28	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IIIr+IV no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> selvagem e com baixo volume de doença.	182
Figura 29	Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IIIr+IV no sistema privado de saúde para um paciente <i>BRAF</i> selvagem e com alto volume de doença.	183
Figura 30	Carga econômica modelada pelo software Oracle Crystal Ball® com variação superior de 20% para o paciente com melanoma tratado no sistema público de	

	saúde com seis diagnósticos iniciais distintos.	189
Figura 31	Carga econômica modelada pelo software Oracle Crystal Ball® com variação superior de 20% para mais ou para menos referente ao paciente com melanoma <i>BRAF</i> mutado e baixo volume de doença tratado no sistema privado de saúde com seis diagnósticos iniciais distintos.	197
Figura 32	Carga econômica modelada pelo software Oracle Crystal Ball® com variação superior de 20% para mais ou para menos referente ao paciente com melanoma <i>BRAF</i> mutado e alto volume de doença tratado no sistema privado de saúde com seis diagnósticos iniciais distintos.	198
Figura 33	Carga econômica modelada pelo software Oracle Crystal Ball® com variação superior de 20% para mais ou para menos referente ao paciente com melanoma <i>BRAF</i> selvagem e baixo volume de doença tratado no sistema privado de saúde com seis diagnósticos iniciais distintos.	199
Figura 34	Carga econômica modelada pelo software Oracle Crystal Ball® com variação superior de 20% para mais ou para menos referente ao paciente com melanoma <i>BRAF</i> selvagem e alto volume de doença tratado no sistema privado de saúde com seis diagnósticos iniciais distintos.	200

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Características básicas diferenciais dos principais tipos histológicos de melanoma	32
Quadro 2	Estimativa do número de casos novos de melanoma, segundo sexo e região geográfica em 2018.	34
Quadro 3	Visão geral dos estudos regionais sobre o padrão epidemiológico do melanoma no Brasil.	38
Quadro 4	CrITÉRIOS ABCDE utilizados globalmente com parâmetros simples para a análise física de lesões pigmentadas.	47
Quadro 5	Tipos de biÓpsia para diagnosticar cÂncer de pele.	49
Quadro 6	Exames recomendados pelas diretrizes oncológicas no Brasil para estadiamento do paciente com melanoma.	55
Quadro 7	Exames recomendados para determinação da presença de tumor e da extensão de disseminação do tumor pelas diretrizes do NCCN.	56
Quadro 8	Exames recomendados pelos protocolos clÍnicos e diretrizes terapêuticas em oncologia para estadiamento do paciente com melanoma.	56
Quadro 9	CrITÉrios de estadiamento patolÓgico TNM do melanoma cutâneo.	61
Quadro 10	Estadiamento patolÓgico do paciente com melanoma cutâneo.	62
Quadro 11	Sítio de recorrência do melanoma de acordo com o estadiamento da doença primária.	63
Quadro 12	Tempo de recorrência do melanoma após tratamento cirúrgico.	63
Quadro 13	Protocolo para acompanhamento do paciente com melanoma na Unidade de Melanoma de Yale.	64
Quadro 14	Protocolo para acompanhamento do paciente com melanoma segundo o NCCN.	65
Quadro 15	Protocolo para acompanhamento do paciente com melanoma de acordo com os protocolos clÍnicos e diretrizes terapêuticas em oncologia.	65
Quadro 16	Papel da radioterapia como tratamento adjuvante em paciente com melanoma.	70
Quadro 17	Opções de tratamento sistêmico para pacientes com melanoma metastático irresssecável.	81
Quadro 18	Revisão de literatura sobre os estudos que avaliaram o custo de melanoma para o sistema de cuidados em saúde.	105
Quadro 19	Comentários dos dermatologistas sobre o papel que desempenham no diagnóstico e no tratamento do melanoma e sugestões de pesquisa futura.	145

Quadro 20	Comentários dos cirurgiões sobre o papel adicional que desempenham no diagnóstico e no tratamento melanoma e sugestões de pesquisa futura.	148
Quadro 21	Opções de terapia sistêmica para melanoma metastático utilizadas pelo SPR e SPU.	157
Quadro 22	Fontes de consulta sobre protocolos de pesquisa clínica em recrutamento no Brasil.	159
Quadro 23	Recursos de saúde disponíveis para diagnóstico do paciente com melanoma no sistema público de saúde.	185
Quadro 24	Recursos de saúde disponíveis para acompanhamento do paciente com melanoma no sistema público de saúde	186
Quadro 25	Recursos de saúde utilizados para diagnóstico do paciente com melanoma no sistema privado de saúde.	190
Quadro 26	Recursos de saúde utilizados para acompanhamento do paciente com melanoma no sistema privado de saúde.	191

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados de sobrevida livre de recidiva (SLR) para melanoma estágios IA, IB, II em 1, 2 e 3 anos após o diagnóstico inicial.	121
Tabela 2	Dados de mortalidade por qualquer causa da população brasileira acima de 60 anos de idade.	121
Tabela 3	Probabilidades de transição para melanoma estágio IIIr pós-ressecção da doença.	122
Tabela 4	Probabilidades de transição para melanoma estágio IIIr+IV de acordo com a opção terapêutica de primeira linha.	125
Tabela 5	Probabilidades de transição para melanoma estágio IIIr+IV de acordo com a opção terapêutica de segunda linha.	127
Tabela 6	Custos adotados como referência pela CBHPM para cada porte de procedimento médico.	129
Tabela 7	Portes adotados como referência pela CBHPM para cada porte anestésico.	129
Tabela 8	Custos adotados como referência pela CBHPM para diferentes exames laboratoriais.	130
Tabela 9	Custos adotados como referência pela CBHPM para diferentes exames de imagem.	130
Tabela 10	Custos adotados como referência pela CBHPM para procedimentos cirúrgicos e patológicos.	131
Tabela 11	Custos adotados como referência pela CBHPM para procedimentos ambulatoriais.	132
Tabela 12	Custos adotados como referência pela CBHPM para honorários de consulta médica.	132
Tabela 13	Custos adotados como referência pelo sistema SIGTAP para diferentes exames laboratoriais.	135
Tabela 14	Custos adotados como referência pelo sistema SIGTAP para diferentes exames de imagem.	135
Tabela 15	Custos adotados como referência pelo sistema SIGTAP para procedimentos cirúrgicos e patológicos.	136
Tabela 16	Custos adotados como referência pelo sistema SIGTAP para procedimentos ambulatoriais.	136
Tabela 17	Custos adotados como referência pelo sistema SIGTAP para honorários de consulta médica.	136

Tabela 18	Custo mensal dos diversos medicamentos utilizados no tratamento de melanoma para o sistema privado de saúde.	139
Tabela 19	Custo adotado como referência para o uso de quimioterapia no sistema público de saúde para os estabelecimentos habilitados em oncologia pelo SUS.	140
Tabela 20	Comparação entre os recursos consumidos no sistema público e privado de saúde para diagnosticar e tratar o paciente com melanoma pela visão do oncologista.	151
Tabela 21	Estrutura de custo no sistema público de saúde, por tipo de procedimento adotado para diagnóstico e tratamento do paciente com melanoma ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos.	187
Tabela 22	Estrutura de custo no sistema público de saúde de acordo com a probabilidade de estadiamento do paciente com melanoma, ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos.	188
Tabela 23	Estrutura de custo no sistema privado de saúde, por tipo de procedimento adotado para diagnóstico e tratamento do paciente com melanoma BMBV ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos.	192
Tabela 24	Estrutura de custo no sistema privado de saúde, por tipo de procedimento adotado para diagnóstico e tratamento do paciente com melanoma BMAV ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos.	193
Tabela 25	Estrutura de custo no sistema privado de saúde, por tipo de procedimento adotado para diagnóstico e tratamento do paciente com melanoma BSBV ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos.	194
Tabela 26	Estrutura de custo no sistema privado de saúde, por tipo de procedimento adotado para diagnóstico e tratamento do paciente com melanoma BSAV ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos.	195
Tabela 27	Estrutura de custo no sistema privado de saúde de acordo com a probabilidade de estadiamento do paciente BMBV, BMAV, BSBV, BSAV ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos.	196

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	Custeio Baseado em Atividades (do Inglês <i>Activity-Based Costing</i>)
AJCC	Comissão Conjunta Americana sobre Câncer (do Inglês <i>American Joint Commission on Cancer</i>)
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<i>BRAF</i>	Gene constituinte da via de sinalização molecular que regula a proliferação, a diferenciação, a senescência e a apoptose celular
BMBV	Paciente <i>BRAF</i> mutado e baixo volume de doença
BMAV	Paciente <i>BRAF</i> mutado e alto volume de doença
BSBV	Paciente <i>BRAF</i> selvagem e baixo volume de doença
BSAV	Paciente <i>BRAF</i> selvagem e alto volume de doença
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CTLA-4	Antígeno Associado ao Linfócito T Citotóxico 4 (do Inglês <i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4</i>)
DHL	Lactato desidrogenase, exame de dosagem sérica
DS	Paciente deixa o sistema (morte por qualquer causa)
E0	Paciente em estágio 0
EIA	Paciente em estágio IA
EIB	Paciente em estágio IB
EII	Paciente em estágio II
EIIIr	Paciente em estágio III ressecável
EIIIir+IV	Paciente em estágio III irressecável ou estágio IV
EIV1L	Paciente em estágio IV em primeira linha de tratamento
EIV2L	Paciente em estágio IV em segunda linha de tratamento
GEC	Gestão estratégica de custos
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MEK	Via de sinalização molecular que regula a proliferação, a diferenciação, a senescência e a apoptose celular
NCCN	Rede Nacional Compreensiva de Câncer (do Inglês <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
PDCT	Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia
PD-L1	Ligante de morte programada-1 (do Inglês <i>Programmed death-ligand 1</i>)

PET-TC	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (do Inglês <i>positron emission tomography</i>)
PS	Paciente permanece no sistema com mesmo estágio de evolução da doença
RM	Ressonância magnética
RX	Raio X
SG	Sobrevida global (ou OS, do Inglês <i>Overall Survival</i>)
SIGTAP	Tabela de procedimentos, medicamentos, órteses, próteses e materiais especiais do SUS
SLP	Sobrevida livre de progressão (ou PFS, do Inglês <i>Progression Free Survival</i>)
SLR	Sobrevida livre de recidiva
SPR	Sistema privado de saúde
SPU	Sistema público de saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TDABC	Método de custeio baseado em atividade dirigido pelo tempo (do Inglês <i>Time-Driven Activity-Based Costing</i>)
TNM	Critério de estadiamento por tamanho de tumor, comprometimento do linfonodo e presença de metástase (do Inglês <i>Tumor, Node, and Metastasis</i>)
UCO	Unidade de custo operacional

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 OBJETIVO GERAL.....	22
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
1.3 JUSTIFICATIVA TEÓRICA E PRÁTICA	23
1.4 ESTRUTURA DA TESE	26
2 MELANOMA: UMA PERSPECTIVA GERAL	27
2.1 DEFINIÇÃO E ETIOPATOGENIA DO MELANOMA	27
2.1.1 Fatores ambientais: exposição a raios ultravioleta.....	27
2.1.2 Predisposição fenotípica: nevos, pigmentação da pele e outras pigmentações	28
2.1.3 Predisposição genética	29
2.1.4 Comorbidades do paciente: sistema imunológico comprometido	30
2.2 TIPOS DE MELANOMA POR CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA	31
2.3 EPIDEMIOLOGIA DO MELANOMA NO BRASIL	33
2.4 TRIAGEM, DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E VIGILÂNCIA NO PACIENTE COM MELANOMA	43
2.4.1 Programas de prevenção primária e secundária do melanoma	43
2.4.2 Diagnóstico clínico do melanoma	46
2.4.3 Diagnóstico patológico do melanoma	48
2.4.4 Estadiamento do paciente com melanoma	57
2.4.5 Vigilância no paciente com melanoma	63
2.5. TRATAMENTOS PARA O PACIENTE COM MELANOMA	66
2.5.1 Cirurgia.....	67
2.5.2 Tratamentos adjuvantes	67
2.5.3 Tratamento para doença em trânsito estágio III.....	70
2.5.4 Tratamentos sistêmicos para doença metastática ou avançada.....	75
3 SISTEMAS DE CUIDADOS EM SAÚDE NO BRASIL	83
3.1 SISTEMAS PÚBLICO E PRIVADO DE CUIDADOS EM SAÚDE NO BRASIL	83
3.2 INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMAS PÚBLICO E PRIVADO DE CUIDADOS EM SAÚDE NO BRASIL	85
3.3 JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE NO BRASIL	87
3.4 ÉTICA E ALOCAÇÃO DE RECURSOS NOS SISTEMAS DE CUIDADOS EM SAÚDE NO BRASIL	88
3.5 O RISCO POLÍTICO NO SISTEMA DE CUIDADO EM SAÚDE NO BRASIL.....	90
4 GESTÃO ESTRATÉGICA DE CUSTOS NO SISTEMA DE CUIDADOS EM SAÚDE	92
4.1 A RELAÇÃO DINÂMICA ENTRE ESTRATÉGIA E ESTRUTURA	92
4.2 LIMITES DA GESTÃO ESTRATÉGICA DE CUSTOS	94
4.3 COMPLEXIDADE DO SISTEMA DE CUIDADOS EM SAÚDE E MÉTODO DE CUSTEIO	96
4.4 TDABC NO SISTEMA DE CUIDADOS EM SAÚDE	98
4.5 GESTÃO DE CUSTOS E GEC PARA MELANOMA NO SISTEMA DE CUIDADOS EM SAÚDE.....	101
5 METODOLOGIA	113
5.1 ESPECIFICAÇÃO DO PROBLEMA DE PESQUISA	114
5.1.2 Definições constitutiva e operacional das variáveis.....	115
5.2 DELIMITAÇÃO DE PESQUISA.....	117
5.2.1 Delineamento de pesquisa.....	117
5.2.2 Dados: tipo, coleta e tratamento.....	118
6 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS	141

6.1 TOMADA DE DECISÃO EM SAÚDE.....	141
6.1.1 Questionário aplicado ao Dermatologista	142
6.1.2 Questionário aplicado ao Cirurgião	144
6.1.2 Questionário aplicado ao Oncologista Clínico	148
6.2 HISTÓRIA NATURAL DO MELANOMA E MODELO DE PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO.....	161
6.3 ESTRUTURA DE CUSTO AO LONGO DE UM CICLO COMPLETO DE ENTREGA DE CUIDADOS EM SAÚDE.....	183
6.4 GESTÃO ESTRATÉGICA DE CUSTOS PARA O MELANOMA NOS SISTEMAS PÚBLICO E PRIVADO DE CUIDADOS EM SAÚDE.....	200
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	209
REFERÊNCIAS	213
ANEXO 1 – QUESTIONÁRIOS	237
ANEXO 2 – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA – CONEP	280

1 INTRODUÇÃO

A antecipação das futuras despesas com a saúde e a fonte desse financiamento são vitais para tomadas de decisão em políticas de saúde pública e privada. Não basta elevar os investimentos realizados nos sistemas de cuidados em saúde. Se estes esforços não se somarem às estratégias para adequar o orçamento disponível às necessidades previstas, os recursos (sempre) limitados se traduzirão permanentemente em acesso insuficiente. De uma forma geral, esta tese defende a ideia central que a estratégia adotada pelos sistemas de saúde direciona o estabelecimento de uma estrutura de custos específica, ao mesmo tempo em que a dissociação entre a estrutura de custos subjacente e as oportunidades de recursos podem conferir limites ao rol de opções estratégicas (BISPO, ALMEIDA, SOUZA, 2008).

Mensurar custos no sistema de cuidados em saúde é um desafio por dois motivos. Em primeiro lugar porque o resultado final é dependente da metodologia aplicada (LIM et al., 2018). Em segundo lugar por causa da complexidade do próprio sistema (KAPLAN, PORTER, 2011) que é imperfeitamente conectado (ORTON, WEICK, 1990) e sem padronização no consumo de recursos. Os custos do sistema de cuidados em saúde dependem de diversos fatores: da condição médica do paciente e da idiossincrasia individual, da fragmentação do sistema com numerosas e distintas unidades envolvidas no diagnóstico e no tratamento, da natureza artesanal e não padronizada da prática médica e, por fim, das diferenças entre as intervenções e serviços oferecidos pelos sistemas público e privado de cuidados em saúde. Por este motivo, na maioria das vezes, as mudanças sugeridas para redução de custos envolvendo o microgerenciamento de unidades organizacionais individuais não reduzem o custo total, não aumentam o acesso às intervenções em saúde, enquanto podem, de fato, transferir a responsabilidade do custo entre organizações de saúde ou para o próprio paciente.

(...) há uma quase total falta de compreensão de quanto custa para oferecer atendimento ao paciente, e muito menos como esses custos se comparam com os resultados alcançados. Em vez de se concentrar nos custos de tratamento de pacientes individuais com condições médicas específicas ao longo de seu ciclo completo de cuidados, os provedores agregam e analisam os custos no nível de especialidade ou departamento de serviço. (...) eles não conseguem vincular o custo ao processo de melhorias ou resultados, impedindo-os de fazer reduções de custos sistêmicas e sustentáveis. (...) a imposição de limites de gastos de forma arbitrária em componentes discretos ou em categorias específicas de despesas, atinge apenas economias marginais que, muitas vezes, levam a maiores custos totais e a resultados insatisfatórios (KAPLAN, PORTER, 2011).

Atualmente, a oncologia demanda quantidade significativa de recursos financeiros do sistema de cuidados em saúde, uma vez que o custo associado com o tratamento do câncer é mais elevado quando comparado a outras condições médicas crônicas (BERNARD, FARR, FANG, 2011). O melanoma, em especial, é a forma mais mortal de câncer de pele, representa um importante problema de saúde pública e uma carga econômica significativa de uso dos recursos de cuidados em saúde (XIE et al., 2014; GUY JR et al., 2012). Adicionalmente, dadas as mudanças no diagnóstico e no tratamento do melanoma nos últimos anos, não existe uma prática clínica universalmente aplicada para o manejo da doença (KUTZ et al., 2017; STODELL et al., 2017; VERSTIJNEN et al., 2017). Várias estratégias de diagnóstico e de tratamento, algumas associadas com custos significativos, outras de valor incerto para o sistema de cuidados em saúde, são rotineiramente utilizadas (KUTZ et al., 2017; LEITER et al., 2009).

Avaliar a carga econômica do paciente diagnosticado com melanoma no seu ciclo completo de cuidados em saúde requer uma análise minuciosa. Para tanto, este trabalho é fundamentalmente calcado no mapeamento de processos que cruzam as fronteiras organizacionais do sistema de saúde. O uso do método de custeio baseado em atividade dirigido pelo tempo (TDABC do Inglês *Time-Driven Activity-Based Costing*, KAPLAN, ANDERSON, 2004) permite a incorporação das evidências empíricas e da complexidade que envolve a jornada do paciente com melanoma. A análise destes resultados pela ótica da gestão estratégica de custos (GEC), representa uma análise *ex ante* sobre a viabilidade de uma estrutura de custo necessária para a implementação de estratégias específicas em operadoras de saúde e no gasto público governamental.

O método TDABC já foi aplicado em organizações de saúde (KEEL et al., 2017) e possui implicações positivas nestes modelos de negócios, pois seus resultados habilitam provedores de saúde a estabelecerem estratégias para reduzirem custos de forma sustentável (KAPLAN, 2014; KAPLAN, PORTER, 2011) ao identificarem o principal direcionador de custo em cada fase da doença dentro um ciclo completo de cuidados em saúde (KAPLAN, ANDERSON, 2004). Esta pesquisa tem a intenção de demonstrar em que proporção a tomada de decisão em saúde influencia na estrutura de custo para o tratamento do melanoma ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde. A aplicação dos conceitos de GEC aos principais direcionadores de custo por estadiamento permitirá avaliar quais estratégias de redução de custo tornam o sistema sustentável em diferentes estágios de evolução da doença para o sistema público e privado de saúde. Diante da necessidade emergente de manter a sustentabilidade dos sistemas de cuidados em saúde e de criar um sistema eficiente de alocação de recursos, surgem as perguntas de pesquisa:

- a) Quais intervenções médicas são aplicadas rotineiramente ao paciente brasileiro com melanoma ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidado em saúde para seis

diagnósticos iniciais distintos: (i) estágio 0, (ii) estágio IA, (iii) estágio IB, (iv) estágio II, (v) estágio III ressecável e (iii) estágio III irressecável/estágio IV?

b) Existe diferença nas intervenções médicas do paciente brasileiro com melanoma tratado pelo sistema público e pelo sistema privado de cuidados em saúde?

c) Como incorporar a complexidade da jornada do paciente com melanoma e a história natural da doença no modelo de custeio TDABC?

d) Qual o principal direcionador de custo para o paciente brasileiro com melanoma após 3 anos dos seguintes diagnósticos iniciais: (i) estágio 0, (ii) estágio IA, (iii) estágio IB, (iv) estágio II, (v) estágio III ressecável e (iii) estágio III irressecável/estágio IV?

e) Existe diferença nos direcionadores de custo identificados para estágios distintos da doença para o paciente brasileiro com melanoma tratado pelo sistema público e pelo sistema privado de cuidados em saúde?

f) Qual a carga econômica do melanoma para os sistemas público e privado de cuidados em saúde? Dentro da ótica de GEC, quais estratégias poderiam ser adotadas para reduzir custos dos sistemas de saúde de forma sustentável para permitir acesso às intervenções médicas essenciais no paciente brasileiro com melanoma?

1.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar, no âmbito da gestão estratégica de custo, estratégias sustentáveis de redução de custo que permitam acesso às intervenções médicas essenciais para o paciente brasileiro diagnosticado com melanoma em diferentes estágios da doença e tratado pelo sistema público ou privado de cuidados de saúde.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Avaliar, por meio da aplicação de questionários, as intervenções médicas aplicadas rotineiramente ao paciente brasileiro com melanoma ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidado em saúde para seis diagnósticos iniciais distintos: (i) estágio 0, (ii) estágio IA, (iii) estágio IB, (iv) estágio II, (v) estágio III ressecável e (iii) estágio III irressecável/estágio IV;

- b) Avaliar as diferenças de conduta e de consumo de recursos entre o paciente brasileiro com melanoma tratado no sistema público e no sistema privado de cuidados em saúde;
- c) Mapear, por meio de evidências empíricas, a jornada do paciente com melanoma e construir um modelo de probabilidades de transição simulando a história natural da doença durante os 3 primeiros anos após seis diagnósticos iniciais distintos: (i) estágio 0, (ii) estágio IA, (iii) estágio IB, (iv) estágio II, (v) estágio III ressecável e (iii) estágio III irressecável/estágio IV;
- d) Aplicar o método de custeio TDABC e avaliar, dentre os 5 direcionadores de custo analisados, qual deles gera maior impacto de custo para os provedores de saúde após 3 anos dos seguintes diagnósticos iniciais de melanoma: (i) estágio 0, (ii) estágio IA, (iii) estágio IB, (iv) estágio II, (v) estágio III ressecável e (iii) estágio III irressecável/estágio IV;
- e) Comparar o direcionador de custo de maior impacto para os provedores de saúde no sistema público e no sistema privado de saúde após 3 anos dos seguintes diagnósticos iniciais de melanoma: (i) estágio 0, (ii) estágio IA, (iii) estágio IB, (iv) estágio II, (v) estágio III ressecável e (iii) estágio III irressecável/estágio IV;
- f) Definir a carga econômica total do paciente com melanoma e avaliar, no âmbito da gestão estratégica de custo, estratégias sustentáveis de redução de custo que permitam acesso às intervenções médicas essenciais para o paciente brasileiro diagnosticado com melanoma em diferentes estágios da doença e tratado pelo sistema público ou privado de cuidados de saúde.

1.3 JUSTIFICATIVA TEÓRICA E PRÁTICA

Por que estudar a carga econômica de melanoma nos sistemas de cuidados em saúde?

O tratamento do melanoma cutâneo passou por várias alterações ao longo do tempo, incluindo mudanças no tamanho das margens cirúrgicas durante a ressecção, introdução da biópsia do linfonodo sentinela e desenvolvimento de novos tratamentos sistêmicos (COIT et al., 2017; GERSHENWALD et al., 2017; VOLPE et al., 2017). Adicionalmente, o desenvolvimento e disseminação de novas técnicas de imagem, como dermatoscopia, ultrassom, ressonância magnética e PET-CT ampliaram a acurácia do diagnóstico e do estadiamento dos pacientes com melanoma (COIT et al., 2017). Estas alterações contribuíram para ampliar a evidência científica disponível e ocasionaram modificações nas diretrizes de prática clínica para o manejo da doença.

Além das mudanças de diretrizes ao longo do tempo, existem diferenças de conduta na prática clínica de diversos países e dentro de um mesmo país, o que ocorre em função da importância epidemiológica do melanoma para o sistema de cuidados em saúde, do conhecimento dos profissionais de saúde, da disponibilidade de recursos, da aprovação regulatória das novas intervenções, assim como das regras e regulamentos cada vez mais complexos da fonte pagadora, seja esta pública ou privada. Todas as alterações de conduta clínica no manejo de melanoma ocasionaram mudanças nos recursos necessários para diagnosticar e tratar o paciente e, conseqüentemente, na carga econômica da doença para os sistemas de cuidados em saúde.

Por que estudar a carga econômica de melanoma no Brasil?

O tema desta pesquisa foi cuidadosamente analisado por meio de uma revisão meta-narrativa envolvendo a avaliação econômica de novas opções de terapia sistêmica em oncologia (VEIGA, VEIGA, DRUMMOND, 2018). Em especial, apesar da revisão sistemática ter capturado um maior número de estudos de economia da saúde publicados sobre melanoma, nenhum deles foi conduzido no Brasil. Em relação a estudos que avaliaram a carga econômica da doença, o Brasil possui apenas um trabalho (SOUZA et al., 2009) que envolveu exclusivamente o Estado de São Paulo e foi publicado antes das diversas mudanças a que foi submetido o sistema de saúde brasileiro e as diretrizes de manejo do melanoma. Adicionalmente, para estabelecer a carga econômica total de uma patologia no Brasil, seria necessário um banco de dados robusto com diversas variáveis que não são registradas de forma centralizada no Brasil. A falta de um banco de dados com séries históricas do consumo de recursos em saúde dificulta a análise e o planejamento estratégico em saúde no país.

Por que avaliar a carga econômica do ciclo completo da doença?

A literatura possui diversos estudos que avaliam a farmacoeconomia de intervenções isoladas para uma patologia específica, incluindo melanoma. Porém estas publicações não avaliaram o ciclo completo de entrega de cuidados em saúde para o paciente e não vincularam o custo ao processo de melhorias ou resultados, o que impediu reduções de custo sistêmicas e sustentáveis (KAPLAN, PORTER, 2011). A abordagem utilizada por este trabalho considera o paciente e sua condição - não intervenções isoladas ou serviços departamentais - como a unidade fundamental de análise para mensurar custos e resultados.

A carga econômica de melanoma tem aumentado nos últimos anos em função do aumento da incidência (INCA, 2016), da alta taxa de morbimortalidade causada pela doença (American Cancer Society, 2017) e do aumento da utilização de recursos por paciente. Indubitavelmente, manter a sustentabilidade dos sistemas de cuidados em saúde exige um processo contínuo de

racionalização e de priorização dos recursos. Por outro lado, o foco da gestão econômica em saúde exclusivamente pautado na redução de custos, pela eliminação arbitrária de intervenções/processos, pode ser contraproducente. A eficiência econômica em saúde ocorrerá pela combinação de um sistema robusto de mensuração de custos aliado à medida sistemática dos resultados no ciclo completo de entrega de cuidados em saúde para uma dada condição médica.

Por que comparar os resultados do sistema público e privado de cuidados em saúde no Brasil?

A desigualdade social no Brasil se reflete em amplos setores da economia, incluindo os sistemas de cuidados em saúde.

(...) O atendimento à saúde oferecido pelo governo deixa muito a desejar. Nem poderia ser diferente, quando se tem menos de US\$100 bilhões anuais para custear toda a operação, responsável pelo atendimento de mais de 150 milhões de pessoas. Na outra ponta, o sistema privado atende algo próximo de 50 milhões de segurados e gasta uma vez e meia o dinheiro destinado ao SUS. A distorção é evidente. Assim como a falta de recursos para garantir atendimento digno para dois terços da população. Só isso seria suficiente para o surgimento de conflitos. Mas há toda uma legislação ruim que amplia o quadro (...) (MENDONÇA, 2015)

O estudo de Souza et al. (2009) mostrou que a carga econômica do paciente diagnosticado com melanoma é diferente entre o sistema público e privado de cuidados em saúde no Brasil. Com base nos recursos consumidos para diagnóstico e tratamento do melanoma e nos valores pagos pelos sistemas de cuidados em saúde em 2009, o custo médio anual foi R\$4.126.590,60 no sistema público e R\$9.516.707,90 no sistema privado. Após quase 10 anos desta publicação e considerando todas as alterações de conduta clínica no manejo de melanoma e nos recursos disponíveis para diagnosticar e tratar o paciente, é interessante investigar se o sistema privado de saúde permanece com uma carga econômica mais de 100% superior àquela do sistema público.

Por que utilizar a GEC e o método de custeio TDABC?

A aplicação das técnicas de custeio baseado em atividade e dirigido pelo tempo foi apresentado em 2011 como uma solução para gerenciar a crise do alto custo nos sistemas de cuidados em saúde (KAPLAN, PORTER, 2011). Desde então, a literatura tem reportado um número crescente de trabalhos com a aplicação empírica deste conceito nas organizações de saúde (KEEL et al., 2017), incluindo dois estudos conduzidos no Brasil (NASCIMENTO, CALIL, 2009, 2009a) os quais avaliaram a contribuição do uso crescente de equipamentos médicos para o custo da prestação de serviço em saúde. Até o momento, no Brasil, nenhum trabalho científico aplicou os

conceitos de custeio baseado em atividades e dirigido pelo tempo no ciclo completo de entrega de cuidados em saúde para uma dada condição médica. Da mesma forma, os resultados obtidos por este método de custeio não foram utilizados em análises de GEC para carga global de melanoma nos sistemas públicos e privados de saúde no Brasil.

1.4 ESTRUTURA DA TESE

Uma vez que a pesquisa deve apoiar a construção de um conhecimento original e valioso, como é fundamental para uma tese de doutorado, o trabalho deve seguir os critérios de coerência, consistência, objetividade, originalidade e robustez. A pesquisa partiu de um problema concreto, que é definir a carga econômica total do paciente com melanoma em diferentes estadiamentos e avaliar, pela ótica da GEC, estratégias que possam reduzir o custo de diagnóstico e de tratamento de forma a permitir o acesso às intervenções médicas essenciais. A coerência e a consistência são garantidas pela solidez do referencial teórico, que apoia os três temas principais desta tese de doutorado: uma perspectiva geral sobre o melanoma (Capítulo 2), os sistemas de cuidados em saúde no Brasil (Capítulo 3) e a GEC aplicada ao sistema de cuidados em saúde (Capítulo 4). A objetividade e a originalidade são determinadas por meio da elaboração de uma metodologia robusta e complexa (Capítulo 5), apoiada pelo levantamento de dados sobre a jornada do paciente com melanoma e pelo desenvolvimento de um modelo de probabilidades de transição baseado em dados empíricos que simula a história natural da doença. Por fim, a robustez é garantida pela extensa utilização do método de custeio TDABC de forma a garantir estabilidade e segurança para análises exploratórias pela aplicação dos conceitos de GEC (Capítulo 6).

2 MELANOMA: UMA PERSPECTIVA GERAL

2.1 DEFINIÇÃO E ETIOPATOGENIA DO MELANOMA

Melanoma é um câncer de pele agressivo originário dos melanócitos, as células produtoras de melanina. Acredita-se que a transformação maligna do melanócito ocorra por múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomas. Apesar dos mecanismos patogênicos envolvidos no desenvolvimento do melanoma ainda não serem completamente conhecidos, diversos genes e vias de sinalização já foram identificados como sítios dessas alterações (PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011). A literatura também explora os fatores de risco com causalidade direta para o desenvolvimento do melanoma, tais como idade maior que 60 anos, sexo masculino, histórico pessoal e comorbidades do paciente, predisposição genética, fatores ambientais relacionados à exposição a raios ultravioletas (LAZOVA, 2017) assim como pequenos e repetidos traumatismos (PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011). Os principais fatores de risco do melanoma são detalhados a seguir.

2.1.1 Fatores ambientais: exposição a raios ultravioleta

Estudos epidemiológicos mostram consistentemente que a exposição ao sol é o principal fator de risco ambiental para o desenvolvimento do melanoma cutâneo. A exposição solar de maior risco é aquela que ocorre de forma intermitente com duração curta e intensa (GANDINI et al., 2005a; COIT et al., 2017). O dano solar crônico e cumulativo também é um fator de risco para o melanoma lentigo maligno, uma forma menos agressiva da doença que ocorre normalmente em idosos na região da cabeça, pescoço (PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011) e braços (COIT et al., 2017). No Brasil, a exposição crônica ocupacional também é um fator de risco importante para os trabalhadores rurais que se expõe diariamente à radiação ultravioleta sem proteção adequada ao sol (COSTA, FERNANDES, BORGES, 2015, AMANCIO, NASCIMENTO, 2014; MINELLI, PEREIRA, 1983). A fotoproteção inadequada no Brasil, independentemente da frequência e da

intensidade de exposição ao sol, é um fator de risco para o desenvolvimento de melanoma (BAKOS et al., 2002).

A idade na qual se inicia a exposição intensa ao sol parece ter fundamental participação na determinação da chance de se desenvolver melanoma. Indivíduos que se expõem de forma intensa ao sol desde a infância têm maiores chances de desenvolver a doença (PEREIRA, CURADO, RIBEIRO, 2015; PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011; YARAK et al., 2010), em especial quando se trata de pessoas com fenótipos sensíveis ao sol e propensas a queimadura solar (NEWTON-BISHOP et al, 2011). Por outro lado, existe um efeito protetor da exposição regular e adequada ao sol, o que é mediado pela fotoadaptação ou produção de níveis mais altos de vitamina D (NEWTON-BISHOP et al, 2011).

2.1.2 Predisposição fenotípica: nevos, pigmentação da pele e outras pigmentações

Nevos normais são pequenas manchas marrons ou saliências na pele que aparecem nas primeiras décadas de vida em quase todas as pessoas e que, normalmente, ocorrem em função da exposição ao sol. Indivíduos que possuem mais do que 100 nevos normais tem risco aproximadamente sete vezes maior de desenvolver melanoma do que aqueles com menos de 15 nevos (GANDINI et al., 2005b). A presença de um nevo atípico confere um risco 1,6 vezes maior para o desenvolvimento de melanoma assim como a presença de 5 ou mais nevos atípicos conferem um risco 10 vezes maior para a neoplasia (GANDINI et al., 2005b). Adicionalmente, mais da metade dos melanomas primários foram associados com a presença prévia de nevos melanocíticos em uma coorte de pacientes de alto risco (HAENSSLE, et al., 2016).

Outras pigmentações características tem sido associadas com o risco de desenvolvimento de melanoma tais como habilidade de bronzamento ou propensão à queimaduras solar, cor do cabelo e cor dos olhos (COIT et al., 2017). Os riscos associados a esses fatores, embora individualmente modestos, são amplamente independentes e, portanto, características de pigmentação devem ser úteis na identificação de grupos de pacientes de alto risco para o melanoma para serem direcionados para programas de prevenção (BLISS et al., 1995). Em comparação com indivíduos com cabelo preto ou castanho escuro, os riscos relativos para o desenvolvimento de melanoma em pessoas com cabelo castanho claro, loiro e vermelho são, respectivamente, 1,49, 1,84 e 2,38 (BLISS et al., 1995). Os indivíduos com olhos azuis possuem risco relativo de 1,55 vezes em comparação com a população de olhos castanhos ou 1,15 vezes após o ajuste da cor do cabelo e da presença de sardas na idade adulta (BLISS et al., 1995).

Na população brasileira, os resultados epidemiológicos em relação às características fenotípicas do hospedeiro são contraditórios e demonstram reflexo de uma variação regional. Enquanto alguns estudos apontam que as variáveis que melhor previram o risco de melanoma foram a cor do cabelo (BAKOS et al., 2013) e dos olhos (GONÇALVES et al., 2011), outros estudos concluíram que a pigmentação dos olhos e dos cabelos demonstraram uma significância estatística muito fraca como fator preditor de risco (BAKOS et al., 2002). Os episódios frequentes de queimadura solar foram o fator de risco mais citado em estudos epidemiológicos associado ao desenvolvimento de melanoma maligno na população branca (BAKOS et al., 2013; GONÇALVES et al., 2011; BAKOS et al., 2002) enquanto fotótipos I e II, presença de sardas, grande número de nevos adquiridos e presença de nevos displásicos apareceram como fatores de risco com força moderada (BAKOS et al., 2002).

2.1.3 Predisposição genética

Um grupo especialmente propenso ao desenvolvimento de melanoma é o das famílias com síndrome do nevo displásico. Estima-se que 5 a 12% dos melanomas cutâneos ocorram em indivíduos com história familiar de melanoma, os quais denominam-se melanoma familiar, em geral, mais precoces, menos espessos e por vezes múltiplos (PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011; RANSOHOFF et al., 2016). Indivíduos com uma forte história familiar de melanoma possuem risco aumentado, independentemente de apresentarem ou não uma mutação associada ao desenvolvimento desta neoplasia (RANSOHOFF et al., 2016). Além disso, indivíduos com melanoma hereditário podem ter maior risco de desenvolverem outros tipos de cânceres, tais como câncer de pâncreas ou tumores do sistema nervoso central (RANSOHOFF et al., 2016). Independentemente de testes genéticos recomendados para esta população por fatores de risco familiares e individuais, todos devem ser aconselhados sobre práticas de prevenção e exames de triagem de rotina.

O melanoma hereditário é decorrente de distúrbios autossômicos dominantes (COIT et al., 2017). Aproximadamente 10% dos melanomas são causados por mutações da linha germinal hereditária que aumentam o risco de melanoma de 4 a 1000 vezes (RANSOHOFF et al., 2016). As mutações hereditárias em *CDKN2A* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*, inibidor da quinase dependente de ciclina 2A), *CDK4* (*cyclin-dependent kinase 4*, quinase dependente de ciclina 4), *POT1* (*protection of telomeres 1*, proteção de telômeros 1) e *TERT* (*telomerase reverse transcriptase gene*, gene da transcriptase reversa telomerase) conferem risco de vida de 60% a 90%

(RANSOHOFF et al., 2016). Mutações germinativas do *CDKN2A* já foram identificadas na população brasileira, muito provavelmente originária da descendência europeia típica no sul do país (ASHTON-PROLA et al., 2008).

A população do Brasil difere daquela encontrada em outros países com altas taxas de imigração devido à mistura de várias etnias. Em especial, a ascendência europeia e o polimorfismo genético das populações europeias introduzidas no Brasil pelos imigrantes europeus representam um fator de risco para algumas regiões do país (LUIZ et al., 2012; GONÇALVES et al., 2011; BAKOS et al., 2009; ASHTON-PROLA et al., 2008; AZEVEDO, MENDONÇA, 1992). Por outro lado, a ascendência indígena brasileira, também típica em algumas regiões do país, representa um fator de proteção contra o desenvolvimento do melanoma (BAKOS et al., 2009).

Por fim, é importante citar algumas mutações somáticas que também podem conferir risco para melanoma tais como *MC1R* (*melanocortin-1 receptor gene*, gene do receptor de melanocortina-1), *NRAS* (*neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*, neuroblastoma *RAS* homólogo de oncogene viral), *BRAF*, mutações *KIT*, *GNAQ* (*G protein subunit alpha Q*, subunidade de proteína G alfa Q), *GNA11* (*G protein subunit alpha 11*, subunidade de proteína G alfa 11) (ZHANG et al., 2016). De todas as mutações implicadas na gênese do melanoma, a mutação *BRAF* talvez seja objeto de maior atenção. O gene *BRAF* é constituinte da via de sinalização molecular conhecida como *Ras-RAF-MEK-ERK*, com a função de conectar sinais extracelulares ao núcleo de forma a regular a proliferação, a diferenciação, a senescência e a apoptose celular (GOVINDARAJAN et al., 2003). Quando ocorre mutação no gene *BRAF*, a proteína passa ao estado permanentemente ativado, o que induz a oncogênese. A grande maioria das mutações ativadoras do *BRAF* ocorre devido a uma única substituição do aminoácido ácido glutâmico (E) por valina (V) na posição 600, o que ocasiona a mutação *BRAFV600E* (GOVINDARAJAN et al., 2003). Novas informações sobre o papel de alguns genes e mutações específicos no crescimento e na proliferação dos melanócitos permitirão um melhor entendimento da doença e de fatores prognósticos para o paciente, assim como podem se traduzir em novos alvos terapêuticos, como discutido adiante.

2.1.4 Comorbidades do paciente: sistema imunológico comprometido

O sistema imunológico influencia a patogênese do melanoma, principalmente através da neovogênese e da modificação do comportamento biológico das lesões malignas (PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011). Dessa forma, imunodeficiências congênitas, adquiridas (WANG,

BRODLAND, SU, 1995) e imunossupressão em transplantados (KEARNEY et al., 2017; COIT et al., 2017) ou imunossupressão promovida por outras neoplasias como linfoma (KUBICA, BREWER, 2012) constituem fatores facilitadores e agravantes do melanoma. Apesar do forte suporte do papel fisiológico na imunovigilância tumoral e do sucesso crescente de estratégias em terapia tumoral imunológica, a incidência e o padrão de malignidades em pacientes com imunodeficiência primária não refletem um aumento do escape imunológico por si só. Grande parte da predisposição tumoral em pacientes com imunodeficiência primária é derivada do mesmo defeito molecular que a própria imunodeficiência (HAUCK et al., 2017).

2.2 TIPOS DE MELANOMA POR CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

Em geral, melanoma possui sítio primário cutâneo, podendo, eventualmente, surgir em outras áreas (mucosas, olhos e outros), mas o melanoma da pele é muito mais prevalente que as formas não-cutâneas (PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011). Sua classificação histológica envolve 5 tipos diferentes de tumores (LAZOVA, 2017; PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011): o melanoma extensivo superficial, o melanoma nodular, o melanoma lentiginoso acral, o melanoma lentigo maligno e o melanoma amelanótico. O melanoma extensivo superficial é a forma mais comum da neoplasia, representando dois terços dos casos, geralmente localizado em áreas expostas ao sol. O melanoma nodular corresponde a aproximadamente 15% dos casos, de prognóstico pior, com alta possibilidade de metástase e alta mortalidade. O melanoma lentiginoso acral, ao contrário dos demais tipos histológicos, não possui relação com a exposição solar, mas acredita-se que o trauma crônico tenha um papel no seu desenvolvimento que ocorre, normalmente, em regiões plantares, palmares e dedos. O melanoma lentigo maligno é a forma menos comum e a de melhor prognóstico, ocorrendo, principalmente, na cabeça e no pescoço de pessoas idosas em decorrência de exposição solar crônica. Por fim, o melanoma amelanótico representa uma forma rara da neoplasia e de difícil diagnóstico pela ausência de pigmentação característica da patologia. O Quadro 1 resume as características básicas diferenciais dos tipos histológicos de melanoma.

Quadro 1: Características básicas diferenciais dos principais tipos histológicos de melanoma

Tipo histológico	Imagem da neoplasia	Lesão	Cor	Padrão de crescimento	idade	sexo	Principais localizações	Prognóstico	Incidência relativa
Melanoma extensivo superficial		Macropápula com margem pouco menor que 2,5 cm. Comum hipopigmentação, halo irregular	Diferentes tonalidades de castanho ao preto-acizentado e róseo	Período longo radial, seguido tardiamente de vertical (Duração média 1 a 5 anos)	45/55 anos	indiferente	Dorso em homens e membros inferiores em mulheres	moderado	60-70%
Melanoma nodular		Nódulo hemisférico ou lesão ulcero-vegetante	negra	vertical precoce (Duração média de meses)	45 anos	2F/1M	Dorso, cabeça e pescoço	ruim	15%
Melanoma lentigo maligno		Maculosa com margem irregular, grandes diâmetros	Diferentes tonalidades, castanho ao preto, hiperpigmentação frequente	Radial com vértice tardio (duração média 5 a 20 anos)	70 anos	2F/1M	Cabeça, pescoço, dorso e mãos	Bom	5%
Melanoma lentigo acral		Mancha negra inicial; depois nódulo ou ulceração	Negra	Horizontal e, mais tarde, vertical (duração média de 1 a 10 anos)	50/60 anos	indiferente	Extremidades digitais; peri- ou subungueal palmoplantar	ruim	10%

Fonte: Adaptado de PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011

2.3 EPIDEMIOLOGIA DO MELANOMA NO BRASIL

A incidência do câncer cresce em todo o mundo, apesar dos grandes avanços no conhecimento da sua etiopatogenia e no desenvolvimento de novos medicamentos. Em 2012, ocorreram 14,1 milhões de novos casos de câncer e 8,2 milhões de mortes causadas por esta doença no mundo (FERLAY et al., 2015). Na América Latina e no Caribe, as mudanças políticas, econômicas e sociais das últimas décadas têm causado alterações no perfil de morbidade e mortalidade da população. Esta mudança epidemiológica, que não ocorreu de forma homogênea entre as regiões, fez com que doenças infectocontagiosas compartilhassem espaço com o aumento das doenças crônicas não transmissíveis, como é o caso do câncer (CURADO, DE SOUZA, 2014; GOSS et al., 2013). Globalmente, mais de 60% do total de novos casos anuais de câncer no mundo ocorreram na África, Ásia, América Central e do Sul. Sem considerar o tipo de câncer, estas regiões são responsáveis por 70% das mortes por esta neoplasia no mundo (STEWART, WILD, 2014). Embora a incidência global de câncer seja menor na América Latina do que na Europa ou nos Estados Unidos, a carga de mortalidade é maior (GOSS et al., 2013), o que pode refletir melhor suporte para diagnóstico precoce e para o tratamento do câncer em países desenvolvidos (CURADO, DE SOUZA, 2014).

No Brasil, vários fatores aceleraram a transição epidemiológica para o aumento das doenças crônicas não transmissíveis tais como alterações na renda familiar, novos estilos de vida e de alimentação, bem como mudanças demográficas com aumento significativo no número de idosos e das doenças relacionadas com a idade (PAIM et al., 2011; SCHMIDT et al., 2011). A estimativa do Instituto Nacional do Câncer para o biênio 2018-2019 aponta a ocorrência de cerca de 600 mil novos casos de câncer, para cada ano. Excetuando-se os casos de câncer de pele não-melanoma, os tipos mais frequentes de neoplasias em homens serão próstata (31,7%), pulmão (8,7%) e intestino (8,1%). Nas mulheres, os cânceres de mama (29,5%), intestino (9,4%), colo do útero (8,1%) e pulmão (6,2%) figurarão entre as principais neoplasias (INCA, 2017).

Embora o câncer de pele seja o mais frequente de todos os tumores malignos registrados no mundo, o melanoma representa apenas 1% das neoplasias malignas do órgão. Por outro lado, melanoma é a forma mais agressiva do câncer de pele devido à sua alta possibilidade de metástase, significativa morbidade e alta taxa de mortalidade (American Cancer Society, 2017). Em 2012, ocorreram globalmente mais de 232.000 novos casos de melanoma e cerca de 55.000 mortes (FERLAY et al., 2015; STEWART, WILD, 2014) com quase duas de três mortes registradas em regiões mais desenvolvidas e entre homens (FERLAY et al., 2015). Mais de 80% dos novos casos e cerca de 65% das mortes causadas por melanoma ocorreram em regiões com predomínio de

população caucasiana tais como na Oceania, na Europa ocidental e na América do Norte (FERLAY et al., 2015; STEWART, WILD, 2014). Enquanto a Austrália e a nova Zelândia possuem taxas de incidência duas vezes maiores que outros países, uma incidência muito inferior é encontrada nos países africanos, asiáticos e na América Latina (STEWART, WILD, 2014). No Brasil, entre 1997 e 2004, houve um incremento anual de 8,5% no número de casos de melanoma (MENDES, KOIFMAN, 2013). A tendência epidemiológica encontrada no Brasil nos últimos 10 anos sugere um padrão muito semelhante àquele de outros países, ou seja, a mudança percentual anual média de mortalidade causada por melanoma ocorreu principalmente em pacientes mais velhos: 3% de 1980 a 2005 (MENDES, KOIFMAN, KOIFMAN, 2010).

A taxa de incidência de melanoma sofre variações na ordem de 100 vezes entre os países do mundo inteiro (STEWART, WILD, 2014) assim como variações significativas podem ser encontradas dentro de um único país com grande extensão territorial, como é o caso do Brasil (INCA, 2017). A estimativa de novos casos de melanoma no Brasil em 2018 é de 2.920 entre homens e de 3.340 nas mulheres (INCA, 2017). A estimativa de novos casos difere não apenas entre os gêneros (Quadro 2), mas também em função das diferentes regiões geográficas do país, conforme detalhado no Quadro 3. Adicionalmente, estudos epidemiológicos conduzidos no Brasil demonstram resultados distintos de acordo com a origem dos dados de pesquisa. O Quadro 2 descreve os principais achados dos estudos que avaliaram o padrão epidemiológico do melanoma no Brasil.

Quadro 2: Estimativa do número de casos novos de melanoma, segundo sexo e região geográfica em 2018

Estimativa para o sexo masculino	Estimativa para o sexo feminino
Região Norte: 80 casos novos	90 casos novos: Região Norte
Região Nordeste: 340 casos novos	390 casos novos: Região Nordeste
Região Centro-Oeste: 280 casos novos	170 casos novos: Região Centro-Oeste
Região Sudeste: 1.180 casos novos	1.730 casos novos: Região Sudeste
Região Sul: 1.040 casos novos	960 casos novos: Região Sul

Fonte: INCA, 2017

No Brasil, estudos regionais demonstram que o melanoma cutâneo normalmente é diagnosticado em pacientes com idade média entre 50 a 60 anos de idade (COSTA, FERNANDES, BORGES, 2015; LIMA et al., 2015; VAZQUEZ et al. 2015; BRANDÃO et al., 2013; MENDES, KOIFMAN, 2013; MORENO et al., 2012; BONFÁ et al., 2011; KONRAD et al., 2011; ANGER et al., 2010; DIMATOS et al., 2009; FERRARI JÚNIOR et al., 2008; FERNANDES et al., 2005; LAPA et al., 2002; GON, MINELLI, GUEMBAROVISKI, 2001; CRIADO et al., 1999;

BRANDÃO et al., 1998; FERNANDES et al., 1994; MINELLI, PEREIRA, 1983), mas esta neoplasia não é incomum mesmo entre aqueles pacientes com menos de 40 anos de idade. De fato, é um dos cânceres mais comuns em adultos jovens, particularmente em mulheres (PEREIRA, CURADO, RIBEIRO, 2015; SANCHEZ et al., 2014; MORENO, 2005). Como reflexo de uma variação regional, um estudo epidemiológico em Belo Horizonte demonstrou maior risco de morte por melanoma em pacientes com idade inferior a 20 anos (BRANDÃO et al., 2013).

A incidência de melanoma por gênero contradiz os dados da literatura internacional (American Cancer Society, 2017) ao confirmar por estimativa nacional (INCA, 2017) e por estudos regionais (COSTA, FERNANDES, BORGES, 2015; LIMA et al., 2015; PEREIRA, CURADO, RIBEIRO, 2015; SANCHEZ et al., 2014; BRANDÃO et al., 2013; MENDES, KOIFMAN, 2013; MORENO et al., 2012; DIMATOS et al., 2009; FERRARI JÚNIOR et al., 2008; MORENO, 2005; PINHEIRO et al., 2003; LAPA et al., 2002; GON, MINELLI, GUEMBAROVISKI, 2001; CRIADO et al., 1999; BRANDÃO et al., 1998; FERNANDES et al., 1994) que a incidência do melanoma é mais alta entre as mulheres. Por outro lado, estudos conduzidos na Europa (LASITHIOTAKIS et al., 2008) e no Brasil (MENDES, KOIFMAN, 2013; FERRARI JÚNIOR et al., 2008; BORGES et al., 2007; SORTINO-RACHOU, CURADO, LATORRE, 2006) demonstram que mulheres e pacientes mais jovens possuem maior sobrevida quando comparado a homens e idosos. Este fato pode estar relacionado aos distintos padrões de comportamento relativos aos gêneros para diagnóstico e exame de pele (MENDES, KOIFMAN, KOIFMAN, 2010).

No geral, o sítio anatômico mais afetado pelo melanoma é aquele com maior exposição ao sol e varia de acordo com o gênero. Normalmente, os tumores se localizam no tronco em homens e nas extremidades inferiores de mulheres (BONFÁ et al., 2011; KONRAD et al., 2011; ANGER et al., 2010; BORGES et al., 2007; GON, MINELLI, GUEMBAROVISKI, 2001; CRIADO et al., 1999; VENEGAS et al., 1992; VRIESA et al., 2016). Alta incidência do melanoma em cabeça e pescoço também foi reportada em Belo Horizonte (BRANDÃO et al., 2013) e em Porto Alegre (VENEGAS et al., 1992).

Em relação ao subtipo histológico, estudos epidemiológicos detalhados no Quadro 2 demonstram o reflexo de uma variação regional, com estudos reportando prevalência do melanoma extensivo superficial (VAZQUEZ et al., 2015; SANCHEZ et al., 2014; MENDES, KOIFMAN, 2013; BONFÁ et al., 2011; KONRAD et al., 2011; NASER, 2011; DIMATOS et al., 2009; BORGES et al., 2007; WEBER et al., 2007; FERNANDES et al., 2005; MORENO, 2005), do melanoma nodular (ROVERE et al., 2016; VILANOVA et al., 2013; LAGES et al., 2011; de SÁ et al., 2004; PINHEIRO et al., 2003; LAPA et al., 2002; GON, MINELLI, GUEMBAROVISKI, 2001; BENVEGNU et al., 1997; VENEGAS et al., 1992) e do melanoma lentigo maligno (BRANDÃO et al., 2013). Assim como descrito na literatura (LAZOVA, 2017), o melanoma acral

lentiginoso foi prevalente em estudos epidemiológicos com população brasileira não-branca (CHIBA et al., 2011; FERRARI JÚNIOR et al., 2008; FERNANDES et al., 2005).

No que diz respeito à etnia, o risco de ter melanoma ao longo da vida é de cerca de 1 em 40 para brancos, 1 em 1000 para negros e 1 em 200 para hispânicos (American Cancer Society, 2017). A grande maioria de estudos epidemiológicos regionais realizados no Brasil demonstra predomínio de melanoma cutâneo em populações brancas (COSTA, FERNANDES, BORGES, 2015; VAZQUEZ et al., 2015; BRANDÃO et al., 2013; MENDES, KOIFMAN, 2013; DIMATOS et al., 2009; FERREIRA, NASCIMENTO, 2008; FERNANDES et al., 2005; MORENO, 2005; PINHEIRO et al., 2003; LAPA et al., 2002; CRIADO et al., 1999; BRANDÃO et al., 1998; MINELLI, PEREIRA, 1983), em detrimento à população não-branca (CHIBA et al., 2011; FERRARI JÚNIOR et al., 2008). Adicionalmente, o Brasil é um país com grande extensão territorial e ampla diversidade étnica (BONFÁ et al., 2011; BAKOS, 2009). A região sul, em especial, foi colonizada por imigrantes europeus durante os séculos XIX e XX (BAKOS et al., 2009), possui uma população predominantemente branca (MENDES, KOIFMAN, 2013) e latitude similar à Austrália, país com a maior incidência global de melanoma (MORENO et al., 2012). A descendência europeia (LUIZ et al., 2012; VALLARELLI, HARRISON, SOUZA, 2010; YARAK et al., 2010) independentemente de outras origens étnicas misturadas (VALLARELLI, HARRISON, SOUZA, 2010; YARAK et al., 2010), justificam a maior incidência de melanoma cutâneo em cidades de Santa Catarina (MORENO et al., 2012; KONRAD et al., 2011; NASER, 2011) e do Rio Grande do Sul (FERREIRA, NASCIMENTO, 2016; BONFÁ et al., 2011; AZEVEDO, MENDONÇA, 1992; MENDONÇA, 1992) em comparação com aquelas encontradas em outras partes do país e com as estimativas propostas pelo INCA (2017). De acordo com a distribuição geográfica, a taxa de mortalidade causada pelo melanoma é maior na região sul do Brasil, 1,24 mortes/100.000 habitantes (MENDES, KOIFMAN, KOIFMAN, 2010).

Por fim, é importante ressaltar que após o controle de estágio, idade, sexo, etnia e tipo clínico, uma análise multivariada demonstrou que a educação é um fator protetor para a sobrevida global e para a sobrevida livre de recidiva em pacientes com melanoma (MENDES, KOIFMAN, 2013). O status socioeconômico, medido pelo nível educacional, representa um fator importante relacionado à evolução clínica da doença. Outra informação epidemiológica que merece destaque é o aumento do diagnóstico precoce do melanoma no Brasil como resultado de melhorias na prevenção primária (NASER, 2011). A maioria dos estudos epidemiológicos regionais comprovam que os pacientes tem sido diagnosticados em estagios iniciais desta neoplasia (COSTA, FERNANDES, BORGES, 2015; LIMA et al., 2015; VAZQUEZ et al., 2015; BRANDÃO et al., 2013; MORENO et al., 2012; BONFÁ et al., 2011; KONRAD et al., 2011; DIMATOS et al., 2009; FERNANDES et al., 2005), apesar do diagnóstico em doença avançada ocorrer com frequência em

diversas regiões do Brasil (CHIBA et al., 2011; FERRARI JÚNIOR et al., 2008; MORENO, 2005; de SÁ et al., 2004; LAPA et al., 2002; GON, MINELLI, GUEMBAROVISKI, 2001; VENEGAS et al., 1992).

O aumento do diagnóstico precoce do melanoma reacende o debate sobre a incidência aumentada da doença já que melhores práticas de triagem contribuem para a descoberta natural de um maior número de pessoas acometidas por melanoma (LINOS, SWETTER, COCKBURN, 2009). Entretanto, as práticas de triagem não representam uma rotina em pacientes de baixo poder aquisitivo e a incidência de melanoma também aumenta nesta população nos Estados Unidos, o que corrobora com a estimativa global aumentada no número de casos novos desta neoplasia (LINOS et al., 2009). Nos países da América Latina (VRIESA et al., 2016), incluindo o Brasil, existe subnotificação dos dados epidemiológicos (AZEVEDO, MENDONÇA, 1992; SCHIMERLING et al., 2011; ANJOS, MUNHOZ, 2017). O INCA, que produz as estimativas para a incidência de câncer desde 1995, tem atuado para manter e fortalecer os centros de informação que permitam monitorar a situação do câncer como parâmetro para todo o país e, desta forma, viabilizar informações atualizadas e aplicáveis às necessidades estratégicas do Brasil (INCA, 2017).

Quadro 3: Visão geral dos estudos regionais sobre o padrão epidemiológico do melanoma no Brasil

Estudo	Região	Período (n)	Principais achados
FERREIRA, NASCIMENTO, 2016	Região Sul	2008-2012 (2.378)	Foram identificadas altas taxas de mortalidade por melanoma nas regiões norte e litorânea do Rio Grande do Sul, no nordeste de Santa Catarina e no oeste do Paraná - para a população total, com pequenas diferenças detectadas e indicadas quanto ao gênero. Todas as microrregiões que apresentaram alta prioridade para intervenção de saúde pública foram detectadas no Rio Grande do Sul.
ROVERE et al., 2016	Santa Catarina (Blumenau)	2009-2013 (108)	Entre os 46 pacientes com doença metastática, as metástases não viscerais foram as mais comuns. O tronco foi o site mais comumente afetado e o subtipo histológico mais frequentes entre os pacientes metastáticos foi o melanoma nodular. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis estudadas e os sites de metástase. A melhor estratégia de acompanhamento do paciente com melanoma continua a ser estabelecida.
COSTA, FERNANDES, BORGES, 2015	Tocantins (Palmas)	2001-2011 (45)	Predominância de melanoma cutâneo em pacientes entre 41 e 60 anos, mulheres, caucasianos, agricultores, localizados no tronco, tipo in situ, extensões superficiais e metastáticas cutâneas, níveis de Clark I (20%) e IV (17,7%), Breslow ≤ 1 mm (35,5%) e 2,01 a 4 mm (24,4%).
LIMA et al., 2015	Santa Catarina (Brusque)	1999 a 2013 (212)	A taxa de incidência de melanoma foi mais frequente entre mulheres, em pacientes com mais de 51 anos e a área mais afetada do corpo pelas lesões foi o tronco; não houve diferença estatística entre melanoma invasivo e in situ. Os 4 últimos anos de análise demonstraram prevalência de melanoma in situ, o que sugere um aumento do diagnóstico precoce.
PEREIRA, CURADO, RIBEIRO, 2015	Goiás (Goiânia)	1988-2009 (1.688)	O câncer de pele em mulheres com menos 40 anos de idade tem aumentado tanto em casos com lesões únicas (2,3 para 5,3/100,000 habitantes) quanto em casos com múltiplas (0,43 para 1,16/100,000). Não é comum encontrar múltiplos tumores em jovens - na maioria dos casos, não estão associados a doenças genéticas da pele ou transplantes. É necessário evitar a exposição excessiva à radiação ultravioleta desde a infância.
VAZQUEZ et al, 2015	Brasil	15 anos (1.073)	Estudo composto por pacientes com idade média de 56,7 anos, prevalência semelhante entre os sexos e 91,2% de pele branca. O subtipo prevalente de melanoma foi o extensivo superficial e a localização anatômica mais prevalente foi o tronco. De todos os casos, 567 (52,9%) foram atribuídos aos estágios clínicos I e II, enquanto 382 (32,6%) foram estágios III e IV. A cirurgia foi o principal tratamento. A biópsia do linfonodo sentinela foi realizada em 373 pacientes, com 23,8% de positividade. A taxa de sobrevida global de 5 anos foi de 67,6%. A análise multivariada mostrou que gênero, LDH, localização anatômica, estagio TNM e recidiva local foram fatores prognósticos significativos.
AMANCIO, NASCIMENTO, 2014	São Paulo	2006-2011 (3.172)	Foram identificadas altas taxas de incidência de melanoma cutâneo em populações femininas, masculinas e globais nas regiões Norte, Noroeste, Sudoeste e Sudeste do estado de São Paulo, correspondendo principalmente aos municípios de São José do Rio Preto, Ribeirão Preto, Araraquara, Bauru, Marília e parte de Sorocaba. Essas áreas, por sua vez, estão fortemente envolvidas na indústria de alimentos e bebidas, com atividade agrícola expressiva. Este cluster espacial pode ser explicado por uma maior exposição ao sol sem proteção adequada aos trabalhadores rurais.
SANCHEZ et al., 2014	São Paulo	1992-2002 (89)	A frequência de melanoma no grupo de 15 a 39 anos de idade foi maior nas mulheres e o sítio mais afetado foi o tronco. Além disso, os melanomas foram mais frequentes em uma idade mais precoce em pacientes com história familiar de melanoma. A maioria dos casos foi diagnosticada como melanoma de espalhamento superficial. Os melanomas nodulares grossos com valores de Breslow superiores a 2 mm foram associados à metástase dos linfonodos.
BRANDÃO et al.,	Minas Gerais	1990-2010	A maioria dos pacientes com melanoma cutâneo eram caucasianos, mulheres, com idade média ao diagnóstico de 55 anos e com tumores in situ. O estudo difere dos demais pela localização predominante da lesão (cabeça e pescoço),

2013 Continua...	(Belo Horizonte)	(166)	pelo tipo histológico (melanoma lentigo maligno) e um risco maior de morte em pacientes com idade inferior a 20 anos, o que pode ser com reflexo da variação regional.
MENDES, KOIFMAN, 2013	Rio de Janeiro	1997-2004 (1083)	Um efeito protetor para melanoma foi detectado pessoas com maior nível educacional, brancos e para lesões localizadas nos membros superiores. Maior risco de morte ocorreu em pacientes com melanoma nodular, melanoma acrolentiginoso, lesões plantar e palmar e com o aumento da idade. Na análise multivariada, após o controle de estágio, idade, sexo, etnia e tipo clínico, a educação permaneceu como um fator protetor para a sobrevida global e para a sobrevida livre de recidiva. O status socioeconômico, medido pelo nível educacional, representa um fator importante relacionado à evolução clínica do melanoma.
VILANOVA et al., 2013	Piauí (Teresina)	2000-2010 (313)	O tipo histológico predominante foi o melanoma nodular, em mais de 70% dos casos totais o índice de Breslow foi >1mm. Principais fatores associados a metástase foram tipo nodular, Clark IV/V, Breslow >1mm, índice mitótico ≥ 6 e lesões ulceradas.
LUIZ et al., 2012	São Paulo	2004-2008 (424)	A ascendência europeia é um fator de risco para o melanoma cutâneo. O risco parece estar relacionado não apenas com o tipo de pele, a cor dos olhos e a capacidade de bronzeamento, mas também com outras características específicas tais como o polimorfismo genético das populações europeias introduzidas no Brasil pelos imigrantes europeus.
MORENO et al., 2012	Santa Catarina	2002 a 2009 (503)	A idade média dos pacientes com melanoma cutâneo foi de 50 anos, mais comum entre as mulheres. Os fatores prognósticos desfavoráveis foram mais relacionados aos homens, bem como o maior número de lesões ulceradas e a maior profundidade de invasão dérmica. A maioria das lesões apresentou índices de espessura tumoral entre 1 e 2 mm, níveis de Clark entre III e IV e índice mitótico ≥ 1 / mm ² . Na maioria dos casos, a doença estava em estagio inicial no momento do diagnóstico.
BONFÁ et al., 2011	Rio Grande do Sul (Porto Alegre)	2000-2005 (328)	A idade média do diagnóstico de melanoma cutâneo foi de 55,6 anos. Para as mulheres, a localização mais comum do tumor foi em membros inferiores e superiores, enquanto que o melanoma masculino foi encontrado principalmente no dorso. Dentre os subtipos histológicos, houve prevalência do melanoma extensivo superficial com Breslow in situ ou <1 mm, o que denota uma tendência atual para o diagnóstico precoce.
CHIBA et al., 2011	Amazonas (Manaus)	2002-2007 (55)	A incidência de melanoma cutâneo foi maior em homens de pele castanha e em indivíduos de 70 a 80 anos de idade. As lesões, geralmente do tipo melanoma acral lentiginoso, foram mais comumente localizadas nos membros inferiores e em estagios avançados da doença, com espessura Breslow > 1 mm e nível Clark V.
GONÇALVES et al., 2011	Brasil	2004-2008 (412)	Características de hospedeiro estão associadas com o desenvolvimento de melanoma: cor de olho e cabelo, pele clara, história de lesões pigmentadas removidas, queimaduras solares na infância e na adolescência, ascendência europeia e polimorfismos do XPC em uma região exposta à alta radiação solar.
KONRAD et al, 2011	Santa Catarina (Criciúma)	2005-2007 (72)	Pacientes com média de idade de 51 anos, localização mais frequente do melanoma cutâneo no tronco para homens e nos membros inferiores para mulheres, tipo histológico mais comum foi o extensivo superficial. Este estudo demonstra que a taxa de incidência de melanoma cutâneo em Criciúma é superior à registrada para o restante do Brasil e do Estado de Santa Catarina. Por outro lado, os melanomas apresentaram um predomínio de Breslow considerado de prognóstico mais favorável e, em relação ao nível de invasão tumoral, foram encontrados níveis menores de Clark.
LAGES et al., 2011	Piauí	2008-2009 (9)	Dentre os pacientes incluídos, 5 eram homens e 4 mulheres com média de idade de 66,4 anos. As lesões distribuíram-se uniformemente no tronco, membros superiores e inferiores. Em relação ao microestadiamento e níveis de Clark, 5 indivíduos tinham nível III, 3 nível IV e 1 nível V. A média do nível de Breslow foi 3,9 mm de espessura e o padrão histológico mais prevalente foi o do tipo nodular. O número de LNS identificados, em linfocintilografia pré-operatória, variou entre 1 e 5. Quanto ao número de cadeias linfonodais que receberam a drenagem, existia apenas uma em 7 indivíduos e mais de uma em 2 indivíduos, sendo que em um destes observou-se drenagem bilateral.
NASER, 2011	Santa Catarina	1980-2009	As taxas de incidência de melanoma atingiram 22,4 casos por 100.000 habitantes/ano no período de análise. O

Continua...	(Blumenau)	(1002)	melanoma extensivo superficial ocorreu em mais da metade dos casos e o principal local de envolvimento foi o tronco. A maioria dos casos foi diagnosticada precocemente, com Breslow <1mm. A incidência de melanoma maligno aumentou cinco vezes de 1980 a 2009 e o diagnóstico precoce aumentou 151% como resultado da prevenção primária.
ANGER et al., 2010	São Paulo SUS e Privado	1990-2007 (84)	A idade média dos pacientes foi de 55 anos sem diferença de frequência na incidência de melanoma entre os gêneros. A neoplasia predominou no tronco em homens e nos membros inferiores nas mulheres. Entre os parâmetros morfológicos, houve distribuição homogênea de pacientes em relação à profundidade das lesões, assim como distribuição uniforme em relação aos níveis de Clark. O índice de Breslow, a ulceração e a taxa mitótica por mm ² permitiram o estabelecimento de uma pontuação prognóstica. O tempo médio de sobrevida livre de doença foi de 17,8 ± 18,3 meses e taxas de 82% por 1 ano, 70% por 2 anos e 62% por 5 anos. O tempo médio de sobrevida foi de 24,5 ± 20,7 meses e taxas de 85% por 1 ano, 82% por 2 anos e 70% por 5 anos.
MENDES, KOIFMAN, KOIFMAN, 2010	Brasil	1980-2005 (19.218)	Um aumento na frequência de mortalidade associada ao melanoma ocorreu no Brasil desde 1980, com diferentes padrões observados por gênero, idade e região geográfica. A mudança percentual média anual para todo o país foi de 1,1% durante o período de estudo sendo a taxa maior entre os idosos: 2,8% nas pessoas com mais de 70 anos e 2,3% nas mulheres. A distribuição geográfica da mortalidade por melanoma também não foi homogênea com taxas mais altas nas regiões sul e sudeste.
VALLARELLI, HARRISON, SOUZA, 2010	-	1999-2004 (282)	Brasileiros com descendência holandesa são mais propensos a desenvolver nevos melanocíticos do que indivíduos de outras origens étnicas. A análise de probabilidade calculada com o odds ratio mostrou que os meninos são mais propensos a desenvolver nevos melanocíticos do que as meninas e que os filhos de raças não misturadas e misturadas com cabelos mais claros são mais propensos a desenvolver nevos melanocíticos.
YARAK et al., 2010	São Paulo SUS e Privado	1999-2002 (3.202)	Não houve diferença no número de melanócitos naive adquiridos (MNA) entre os gêneros, mas o número total foi maior nos locais do corpo expostos ao sol. Um alto número de MNA foi associado com tipo de pele mais clara, maior exposição ao sol, idade, número de queimaduras solares e presença de sardas. Em pessoas geneticamente predispostas, a distribuição de MNA em uma população heterogênea (origens étnicas misturadas) é semelhante à de uma população homogênea e tem a mesma tendência para a proliferação potencial de melanócitos na presença de radiação ultravioleta. As estratégias para reduzir a incidência de melanoma devem começar em uma idade precoce.
BATTISTI et al., 2009	Santa Catarina (Florianópolis)	2002-2003 (75)	A mortalidade por melanoma primário cutâneo em pacientes diagnosticados no município de Florianópolis foi de 7,0% no quinto ano de doença. A mortalidade por melanoma foi maior entre os homens, em pacientes com tumores de espessura superior a 4,0 mm, com presença de ulceração e em pacientes com estadiamento IV. A sobrevida média entre os pacientes com diagnóstico de melanoma primário cutâneo no município de Florianópolis foi de 56,74 meses.
DIMATOS et al., 2009	Santa Catarina	2003-2007 (99)	Corroborando com outros estudados na literatura, pacientes entre 50 e 60 anos de idade, de cor branca e do sexo feminino foram mais acometidos por melanoma cutâneo. No entanto, em discrepância com a maioria dos trabalhos brasileiros, o melanoma expansivo superficial foi o subtipo mais incidente. A maior parte das lesões era inicial, com Breslow inferior a 1mm, o que sugere diagnóstico precoce.
FERRARI JÚNIOR et al, 2008	São Paulo	1993-2006 (364)	A idade média dos pacientes com melanoma cutâneo foi de 58,9 anos, mais comum entre as mulheres. Os locais anatômicos prevalentes foram o tronco e os pés, tanto para homens como para mulheres. A coorte apresentou principalmente tumores espessos e ulcerados, denotando diagnóstico tardio e mau prognóstico. As lesões mais espessas e ulceradas predominaram em pacientes do sexo masculino e em pacientes idosos. Por causa da composição étnica com considerável participação de população não-branca, houve presença de número considerável de melanoma acral lentiginoso.
FERREIRA, NASCIMENTO,	São Paulo (Taubaté)	2001-2005 (639)	A prevalência de câncer cutâneo foi de 50 casos/100.000 habitantes. A faixa etária mais acometida foi a partir dos 60 anos, a proporção de indivíduos acometidos foi maior para o sexo feminino em relação ao masculino e a proporção de

2008			brancos/não brancos foi de 4:1.
Continua...			
BORGES et al., 2007	Rio Grande do Sul (Passo Fundo)	1995-2001 (229)	Melanoma cutâneo foi mais frequente nas costas dos homens e nos membros inferiores das mulheres. O tipo clínico-patológico mais frequente para ambos os sexos foi o tipo superficial expansivo, mas o nível de invasão e a espessura das lesões foi maior em homens do que em mulheres. A incidência foi de 5,67 por 100.000 pacientes-ano e a taxa de mortalidade foi de 2,16 por 100.000 pacientes-ano.
WEBER et al., 2007	Santa Catarina (Florianópolis)	1999-2004 (496)	O perfil histopatológico do melanoma cutâneo foi de melanoma extensivo superficial, invasivo, com Breslow de 1,25mm, com infiltrado inflamatório e margens livres. Os principais locais de metástases foram a pele e o subcutâneo, linfonodos e o cérebro.
Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2006	Brasil	1999-2005 (17.980)	A campanha diagnosticou 17980 casos de câncer de pele (13.194 carcinomas basocelulares, 2.482 carcinomas de células escamosas, 1.057 melanomas e 1.247 outras neoplasias). A relação entre sexos foi de 1,7 com maior frequência em homens e a prevalência foi de 1,6% em preto, 3,2% em descendentes asiáticos, 3,4% em mestiço e 12,7% em indivíduos caucasianos. Os Estados de Santa Catarina e Rio Grande do Norte apresentaram maior taxa de prevalência. A exposição solar não protegida ainda não é percebida como um importante risco para a saúde.
SORTINO-RACHOU, CURADO, LATORRE, 2006	Goiás (Goiânia)	1988-2000 (290)	Melanoma Cutâneo em Goiânia apresentou padrão semelhante ao da literatura mundial, com incidência crescente para ambos os sexos e mortalidade tendendo à estabilidade nas mulheres e crescente nos homens.
FERNANDES et al., 2005	Rio de Janeiro	1993-2003 (65)	Predomínio de melanoma cutâneo na faixa etária de 40 a 69 anos, distribuição etária homogênea entre o sexo masculino e feminino, população branca e localização no tronco. Quanto ao tipo clínico-histológico, predomínio do tipo expansivo superficial e relação de significância entre tipo acral localizado no pé em não-brancos. Maior frequência do estágio IA e do melanoma in situ.
MORENO, 2005	Santa Catarina (Chapecó)	2002-2005 (129)	Predominância de pacientes do sexo feminino com média de 46,1 anos de idade. Todos os pacientes eram brancos e o principal sítio primário da lesão cutânea estava localizado no tronco e nas extremidades. A maioria das lesões foi classificada no tipo histológico expansivo superficial e apresentava-se no nível IV de Clark com espessura média de 3,09mm. Cinquenta e quatro pacientes foram submetidos à biópsia do linfonodo sentinela e destes 13% apresentaram metástases. Taxa de sobrevida em 3 anos foi de 75,3%.
de SÁ et al., 2004	São Paulo	1980-2000 (32)	O tronco foi o local mais comum para as lesões melanocíticas. O melanoma nodular foi o tipo histológico mais frequente e 43,8% apresentaram uma espessura superior a 4mm. A sobrevida global de 5 anos foi de 64,34%, sobrevida global de 11,71% em pacientes com metástase visceral e de 90,48% em pacientes com apenas metástases de linfonodos e/ou cutâneos. O diagnóstico precoce do melanoma depende do reconhecimento de que esta doença está presente nos jovens.
PINHEIRO et al., 2003	Brasília	1994-1999 (32)	Predomínio de melanoma cutâneo em indivíduos do sexo feminino, idoso (de 61 a 80 anos), cor da pele branca, cuja lesão predomina nos membros, sendo mais frequente o tipo de crescimento nodular e que não apresenta sintomas à época do diagnóstico. Pela correlação entre a presença ou não de metástases e o nível de Clark observou-se que os pacientes com nível de invasão até o subcutâneo (Clark V) apresentaram risco relativo de 2,94.
LAPA et al. 2002	São Paulo	1985-1987 (115)	Predomínio de melanoma cutâneo em mulheres brancas na faixa etária de 40-69 anos de idade. A maioria das neoplasias era nodular, com localização axial e predominância de melanoma maligno >1,5mm de profundidade. A profundidade Breslow representou um fator prognóstico importante. Somente 10% dos casos foram tratados em fase inicial da doença.

Conclusão..			A grande maioria dos casos ocorreu em pacientes do sexo feminino com idade média de 56 anos de idade. A localização mais frequente da neoplasia ocorreu no tronco para os homens e nos membros inferiores nas mulheres. A maior proporção dos tumores estudados estavam classificados nos níveis de invasão III e IV e a espessura média de 3,17mm. O melanoma cutâneo primário em Londrina apresentou diferenças em relação à proporção de diagnósticos por tipo histológico, com maior número de melanomas nodulares e níveis de invasão e espessura tumoral mais avançados na comparação com os estudos internacionais.
GON, MINELLI, GUEMBAROVSKI, 2001	Paraná (Londrina)	1990-1999 (303 lesões)	
CRIADO et al., 1999	São Paulo	1963-1997 (222)	Evidenciou-se o aumento da ocorrência do melanoma maligno cutâneo primário ao longo do tempo. Predomínio de melanoma cutâneo na população caucasoides e do sexo feminino. A idade predominante encontrada no diagnóstico foi entre 50 e 60 anos para as mulheres e entre 60 a 69 anos para os homens. A localização mais frequente da neoplasia nos homens foi a região torácica posterior e os membros inferiores nas mulheres. O nível de invasão tumoral mais encontrado foi Clark IV e a espessura dos tumores (Breslow) mais frequente foi <0,75mm. A sobrevida de cinco anos entre os pacientes foi de 73,3%.
BRANDÃO et al., 1998	Bahia (Salvador)	(76)	Foi observada maior frequência de melanoma cutâneo em pacientes com idade média de 51 anos, sexo feminino, cor branca, localização em tronco e extremidades e tipo histológico extensivo superficial e nodular. Quanto ao estadiamento clínico: in situ 6,6%, I 40,8%, II 22,4%, III 10,5% e IV 19,7%. Realizado tratamento cirúrgico isolado em 73,66% dos casos, associado ao uso de interferon em 5,27% e associado ao uso de quimioterapia em 10,53%. Quimioterapia utilizada como terapêutica isolada ocorreu em 5,27% dos casos.
BENVEGNÚ et al., 1997	Rio Grande do Sul	1986-1995 (79)	Predomínio de melanoma cutâneo no sexo masculino e na faixa etária média de idade de 49 anos. O tipo histológico mais frequente foi o nodular. Foram analisados também o sítio tumoral, os níveis de Clark e de Breslow.
FERNANDES et al. 1994	Rio de Janeiro	1978-1993 (47)	Foi observada maior frequência de melanoma cutâneo em mulheres leucodermas adultas e a partir da quinta década de vida. As localizações mais comuns foram o tronco e os membros inferiores. Não houve predomínio de tipo clínico. A relação entre melanoma lentiginoso de extremidades e indivíduos melanodermos forneceu dados significativos. Em 11% dos casos, esses tumores foram precedidos por lesões sugestivas de nevos melanócitos.
LUCAS et al., 1994	Espírito Santo	1982-1992 (55)	Entre 35. 695 biópsias realizadas no decênio 1982-92, foram encontrados 55 casos de melanoma maligno. Observou-se alta frequência de melanoma metastático e de casos em fase avançada com baixo índice de concordância e alto índice de incerteza em relação ao diagnóstico clínico. Estes dados sugerem falha no diagnóstico precoce pelos médicos e/ou desinformação da população quanto ao risco das lesões pigmentadas.
AZEVEDO, MENDONÇA, 1992	Brasil	1979-1982, 1987	Os coeficientes de incidência de melanoma em 6 capitais brasileiras situam-se em padrões intermediários se comparadas às cifras mundiais. Porto Alegre apresentou os maiores coeficientes de incidência, constatando-se que houve aumento relativo de 38% entre homens e de 11% entre mulheres ao longo do tempo. O estudo ressalta a importância da subnotificação da informação e sua interferência na análise dos dados.
MENDONÇA, 1992	Brasil	-	A ocorrência de melanoma maligno cutâneo no Brasil possui um padrão intermediário se comparado aos dados de estudos internacionais. Para Porto Alegre, a capital que teve as maiores taxas, uma comparação entre os períodos 1979-1982 e 1987 mostrou aumentos proporcionais de 38% entre os homens e 11% entre as mulheres.
VENEGAS et al., 1992	Rio Grande do Sul (Porto Alegre)	1985-1992 (101)	Predomínio do melanoma nodular localizado na cabeça, no pescoço e no tronco dos homens e nos membros inferiores das mulheres. O nível Clark V e Breslow >4mm na maioria dos casos demonstram que o diagnóstico é realizado em estagios mais tardios da doença.
MINELLI, PEREIRA, 1983	Paraná (Londrina)	1970-1980 (59)	Foi observada maior frequência de melanoma cutâneo em pacientes do sexo masculino, brancos, com idade entre 46 e 65 anos e com fator de risco ocupacional para exposição ao sol.

2.4 TRIAGEM, DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E VIGILÂNCIA NO PACIENTE COM MELANOMA

2.4.1 Programas de prevenção primária e secundária do melanoma

Para reduzir a carga de doença relacionada ao câncer de pele, atividades preventivas primárias e secundárias são fundamentais. A prevenção primária trata de estratégias para evitar fatores de risco por meio da mudança do comportamento das pessoas e / ou modificação de condições de exposição ambiental ou artificial à radiação UV. Intervenções e campanhas de informação que tratam de possibilidades para reduzir a exposição extensa à radiação UV podem ser encontradas em todo o mundo, apesar de, em muitas circunstâncias, falharem em alcançar mudanças duradouras no comportamento do público.

Na Bélgica, para cada euro investido na campanha de sensibilização e na proibição total do uso de camas de bronzamento, €3,6 podem ser economizados em longo prazo para o sistema de cuidados em saúde (PIL et al., 2016). Nos Estados Unidos, estima-se que restringir as camas de bronzamento entre menores de 18 anos possa prevenir 61.839 casos de melanoma, 6.735 mortes por melanoma com uma economia de US\$342,9 milhões em custos de tratamento ao longo da vida dos 61,2 milhões de jovens de até 14 anos (GUY et al., 2017). O Programa Escolar SunWise, um programa desenvolvido pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA ensina às crianças a se protegerem de uma exposição excessiva ao sol e economiza US\$2-4 na assistência médica e na perda de produtividade por cada dólar investido no programa (KYLE et al., 2008). Da mesma forma, na Austrália, estima-se que o programa de educação pública SunSmart que motiva o comportamento da proteção solar através de iniciativas estruturais, ambientais e legislativas economiza 22 mil anos de vida no futuro enquanto economiza aproximadamente US\$2/dólar investido (SHIH et al., 2009). Apesar da dificuldade de mensurar devido à necessidade de um longo tempo de acompanhamento, as estratégias de proteção à exposição da radiação UV parecem custo-efetivas em saúde pública.

Além do acompanhamento de longo prazo, a prevenção primária precisa também de atividades contínuas para alcançar mudanças no comportamento da população. Em um contexto de aumento da incidência de melanoma e das dificuldades conhecidas na mudança de comportamento das pessoas, a prevenção primária isolada pode não ser suficiente para combater o problema de forma imediata. Em muitas situações, uma combinação de atividades de prevenção primária e

prevenção secundária pode ser mais apropriada. A prevenção secundária trata da detecção precoce de doenças malignas que são curáveis em um estágio inicial de seu desenvolvimento.

Na Alemanha, desde 1971 existe um programa nacional de detecção precoce do câncer, incluindo o câncer de pele (BREITBART et al., 2014). Desde a validação científica da detecção precoce do câncer de pele, muitos projetos foram implementados na Alemanha: o Projeto SCREEN (Pesquisa de câncer de pele para fornecer evidências sobre a eficácia do rastreamento no norte de Alemanha, do Inglês *Skin Cancer Research to Provide Evidence for Effectiveness of Screening in Northern Germany*), conduzida no estado federativo de Schleswig-Holstein entre julho de 2003 e junho de 2004 e o programa nacional de triagem em massa de câncer de pele implementado em toda a Alemanha em 2008 (BREITBART et al., 2012, 2014). Além da Alemanha, outros países europeus (CARLI et al., 2003), a Austrália (AITKEN, 2010) e os Estados Unidos (GELLER et al., 2003) também avaliaram a efetividade dos programas de rastreamento para melanoma. Na América Central e na América do Sul, várias medidas preventivas primárias e secundárias para melanoma estão em vigor, embora, em grande parte, ainda sem avaliação (VRIESA et al., 2016). No Brasil, apesar das campanhas de prevenção primária e secundária promovida por sociedade médicas específicas, não existem recomendações nacionais de triagem para câncer de pele.

Obviamente, um programa de triagem deve ser medido pelos seus benefícios e riscos. O maior benefício de um programa de rastreamento seria a detecção de um tumor mais fino e em estágio precoce (GELLER et al., 2003; CARLI et al., 2003; AITKEN et al., 2010; SWETTER et al., 2012) já que o prognóstico de melanoma é altamente dependente do estágio no diagnóstico. Um aumento na incidência de melanoma metastático com prognóstico favorável ocorreu após a implementação do projeto SCREEN na Alemanha (BREITBART et al., 2012). Por outro lado, na literatura não existe consenso da efetividade dos programas de rastreamento em reduzir a morbidade ou mortalidade do melanoma. Enquanto alguns estudos demonstram que a detecção de tumores menos agressivos biologicamente não impactam significativamente na taxa de mortalidade global (US Preventive Services Task Force, 2009, 2016), outros sugerem potencial ganho de sobrevida para a população (KATALINIC et al., 2012; SCHNEIDER, MOORE, MENDELSON, 2008; PADDOCK et al., 2016).

O programa de rastreamento em massa pelo exame de corpo total não é confiável como um teste para detecção de melanoma em estágios precoces (TACKE, 2014). Além da falta de evidência científica sobre o real valor dos programas de triagem, a sensibilidade do teste de rastreamento é questionável (KEILHOLZ, 2014) o que pode gerar riscos tais como erro de diagnóstico, sobrediagnóstico, ansiedade, assim como complicações decorrentes de biópsias e tratamentos desnecessários. Os programas de rastreamento que envolvem toda a população também são altamente onerosos para a saúde pública, mesmo em países desenvolvidos (BREITBART et al.,

2012). Adicionalmente, o sucesso de um programa de rastreamento depende do treinamento e da educação avançada de médicos generalistas e de dermatologistas na detecção de tumores precoces (BREITBART et al., 2014), o que requer aceitação e comprometimento de uma ampla equipe multidisciplinar responsável pelo diagnóstico e tratamento do paciente com melanoma.

Embora a triagem de rotina para a detecção precoce de câncer de pele atualmente não seja recomendada em muitos países, estudos de economia da saúde tem demonstrado que a triagem entre indivíduos com maior risco de melanoma pode ser custo-efetivo. Por exemplo, a relação custo-efetividade para uma triagem única por dermatologistas entre indivíduos de alto risco nos EUA foi de US\$29.170 por ano de vida salvo (FREEDBERG et al., 1999). Da mesma forma, na Austrália, a relação custo-eficácia para triagem de indivíduos com ≥ 50 anos por médicos da família a cada 2 anos foi estimada em US\$12.318 e US\$21.188 (dólares americanos) para homens e mulheres, respectivamente (GIRGIS et al., 1996). Além disso, a prevenção secundária do paciente com melanoma assume grande importância para o sistema de saúde porque a doença avançada é incurável e requer tratamentos complexos e caros. Nesse sentido, a melhor abordagem para prevenir o melanoma em estágios avançados é um diagnóstico precoce. Por outro lado, considerando que os melanomas mais agressivos geralmente não aparecem na população selecionada para a triagem, as campanhas para aumentar a conscientização pública e favorecer a auto-detecção da doença permanecem como uma das estratégias mais custo-efetivas (WAINSTEIN et al., 2015).

Os programas educacionais sobre melanoma devem envolver vários profissionais de saúde, além do dermatologista (XAVIER et al., 2016), abrangendo a visão dos cirurgiões e patologistas que também integram a equipe multidisciplinar responsável pelo diagnóstico e pelo tratamento do melanoma em estágio inicial (WAINSTEIN et al., 2015). Adicionalmente, o auto-exame de pele deve ser encorajado entre todos os pacientes e várias estratégias educacionais podem ser implementadas para capacitar os pacientes a realizar triagens eficientes (XAVIER et al., 2016; YAGERMAN, MARGHOOD, 2013). A demografia do paciente, sua capacidade de utilizar imagens e dispositivos móveis desempenham um papel importante na probabilidade do paciente examinar sua própria pele, na capacidade de detectar melanoma e de interagir virtualmente com especialistas (YAGERMAN, MARGHOOD, 2013). Por fim, é importante ressaltar que, no Brasil, assim como em toda América Latina, a localização anatômica e a distribuição do tipo histológico de melanoma implicam na necessidade de medidas de prevenção primárias e secundárias adaptadas (VRIESA et al., 2016).

2.4.2 Diagnóstico clínico do melanoma

Normalmente, o melanoma apresenta uma fase inicial de crescimento radial, principalmente intraepidérmico, seguida por uma fase de crescimento vertical, com invasão da derme e dos vasos, iniciando a disseminação metastática. Quando não diagnosticado e, portanto, não tratado no início, o tumor tende a aumentar de tamanho em extensão e altura, com progressiva alteração de suas cores e formas originais. Mais tarde, há ulceração, sangramento ou sintomas como prurido, dor ou inflamação (PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011). No Brasil, os próprios pacientes e aqueles que os cercam são os principais responsáveis pela descoberta do melanoma, mas, em função da subestimação da gravidade da doença em estágios precoces, é frequente o atraso na busca por cuidados médicos (XAVIER et al., 2016). Dois outros aspectos que contribuem para atraso no diagnóstico são o tempo entre a consulta médica e o diagnóstico definitivo assim como o diagnóstico médico errado sobre lesões suspeitas (XAVIER et al., 2016). Nem sempre é fácil diferenciar nevo e melanoma; há casos borderline que dificultam uma decisão. A suspeita clínica de melanoma fundamenta-se na regra do ABCDE, conforme detalhado no Quadro 4.

Ao longo de seus quase 30 anos de história, os critérios ABCDEs foram utilizados globalmente na educação médica e na mídia leiga para fornecer parâmetros simples para a triagem de lesões pigmentadas que precisam ser avaliadas por um dermatologista. As lesões clínicas não precisam ter todas as características ABCDE para sugerir que elas possam representar melanoma. Em vez disso, o índice de suspeita é aditivo e auxiliado pelas características do critério ABCDE, ou seja, quanto mais critérios a lesão apresenta, maior suspeita de melanoma (American Academy of Dermatology Ad Hoc Task force for the ABCDEs of melanoma, 2015).

A intenção do mnemônico ABCDE era ser uma ferramenta simples e direta, portanto, não fornece um modelo abrangente de todas as características do melanoma. Por este motivo, apesar do critério ABCDE ter sido validado como uma ferramenta de triagem, erros de diagnóstico podem ocorrer no caso de lesão melanocítica maligna precoce ou em melanoma amelanótico, que usualmente não encontram os critérios de diagnóstico, ou em lesões benignas que possuem os critérios de triagem e podem ser sobrediagnosticadas (American Academy of Dermatology Ad Hoc Task force for the ABCDEs of melanoma, 2015).

Na literatura, é possível encontrar mnemônimos alternativos para subtipos de melanoma, como, por exemplo, critérios ABCDEF para melanoma subungueal. Neste sistema "A" representa a idade, "B" representa a cor, largura e bordas da lesão, "C" representa a alteração na morfologia das unhas, "D" representa o dígito mais comumente envolvido, "E" representa a extensão do pigmento na junção proximal e/ou lateral da unha e, por fim, "F" representa história familiar ou pessoal de

nevo displásico ou melanoma (LEVIT et al., 2000). Embora seja claro que os critérios ABCDE originais não são aplicáveis a todas as apresentações de melanoma e muitas lesões malignas não serão detectadas pelo mnemônico original, o impacto dos critérios mais novos e altamente específicos para a detecção precoce de melanoma permanece desconhecido (American Academy of Dermatology Ad Hoc Task force for the ABCDEs of melanoma, 2015).

Quadro 4: Critérios ABCDE utilizados globalmente com parâmetros simples para a análise física de lesões pigmentadas

Parâmetro	ABCDE	Nevo Normal	Suspeita de Melanoma
Assimetria	A	A lesão benigna é não assimétrica 	Lesões assimétricas representam um alerta para Melanoma 
Borda	B	A lesão benigna tem bordas lisas e uniformes 	As bordas do melanoma tendem a ser desiguais e entalhadas 
Coloração	C	A lesão benigna tem uma única cor - muitas vezes um único tom de marrom 	Lesões com uma variedade de cores representam um alerta para melanoma 
Diâmetro	D	A lesão benigna normalmente possui um diâmetro menor 	Lesões com diâmetro > 6mm representam um alerta para melanoma 
Evolução	E	A lesão benigna parece ter o mesmo aspecto ao longo do tempo 	Qualquer evolução na lesão - tamanho, formato, cor, elevação, sangramento, prurido - representa um alerta para melanoma 

Fonte: adaptado de FERNANDES, 2016

Por fim, é importante ressaltar que o nível de experiência do praticante que utiliza os critérios ABCDE também influencia na precisão da triagem. Os médicos, particularmente os

dermatologistas, usualmente detectam melanomas mais finos no diagnóstico (CARLI et al., 2003; SWETTER et al., 2012; CHIARAVALLI, LADUCA, 2014), principalmente quando se utilizam de técnicas de dermatoscopia que aumentam a acurácia e a sensibilidade do diagnóstico (SALERNI et al., 2012). Por outro lado, embora a incorporação do exame de pele no exame físico padrão das consultas médicas de rotina possa auxiliar na prevenção secundária do melanoma, a experiência brasileira demonstra que muitos médicos não conseguem identificar o melanoma inicial, o que contribui para o atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, leva ao tratamento de doença avançada com prognóstico restrito e alto custo de terapias (XAVIER et al., 2016).

Diagnosticar o melanoma pode ser uma tarefa difícil, mesmo para um dermatologista ou médico treinado (MELANOMA RESEARCH FOUNDATION). Além do exame clínico de pele, a dermatoscopia representa uma complementação diagnóstica importante, pois permite identificar, de imediato, a origem celular da lesão e, no caso de lesão melanocítica, sua classificação em lesão benigna ou maligna. Além de ser útil no diagnóstico e de diminuir o número de excisões desnecessárias, o uso regular da dermatoscopia pelo dermatologista leva a um aumento no diagnóstico de lesões de câncer de pele não-melanoma. De acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Dermatologia, a dermatoscopia aumenta a acurácia do diagnóstico do melanoma cutâneo primário e deve ser usada rotineiramente pelo dermatologista na avaliação de lesões melanocíticas (CASTRO et al., 2015).

2.4.3 Diagnóstico patológico do melanoma

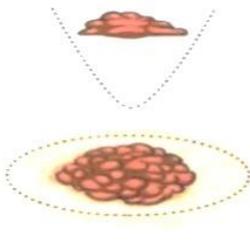
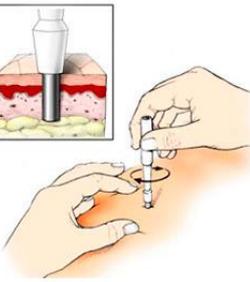
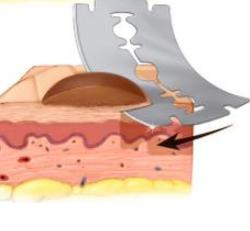
A dermatoscopia é um exame complementar eficaz e fácil, mas não substitui o exame anatomopatológico. A confirmação de um diagnóstico de melanoma deve ser dado pelo exame histopatológico e, algumas vezes, pela imuno-histoquímica (PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011). Os passos para o diagnóstico de melanoma são descritos a seguir (MELANOMA RESEARCH FOUNDATION).

2.4.3.1 Biópsia

A biópsia da lesão suspeita auxilia no diagnóstico e, em caso de confirmação da neoplasia, auxilia também no estadiamento e na escolha da melhor opção de tratamento para o paciente.

Existem diferentes tipos de biópsias que podem ser utilizadas para diagnosticar um câncer de pele e a escolha dependerá do tamanho da área afetada e da sua localização no corpo. Os principais tipos de biópsia de pele são: excisional, incisional, biópsia por *punch* e biópsia por *shaving*. Os tipos de biópsia encontram-se detalhados no Quadro 5.

Quadro 5: Tipos de biópsia para diagnosticar câncer de pele

Tipo de biópsia	Ilustração	Detalhamento
Biópsia excisional	 <p>1</p>	<p>Após a administração de um anestésico local e utilizando um bisturi, o médico remove uma camada da pele que é enviada para exames. Uma biópsia excisional remove todo o tumor e é geralmente a técnica preferida quando existe suspeita de melanoma.</p>
Biópsia incisional	 <p>2</p>	<p>Após a administração de um anestésico local e utilizando um bisturi, o médico remove uma camada da pele que é enviada para exames. A biópsia incisional remove apenas uma parte do tumor.</p>
Biópsia por <i>punch</i>	 <p>3</p>	<p>O médico remove uma amostra mais profunda de tecido, utilizando um cilindro cortante, que atravessa várias camadas da pele, incluindo a derme, epiderme, e a parte superior do tecido celular subcutâneo. O procedimento é realizado com anestesia.</p>
Biópsia por <i>shaving</i>	 <p>4</p>	<p>O médico anestesia a área, e em seguida, raspa as camadas superiores da pele com uma lâmina cirúrgica. Esta técnica geralmente não é recomendada quando há suspeita de melanoma, por não permitir uma avaliação mais profunda do tecido.</p>

Fonte: 1. Disponível em <https://es.slideshare.net/VianeyMontes1/diagnostico-de-laboratorio-del-cncer> 2. Disponível em <https://es.slideshare.net/VianeyMontes1/diagnostico-de-laboratorio-del-cncer> 3. Disponível em <http://clinicapodologicaalcorcon.es/biopsia-de-piel/> 4. Disponível em <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/skin-biopsy/multimedia/shave-biopsy>. Adaptado de KIM, ARIYAN, NARAYAN, 2017

As biópsias excisionais ou incisionais são adequadas para o diagnóstico de melanoma e não demonstraram diferença na taxa de sobrevivência do paciente (LEDERMAN, SOBER, 1985). No geral, as diretrizes recomendam a biópsia excisional com 1-3 mm de margem negativa (BALCH et al., 2009; CASTRO et al., 2015), mas para lesões muito largas em tamanho ou localizadas em regiões que requerem preocupações cosméticas, pode ser realizada a biópsia incisional ou *punch* (BALCH

et al. 2009; CASTRO et al., 2015; KIM, ARIYAN, NARAYAN, 2017). Por outro lado, biópsias por *shaving* geralmente não são recomendadas para diagnóstico de melanoma devido a preocupações sobre a obtenção de profundidade adequada de tecido, uma informação necessária por questões prognósticas (BALCH et al. 2009; KIM, ARIYAN, NARAYAN, 2017). A biópsia por *shaving* é aceitável apenas se houver baixo risco para melanoma (COIT et al., 2017).

No caso de suspeita de melanoma, deve-se ter cuidado para orientar a biópsia para uma possível excisão mais larga se a extração cirúrgica for necessária e possível (KIM, ARIYAN, NARAYAN, 2017). As diretrizes para suspeita de melanoma maligno recomendam a biópsia excisional imediata da lesão para devido diagnóstico e avaliação da profundidade segundo Breslow¹. A biópsia incisional é aceitável somente para melanoma lentigo maligno facial extenso ou melanoma acral. As biópsias por *punch*, *shaving* e outras não permitem o estadiamento patológico e, portanto, não são recomendadas. Entretanto, uma proporção significativa das biópsias de pele com suspeita de melanoma maligno são inadequadas e inconsistentes em relação à estas diretrizes (TADIPARTHI, PANCHANI, IQBAL, 2008).

As margens de excisão tem sido objeto de vários estudos com variação de uma recomendação de 5cm de margens no primeiro trabalho publicado em 1907 (HANDLEY, 1907) para margens mais conservadoras, assim como seu impacto na recorrência local e na sobrevida do paciente (BRESLOW, MACHT, 1977; BALCH et al., 1993; RINGBORG et al., 1996). Atualmente, as diretrizes recomendam margens de excisão mais conservadoras e com base na profundidade Breslow já que margens menores diminuem a morbidade da cirurgia, conservam a função, simplificam a reconstrução enquanto mantêm taxa de sobrevida comparável (COIT et al., 2017). Em relação à profundidade da excisão, estudos sugerem uma excisão razoável sem incluir a fáscia ou a estrutura muscular subjacente, a menos que exista evidência clínica de invasão da fáscia (KENADY, BROWN, MCBRIDE, 1982).

A complementação cirúrgica com ampliação de margem para pacientes sem evidência de doença a distância ou acometimento linfonodal macroscópico segue a seguinte recomendação (ANJOS, MUNHOZ, 2017):

- Melanoma in situ: margens de 0,5 a 1,0 cm;
- Profundidade Breslow até 1mm: margens de 1,0 cm;
- Profundidade Breslow de 1,1 a 2,0 mm: margens de 1,0 a 2,0 cm;
- Profundidade Breslow acima de 2,0 mm: margens de 2,0cm.

¹ Profundidade Breslow: medida em mm do topo da camada celular granular de epiderme perpendicularmente para a parte mais profunda da invasão tumoral (GALAN, 2017). Com base nos dados de índice de Breslow, presença de ulceração e contagem mitótica, o estadiamento será definido, o que guiará a indicação de exames e avaliações complementares para estadiamento.

Após a ressecção cirúrgica de uma lesão suspeita procede-se à sua confirmação histológica, conforme detalhado na próxima seção. Por fim, é importante ressaltar que o uso de imiquimode, embora *off-label*, é justificado para casos em que a cirurgia possa causar grande dano estético/funcional ou em pacientes sem condições de se submeter à cirurgia (CASTRO et al., 2015).

2.4.3.2 Análise do tecido

O diagnóstico definitivo de melanoma é histopatológico, realizado a partir de produto de excisão cirúrgica (ou biópsia, a depender do contexto clínico). Se necessário, técnicas de imunohistoquímica e estudos moleculares podem ser usados para auxiliar na elucidação diagnóstica em casos de lesões melanocíticas histologicamente ambíguas (CASTRO et al., 2015). Adicionalmente, revisão histopatológica por patologista/dermatopatologista treinado em melanoma deve ser solicitada sempre que possível antes do tratamento definitivo (CASTRO et al., 2015).

Normalmente, após a remoção do tecido da pele por um dermatopatologista especializado em biópsias, o material é examinado sob um microscópio por um patologista. Depois de analisar o tecido, o patologista emite um relatório que inclui informações importantes para o diagnóstico e estadiamento do paciente. O laudo diagnóstico deve basear-se, preferencialmente, nos cortes em parafina, já que, por congelamento, os melanócitos ficam muito alterados dificultando uma interpretação correta da lesão (PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011).

As recomendações dos itens que devem constar no laudo histopatológico referido pelo Grupo Brasileiro de Melanoma envolve: tipo histológico do melanoma, fase de crescimento (radial ou vertical), nível de Clark, profundidade Breslow, número de mitoses por mm², infiltrado inflamatório linfocitário peritumoral, infiltrado inflamatório intratumoral, invasão vascular linfática e sanguínea, invasão perineural, ulceração, regressão, satelitose microscópica e margens cirúrgicas (PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011). Os indicadores histológicos de pior prognóstico são: profundidade Breslow aumentada, ulceração, taxa mitótica aumentada, recidiva, invasão linfovascular e perineural, fase de crescimento vertical da lesão e microsateitose (GALAN, 2017). Destes, a profundidade Breslow é a característica prognóstica mais importante porque possui forte correlação com a sobrevida do paciente (GALAN, 2017). Além da profundidade Breslow, os guidelines também recomendam avaliação de ulceração e taxa mitótica² como fatores preditivos independentes de alta importância prognóstica (BALCH et al., 2009). Com base nos dados de

² Taxa mitótica: indicador de proliferação celular e é medido como o número de mitoses (divisão celular) por mm² (COIT et al., 2017).

profundidade Breslow, presença de ulceração e contagem mitótica, o estadiamento será definido, o que guiará a indicação de exames e avaliações complementares para estadiamento (ANJOS, MUNHOZ, 2017).

A grande maioria das lesões melanocíticas cutâneas pode ser facilmente classificada pelo patologista como uma das entidades diagnósticas definidas: benignas ou malignas. Portanto, somente para uma minoria de lesões é necessário empregar a imuno-histoquímica (PRIETO, SHEA, 2008). A imunohistoquímica é um método de avaliação da natureza da linhagem celular da lesão e de identificação de tumores primários ou metastáticos pouco diferenciados (PRIETO, SHEA, 2008; PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011). A imuno-histoquímica pode servir como poderoso adjuvante de diagnóstico (PRIETO, SHEA, 2008; PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011) e de estadiamento do paciente com melanoma (CHEN et al., 2013). Os marcadores melanocíticos rotineiramente utilizados na imuno-histoquímica são a proteína S-100 e o HMB-45 (PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011).

A literatura apoia que os dados provenientes da imuno-histoquímica exercem um papel fundamental no diagnóstico das lesões melanocíticas. No entanto, as aplicações de imuno-histoquímica exigem um certo grau de sofisticação e uma experiência considerável. Não existe um único marcador nem um painel definido que comprovarão o diagnóstico de melanoma ou de nevo melanocítico de maneira inequívoca. Os resultados da imuno-histoquímica devem ser interpretados à luz dos achados histológicos clínicos e de rotina (PRIETO, SHEA, 2008).

Por fim, é importante destacar o papel adicional do patologista para o paciente com estágio III ou IV. Para pacientes com estágio III, o relatório emitido pelo patologista deve envolver o número total de linfonodos analisados, o número de linfonodos positivos e a presença ou ausência de extensão tumoral extranodal. Além da confirmação histológica de metástase e do número de sítios de doença metastática, o patologista é incentivado pelas atuais diretrizes a testar e a reportar o status mutacional do gene *BRAF* e *KIT* no paciente com estágio IV (COIT et al., 2017). Este resultado impacta diretamente nas possibilidades de tratamento sistêmico para os pacientes com doença metastática. Após a confirmação histológica, procede-se à complementação do estadiamento para se definir a proposta terapêutica para o paciente, conforme detalhado a seguir.

2.4.2.3 Status do linfonodo

Se o melanoma primário possui características de alto risco, o médico pode examinar os linfonodos do paciente para avaliar se alguma célula migrou do local inicial da lesão. A grande maioria dos

pacientes, no momento do diagnóstico de melanoma, não apresenta gânglios linfáticos clinicamente positivos (THOMAS, HAN, 2017). A doença linfonodal microscópica e não tratada pode ocasionar doença linfonodal palpável e metástases à distância. Nesse sentido, a detecção de doença microscópica nodal é um componente crítico para o prognóstico do paciente ao mesmo tempo em que permite o estadiamento linfonodal e o controle precoce da doença regional (THOMAS, HAN, 2017). É importante ressaltar que a decisão de realizar ou não a pesquisa do linfonodo sentinela deve ser feita antes da excisão local para ampliação de margens, sob o risco de comprometer o estadiamento linfonodal.

Se os linfonodos não estão clinicamente palpáveis, é realizada a biópsia do linfonodo sentinela³, que consiste num procedimento cirúrgico para determinar se o melanoma já se disseminou para os linfonodos regionais. Recomenda-se que a pesquisa do linfonodo sentinela seja realizada para pacientes com ausência de doença macroscópica/palpável (CASTRO et al., 2016; ANJOS, MUNHOZ, 2017). A indicação da NCCN para a biópsia do linfonodo sentinela é a espessura de Breslow > 0,75 mm mas também, em uma base individual, para o melanoma mais fino é a presença de fatores de risco convencionais tais como ulceração, alta taxa mitótica e invasão linfovascular (COIT et al., 2017).

O rastreamento linfático pré-operatório e linfonodectomia seletiva dos linfonodos marcados foi introduzida por Morton (1992) e atualmente faz parte da rotina diagnóstica do melanoma (BACH et al., 2009). A técnica requer colaboração entre a medicina nuclear, o cirurgião e o patologista e consiste de linfocintilografia pré-operatória, a qual revela o trajeto de cada cadeia linfática, sua respectiva região de drenagem, sua localização, número de linfonodos sentinelas envolvidos e metástase em trânsito (WAINSTEIN, BELFORT, 2004). Um exame patológico detalhado é realizado no tecido por meio da coloração de hematoxilina e eosina e, se necessário, por técnicas de imuno-histoquímica (BACH et al., 2009).

Havendo tumor metastático em algum linfonodo sentinela, o paciente é então submetido à linfadenectomia regional radical da cadeia acometida (WAINSTEIN, BELFORT, 2004). O número de linfonodos retirados depende da área do corpo e da probabilidade de encontrar gânglios adicionais que contenham células do melanoma. Por outro lado, para pacientes com pesquisa de linfonodo sentinela positiva, o papel da linfadenectomia permanece controverso como uma estratégia redutora de risco e de recidiva (ANJOS, MUNHOZ, 2017; GALAN, 2017). Adicionalmente, a dissecação completa dos linfonodos pode causar complicações de longo prazo, tais como deiscência, infecção, seroma, hematoma e linfedema. Adicionalmente, permanece muito controverso o valor terapêutico do linfonodo sentinela. Embora a dissecação completa dos

³ Linfonodo Sentinela: é o primeiro linfonodo do sistema linfático que drena o tumor. Caso sejam detectadas células cancerígenas no linfonodo sentinela, significa que a doença se espalhou para os linfonodos regionais, e outros gânglios linfáticos da região estarão em risco de disseminação (GALAN, 2017).

linfonodos após um linfonodo sentinela positivo possa permitir um melhor controle locorregional da doença, a realização deste procedimento parece não se traduzir em benefício de sobrevida para o paciente com melanoma (COIT et al., 2017).

No caso de linfonodo palpável, a biópsia normalmente é realizada por aspiração por agulha fina, guiada ou não por ultrassom, com subsequente exame patológico. No caso de alta suspeita clínica de melanoma ou confirmação do neoplasia pelo exame patológico, recomenda-se a biópsia excisional com dissecação linfonodal terapêutica (WAINSTEIN, BELFORT, 2004).

Diretrizes recentes afirmam que, entre os pacientes com metástase no linfonodo, o status clínico (palpável vs não palpável) do paciente e o número de linfonodos envolvidos são os preditores de sobrevida mais importantes. A presença de mais de três linfonodos comprometidos reduz a taxa de sobrevida do paciente de 75% (N1) para 47% (N3) (GERSHENWALD et al., 2017). É importante ressaltar ainda que a extensão do envolvimento dos linfonodos auxiliará o oncologista a determinar o estadiamento e o prognóstico do paciente. A presença de micro ou macrometástases de melanoma em um único linfonodo muda o estadiamento do paciente de estágio I para estágio III, conforme detalhado na seção 4.4, e implica em uma redução da taxa de sobrevida em 10 anos de 95% (estágio I) para 69% (estágio III) (GERSHENWALD et al., 2017).

2.4.3.4 Exames laboratoriais e de imagem

Existem muitas razões para a realização de exames complementares de imagem no diagnóstico e no estadiamento do paciente com melanoma. Em primeiro lugar, possibilita conhecer o status inicial do tumor de forma a permitir comparações com exames de imagem realizados no futuro. Em segundo lugar, os exames de imagem permitem detectar doença clinicamente oculta, principalmente no sistema nervoso central onde a metástase está associada com alta morbidade e mortalidade (COIT et al., 2017). Por fim, tais exames podem auxiliar em um estadiamento homogêneo que permita ao paciente ser recrutado por estudos clínicos. Por outro lado, é importante destacar que os médicos precisam ter cautela na interpretação dos exames de imagem em função da restrição de sensibilidade e de resolução de cada método.

Aqueles pacientes com tumor primário sem evidência clínica de metástase devem ser submetidos a um raio-X para avaliar a presença de metástases pulmonares. A tomografia computadorizada, um exame de imagem muito utilizado, também auxilia na detecção de metástases pulmonares, mas não oferece vantagem significativa como uma ferramenta de rastreamento em comparação com o raio-X (DEPATHY, STEPHAN, 2017). Além dos exames de imagem, o exame

laboratorial de DHL⁴ sérico é muitas vezes utilizado com propósito diagnóstico. O seu uso como teste de rastreamento é controverso, enquanto alguns estudos consideram este exame sensível para avaliar metástases hepáticas (DEPATHY, STEPHAN, 2017), outros consideram apenas o seu valor prognóstico (COIT et al., 2017).

Se o paciente tem evidência de metástase local ou regional (incluindo metástase em trânsito ou envolvimento linfonodal), uma tomografia computadorizada do tórax, do abdômen e da pelve (este último para melanoma de membros inferiores) auxilia na análise de doença metastática a distância. Este paciente também deve ser submetido a exames básicos de função hepática. Se o paciente apresenta metástase à distância, recomenda-se exames de tomografia computadorizada, assim como imagem por ressonância magnética do cérebro e PET/CT (*positron emission tomography*, do Inglês tomografia computadorizada por emissão de pósitrons) para avaliar a extensão da doença (DEPATHY, STEPHAN, 2017). O Quadro 6 detalha os exames recomendados pelas diretrizes oncológicas no Brasil para estadiamento do paciente com melanoma.

Quadro 6: Exames recomendados pelas diretrizes oncológicas no Brasil para estadiamento do paciente com melanoma

TUMOR PRIMÁRIO (Estágios 0, IA, IB, II) e TUMOR LOCAL (IIIA primário não ulcerado)
Exame físico
Não são recomendados exames de estadiamento
Raio-X (somente para parâmetro inicial de comparação futura)
Tomografia computadorizada de tórax (somente para parâmetro inicial de comparação futura)
Testes laboratoriais DHL (somente para parâmetro inicial de comparação futura)
DOENÇA LOCAL E REGIONAL (Estágio III, primário, ulcerado, lesões em trânsito, lesão linfonodal macroscópica)
Exame físico
Tomografia computadorizada de tórax e abdômen
Tomografia computadorizada de pelve se tumor envolve extremidades inferiores
Tomografia computadorizada de pescoço se tumor envolve a cabeça e o pescoço
Exames de imagem adicionais em função de sinais e sintomas específicos do paciente
Imagem por ressonância magnética de crânio (opcional)
DOENÇA METASTÁTICA (Estágio IV)
Exame físico
Testes laboratoriais DHL
Tomografia computadorizada tórax e abdômen
Tomografia computadorizada de pelve se tumor envolve extremidades inferiores
Tomografia computadorizada de pescoço se tumor envolve a cabeça e o pescoço
Imagem por ressonância magnética do crânio
PET/CT se disponível, sobretudo em doença oligometastática em planejamento de ressecção cirúrgica

Adaptado de ANJOS, MUNHOZ, 2017

Apesar das recomendações, é importante ressaltar que os exames laboratoriais e de imagem para avaliar sinais e sintomas sugestivos de uma possível progressão de doença podem ser realizados em todos os estágios de evolução do melanoma, mas dependem dos recursos disponíveis

⁴ DHL: lactato desidrogenase. É uma proteína que normalmente aparece em todo o corpo em pequenas quantidades. Muitos tipos de câncer podem aumentar os níveis de DHL, portanto esta proteína pode ser utilizada como marcador tumoral (DEPATHY, STEPHAN, 2017).

e das facilidades de cada serviço (WAINSTEIN, BELFORT, 2004). Nesse sentido, o Quadro 7 detalha os exames recomendados para determinação da presença e da extensão de disseminação do tumor de acordo com as diretrizes do NCCN enquanto o Quadro 8 resume as recomendações praticadas pelo sistema público de saúde no Brasil por meio dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia (PDCT, 2014).

Quadro 7: Exames recomendados para determinação da presença do tumor e da extensão de disseminação do tumor pelas diretrizes do NCCN

TUMOR PRIMÁRIO (Estágios 0, IA, IB, II)
Exame físico
Raio-X de tórax
Testes laboratoriais de função hepática
Ultrassom da cadeia nodal previamente à biópsia do linfonodo sentinela (estágios I e II)
Linfocintilografia para detectar sítios de linfonodo sentinela (se tumor primário possui ≥ 1 mm de profundidade)
DOENÇA LOCAL E REGIONAL (Estágio III)
Exame físico
Testes laboratoriais de função hepática
Tomografia computadorizada de tórax e abdômen (para avaliar fígado e pulmão)
Tomografia computadorizada de pelve se tumor envolve extremidades inferiores
Tomografia computadorizada de pescoço se tumor envolve a cabeça e o pescoço
Linfocintilografia para detectar sítios de linfonodo sentinela
Exames de imagem adicionais em função de sinais e sintomas específicos do paciente
Imagem por ressonância magnética do cérebro no baseline (Estágio IIIC)
DOENÇA METASTÁTICA (Estágio IV)
Exame físico
Testes laboratoriais de função hepática
Tomografia computadorizada (como indicado para doença local e regional)
Imagem por ressonância magnética se requerido para detectar invasão de tecido mole
Imagem por ressonância magnética do cérebro no baseline
PET/CT para detectar extensão de invasão do tumor em órgãos vitais (fígado, pulmão e cérebro)

Adaptado de COIT et al., 2017; DEPATHY, STEPHAN, 2017

Quadro 8: Exames recomendados pelos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia para estadiamento do paciente com melanoma

TUMOR PRIMÁRIO (Estágios I e II com índice de Breslow de menos de 4 mm sem ulceração)
Raio-X tórax (somente para parâmetro inicial de comparação futura)
Testes laboratoriais de função hepática
TUMOR PRIMÁRIO (Estágios I e II com índice de Breslow de mais de 4 mm ou com ulceração)
Tomografia computadorizada de tórax, abdômen/pelve
Hemograma
Testes laboratoriais de função hepática
DOENÇA AAVAÇADA OU METASTÁTICA (Estágio III, IV)
Tomografia computadorizada de tórax, abdômen/pelve (TC pescoço para lesões em cabeça e pescoço)
Hemograma
Testes laboratoriais de função hepática, incluindo DHL

Fonte: PCDT, 2014

Por fim, é importante ressaltar que, se o tumor primário não possui doença macroscópica/palpável e apresenta profundidade Breslow $\geq 0,8$ mm e $<1,0$ mm com índice mitótico maior ou igual a $1/\text{mm}^2$, presença de ulceração ou invasão angiolinfática, ou ainda em tumor primário com profundidade Breslow $>1,0$ mm ou se o Breslow foi subestimado por margem

profunda positiva, o risco de metástase linfonodal é alto e o paciente deve ser submetido a análise do linfonodo sentinela (ANJOS, MUNHOZ, 2017). O ultrassom de linfonodo, exame não realizado rotineiramente, possui alta sensibilidade e especificidade para detectar metástase linfonodal (COIT et al., 2017).

2.4.4 Estadiamento do paciente com melanoma

O estadiamento preciso do melanoma é essencial para uma avaliação confiável do prognóstico, do planejamento racional do tratamento e para seleção dos pacientes direcionados a ensaios clínicos. O sistema de estadiamento é baseado em evidências científicas que podem dirigir e atribuir resultados e prognósticos a situações específicas. Para suportar este objetivo, o *American Joint Commission on Cancer* (AJCC) desenvolveu a classificação TNM (*Tumor, Node, and Metastasis*, do Inglês: Tumor, Linfonodo e Metástase), que é revista e revisada periodicamente de acordo com as novas atualizações científicas. O Quadro 9 detalha os critérios de estadiamento TNM do melanoma cutâneo enquanto o Quadro 10 especifica o estadiamento do paciente, ambos de acordo com a 8ª edição do AJCC (GERSHENWALD et al., 2017). Esta subseção também resume as principais mudanças introduzidas pela 8ª edição do AJCC para as categorias T, N e M e os agrupamentos de estadiamento.

2.4.4.1 Modificações na categoria T

A classificação TNM mensura a extensão anatômica da doença de forma que a categoria T considera as características do tumor primário. Todos os principais intervalos de mensuração para avaliar a espessura do tumor pela categoria T são mantidos na 8ª edição do AJCC. Os limiares para a espessura do melanoma pela categoria T continuam a ser definidos em 1, 2 e 4 mm, apenas T1 passa a ser subcategorizado por estratos de espessura do tumor no limiar de 0,8mm. Além disso, a taxa mitótica do tumor não é mais utilizada como critério de estadiamento para tumores T1 e as definições da subcategoria T1 foram revisadas: T1a é definido como melanomas não ulcerados <0,8 mm de espessura e T1b é definido como melanomas de 0,8 a 1,0 mm de espessura, independentemente do estado de ulceração, ou melanomas ulcerados com menos de 0,8 mm de

espessura. Importante ressaltar que a presença de um tumor primário ulcerado⁵ foi geralmente associado a uma sobrevida aproximadamente semelhante ao de um paciente com tumor primário não ulcerado na categoria subsequente de espessura do tumor, o que permite uma melhor avaliação prognóstica do paciente desde a edição anterior do AJCC. Por fim, a 8ª edição esclarece a definição de T0, restrito à condição em que não há evidência de um tumor primário ou a localização do tumor primário é desconhecida, enquanto Tis representa um melanoma in situ e TX representa um tumor cuja espessura não pode ser determinada.

2.4.4.2 Modificações na categoria N

A categoria N avalia as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor primário se localiza e é utilizada para documentar doença metastática tanto em linfonodos regionais como em locais locorreionais não-nodais. Dentre as mudanças introduzidas pela 8ª edição do AJCC pode-se destacar a redefinição dos termos empíricos "doença microscópica" e "doença macroscópica" respectivamente para "doença clinicamente oculta" (ou seja, estágio clínico I-II com metástase nodal determinada pela biópsia do linfonodo sentinela) e doença do linfonodo regional "clinicamente aparente" (estágio clínico III). As subcategorias "clinicamente oculta" (N1a, N2a, N3a) e "clinicamente detectadas" (N1b, N2b, N3b) definem pacientes com doença linfonodal regional com base na extensão do envolvimento linfonodal regional e no número de linfonodos regionais envolvidos no tumor. Adicionalmente, a doença regional não-nodal, incluindo metástases microssatélites⁶, satélites⁷ e metástases cutâneas e /ou subcutâneas em trânsito⁸ deve ser formalmente estratificada pela categoria N de acordo com o número de linfonodos comprometidos. A presença de metástases microssatélites, satélites ou em trânsito é categorizada como N1c, N2c ou N3c com base no número de linfonodos regionais envolvidos no tumor, se houver, independentemente de serem clinicamente ocultos ou clinicamente detectados.

⁵ A ulceração é definida como a ausência de espessura total de uma epiderme intacta acima de qualquer porção do tumor primário com uma reação hospedeiro associada (caracterizada por um exsudato inflamatório fibrinoso e agudo) acima do tumor primário com base no exame histopatológico (GERSHENWALD et al., 2017).

⁶ Metástases microssatélites: metástases cutâneas e / ou subcutâneas microscópicas encontradas adjacentes ou profundas a um melanoma primária em exame patológico.

⁷ Metástases satélites: metástases cutâneas e / ou subcutâneas clinicamente evidentes que ocorrem dentro de 2 cm do melanoma primário.

⁸ Metástases em trânsito: metástases cutâneas e / ou subcutâneas clinicamente evidentes identificadas a uma distância a mais de 2 cm do melanoma primário na região entre o primário e o primeiro escalão de linfonodos regionais.

É importante ressaltar também que não há evidência inequívoca de um limiar de carga tumoral linfonodal que defina a positividade da presença tumoral no linfonodo. Diante disso, apesar da carga tumoral do linfonodo sentinela ser considerado um fator prognóstico da doença regional em paciente linfonodo sentinela positivo, não será utilizado para determinar o agrupamento na categoria N. Da mesma forma, a "extensão extranodal total" não será utilizada como critério de agrupamento na categoria N, ao contrário da presença de linfonodos agrupados que permanece como um critério para classificação N3.

A oitava edição do AJCC demonstra uma maior sobrevida nos pacientes com melanoma cutâneo, provavelmente uma consequência da definição de grupos mais homogêneos de pacientes por meio de um estadiamento mais preciso. O uso generalizado da biópsia de linfonodo sentinela e o emprego das novas tecnologias de imagem para detecção de doença metastática clinicamente oculta contribuíram para este avanço. Apesar disso, nem todos os pacientes com melanoma primário classificado como T2-T4 são submetidos à biópsia do linfonodo sentinela, o que impossibilita o diagnóstico patológico preciso. A técnica de mapeamento linfático e a biópsia do linfonodo sentinela devem ser utilizadas rotineiramente em pacientes com melanoma cutâneo primário e linfonodos regionais clinicamente negativos para os estadiamentos T1b, T2, T3 e T4.

2.4.4.3 Modificações na categoria M

Na 8ª edição do AJCC, as definições da categoria M foram esclarecidas e refinadas, e uma nova categoria para pacientes com metástases do sistema nervoso central foi adicionada (M1d). Pacientes com metástase à distância na pele, em tecidos subcutâneos, músculos ou linfonodos distantes, independentemente do nível sérico de LDH, são classificados como M1a. Pacientes com metástase para pulmão, independentemente do nível sérico de LDH, são classificados como M1b. Por fim, pacientes com metástases para qualquer outro sítio visceral (excluindo o sistema nervoso central) são designados como M1c enquanto pacientes com metástases para o sistema nervoso central são designados como M1d, independentemente da presença de doença metastática em outros locais.

Além das novas definições da categoria M1 em função do sítio anatômico da doença metastática distante, o valor sérico de lactato desidrogenase (DHL) deve ser utilizado para todas as subcategorias do site anatômico. Na 8ª edição, um nível elevado de DHL não define de forma independente a classificação M1c. Em vez disso, foram adicionados descritores à designação da

subcategoria M1 para indicar o status DHL (designado como "[0]" para não elevado e "[1]" para elevado) para cada subcategoria M1.

2.4.4.4 Estadiamento do paciente

Como em edições anteriores do AJCC, as classificações clínicas e patológicas são utilizadas para estadiamento do melanoma na 8ª edição. Nesta última edição, o estadiamento clínico inclui microestadiamento do melanoma primário - como prática padrão, após biópsia do melanoma primário - e avaliação clínica / radiológica para metástases regionais e distantes, bem como biópsias realizadas para avaliar metástases regionais e distantes, conforme apropriado. Não há subesquemas para o melanoma do estágio clínico III. O estadiamento patológico inclui todas as informações de estadiamento clínico, bem como qualquer informação de estadiamento adicional derivada da amostra de excisão ampla (cirúrgica) que constitui tratamento cirúrgico do tumor primário e informações patológicas sobre os linfonodos regionais após a biópsia do linfonodo sentinela (com ou sem dissecação terapêutica do linfonodo para a doença regional clinicamente evidente).

Quadro 9: Critérios de estadiamento patológico TNM do melanoma cutâneo

Classificação T	Profundidade	Status de ulceração
T0	Não aplicável	Não aplicável
Tx	Não aplicável	Não aplicável
Tis: Melanoma in situ	Não aplicável	Não aplicável
T1	<1,0mm	Desconhecido ou inespecificado
T1a	<0,8mm	Sem ulceração
T1b	<0,8mm 0,8-1,0mm	Com ulceração Com ou sem ulceração
T2	>1,0-2,0mm	Desconhecido ou inespecificado
T2a	>1,0-2,0mm	Sem ulceração
T2b	>1,0-2,0mm	Com ulceração
T3	>2,0-4,0mm	Desconhecido ou inespecificado
T3a	>2,0-4,0mm	Sem ulceração
T3b	>2,0-4,0mm	Com ulceração
T4	>4,0mm	Desconhecido ou inespecificado
T4a		Sem ulceração
T4b		Com ulceração
Classificação N	Nº de linfonodos regionais metastáticos	Presença de metástase em trânsito, satélite e/ou microssatélite
Nx	Não avaliado	Não
N0	Não detectado	Não
N1	Um linfonodo metastático ou qualquer número de metástases em trânsito, satélite e/ou microssatélite sem envolvimento nodal	
N1a	Um clinicamente oculto ¹	Não
N1b	Um clinicamente detectado	Não
N1c	Sem doença linfonodal regional	Sim
N2	Dois ou três linfonodos metastático ou qualquer número de metástases em trânsito, satélite e/ou microssatélite com um linfonodo metastático	
N2a	Dois ou três clinicamente oculto ¹	Não
N2b	Dois ou três, pelo menos 1 clinicamente detectado	Não
N2c	Um clinicamente oculto ou clinicamente detectado	Sim
N3	Quatro ou mais linfonodos metastático ou qualquer número de metástases em trânsito, satélite e/ou microssatélite com dois ou mais linfonodos metastáticos, ou qualquer número de linfonodos agrupados sem ou com metástases em trânsito, satélite e/ou microssatélite	
N3a	Quatro ou mais clinicamente oculto ¹	Não
N3b	Quatro ou mais, pelo menos um clinicamente detectado, ou qualquer número de linfonodos agrupados	Não
N3c	Dois ou mais clinicamente ocultos ou clinicamente detectados e / ou qualquer número de linfonodos agrupados	Sim
Classificação M	Sítio atingido pela metástase	LDH sérico
M0	Sem evidência de metástase distante	Não aplicável
M1	Evidência de metástase distante	Ver subclassificação
M1a	Metástase distante para pele, tecido mole, incluindo músculo e / ou linfonodo não regional	Sem registro ou inespecificado

M1a(0)		Não elevado
Classificação M (Conclusão)	Sítio atingido pela metástase	LDH sérico
M1a(b)		Elevado
M1b	Metástase distante para pulmão com ou sem sítios M1a da doença	Sem registro ou inespecificado
M1b(0)		Não elevado
M1b(1)		Elevado
M1c	Metástase distante para sítios viscerais não-sistema nervoso central com ou sem sítios M1a ou M1b de doença	Sem registro ou inespecificado
M1c(0)		Não elevado
M1c(1)		Elevado
M1d	Metástase distante para sistema nervoso central com ou sem sítios M1a, M1b ou M1c da doença	Sem registro ou inespecificado
M1d(0)		Não elevado
M1d(1)		Elevado

Adaptado de GERSHENWALD et al., 2017

¹ detectado por biópsia de linfonodo sentinela

Quadro 10: Estadiamento patológico do paciente com melanoma cutâneo

Estágio	Critério T	Critério N	Critério M
Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio IA	T1a	N0	M0
Estágio IA	T1b	N0	M0
Estágio IB	T2a	N0	M0
Estágio IIA	T2b	N0	M0
Estágio IIA	T3a	N0	M0
Estágio IIB	T3b	N0	M0
Estágio IIB	T4a	N0	M0
Estágio IIC	T4b	N0	M0
Estágio IIIB	T0	N1b, N1c	M0
Estágio IIIC	T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0
Estágio IIIA	T1a/b-T2a	N1a ou N2a	M0
Estágio IIIB	T1a/b-T2a	N1b/c ou N2b	M0
Estágio IIIB	T2b/T3a	N1a-N2b	M0
Estágio IIIC	T1a-T3a	N2c ou N3a/b/c	M0
Estágio IIIC	T3b/T4a	Qualquer N _≥ N1	M0
Estágio IIIC	T4b	N1a-N2c	M0
Estágio IIID	T4b	N3a/b/c	M0
Estágio IV	Qualquer T, Tis	Qualquer N	M1

Adaptado de GERSHENWALD et al., 2017

2.4.5 Vigilância no paciente com melanoma

Mesmo para o paciente com tumor primário, o monitoramento contínuo após a terapia cirúrgica definitiva é fundamental. É imprevisível quais pacientes apresentarão recorrência da doença ou o desenvolvimento de um novo tumor primário. Também não existe consenso sobre os métodos de acompanhamento apropriado e a frequência dos exames (DEPATHY, STEPHAN, 2017).

O sítio de recorrência e o tempo para a recidiva do melanoma dependem da profundidade (DEPATHY, STEPHAN, 2017) e do estadiamento da doença primária na apresentação (COIT et al., 2017). O risco de recorrência aumenta para doença mais avançada detectadas no diagnóstico (estágio III>II>I) e, geralmente, na apresentação inicial da doença no estágio III ocorre maior proporção de recorrências à distância (ver Quadro 11). Normalmente, pacientes com doença avançada recorrem com maior frequência e mais precocemente, mas para todos os estágios de melanoma, o risco de recorrência diminui com o tempo até atingir um platô de recorrência entre 2 a 5% (COIT et al., 2017). Conforme demonstrado no Quadro 12, 50 a 70% dos pacientes apresentam recorrência da doença de 18 a 24 meses após o tratamento cirúrgico (FUSI, ARIYAN, STERNLICHT, 1993). O risco de um paciente curado de um melanoma primário desenvolver um segundo melanoma primário também é aumentado (COIT et al., 2017).

Quadro 11: Sítio de recorrência do melanoma de acordo com o estadiamento da doença primária

Estadiamento do tumor primário	Metástase local ou em trânsito	Metástase em linfonodo regional	Metástase à distância
Estágios I e II	15-20%	50%	29%
Estágio III	~25%	~25%	~50%

Adaptado de COIT et al., 2017

Quadro 12: Tempo de recorrência do melanoma após tratamento cirúrgico

Sítio	18 meses	24 meses	3 anos	5 anos	10 anos
Nodal	63%	74%	86%	93%	95%
Local	55%	67%	81%	88%	95%
Em-trânsito	55%	67%	80%	90%	97%
Sistêmico	40%	52%	71%	83%	95%
Global	57%	67%	81%	90%	95%

Adaptado de FUSI, ARIYAN, STERNLICHT, 1993

As modalidades de vigilância para melanoma envolvem o auto-exame do paciente e/ou o reporte de sintomas, o exame físico realizado pelo clínico, exames laboratoriais e várias modalidades de exames de imagem. Estudos retrospectivos e observacionais descritos nas diretrizes demonstram que a maioria das recorrências são detectadas pelo paciente ou pelo exame físico

realizado pelo médico (COIT et al., 2017). Os métodos de imagem utilizados para a avaliação de recorrência do melanoma incluem tomografia computadorizada, ultrassom de linfonodo, raio-X de tórax ou ultrassom abdominal. Dentre os exames disponíveis, a ressonância magnética do cérebro e os exames laboratoriais de sangue demonstraram baixa capacidade de detectar recorrência (COIT et al., 2017).

Os Quadros 13, 14 e 15 detalham protocolos para acompanhamento do paciente com melanoma e demonstram que não existe consenso sobre os métodos de acompanhamento apropriado e a frequência dos exames. Embora a tomografia computadorizada do corpo geralmente mostre anormalidades radiológicas suspeitas em pacientes com melanoma precoce, essas anormalidades normalmente representam processos benignos ou um segundo tumor primário (BUZAID et al. 1993). Por este motivo, o rastreamento de rotina com tomografia computadorizada da cabeça, do tórax e do abdômen não é recomendado na prática clínica, a menos que a suspeita clínica de metástase seja alta (DEPATHY, STEPHAN, 2017).

Raio X de tórax e sorologia hepática, apesar de relativamente pouco produtivos na detecção de recorrência (COIT et al., 2017), não são exames onerosos e permitem o acompanhamento constante do paciente mediante comparação com os valores basais; se estes exames demonstram anormalidades, a tomografia computadorizada pode ser utilizada para estadiamento e monitoramento (DEPATHY, STEPHAN, 2017). A tomografia computadorizada de tórax e de abdômen também estão indicadas para estadiamento dos pacientes com metástase linfonodal por causa do alto risco de disseminação da doença. Uma vez que seja detectada a recorrência do melanoma, exame de imagem por PET/CT pode ser utilizado para avaliar a extensão da doença (DEPATHY, STEPHAN, 2017).

Quadro 13: Protocolo para acompanhamento do paciente com melanoma na Unidade de Melanoma de Yale

Estágio	Exame físico	Raio-X de Tórax	Exame de função hepática	Exames de imagem
Estágio I, T1	A cada 6 meses por 2 anos depois anualmente	-	-	-
Estágio I-II, T2-4	A cada 3 meses por 5 anos depois semianualmente	Anual	Anual	-
Estágio III	A cada 3 meses por 5 anos depois semianualmente	Anual	Anual	Anual para linfonodo sentinela positivo ou quando indicado

Adaptado de DEPATHY, STEPHAN, 2017

Devido à ausência de dados consensuais, a diretriz NCCN reconhece que a vigilância do paciente para melanoma possa envolver raio-X de tórax, tomografia computadorizada, imagem por ressonância magnética e/ou PET/CT a cada 3 a 12 meses dentro dos 3 primeiros anos. Além disso, imagem por ressonância magnética cerebral é recomendada para pacientes com metástases cerebrais

prévias (COIT et al., 2017). Os exames de imagem devem ser interpretados com cautela sob o risco de resultados falso-positivos que ocasionam tratamentos desnecessários, ansiedade ao paciente, eventos adversos da exposição cumulativa de radiação, assim como custos aos sistema de saúde. Por fim, exames de sangue rotineiros não são recomendados para detectar recorrência de doença no paciente com melanoma (COIT et al., 2017).

Quadro 14: Protocolo para acompanhamento do paciente com melanoma segundo o NCCN

Estágio 0 (Melanoma in situ)
Exame físico a cada 6-12 meses por 5 anos depois anualmente
Exame de imagem não é recomendado para avaliar doença metastática ou recorrência assintomática
Estágio IA-IIA (Sem evidência de doença)
Exame físico a cada 6-12 meses por 5 anos depois anualmente
Exame de imagem para avaliar sinal e sintoma específico
Exame de imagem não é recomendado para avaliar doença metastática ou recorrência assintomática
Estágio IIB-IV (Sem evidência de doença)
Exame físico a cada 3-6 meses por 2 anos, depois a cada 3-12 meses por 3 anos, depois anualmente
Exame de imagem para avaliar sinal e sintoma específico
Exame de imagem a cada 3-12 meses é recomendado para avaliar doença metastática ou recorrência assintomática
Raio-X de tórax para monitorar metástases pulmonares
Imagem por ressonância magnética por até 3 anos para pacientes com metástases cerebrais prévias (Estágio IIIC-IV)

Adaptado de COIT et al., 2017

No sistema público de saúde no Brasil, o exame periódico dos pacientes com melanoma tem o intuito de detectar a recorrência da doença e o desenvolvimento de um segundo tumor primário. Os padrões de seguimento são baseados na frequência de recorrência para cada categoria de espessura do melanoma. No geral, após 5 anos, todos os pacientes devem ser seguidos em um programa anual. O exame anual deve continuar por pelo menos 10 anos, exceto para pacientes com nevos displásicos onde a recomendação é de seguimento contínuo e mais frequente.

Quadro 15: Protocolo para acompanhamento do paciente com melanoma de acordo com os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia

Estágio I e II	Estágio III
Exame físico a cada 3 meses nos primeiros 2 anos; após, a cada 6 meses até o quinto ano. Após o quinto ano, exame físico anual	Exame físico, a cada 3 meses nos primeiros 2 anos; após, a cada 6 meses até o quinto ano. Após o quinto ano, exame físico anual
Dosagem de DHL a cada 6 meses nos primeiros 2 anos; após, anualmente até 5 anos	Prova de função hepática com DHL a cada 3 meses nos primeiros 2 anos; após, a cada 6 meses até o quinto ano
RX de tórax a cada 6 meses nos primeiros 2 anos; após, anualmente até 5 anos	RX de tórax a cada 6 meses nos 2 primeiros anos; após, anualmente, até 5 anos

Fonte: Adaptado do PCDT, 2014

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia (CASTRO et al., 2016), pacientes com melanoma em estágio 0 não necessitam seguimento com exames laboratoriais ou de imagem. Os pacientes com melanoma em estágio I, por sua vez, devem realizar avaliação clínica da pele e

linfonodos periodicamente (2-4 vezes ao ano) nos primeiros 5 anos após o diagnóstico de melanoma e 1 vez ao ano até completar 10 anos de seguimento. Estes pacientes com melanoma cutâneo primário devem ser submetidos a exames laboratoriais e exames de imagem apenas se sintomáticos ou com suspeita de recidiva da doença, de acordo com a escolha do médico assistente e a disponibilidade dos exames. A realização de ultrassom de cadeias linfonodais e dosagem sérica de S100 pode ser considerada, mesmo em pacientes assintomáticos, desde que com estágio Ib ou superior e de acordo com a disponibilidade e acessibilidade do método.

Por fim, nos pacientes em estágio III ressecável em uso de tratamento adjuvante ou estágios III irresssecável + IV em uso de medicamentos sistêmicos, a vigilância no paciente para avaliação de eficácia e monitorização de toxicidade depende do tipo de terapia utilizada. Em pesquisa clínica, nos estudos de fase II onde o benefício clínico da terapia não é conhecido, o acompanhamento do paciente deve coincidir com o final de um ciclo e não deve ser menor do que 6-8 semanas para confirmar medidas de eficácia e de duração de resposta (EISENHAUER et al., 2009). No geral, as informações extraídas dos protocolos de pesquisa clínica detalhados na bula para diversos produtos de administração sistêmica recomendam que a primeira avaliação ocorra em 12 semanas, depois a cada 6 semanas até a semana 48, e, a partir de então, a cada 12 semanas para as imunoterapias. Para a quimioterapia e a terapia-alvo, as avaliações ocorreram a cada 6 semanas nas primeiras 12 semanas e a cada 9 semanas durante o restante do tratamento (Bulário da Anvisa, 2018)

2.5. TRATAMENTOS PARA O PACIENTE COM MELANOMA

As opções de tratamento para o paciente com melanoma dependem da disseminação da doença. Se a doença é limitada, a ressecção é a principal recomendação das diretrizes do NCCN. Em pacientes seletos com um sítio solitário de melanoma metastático visceral, recomenda-se um curto período de observação ou tratamento sistêmico seguido de exames de imagem repetidos. Após este período, o paciente é novamente reavaliado para a cirurgia.

Para doença totalmente ressecável, o paciente com nenhuma evidência de doença pode seguir com observação, tratamento adjuvante ou estudo clínico. A doença metastática limitada pode ser tratada com terapia sistêmica no contexto de um estudo clínico ou com os tratamentos-padrão aprovados no país. A doença residual após uma ressecção incompleta para metástases limitadas é tratada da mesma forma que a doença disseminada. A doença disseminada, por sua vez, pode ser tratada com terapia sistêmica, estudos clínicos, injeção intralesional de T-VEC (não aprovado pela agência regulatória no Brasil) ou melhores cuidados de suporte. Para pacientes sintomáticos, existe

ainda a opção de ressecção e/ou radiação paliativa (COIT et al., 2017). Por fim, é importante ressaltar que apesar das recomendações das diretrizes sobre a melhor opção de tratamento para cada paciente, é reconhecido que a decisão clínica sobre um paciente individual é influenciada por julgamento e expertise do médico, assim como por recursos do sistema de saúde e pelas necessidades, desejos e expectativas do próprio paciente.

2.5.1 Cirurgia

A excisão cirúrgica é o tratamento principal para o tumor primário de melanoma. Na impossibilidade de se realizar uma excisão cirúrgica por questões de comorbidades do paciente e/ou de efeitos cosméticos devido à localização do tumor, radioterapia (FORGATY et al., 2014) e imiquimod (COTTER, McKENNA, BOWEN, 2008) podem ser utilizados como tratamento alternativo, especialmente para melanoma lentigo maligno. Estes tratamentos alternativos também podem ser utilizados no caso de incisão com margem positiva.

Procedimentos cirúrgicos também podem ser realizados com a intenção de uma ressecção curativa de metástase, mas devem ser aplicados para pacientes com estado geral preservado, longo tempo de evolução livre de recidivas e tumor com comportamento biológico menos agressivo (WAINSTEIN, BELFORT, 2004).

2.5.2 Tratamentos adjuvantes

Não há consenso no tratamento-padrão adjuvante dos pacientes com melanoma. O tratamento adjuvante deve ser priorizado em pacientes com bom estado geral, sem comorbidades importantes, e que apresentem expectativa de vida não limitada por demais fatores que não a doença oncológica em si (ANJOS, MUNHOZ, 2017).

Para pacientes com linfonodo negativo e melanoma com estágio precoce que apresentam alto risco de recorrência (estágio IB ou II, $\leq 1,0\text{mm}$ de espessura com ulceração ou taxa mitótica ≥ 1 por mm^2 ou $> 1,0\text{mm}$ de espessura), o NCCN recomenda como opção pós-cirurgia a inclusão do paciente em estudos clínicos ou a observação. Para pacientes com linfonodo negativo e melanoma com estágio IIB ou IIC, o tratamento pós-cirurgia inclui participação do paciente em estudos clínicos, a observação ou altas doses de interferon alfa (COIT et al., 2017).

Para todos os pacientes com melanoma estágio III, as opções pós-cirurgia também incluem participação em estudos clínicos e observação. Para aqueles com estágio III completamente ressecado, o NCCN também recomenda interferon peguilado ou em altas doses, bioquimioterapia ou altas doses de ipilimumabe (opção não aprovada pela agência regulatória brasileira para tratamento adjuvante). A seleção do melhor tratamento adjuvante depende de muitos fatores, incluindo a preferência, a idade, comorbidades e risco de recorrência de cada paciente. A quimioterapia tradicional não é efetiva como tratamento adjuvante em melanoma (COIT et al., 2017). A radioterapia é recomendada como tratamento adjuvante em situações muito específicas discriminadas pelas diretrizes do NCCN.

a) Interferon peguilado ou em altas doses

Interferon tem sido estudado como tratamento adjuvante desde a década de 1990, apesar do uso controverso em função dos resultados e da baixa tolerabilidade. Para monitorização de toxicidades, exames hematológicos padrão, bioquímica sanguínea e provas de função tireoidiana são recomendados para todos os pacientes antes do início do tratamento com interferon. Deve-se obter os níveis basais antes de se iniciar o tratamento com alfapeginterferona-2b, nos meses 3 e 6 após o início e então a cada 6 meses subsequentemente enquanto o paciente receber a medicação (Bulário Anvisa, 2018).

Estudos randomizados e prospectivos com interferon em doses baixas e intermediárias não demonstraram benefício de sobrevida na comparação com a observação nos pacientes com melanoma (COIT et al., 2017). Interferon em altas doses tem sido avaliado em 5 grandes estudos prospectivos e randomizados em pacientes com melanoma metastático totalmente ressecado e de alto risco de recorrência (KIRKWOOD et al., 2004; MCMASTERS et al., 2016). A variabilidade de resultados sugere que o benefício clínico desta terapia se limitaria a um subgrupo de pacientes já que, de uma forma geral, o uso de altas doses de interferon não melhorou a sobrevida global e a sobrevida livre de recorrência dos pacientes, mesmo com longo tempo de acompanhamento. A análise de subgrupos no estudo de interferon peguilado demonstrou benefício apenas para pacientes com metástase nodal microscópica limitada a um linfonodo ou associada com uma lesão primária ulcerada (EGGERMONT et al., 2012).

De acordo com as diretrizes oncológicas no Brasil, no melanoma estágio III, a observação e a inclusão em estudos clínicos são as condutas mais utilizadas na prática clínica (ANJOS, MUNHOZ, 2017), apesar da disponibilidade de altas doses de interferon no sistema privado de

saúde. No sistema público, à partir da deliberação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), encontra-se aprovado o uso de doses intermediárias de interferon para o tratamento adjuvante do melanoma cutâneo em estágio III (PDCT, 2014).

b) Bioquimioterapia

A bioquimioterapia pode ser definida como qualquer regime terapêutico que combine quimioterapia com imunoterapia, normalmente Interferon e/ou Interleucina-2. A bioquimioterapia é indicada como tratamento adjuvante para pacientes com melanoma estágio III de alto risco após ressecção completa (COIT et al., 2017). Revisões sistemáticas (EIGENTLER et al., 2003) e metanálises (IVES et al., 2007) conduzidas nos vários estudos clínicos desta opção terapêutica demonstram que a bioquimioterapia aumenta a taxa de resposta, mas a taxa de sobrevida global se mantém inalterada em comparação com a quimioterapia isolada. Outros fatores complicadores ao uso desse tratamento envolvem baixa tolerabilidade e custo elevado. O uso de bioquimioterapia está associado à toxicidades hematológicas, gastrointestinais, metabólicas e hipotensão (EIGENTLER et al., 2003; IVES et al., 2007).

c) Radioterapia

O papel da radioterapia está estabelecido no manejo de uma pequena proporção dos cânceres localmente avançados e metastáticos, com exceção para melanoma onde dados históricos in-vitro e in vivo têm sugerido que as células tumorais são resistentes à radiação. O uso de radioterapia em pacientes com melanoma carece de dados de estudos clínicos prospectivos, mas, no geral, os resultados experimentais tem demonstrado que os melanomas humanos têm uma ampla gama de sensibilidades à radiação, e não devem ser considerados uniformemente como radorresistente (STEVENS, McKAY, 2006). O Quadro 16 resume o papel da radioterapia como tratamento adjuvante em pacientes com melanoma. O tratamento com radioterapia adjuvante é raramente necessário após a excisão do melanoma primário. Uma exceção é o melanoma dermoplásico neurotrópico que tende a ser localmente agressivo (COIT et al., 2017).

Na doença regional, a radioterapia tem o papel de prevenir a recidiva linfonodal com moderada toxicidade. Alguns esquemas posológicos podem ser melhor tolerados, mas análises

prospectivas são necessárias para estabelecimento de um regime ótimo. A radioterapia adjuvante também é utilizada após a cirurgia com a finalidade de tratar metástases cerebrais. Não existem bons estudos prospectivos avaliando a radiocirurgia estereotática para pacientes com melanoma que possuem metástase cerebral, mas tal procedimento tem o seu uso ampliado no esforço de reduzir o risco de toxicidades neurocognitivas associadas com a radioterapia de crânio total.

Quadro 16: Papel da radioterapia como tratamento adjuvante em pacientes com melanoma

Doença primária
Tratamento adjuvante em pacientes selecionados que possuem melanoma desmoplástico profundo com margens estreitas, neutropismo extensivo ou doença localmente recorrente
Doença regional
Tratamento adjuvante em pacientes selecionados seguindo a ressecção de linfonodo clinicamente significativos
Extensão tumoral extranodal e/ou:
Parótida: ≥ 1 linfonodo envolvido, qualquer tamanho
Cervical: ≥ 2 linfonodos envolvidos e/ ou ≥ 3 cm dentro de um linfonodo
Axilar: ≥ 2 linfonodos envolvidos e/ ou ≥ 4 cm dentro de um linfonodo
Inguinal: ≥ 3 linfonodo envolvidos e/ ou ≥ 4 cm dentro de um linfonodo
Tratamento paliativo
Doença nodal irressecável, satélite ou em trânsito
Doença metastática
Tratamento para metástase cerebral
Radiocirurgia estereotática como tratamento primário
Radiocirurgia estereotática como tratamento adjuvante
Radioterapia de crânio total como tratamento primário
Radioterapia de crânio total como tratamento primário
Tratamento em tecidos moles sintomáticos ou potencialmente sintomáticos e/ou metástase óssea

Adaptado de COIT et al., 2017; PCDT, 2014

2.5.3 Tratamento para doença em estágio III

A metástase loco-regional pode apresentar-se de duas formas: nodal ou não nodal. A nodal consiste de envolvimento linfonodal regional, tanto reconhecido clinicamente ou por imagem bem como a denominada metástase oculta, detectada pela avaliação do linfonodo sentinela. A não nodal é representada pelas micrometástases patologicamente detectadas ou pelas lesões satélites ou em trânsito, clinicamente avaliáveis. No geral, 4,3% dos pacientes com melanoma desenvolvem metástases em trânsito e o intervalo mediano entre o diagnóstico do melanoma primário e a metástase é de 17,9 meses. As taxas de metástases em trânsito para pacientes linfonodo sentinela-positivos e linfonodo sentinela-negativos são 21,6 e 4,7%, respectivamente (READ et al., 2015). O tempo de latência da doença em trânsito é muito variável podendo permanecer confinada regionalmente por muitos anos.

A preocupação com a doença em trânsito reside na probabilidade de disseminação com subsequente desenvolvimento de metástases viscerais. As terapias disponíveis para o tratamento de doença em trânsito podem ser classificadas em: i) terapia local: o tratamento local reduz a morbidade das lesões em trânsito, mas possuem efeito baixo/variável sobre o desenvolvimento de novas lesões; ii) terapia regional: o tratamento regional trata a base linfática como um todo e pode não somente eliminar tumores visíveis como também prevenir o crescimento de novas lesões na região; iii) terapia sistêmica: a terapia sistêmica possui efeito antitumoral sobre as lesões em trânsito já existentes, assim como auxiliam no retardo/prevenção de recorrências regionais ou sistêmicas. A escolha da terapia depende do status de saúde e da carga tumoral do paciente (tamanho, localização e número de depósitos tumorais) (ANJOS, MUNHOZ, 2017).

Dentre as terapias locais, é importante mencionar a excisão cirúrgica, injeções intralesionais, terapia de ablação local, imiquimod tópico e radioterapia paliativa (ver Quadro 16). Para pacientes com metástase em trânsito ressecável única ou pouco numerosa, a excisão cirúrgica completa com margens negativas e, se possível, com biópsia do linfonodo sentinela, é o tratamento recomendado pelas diretrizes do NCCN. Se esta opção não é factível, deve-se considerar tratamentos no contexto de estudos clínicos ou outras opções de tratamentos locais, regionais e sistêmicos. Para pacientes com múltiplas metástases regionais em trânsito confinadas a uma extremidade, considerar a perfusão isolada de membros (COIT et al., 2017), conforme detalhado a seguir. Recentemente, três opções de tratamento sistêmico foram disponibilizadas para o paciente adjuvante no Brasil: combo de terapia-alvo com dabrafenibe e trametinibe, pembrolizumabe e nivolumabe.

a) Perfusão isolada de membros

A perfusão isolada de membros é uma opção de tratamento para melanoma estágio III com metástases em trânsito. Está indicada para melanoma avançado localmente e não ressecável ou seja, para pacientes que apresentam disseminação maciça da doença em membros superiores ou inferiores sem comprometimento sistêmico da neoplasia. Esta técnica permite perfusões hipertérmicas ou não em circuitos fechados com baixa incidência de toxicidade regional grave. O Melfalan associado a hipertermia local é a quimioterapia citotóxica mais utilizada, mas as taxas de resposta completa podem ser otimizadas de 47% para 70% pela associação deste medicamento ao fator de necrose tumoral (VROUENRAETS, NIEWEG, KROON, 1996; MORENO-RAMIREZ et al., 2010). As principais desvantagens da perfusão isolada de membros envolve a complexidade técnica e a invasividade do processo.

A perfusão isolada de membros fornece respostas rápidas e superiores àquelas obtidas pela terapia sistêmica, embora não garanta o benefício da sobrevida global proporcionado por estas. A vantagem da perfusão isolada de membros é que os pacientes com metástases extensas em trânsito se beneficiam do tratamento local para o controle da doença, ao mesmo tempo em que o desenvolvimento de novos agentes sistêmicos oferece novas possibilidades não só para combinar drogas, como também de combinar dois métodos diferentes de administração (sistematicamente e no circuito isolado) (GRÜNHAGEN, VERHOEF, 2016). A literatura demonstra que a perfusão isolada de membros continua a desempenhar um papel fundamental no Século XXI. Garantir primeiro uma resposta rápida por ação local e, em seguida, usar a terapia sistêmica para benefício de sobrevida do paciente representa uma sequência racional no tratamento de extensas metástases em trânsito (GRÜNHAGEN, VERHOEF, 2016), mas este conceito ainda carece de consenso científico.

b) Inibidores de checkpoint imunológico

A evidência clínica para o papel do sistema imunológico na patogenia do câncer inclui a relação observada em muitos estudos populacionais entre a imunossupressão e um risco aumentado no desenvolvimento de câncer (ZHU et al., 2016), assim como os achados de pesquisa clínica que demonstram que a presença de infiltrado linfocitário em células tumorais pode aumentar a sobrevida global em pacientes com vários tipos de tumores (ZHANG et al., 2003). Entretanto, as interações entre o sistema imunológico e o desenvolvimento de câncer são reguladas por uma rede complexa de vias biológicas, o que dificultou, ao longo do tempo, o entendimento holístico do papel do sistema imune e o desenvolvimento de novas terapias efetivas contra o câncer.

Apesar das expectativas de que o sistema imunológico deveria rejeitar automaticamente as células tumorais com base em seu perfil mutacional diferenciado, esta não é uma verdade absoluta na patogênese da doença devido ao equilíbrio natural entre o sistema imunológico e o câncer. Este processo de equilíbrio natural, também conhecido como tolerância imunológica, é um mecanismo pelo qual as células tumorais passam a ser identificadas como "*self*" e escapam do reconhecimento e da destruição pelo sistema imune. A tolerância é mantida por mecanismos múltiplos (MELLMAN, COUKOS, DRANOFF, 2011; PARDOLL, 2012; SPRANGER, GAJEWSKI, 2013), incluindo apresentação reduzida de antígenos do tumor para o sistema imune, liberação de fatores imunossupressores, recrutamento de células supressoras e pela modulação de checkpoints imunológicos. Este último mecanismo de evasão é detalhado a seguir.

Para manter a homeostase imunológica e evitar dano ao tecido saudável, o sistema imune depende de vários pontos de verificação denominados de "freios imunológicos" ou "checkpoints imunológicos". As células tumorais podem se utilizar destes pontos de verificação para evadir da detecção pelo sistema imunológico (PARDOLL, 2012). Dois checkpoints imunológicos tem sido estudados como alvos terapêuticos contra o câncer: o antígeno associado ao linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4 do Inglês *Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) e o receptor de morte programada 1 (PD-1 do Inglês *Programmed Death 1*). Enquanto CTLA-4 é um checkpoint central de prevalência linfonodal, PD-1 é um checkpoint dominante no microambiente tumoral. Os anticorpos monoclonais (mAbs) que bloqueiam estas vias surgiram como armas poderosas no arsenal oncológico uma vez que inibem o "freio imunológico" e revertem a supressão tumoral do linfócito T (MELLMAN, COUKOS, DRANOFF, 2011; PARDOLL, 2012; SPRANGER, GAJEWSKI, 2013). Anticorpos contra CTLA-4 (ipilimumab), contra PD-1 (nivolumabe, pembrolizumabe) e outros diversos tipos de imunoterapias tem sido exploradas em vários estudos clínicos demonstrando eficácia contra diferentes tipos de tumores (MORENO, RIBAS, 2015; VOENA, CHIARLE, 2016) e em distintas fases da doença, seja no tratamento adjuvante ou metastático.

Ipilimumabe, um inibidor do receptor CTLA-4, foi o primeiro checkpoint inibitório aprovado nos Estados Unidos para o tratamento adjuvante de pacientes com melanoma estágio III que apresentam alto risco de recorrência após a ressecção completa. O estudo pivotal da aprovação é o EORTC 18071, em que o uso de ipilimumabe adjuvante 10 mg/kg reduziu o risco de recorrência da doença em 24% versus placebo. Neste estudo, os pacientes deveriam ser tratados por até 3 anos, mas 40% dos pacientes interromperam o tratamento com ipilimumabe no final das primeiras quatro do período de indução de forma que não é possível determinar se o tratamento de manutenção é necessário (EGGERMONT et al., 2016). Ipilimumabe em tratamento adjuvante não encontra-se aprovado pela Anvisa para uso no Brasil.

O estudo EORTC 1609 é um estudo em andamento que compara o efeito do ipilimumabe adjuvante pós-operatório nas dosagens de 10 mg/kg ou 3 mg/kg versus altas doses de α -interferona-2b em pacientes com melanoma em estágio III ou IV de alto risco que foram submetidos à ressecção. Resultados preliminares publicados até o momento demonstram maior toxicidade no braço que fez uso de ipilimumabe 10 mg/kg em comparação com a dosagem de 3 mg/kg, apesar da análise de sobrevida livre de recidiva não ter mostrado diferença entre os dois braços até o momento (TARHINI et al., 2017).

No Brasil, o anti-PD-1 pembrolizumabe está aprovado pela Anvisa para tratamento adjuvante de pacientes com melanoma estágio III de alto risco com comprometimento linfonodal após ressecção completa. A aprovação tem como base os achados do EORTC 1325/ Keynote-054,

no qual pembrolizumabe levou a uma redução de 43% no risco de recorrência da doença ou morte em comparação com o placebo (EGGERMONT et al., 2018). Pembrolizumabe foi aprovado na dose fixa de 200mg para uso por até 1 ano, até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Pembrolizumabe possui outro estudo fase III em adjuvância que encontra-se em andamento. Neste, pembrolizumabe é comparado com alta dose de interferon ou alta dose de ipilimumabe em pacientes com doença de estágio III ou IV completamente ressecada (ClinicalTrials = NCT02506153).

Nivolumabe, outro anti-PD-1 disponível para uso no melanoma metastático, ainda não está aprovado no Brasil no cenário adjuvante. Nos Estados Unidos, nivolumabe foi aprovado pelo FDA em dezembro de 2017 para tratamento adjuvante de pacientes submetidos a ressecção definitiva de melanoma cutâneo e comprometimento linfonodal metastático, e para pacientes com doença em estágio IV submetidos à ressecção definitiva de todos os locais de doença. A aprovação tem como base o estudo Checkmate-238 que demonstrou um benefício de eficácia sustentada de nivolumabe 2mg/kg a cada 2 semanas versus ipilimumabe 10mg/kg a cada 3 semanas por quatro doses e depois a cada 12 semanas. Os pacientes foram tratados por um período de até 1 ano, até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. O estudo demonstrou uma redução de 35% no risco de recorrência da doença ou morte pelo uso de nivolumabe em comparação com ipilimumabe, assim como maior tolerabilidade para o anti-PD-1 (WEBER et al., 2017).

c) Terapia-alvo

Aproximadamente metade dos pacientes com melanoma cutâneo apresentam uma mutação no gene *BRAF V600*, o que os torna elegível para o uso de medicamentos inibidores de *BRAF*. Outra molécula de sinalização intracelular denominada *MEK*, também possui alvo terapêutico aprovado para o tratamento do melanoma com mutação *BRAF V600*, o qual é utilizado para potencializar os efeitos dos inibidores de *BRAF*. Para pacientes com melanoma metastático e uma mutação no gene *BRAF V600*, o tratamento direcionado à via da proteína quinase ativada por mitógeno com uma combinação de um inibidor de *BRAF* e um inibidor de *MEK* é uma importante opção de tratamento. Os resultados obtidos na doença metastática levaram à avaliação desta abordagem no cenário adjuvante.

Dabrafenibe em combinação com trametinibe é aprovado no Brasil para o tratamento adjuvante de pacientes com melanoma de estágio III com mutação *BRAF V600*, após ressecção completa. O estudo pivotal desta indicação é o COMBI-AD que demonstrou 53% de redução no

risco de recorrência da doença ou morte e perfil de segurança consistente com àquele observado na doença metastática (LONG et al., 2017a), aprovação prévia desta associação. Um outro inibidor de *BRAF*, vemurafenibe, não alcançou seu endpoint no estudo BRIM-8 comparativo com placebo em pacientes com melanoma estágio IIC, IIIA ou IIIB (MAIO et al., 2018).

2.5.4 Tratamentos sistêmicos para doença mestastática ou avançada

O cenário terapêutico para melanoma metastático está mudando rapidamente com a introdução recente de novos agentes terapêuticos, os quais tem demonstrado maior eficácia e tolerabilidade em comparação à quimioterapia tradicional. A primeira geração de terapia-alvo e de imunoterapia alcançou resultados superiores à terapia convencional. Subsequentemente, um grande número de estudos clínicos fase II e fase III que avaliam novas imunoterapias, terapias-alvo e regimes combinados tem produzido resultados notáveis, ocasionando rápida aprovação regulatória em diversas partes do mundo. Esta subseção descreve os principais tratamentos sistêmicos para o melanoma avançado envolvendo o tratamento citotóxico, as imunoterapias e as terapias-alvo. Além destas, a bioquimioterapia e radioterapia paliativa, inclusive em associação com terapias sistêmicas, também são recomendadas pelas diretrizes do NCCN.

No manejo atual do melanoma metastático, é importante considerar alguns passos prévios à decisão terapêutica (ANJOS, MUNHOZ, 2017):

- Todos os pacientes com melanoma avançado/irressecável devem ser submetidos à pesquisa de mutações do gene *BRAF*;
- Pacientes com recidiva de sítio único devem, sempre que possível, ser submetidos a biópsia para confirmação de recidiva e avaliação da mutação *BRAF*;
- O rastreamento de metástases no sistema nervoso central deve ser realizado em todos os pacientes com doença estágio IV. Se houver envolvimento do sistema nervoso central, considerar a possibilidade de ressecção cirúrgica ou radiocirurgia.

Após a pesquisa de mutação *BRAF*, os pacientes podem ser alocados em dois grandes grupos: portadores de mutação ativadora *BRAF* e pacientes com *BRAF* selvagem (ausência de mutação). As terapias de primeira linha para o paciente com mutação *BRAF* envolvem inibidores de checkpoint imunológicos ou terapia-alvo. Não há dados que permitam, até o momento, definir a melhor estratégia de sequenciamento terapêutico nessa população. As decisões são individualizadas e dependem de critérios como uso de terapias prévias, sítios de metástases, taxa de crescimento do tumor, massa tumoral em local que ameace a vida, comorbidades incluindo doenças auto-imune,

status de desempenho do paciente, idade, nível de DHL e status de expressão de PD-L1 (VOLPE et al., 2017).

O uso das imunoterapias é preferível em função da durabilidade das respostas e do potencial para sobrevida de longo prazo, mas o manejo dos eventos adversos imunomediados representam uma preocupação. A terapia-alvo, principalmente a combinação anti-*BRAF* e anti-*MEK*, é a opção de escolha para pacientes com rápido crescimento tumoral e que precisem de respostas mais rápidas (VOLPE et al., 2017). Melhores respostas com terapia-alvo são obtidas para pacientes com baixa carga tumoral, baixo número de sítios metastáticos e baixo DHL sérico (LONG et al., 2016). Algumas evidências sugerem que a resposta ao uso de imunoterapias é deficiente quando utilizada pós-falha da terapia-alvo (VOLPE et al., 2017).

Para pacientes com *BRAF* selvagem, as opções de primeira linha envolvem basicamente as imunoterapias. Adicionalmente, as diretrizes do NCCN recomendam utilizar como segunda linha de tratamento e em linhas subsequentes, uma classe de droga diferente daquela utilizada previamente. Além das imunoterapias e terapias-alvo, as opções terapêuticas de segunda linha envolvem altas doses de interleucina-2, bioquimioterapia e quimioterapia citotóxica.

2.5.4.1 Tratamento citotóxico: quimioterapia

O principal agente citotóxico no tratamento do melanoma é a dacarbazina, um agente alquilante. A dacarbazina foi aprovada para uso em pacientes com melanoma em 1975 com base apenas na taxa de resposta global, da ordem de 10 a 20 %, com um tempo mediano de resposta de 5-6 meses e uma taxa de resposta completa de 5% (BUZAID et al., 2004; LIU et al., 2007). No entanto, em estudos mais recentes que utilizaram critérios de avaliação de resposta pelo RECIST, a taxa de resposta objetiva da dacarbazina ficou entre 5 e 10%, e um tempo até progressão inferior a 3 meses (CHAPMAN et al., 2011).

A associação da dacarbazina com outros agentes citotóxicos não mostrou benefício adicional na taxa de sobrevida global (EIGENTLER et al., 2003; LIU et al., 2007). Da mesma forma, a temozolamida, um metabólito ativo de maior penetração no SNC, não demonstrou superioridade de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão na comparação com a dacarbazina (MIDDLETON et al., 2000). Por outro lado, o uso de nab-paclitaxel melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão e a taxa de controle de doença em pacientes não previamente tratados em comparação com a dacarbazina, com um perfil de segurança gerenciável

(HERSH et al., 2015). Outras terapias citotóxicas utilizadas em segunda linha no tratamento do melanoma avançado envolvem paclitaxel com ou sem carboplatina (RAO et al., 2006).

Segundo relatório emitido pelos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia em 2014 (PDCT, 2014), dos medicamentos disponíveis no sistema público de saúde no Brasil para tratar melanoma, nenhum tratamento demonstrou ser mais eficaz e custo-efetivo do que a dacarbazina. Esta análise envolveu comparações da dacarbazina com ipilimumabe e vemurafenibe, medicamentos não recomendados pelo Ministério da Saúde para pacientes com melanoma metastático. Os medicamentos recentemente introduzidos no mercado não passaram pela avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

2.5.4.2 Imunoterapias

a) Interleucina-2

A terapia com altas doses de interleucina-2 existe há décadas e, apesar do rápido desenvolvimento de novas terapias, continua a ser uma opção de tratamento valiosa para pacientes seletos porque o medicamento induz respostas antitumorais confiáveis com potencial curativo em um pequeno subgrupo de pacientes (PAYNE et al., 2014). Além disso, estudos contemporâneos sugerem que a evolução das capacidades de diagnóstico juntamente com décadas de experiência com altas doses de Interleucina-2 levaram ao desenvolvimento de diretrizes abrangentes de triagem e algoritmos de manejo que melhoraram consideravelmente a tolerabilidade deste tratamento (PAYNE et al., 2014; MARABONDO, KAUFMAN, 2017). Apesar disso, o uso altas doses de interleucina é restrita a poucas instituições com experiência na administração e no gerenciamento do paciente em uso do produto. Após a aprovação de drogas mais eficazes e toleráveis que a interleucina, o seu uso tem sido reduzido ao longo do tempo. Novos estudos clínicos tem progredido na avaliação de combinações sinérgicas da interleucina-2 com outras terapias, modificação da sua estrutura farmacológica para melhorar a eficácia e, por fim, na identificação de biomarcadores preditivos que auxiliem na seleção do paciente (MARABONDO, KAUFMAN, 2017).

b) Inibidores de checkpoint imunológico

Ipilimumabe foi o primeiro checkpoint inibitório aprovado para o tratamento do melanoma irressecável estágio III ou metastático. O estudo pivotal de ipilimumabe (HODI et al., 2010) demonstrou uma taxa de resposta baixa (11%) mas de longa duração entre os pacientes respondedores, com mediana de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global de 2,9 e 10,1 meses respectivamente. Os resultados de ipilimumabe demonstraram benefício da imunoterapia em segunda linha de tratamento (HODI et al., 2010) ou em pacientes não previamente tratados (ROBERT et al., 2011). Por outro lado, o uso de ipilimumabe demonstrou correlação com substancial risco de toxicidade imunorrelacionada graus 3 e 4 (10-15%) (HODI et al., 2010).

Da mesma forma, dois inibidores de PD-L1, nivolumabe e pembrolizumabe, encontram-se aprovados para o tratamento do melanoma irressecável estágio III ou metastático. Tanto nivolumabe quanto pembrolizumabe demonstraram benefício superior e maior tolerabilidade em comparação com a quimioterapia (RIBAS et al., 2015; ROBERT et al., 2015b) e com ipilimumabe (LARKIN et al., 2015; ROBERT et al., 2015c) independentemente do paciente ter feito tratamento prévio (RIBAS et al., 2015;) ou não (LARKIN et al., 2015; ROBERT et al., 2015b,c). Estudos recentes têm avaliado o uso da associação ipilimumabe com os anti-PD-1s (LARKIN et al., 2015; LONG et al., 2017c), mas não existe consenso em quais situações o combo ocasionaria maior benefício ao paciente na comparação com a monoterapia. Além disso, os estudos com o combo mostram aumento considerável no custo de tratamento e na toxicidade graus 3 e 4, com alto índice de descontinuação em função da baixa tolerabilidade (LARKIN et al., 2015). A combinação ipilimumabe e nivolumabe encontra-se aprovada pela Anvisa desde dezembro de 2017.

2.5.4.3 Terapia-alvo

Dois inibidores de *BRAF* foram amplamente estudados em monoterapia para pacientes com melanoma estágio III irressecável ou estágio IV com a mutação *BRAF V600*: vemurafenibe (CHAPMAN et al., 2011) e dabrafenibe (HAULSCHILD et al., 2012). Estas novas drogas demonstraram maiores taxas de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global em comparação com a dacarbazina (CHAPMAN et al., 2011; HAULSCHILD et al., 2012) independentemente de uso prévio de outros tratamentos sistêmicos para a doença avançada (LONG et al., 2012; SOSMAN et al., 2012).

A vantagem dos inibidores de *BRAF* reside no curto tempo para início da resposta (mediana de 1,5 meses), menor em comparação direta com a quimioterapia (HAULSCHILD et al., 2012) e em comparação indireta com os inibidores de checkpoint imunológico (HODI et al., 2010; ROBERT et al., 2015b,c). Além disso, os inibidores de *BRAF* demonstram atividade em metástases cerebrais com taxa de resposta significativa no contexto de uma situação de difícil tratamento (LONG et al., 2012). Por outro lado, estas drogas apresentam medianas baixas de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global com rápido declínio das respectivas curvas após os poucos primeiros meses de tratamento (CHAPMAN et al., 2011; HAULSCHILD et al., 2012). Desta forma, metade dos pacientes tratados com um inibidor de *BRAF* em monoterapia apresenta progressão da doença aproximadamente 6 meses após o início da terapia (HAULSCHILD et al., 2012).

Embora o uso de um inibidor de *MEK* em monoterapia tenha utilidade limitada para tratar o melanoma metastático avançado (FLAHERTY et al., 2012), o uso concomitante de um inibidor de *BRAF* com um inibidor de *MEK* avançou em superar a resistência adquirida pelo uso do inibidor de *BRAF* em monoterapia. Dois inibidores de *MEK*, cobimetinibe e trametinibe, foram amplamente estudados na formação de combo com vemurafenibe (LARKIN et al., 2014) e dabrafenibe (ROBERT et al., 2015a), respectivamente. O combo dabrafenibe e trametinibe alcançou benefícios em taxa de resposta, duração da resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global na comparação com a monoterapia com dabrafenibe (ROBERT et al., 2015a). O combo vemurafenibe e cobimetinibe apresentou benefício de sobrevida livre de progressão, mas não em sobrevida global na comparação com vemurafenibe em monoterapia (LARKIN et al., 2014).

Os eventos adversos ocasionados pelo uso do combo foram comparáveis com o uso da monoterapia (LARKIN et al., 2014; ROBERT et al., 2015a) com diferenças entre as distintas associações de drogas. Eventos adversos como diarreia, elevação de enzimas hepáticas e de creatina, fotossensibilidade e rash foram mais frequentes com o uso de vemurafenibe e cobimetinibe (LARKIN et al., 2014) enquanto o uso de dabrafenibe e trametinibe apresentou pirexia com maior frequência (ROBERT et al., 2015a). Por fim, é importante destacar que poucos estudos têm avaliado o uso do combo de inibidor de *BRAF* e inibidor de *MEK* após resistência à monoterapia de um inibidor de *BRAF* (JOHNSON et al., 2014) por este motivo esta questão permanece controversa na literatura.

Para pacientes que apresentam mutação *BRAF* V600, a seleção da terapia de primeira linha entre inibidores de checkpoint imunológico e terapia-alvo é difícil pela falta de estudos comparativos de fase III que embasem a decisão científica. Estudos clínicos que avaliam a melhor sequência de tratamento destes agentes em monoterapia ou em combinação encontram-se em andamento. Atualmente, a decisão clínica é tomada mediante a carga de doença e da presença/ausência de sintomas relacionados à presença do tumor (VOLPE et al., 2017). O uso de

terapia-alvo em primeira linha de tratamento é preferida em casos onde a doença é sintomática, de rápida progressão ou comprometedora para a saúde global do paciente. Como os eventos adversos dos inibidores de checkpoint e da terapia-alvo diferem de forma significativa, a seleção do tratamento também considera a saúde global do paciente, o histórico médico, o uso de terapias concomitantes, as comorbidades e o compliance (COIT et al., 2017; VOLPE et al., 2017).

O Quadro 17 descreve as principais opções de tratamento para o paciente com melanoma irressecável ou metastático, assim como seus respectivos resultados clínicos. Até recentemente, a quimioterapia era considerada a terapia-padrão para a primeira linha de tratamento sistêmico de melanoma no Brasil. No sistema público de saúde, a quimioterapia ainda é o tratamento padrão para o paciente com doença metastático. No sistema privado de saúde, a inclusão de muitas outras opções terapêuticas tem mudado a história dos pacientes com doença avançada, infelizmente, a um custo financeiro elevado, o que restringe o acesso aos benefícios dos novos tratamentos sistêmicos. A jornada do paciente com melanoma do diagnóstico ao tratamento para diferentes estágios da doença é ilustrado na Figura 1.

Quadro 17: Opções de tratamento sistêmico para pacientes com melanoma metastático ou irressecável

Droga	Ano de Aprovação no Brasil	Detalhes do Estudo Pivotal	Resultados do Estudo
Dacarbazina LUI et al., 2007	1975(?)	Metanálise	OS mediana: 6,4m; Baixa taxa de resposta. Benefícios mínimos quando associado a outras terapias.
Interleucina-2 SPARANO et al., 1993	2000	Estudo fase III Interleucina-2 vs interleucina-2 + interferon alfa-2a	OS mediana: combo 9,7m, IL-2 10,2m Interferon falhou em aumentar a taxa de resposta
Temozolomida MIDDLETON et al., 2000	2006	Temozolomida vs dacarbazina Pacientes naïve ou previamente tratados	OS mediana: temozolomida 7,7m, dacarbazina 6,4m PFS mediana: temozolomida 1,9m, dacarbazina 1,5m
Ipilimumabe HODI et al., 2010	2011	Pacientes previamente tratados Ipilimumabe ±gp100 vs ipilimumabe vs gp100	OS mediana: combo 10m; ipilimumabe 10,1m; gp100 6,4m
Vemurafenibe CHAPMAN et al., 2011	2012	Pacientes naïve com mutação <i>BRAF</i> V600 Vemurafenibe vs Dacarbazina	OS em 6m: Vemurafenibe 84%, dacarbazina 64% PFS mediana: Vemurafenibe 5,3m; dacarbazina 1,6m
Dabrafenibe HAUSCHILD et al., 2012 TUCKER et al., 2014	2016	Pacientes naïve com mutação <i>BRAF</i> V600 Dabrafenibe vs Dacarbazina	OS mediana: dabrafenibe 18,2m; dacarbazina: 15,6m* PFS mediana: dabrafenibe 5,1m; dacarbazina 2,7m
Trametinibe FLAHERTY et al., 2012	-	Pacientes com mutação <i>BRAF</i> V600E ou V600K Segunda linha (pós-quimioterapia) Trametinibe vs quimioterapia (dacarbazina ou paclitaxel)	OS em 6m: trametinibe 81%; quimioterapia 67% PFS mediana: trametinibe 4,8m; quimioterapia 1,5m
Dabrafenibe + Trametinibe LONG et al., 2015	2017	Pacientes naïve com mutação <i>BRAF</i> V600E ou V600K Vemurafenibe vs dabrafenibe + trametinibe (COMBI-v)	OS em 12m: combo 72%; vemurafenibe 65% PFS mediana: combo 11,4m; vemurafenibe 7,3m
Dabrafenibe + Trametinibe ROBERT et al., 2015 (a)	2017	Pacientes naïve com mutação <i>BRAF</i> Val600Glu e Val600Lys Dabrafenibe vs dabrafenibe + trametinibe (COMBI-d)	OS mediana: combo 25,1m; dabrafenibe 18,7m PFS mediana: combo 11m; dabrafenibe 8,8m
Vemurafenibe + cobimetinibe LARKIN et al., 2014	2016	Pacientes naïve com mutação <i>BRAF</i> V600 Vemurafenibe + cobimetinibe vs vemurafenibe (coBRIM)	OS em 9m: combo 81%; vemurafenibe 73% PFS mediana: combo 9,9m; vemurafenibe 6,2m
Pembrolizumabe ROBERT et al., 2015 (c)	2017	≤1 terapia prévia (exceto ipilimumabe, PD1 ou PD-L1) Pembro 10mg Q2S vs pembro 10mg Q3S vs Ipilimumabe	OS em 12m: pembro (Q2S) 74,1%; Ipilimumabe 58,2% PFS mediana: pembro (Q2S) 5,5m; Ipi limumabe 2,8m
Nivolumabe ROBERT et al., 2015 (b)	2016	Pacientes naïve sem mutação <i>BRAF</i> Nivolumabe 3mg/kg Q2S vs dacarbazina	OS em 12m: nivolumabe 72,9%; dacarbazina 42,1% PFS mediana: nivolumabe 5,1m; dacarbazina 2,2m
Nivolumabe + Ipilimumabe WOLCHOK et al., 2017 LARKIN et al., 2015	NA	Pacientes naïve estágio III irressecável ou estágio IV randomizados 1:1:1: para três braços: nivo, ipi ou nivo+ipi	OS em 36m: ipi 34%, nivo, 52%, nivo+ipi 58% PFS mediana: ipi 2,9m; nivo 6,9m; nivo+ipi 11,5m

OS: *Overall Survival* (do Inglês Sobrevida global); PFS: *Progression Free Survival* (do Inglês Sobrevida livre de progressão); OR: *Overall Response* (do Inglês, resposta global); Q2S: cada duas semanas; m: meses.

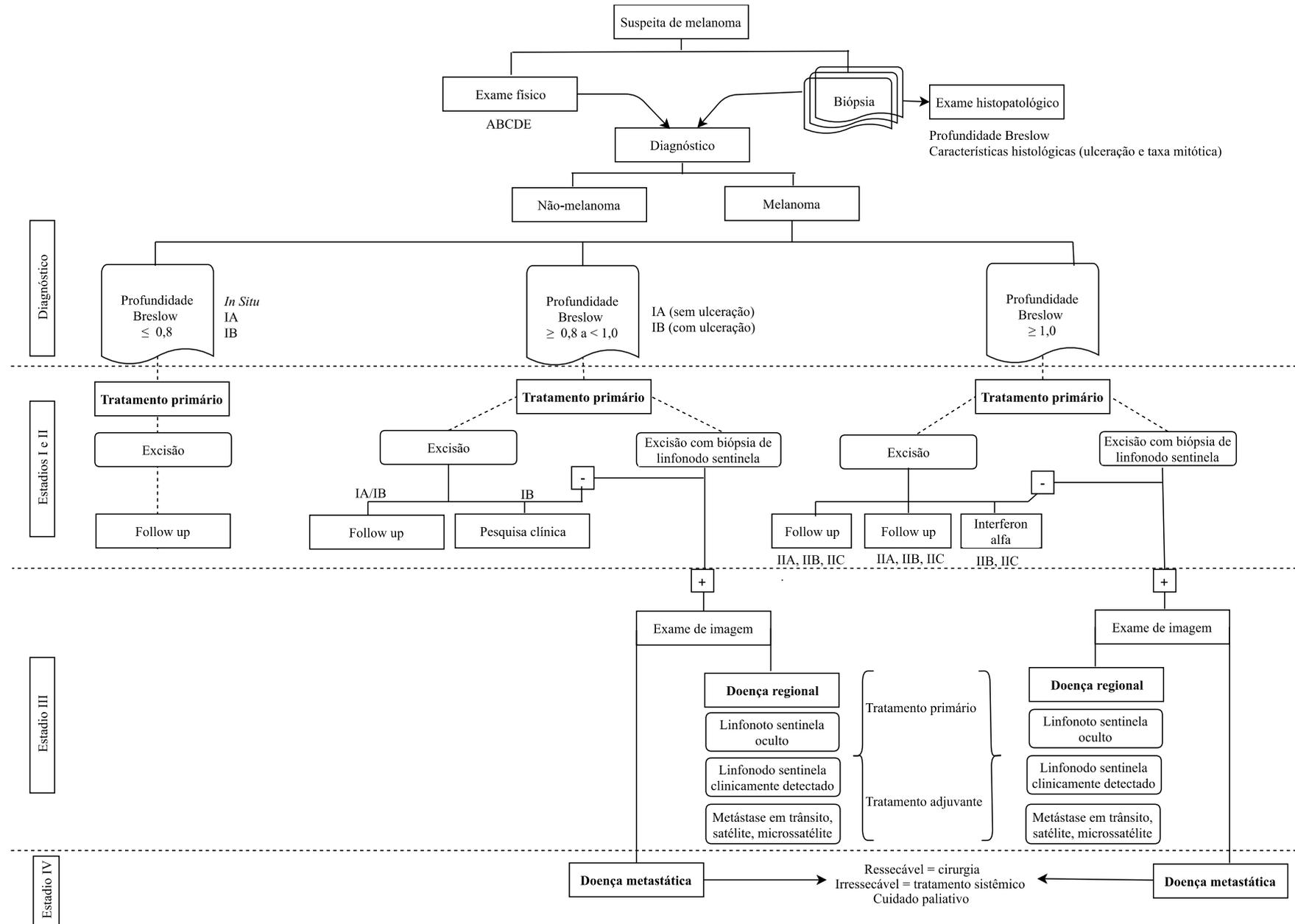


Figura 1: Jornada do paciente com melanoma do diagnóstico ao tratamento para diferentes estágios da doença

3 SISTEMAS DE CUIDADOS EM SAÚDE NO BRASIL

3.1 SISTEMAS PÚBLICO E PRIVADO DE CUIDADOS EM SAÚDE NO BRASIL

O artigo 14 da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da UNESCO (2005) afirma que "a promoção da saúde e do desenvolvimento social para cada população é objetivo central dos governos e deve ser partilhado por todos os setores da sociedade". O Brasil pode ser considerado um dos poucos países da América Latina com acesso universal à Saúde. No Brasil, o direito à saúde foi elevado à categoria de direito fundamental com a promulgação da Constituição Federal de 1988 (artigo 6º), sendo definido como um valor supremo da sociedade.

O direito à saúde é um direito individual e simultaneamente um direito geral, e ambos se cruzam para afirmar a necessidade de tutela do Estado. Dentro do conceito de direito à saúde, o acesso a intervenções médicas é tema prioritário e se insere no quadro normativo e de políticas públicas do país. Esta garantia se manifesta por meio de ações e serviços públicos que integram o sistema brasileiro de saúde pública (Sistema Único de Saúde, SUS) apoiado pela Lei Orgânica da Saúde (Lei nº 8.080) e pela Política Nacional de Medicamentos (Portaria 3.916/98 do Ministério da Saúde).

Em 1988, a Constituição Brasileira previa que fossem utilizados 30% do orçamento total do Governo em Seguridade Social. Em 1992, durante o governo de Fernando Collor, essa determinação foi descumprida e, desde então, o percentual de 30% não foi mais aplicado. O SUS é um projeto que assume e consagra os princípios da "equidade", da "universalidade" e da "integralidade" na atenção à saúde, que significa em conceber o SUS como um sistema de saúde capaz de garantir o acesso universal da população a bens e serviços que garantam a sua saúde e bem estar de forma equitativa e integral. Contudo, no Brasil, o acesso regular à intervenções médicas essenciais ainda é assunto crítico e a fruição plena deste direito permanece como um ideal distante.

O sistema de saúde brasileiro é uma intrincada rede pública e privada, na qual o setor público subsidia o setor privado ao mesmo tempo em que investe pouco no segmento como um todo. O Brasil é um país de dimensões continentais cuja desigualdade social se reflete também nos sistemas de cuidados em saúde. Em 2014, as despesas totais com saúde representaram 8,3% do PIB, mas 54% deste montante (4,5% do PIB) ficou a cargo do setor privado, que cobre uma pequena parcela da população brasileira. As despesas com o setor público, no âmbito do SUS, representaram 46% do total das despesas de saúde (3,8% do PIB), mas cobriram as necessidades de 75% dos brasileiros (THE WORLD BANK, 2016).

Indubitavelmente, o SUS representa um importante avanço social no Brasil, apesar das grandes limitações de investimentos desde a sua criação. Por outro lado, numerosas intervenções médicas disponibilizadas pelo sistema privado não são oferecidas pelo sistema público de cuidados em saúde. Como resultado, o país possui um setor privado com possibilidades terapêuticas muito mais amplas, resultando em segregação persistente de cuidados em saúde (GOSS et al., 2013). Atualmente, a aquisição de um plano de saúde é o terceiro item de maior desejo da sociedade brasileira, atrás apenas de casa própria e educação. Um plano de saúde privado é sinônimo de segurança, conforto e cuidado diante das deficiências apresentadas pelo SUS (MENDES, 2018).

Segundo uma pesquisa da *Global Burden of Disease Health Financing Collaborator Network* (2017), espera-se que o Brasil destine 11% do Produto Interno Bruto (PIB) ao sistema de cuidados em saúde em 2040, um percentual equivalente ao aplicado por países desenvolvidos que também contam com sistemas universais de saúde: França (cujo gasto deverá ficar em torno de 12% em 2040) e do Reino Unido (9,6%). Apesar disso, no Brasil, o gasto público equivalerá a 56% do gasto total com o sistema de cuidados em saúde e o restante corresponderá a um gasto privado financiado pelas empresas e pelos cidadãos.

Estes números demonstram que, em poucas décadas, o investimento privado em saúde no Brasil superará o público como uma resposta à crescente insuficiência de investimento público. Por outro lado, em países desenvolvidos como na França e no Reino Unido, o governo será responsável por 80% e 83% desse investimento, respectivamente. Adicionalmente, espera-se que o investimento público per capita no Brasil em 2040 seja muito inferior ao de países desenvolvidos como França, Canadá e Reino Unido assim como ao de países da América Latina, como Chile, Argentina e Colômbia. O cenário é desafiador, sobretudo em momentos de crise econômica, quando pessoas perdem empregos e a cobertura de planos de saúde empresariais.

Atualmente, no Brasil, a demanda por planos privados de saúde é, em grande parte, um benefício empresarial concedido a seus funcionários. Os planos coletivos empresariais representam 66% de todos os beneficiários de planos privados de saúde. Importante ressaltar também que cobertura nacional dos planos privados de saúde encontrava-se em plena expansão na última década, com uma pequena tendência de retração no comparativo 2015 versus 2016 justificada, provavelmente, pela atual crise política e econômica no país. A taxa de cobertura assistencial por planos privados de saúde no Brasil aumentou de 19,3% em 2006 para de 25,8% em 2015, com uma receita de mais de R\$158 bilhões neste último ano (AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, 2016).

Dentre os vários tipos de seguradoras privadas de saúde, existem diferentes escolhas assistenciais, uma demanda que é estratificada por níveis socioeconômico e profissional (PAIM et al., 2011). Entretanto, independentemente do plano privado de saúde disponível, uma pesquisa

nacional por amostras de domicílio no Brasil (PNAD, 2008) demonstrou que a assistência privada garante melhor acesso a serviços de prevenção e taxas mais elevadas de utilização de cuidados em saúde na comparação com o serviços públicos. Adicionalmente, pessoas com planos privados de saúde permanecem elegíveis para receber vacinas, serviços de alto custo e procedimentos complexos pelo SUS.

Nos últimos anos, a saúde suplementar no Brasil tem vivido um período de crise econômica causado pelo descompasso entre a evolução das despesas com saúde e a capacidade de pagamento da população. Nesse cenário, uma mudança cultural sobre a forma de cuidar da saúde assume papel vital para o alcance da sustentabilidade, principalmente porque o modelo atual de atenção à saúde prestigia o tratamento da doença, e não o cuidado, a prevenção e a promoção da saúde.

Adicionalmente, a remuneração dos serviços médicos incentiva a utilização de recursos, visto que a principal forma de reembolso pela operadora de saúde é o chamado *fee for service* (pagamento por volume de procedimentos realizados). Na outra vertente, a indústria de materiais e medicamentos também estimula a espiral inflacionária, a partir do comportamento social de médicos e pacientes. Soma-se a esse cenário o envelhecimento da população, a mudança no padrão de morbidade com a substituição de doenças infectocontagiosas para doenças crônicas, a expansão do mercado e a incorporação dos progressos tecnológicos (MENDES, 2018).

Em suma, pode-se dizer que a expansão contínua do setor privado é subsidiada e estimulada pelo Estado brasileiro, enquanto o setor público é, muitas vezes, subfinanciado, o que potencialmente compromete a sua capacidade de garantir a qualidade e o acesso ao sistema de cuidados em saúde para a grande maioria da população (PAIM et al., 2011). A questão que permanece é: como medidas políticas e econômicas podem alavancar o desenvolvimento sustentável e equitativo do País com maior ênfase na atenção primária de saúde? Na ausência de um esforço conjunto proveniente de múltiplos *stakeholders*, o acesso aos serviços de saúde de maior qualidade permanecerá apenas para uma pequena parcela da população, mantendo-se a desigualdade social que perdura há tanto tempo (GWATKIN, BHUIYA, VICTORA, 2004).

3.2 INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMAS PÚBLICO E PRIVADO DE CUIDADOS EM SAÚDE NO BRASIL

Para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS, o Brasil aprovou a Lei 12.401 em 2011. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) foi criada com o objetivo de assessorar o Ministério da Saúde na

incorporação, alteração ou exclusão de novas tecnologias em saúde, assim como auxiliar no desenvolvimento e revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. A criação da CONITEC representa um passo importante no desenvolvimento de ferramentas para avaliar tecnologias em saúde e, ao mesmo tempo, consolidar a reforma no sistema de saúde para garantir a sustentabilidade do SUS. Entretanto, para que a CONITEC contribua efetivamente nos processos de tomada de decisão no Brasil, alguns desafios precisam ser superados (KUCHENBECKER, POLANCZYK, 2012):

- A avaliação de tecnologias em saúde é um processo centralizado pela CONITEC, mas encontra-se inserido em um contexto de sistema de cuidados de saúde descentralizado, sem definição das responsabilidades operacionais em nível municipal e estadual;
- A institucionalização da avaliação de tecnologias em saúde tem como base um amplo processo político dentro de uma agenda que inclui desigualdades, desbalanço no financiamento de cuidados hospitalares e primários e, por fim, substancial heterogeneidade na provisão de serviços em diferentes regiões do país;
- Ainda não existem estratégias de coordenação e sinergia entre múltiplos *stakeholders* no contexto de responsabilidade compartilhada entre os sistemas público e privado de cuidados em saúde.

Em outra vertente, a regulamentação do setor privado de cuidados de saúde no Brasil ocorre por meio da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Desde a promulgação da Constituição, a precariedade dos serviços públicos de saúde multiplicou a concorrência no mercado de saúde suplementar, todavia, o Estado não detinha qualquer controle sobre a ação dessas empresas, nem havia qualquer padrão de funcionamento. Desta forma, com o objetivo de padronizar procedimentos e reduzir as distorções no setor, minimizar os abusos, fortalecer a transparência das operadoras a prestadores e consumidores, bem como definir mecanismos que preservassem o equilíbrio-financeiro entre as partes, foi criada a Lei dos Planos de Saúde (Lei 9.656/98), que previa a existência de uma entidade reguladora. Em janeiro/2000, finalmente foi promulgada a Lei 9.961/2000, criando a Agência Nacional de Saúde Suplementar.

A ANS é uma autarquia federal com autonomia administrativa, financeira e patrimonial, vinculada ao Ministério da Saúde e que tem a responsabilidade de regular, normatizar, controlar e fiscalizar a assistência suplementar à saúde. A regulação é um conjunto de medidas e ações governamentais visando à proteção do interesse público na assistência suplementar à saúde, equilibrando relações não somente entre operadoras/consumidores, mas também entre operadoras/prestadores. A ANS tem sede no Rio de Janeiro, é composta por 5 diretorias e seus gestores são escolhidos pelo Poder Executivo para mandatos de 3 anos, com possibilidade de uma recondução.

3.3 JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE NO BRASIL

A saúde pública e privada tem como objetivo garantir a saúde da sociedade, oferecendo o mesmo padrão indistintamente para toda a população. Abrir exceção é criar privilégios que, numa democracia, não se pode admitir. Seja no sistema público ou no sistema privado de saúde, existem regulamentações e contratos que estabelecem a cobertura de procedimentos disponibilizados para a população. Quando estes são desrespeitados por determinação judicial, além de se elevar as despesas, desconsidera-se o direito coletivo, prestigiando somente aquele indivíduo que recorreu ao Judiciário.

Um número crescente de pacientes recorre aos tribunais como último recurso para acesso a intervenções médicas não disponibilizadas pelo SUS e pela ANS. O gasto do Ministério da Saúde para cumprir decisões judiciais foi de R\$7 bilhões por ano, 630% de aumento nas ações judiciais contra planos de saúde no Estado de São Paulo, entre 2011 a 2016, segundo a Faculdade de Medicina da USP e a agência de notícias Conselho Nacional de Justiça (ABRANGE, 2018).

No geral, a decisão do Tribunal Superior apresenta parecer favorável ao requerente (BIEHL et al., 2012; FERRAZ, 2009) ao interpretar que, segundo a Constituição brasileira, o indivíduo possui o direito de satisfazer todas as suas necessidades de saúde com o tratamento mais adequado disponível, independentemente dos seus custos. Dado que os recursos são sempre escassos em relação às necessidades de saúde da população, apenas uma pequena parte é privilegiada sobre o restante dos pacientes, o que contradiz o princípio constitucional da equidade e agrava os problemas econômicos do sistema de cuidados em saúde (FERRAZ, 2009; KUCHENBECKER, POLANCZYK, 2012).

Adicionalmente, a judicialização pode assegurar acesso a medicações de alto custo que, algumas vezes, possuem benefícios não-provados ou questionáveis pela comunidade médica (PAIM et al., 2011). Para contornar esta questão, em setembro de 2016, o CNJ publicou a Resolução nº 238, que determinou a criação de comitês estaduais de saúde e a especialização de varas nas judicializações em saúde. Outra iniciativa para ampliar a base objetiva e científica para tomada de decisão é a criação do e-NatJus, uma plataforma digital desenvolvida em parceria pelo Conselho Nacional de Justiça e pelo Ministério da Saúde. Esta plataforma digital conterá pareceres, notas e informações técnicas para todos os magistrados do Brasil envolvidos no julgamento de demandas de saúde (ABRANGE, 2018).

3.4 ÉTICA E ALOCAÇÃO DE RECURSOS NOS SISTEMAS DE CUIDADOS EM SAÚDE NO BRASIL

De acordo com os princípios fundamentais do Código de Ética Médica (2009):

I - A Medicina é uma profissão a serviço da saúde do ser humano e da coletividade e será exercida sem discriminação de nenhuma natureza.

II - O alvo de toda a atenção do médico é a saúde do ser humano, em benefício da qual deverá agir com o máximo de zelo e o melhor de sua capacidade profissional.

O novo código de ética do Conselho Federal de Medicina entrou em vigor em 2010, mas os dilemas sobre a alocação de recursos para a saúde permanecem e se contrapõem aos princípios de justiça, de ética e de equidade por ele declarados. O sistema de cuidados em saúde no Brasil é constantemente confrontado com difíceis decisões de alocação de recursos. No país, os profissionais de saúde lidam diariamente com decisões sobre o "acionamento da saúde", ou seja, com a distribuição do recurso entre aqueles que precisam dele de acordo com um conjunto de regras que assegurem uma distribuição menos injusta. O problema, na prática, é definir qual é o limite a partir do qual a intervenção, com seu respectivo custo para a sociedade, estaria justificada.

Por mais que os debates sobre equidade e ética em saúde tenham se intensificado na última década, as previsões demonstram que os recursos de cuidados em saúde serão sempre escassos em relação às necessidades da população. Nesse sentido, aumentar de forma significativa o investimento governamental em saúde, mesmo que politicamente e economicamente viável, não resolverá completamente o dilema dos recursos limitados do sistema de cuidados em saúde no longo prazo. A necessidade por cuidados em saúde é indefinidamente expansível e mesmo se fosse possível eliminar a parcela considerável de desperdício e ineficiência, muitas escolhas deveriam ser feitas entre cuidados de saúde que são concorrentes e onerosos para doenças que tem se tornado crônicas. Adicionalmente, o desenvolvimento contínuo de novas tecnologias, mais eficazes e muitas vezes mais dispendiosas, bem como outros fatores que alimentam a procura por cuidados de saúde como o envelhecimento da população, tornariam os recursos escassos em relação às necessidades reais (SANTOS, 2017). Há um consenso de que, mantido esse ritmo, os gastos tendem à inviabilidade total, o que justifica a perene reavaliação e discussão da metodologia e da ética envolvidas na alocação de recursos em saúde (NEVES, 1999).

Qual deve ser, então, a função da medicina, compatível com a garantia de um direito universal à saúde? Manter a saúde pública e gratuita exige um processo contínuo de racionalização que não pode satisfazer a todos. Em um cenário no qual os recursos disponíveis para financiamento são escassos e os custos são crescentes, regras para priorização devem ser urgentemente definidas. O direito à saúde deve ter prioridade sobre o direito à assistência médica porque é mais amplo e envolve, por exemplo, ações de prevenção de danos. Talvez uma alocação mais eficiente dos escassos recursos disponibilizados para os sistemas de cuidados em saúde ocorra por meio de maior investimento na prevenção intensificada, na detecção precoce e no tratamento da doença em estágios precoces. Por outro lado, o foco da gestão posicionado exclusivamente no corte de custos pode ser contraproducente. Toda conduta médica deve ser analisada considerando o benefício do paciente e o ciclo completo de entrega de cuidados em saúde para uma dada condição médica.

A economia da saúde é uma ciência relativamente nova que propõe métodos cientificamente fundamentados para uma adequação racional de alocação de recursos. O sistema de cuidado em saúde no Brasil tem incentivado a discussão da gestão estratégica de custos inserida no contexto da economia da saúde. Em contrapartida, estas questões também têm levantado abordagens críticas sobre a ética: existe uma maneira justa de alocar os recursos em saúde? Quais situações política, social e econômica são mais favoráveis para implementar um sistema justo de alocação de recursos em saúde? É possível qualificar eticamente um direito à assistência médica? Especificamente, em oncologia, as questões éticas ainda envolvem: é justo pagar por drogas de alto custo para beneficiar o paciente oncológico com alguns meses adicionais de vida? Análises farmacoeconômicas podem ser utilizadas como critério para recusar o uso de uma intervenção médica? Apesar de existirem mais perguntas do que respostas, tornar a capacidade de pagar a única maneira de obter cuidados médicos de alta qualidade ou permitir que a distribuição de recursos ocorra em função de influência política representam situações antiéticas críticas em qualquer país. Estas questões não são facilmente respondidas, mas devem ser constantemente debatidas, principalmente porque as forças de mercado, por si só, não ampliarão o acesso dos membros economicamente desfavorecidos da nossa sociedade.

Por fim, é importante ressaltar que a bioética envolvida nas intervenções médicas considera que a doença também é socialmente produzida e decorre de circunstâncias histórico-culturais que condicionam e definem a vida social (SANTOS, 2017). Dadas as significativas desigualdades entre os países, limitar a discussão bioética às relações estabelecidas no âmbito da prática clínica/pesquisa de medicamentos seria uma clara demonstração de cegueira e inapetência ética (PORTO, GARRAFA, 2005).

3.5 O RISCO POLÍTICO NO SISTEMA DE CUIDADO EM SAÚDE NO BRASIL

“Os governos às vezes concluem que um setor desejável não pode emergir por conta própria, por isso, subsidiam ou facilitam os investimentos necessários para que um determinado setor se forme” (CHRISTENSEN; GROSSMAN; HWANG, 2009). Depois que um setor emergiu, os governos ainda podem intervir em nome do bem público para estabilizá-lo. Historicamente, as ações de um governo, na condução de seus próprios interesses podem variar de intrusivas e dominadoras até um nível de controle baixo ou inexistente (VEIGA et al., 2012). Práticas em nível internacional podem atuar como um estímulo para os países repensarem suas normas legislativas. Entretanto, são as instituições políticas nacionais e o legado político que mais importam para a instauração de mudanças na medida em que o tempo e a direção da reforma sempre atendem a interesses políticos específicos no Brasil (FONSECA, 2014).

O risco político neste trabalho é entendido como o risco de descontinuidade do sistema político vigente no país que resulta em perdas para vários setores econômicos. O risco político abrange uma vasta gama de comportamentos autônomos soberanos em resposta a diversas crises que são, em parte, o resultado de escolhas prévias feitas por estes agentes soberanos (COLTRO, 2000). Mudanças no controle governamental do câmbio, a inflação/desvalorização da moeda local e alterações adversas na política fiscal representam exemplos de ações governamentais que podem ocasionar um risco político. As disputas entre forças domésticas, caracterizadas por insegurança das autoridades governamentais quanto à sua situação ou sobrevivência, podem ampliar o risco político.

Quando a natureza básica da governabilidade está em processo de mudanças, nenhum setor econômico do país está isento de atitudes relacionadas às novas visões políticas, econômicas e sociais (VEIGA et al., 2012). Por exemplo, reformas na instituição política e legal de um país afetam os resultados de empresas privadas. Restrições políticas mais rígidas estimulam o crescimento das empresas e este impacto positivo é mais pronunciado em ambientes legais fracos (BOUBAKRI, EL GHOUL, SAFFAR, 2015). Nesse mesmo sentido, reforma nas decisões políticas que geram deficiência de governança podem desencorajar ou adiar investimentos em infraestrutura-chave para a economia brasileira (AMANN et al., 2016).

Outro fator que amplia o risco é a corrupção política e práticas de extorsão e chantagem. O aumento do índice de corrupção e uma maior economia paralela ocasionam um aumento da dívida pública do país. Adicionalmente, a economia paralela amplia o efeito da corrupção sobre a dívida pública e reduz as receitas fiscais (COORAY, DZHUMASHEV, SCHNEIDER, 2016). No Brasil, numerosos escândalos confirmam a percepção popular de que a corrupção é endêmica nos mais altos níveis do setor empresarial do país, incluindo os políticos brasileiros (CARSON, PRADO,

2016). Este é um dos principais motivos da crise política atual no Brasil, que teve, como consequência, uma redução dos recursos disponíveis para todos os setores econômicos e uma piora no desempenho institucional do país. Nas instituições de saúde, uma projeção do Instituto de Estudos de Saúde Suplementar apontou que aproximadamente 19% dos gastos assistenciais da saúde suplementar no país foram consumidos por desperdícios e fraudes, ou seja, cerca de R\$25,5 bilhões no ano de 2016 (IESS, 2018).

Apesar da importância, riscos políticos são difíceis de medir e de serem incorporados em modelos matemáticos. Esta seção não teve a intenção de esgotar um assunto tão complexo e esta questão não será incluída nas análises propostas por este trabalho, o que representa uma limitação de pesquisa. A exploração desta questão requer análise minuciosa e, por isso, representa um caminho propício de investigação para pesquisa futura.

4 GESTÃO ESTRATÉGICA DE CUSTOS NO SISTEMA DE CUIDADOS EM SAÚDE

4.1 A RELAÇÃO DINÂMICA ENTRE ESTRATÉGIA E ESTRUTURA

De maneira significativa, o trabalho de Chandler (1962) ocasionou um legado duradouro na história comercial contemporânea, a saber, a conceituação e a implementação de um paradigma interpretativo geral para analisar o surgimento e o desenvolvimento do capitalismo industrial moderno e sua dinâmica dentro de uma estrutura específica. De uma forma geral, Chandler (1962) analisou a relação entre estratégia e estrutura e como esses elementos se interligam de forma a subscrever grupos industriais competitivos de longo prazo e as trajetórias dinâmicas comuns entre eles.

A tese que diferentes formas organizacionais resultam de diferentes tipos de crescimento pode ser estabelecida mais precisamente se o planejamento de tal crescimento pode ser considerado uma estratégia e, para tanto, a organização planeja ampliar suas atividades e recursos relacionados à sua estrutura (CHANDLER, 1962:13). Em outras palavras, a estrutura de uma organização responde à necessidade de gerenciar a crescente complexidade de uma estratégia e, portanto, Chandler (1962) defende a criação de um plano estratégico antes da definição das mudanças estruturais da organização. Antes de se definir o plano estratégico e de se fazer escolhas para a tomada de decisão, é importante considerar os recursos e as competências assim como as características organizacionais de escopo, objetivo, consistência e concordância de forma a atender as necessidades percebidas do mercado e de lidar com possíveis riscos (RUMELT, 2006). Da mesma forma, a literatura corrobora que a estrutura também atua como condicionante na composição de um conjunto de opções estratégicas (FREGA et al., 2008; GURIANOVA, MECHTCHERIAKOVA, 2015), ou seja, a estratégia e todas as decisões de investimento de uma organização são limitadas por suas oportunidades de recursos para uma mudança estrutural.

As mudanças na estratégia muitas vezes exigem mudanças na forma como uma organização é estruturada, seja porque a estrutura determina em grande parte como as políticas e os objetivos organizacionais serão estabelecidos, seja porque a estrutura determina como os recursos serão alocados (DAVID, DAVID, 2017). A menos que a nova estratégia enfatize as mesmas áreas que a estratégia antiga, a reorientação estrutural geralmente se torna parte da implementação da nova estratégia. Como pontuado por David e David (2017:330):

A estrutura inegavelmente pode e influencia a estratégia. As estratégias formuladas devem ser viáveis, portanto, se uma certa nova estratégia requer mudanças estruturais maciças, pode não ser uma escolha atrativa. Desta forma, a estrutura pode moldar a escolha das estratégias. Mas uma preocupação mais importante é determinar quais tipos de mudanças estruturais são necessárias para implementar as novas estratégias e como essas mudanças podem ser melhor realizadas.

A análise da estratégia da organização é uma condição necessária prévia à modificação da estrutura organizacional independentemente do tamanho da organização, do seu estágio do ciclo de vida e de outros fatores internos e externos (GURIANOVA, MECHTCHERIAKOVA, 2015). Apesar disso, em empresas subsidiárias de organizações multinacionais, o equilíbrio de alinhamento entre estratégia e estrutura é mais complexo do que os quadros teóricos existentes preveem. As empresas que buscam a integração global reconhecem simultaneamente a importância de enfrentar as pressões locais que enfrentam as subsidiárias no exterior. As habilidades de recombinação são consideradas críticas para o processo, de forma que as multinacionais possam garantir consistência da estratégia sem eliminar a habilidade das subsidiárias de atender às necessidades estruturais locais (GRØGAARD, 2012). Em pequenas empresas que operam em segmentos industriais tradicionais, a combinação e o ajuste entre recursos humanos e organizacionais e uma estratégia de qualidade são capazes de melhorar o desempenho da organização (EDELMAN, BRUSH, MANOLOVA, 2005).

A literatura sobre a correlação entre estratégia e estrutura é vasta e envolve amplos segmentos industriais: indústria petrolífera (GURIANOVA, MECHTCHERIAKOVA, 2015), indústria de óleo (GRANT, CIBIN, 1996), indústria de energia (MILGROM, ROBERTS, 1995), indústria têxtil (BOZKURT, KALKAN, ARMAN, 2014), indústria de alimentos (ARCHER, OTLEY, 1991), indústria do esporte (MOINGEON et al., 1998), sistema judiciário (ANDRADE, JOIA, 2012) dentre diversos outros segmentos industriais (CLAVER-CORTÉS, PERTUSA-ORTEGA, MOLINA-AZORÍN, 2012; EDELMAN, BRUSH, MANOLOVA, 2005; STERNQUIST, RUNYAN, CHEN, 2008). As pesquisas tem se tornado mais abrangentes envolvendo a análise de estrutura-estratégia-desempenho (CLAVER-CORTÉS, PERTUSA-ORTEGA, MOLINA-AZORÍN, 2012; EDELMAN, BRUSH, MANOLOVA, 2005), a contribuição de Chandler para a visão baseada em recursos (MOINGEON et al., 1998), a inclusão do fator ambiental (STERNQUIST, RUNYAN, CHEN, 2008), da estrutura de custo (BISPO, ALMEIDA, SOUZA, 2008; FREGA et al., 2008; EDELMAN, BRUSH, MANOLOVA, 2005) ou da estrutura dos sistemas de informação (JORDAN, TRICKER, 1995) na relação dinâmica entre estratégia e estrutura.

Na dinâmica desta discussão sobre a relação entre estratégia e estrutura, a literatura tem demonstrado que a assertiva de Chandler é abrangente o suficiente para incluir o sistema de informações de custos (FREGA et al., 2008). Nesse sentido, ao mesmo tempo em que a estratégia objetivada direciona o estabelecimento de uma estrutura de custos apropriada, o reconhecimento de uma dada estrutura de custos também influencia no refinamento da própria estratégia (BISPO, ALMEIDA, SOUZA, 2008). O entendimento de Bispo, Almeida e Souza (2008:9) é:

(...) as argumentações apresentadas solidificam o entendimento sobre a indissociabilidade entre a gestão de custos e a estratégia, seja em nível corporativo, empresarial ou funcional. Desta forma, ratifica-se que, ao mesmo tempo em que uma estratégia pode demandar uma dada estrutura de custo, deve-se observar que a estrutura de custos atual de uma organização pode conferir limites ao seu rol de opções estratégicas.

Após conceituar a relação dinâmica entre estratégia e estrutura, a seção a seguir detalha a delimitação conceitual de gestão estratégica de custos e a sua diferença no âmbito teórico e prático em relação aos conceitos de gestão de custos e de contabilidade de custos.

4.2 LIMITES DA GESTÃO ESTRATÉGICA DE CUSTOS

Antes de iniciar uma discussão mais aprofundada, é importante distinguir os conceitos de gestão de custos e gestão estratégica de custos (GEC). Após quase 40 anos de introdução do termo GEC, a literatura ainda demonstra que o tema foi utilizado em pesquisas científicas em vários momentos, mas permanece largamente não especificado (LANGFIELD-SMITH, 2008; ROSLENDER, HART, 2010). A transição acadêmica e empresarial de contabilidade de custos para gestão de custo e, por fim, para gestão estratégica de custos (GEC) tem ocorrido há décadas, mas o tema ainda carece de delimitação teórica e de incorporação nas práticas de gestão (LANGFIELD-SMITH, 2008; SHANK, 2006; ROSLENDER, HART, 2010). Apesar desta transição de conceitos não revelar um "velho vinho em nova garrafa", também não envolve uma mudança significativa de paradigma. Trata-se de uma mudança modesta de conceito de forma que a aceitação do termo GEC requer rejeitar algumas das atitudes básicas que moldam o entendimento de gestão de custo (SHANK, 1989:61). A ampliação da visão de gestão de custos para a visão de GEC é descrita por

pesquisadores de vários países (SHANK, 1989), incluindo o Brasil (SOUZA, CLEMENTE, 2007; BACIC, 2008).

A gestão de custos é “um conjunto de filosofias, atitudes e artefatos que buscam uma situação favorável no que se refere aos custos, dentro de uma perspectiva sistêmica baseada na melhoria e no desenvolvimento de uma compreensão dos fatores geradores de custo” (SLAVOV, 2014:142). A gestão da custo é muito mais focada na decisão do que o conceito de contabilidade de custos que o precede, mas apenas de uma maneira superficial porque não considera o contexto comercial para a decisão ou o contexto estratégico para o negócio. Adicionalmente, a gestão de custo pode se concentrar de maneira demasiada na própria informação contábil e em modelos de decisão que disfarçam os problemas de gerenciamento. De forma geral, pode-se dizer que a gestão de custos está orientada à diminuição dos custos a partir da identificação dos seus geradores.

Enquanto a gestão de custo adota uma visão exclusivamente interna, com o objetivo reduzir custos por meio da eficiência operacional e pela orientação de resultados, a GEC visa não apenas reduzir os custos da organização, mas de fortalecer a posição estratégica escolhida pela empresa. A GEC deve realmente entender a perspectiva do negócio em sua total sutileza e complexidade e ter compromisso com análises estratégicas reais entre todos os silos funcionais da organização, ao longo da cadeia de suprimentos e entre empresas concorrentes (SHANK, 2006). Para a GEC, a análise de custo está conectada com a estratégia e depende do posicionamento estratégico da organização (SHANK, 1989). A GEC utiliza informação de custos no contexto da definição, da implantação e da avaliação da estratégia organizacional (SHANK, 1989) sendo que as informações de custo necessárias para avaliar a estratégia são moldadas por futuras configurações da estratégia de competição ou por limitações de recursos.

Diante do abrangente conceito de GEC e da sua relação com a estratégia, não seria prudente analisar este conceito sem um prévio estudo do posicionamento estratégico da organização no mercado em relação aos seus concorrentes, das oportunidades oferecidas pelo ambiente externo, dos recursos existentes, da definição de metas e de planos de ação para alcançá-las (SHANK, GOVINDARAJAN, 1997). Esta análise é fundamental para determinar a estrutura de custos que se instala na empresa como consequência de sua escolha estratégica. Na visão de Alfred Chandler (1962), a partir do momento em que se elege a estratégia, implicitamente se elege a estrutura de custo da organização.

O trabalho de Porter (1986) estabeleceu um paradigma para a interpretação e gestão do ambiente em que as organizações se situavam e, propôs um conjunto de análises em administração que seriam responsáveis por posicioná-las – *ex ante* – no contexto. A combinação das abordagens estratégicas propostas por Porter (1986) (análise da cadeia de valor; análise de posicionamento estratégico e análise de direcionador de custos) incumbem à GEC um papel menor no apoio

operacional e mais preponderante na construção de cenários prospectivos para avaliar a assertividade da estratégia escolhida (BACIC, 2008; SLAVOV, 2014). Desta forma, qualquer artefato que se pretenda determinar como representante da definição de GEC (ex.: custeio ABC, custeio ABM, direcionadores de custos, custos incorridos e a comparação entre esses e outros artefatos) em si não é a GEC (SLAVOV, 2014). Por outro lado, a GEC pode ser caracterizada conforme o uso e o objetivo da organização em relação ao artefato adotado em uma ou mais das etapas da formulação da estratégia (WRUBEL *et al*, 2011).

É importante ressaltar também que as estratégias empresariais nem sempre ocorrem em ambientes estáveis como aqueles descritos por Porter (1986). Em uma economia global caracterizada pela crescente concorrência, mesmo os líderes de mercado lutam para atingir as taxas de crescimento alvo através da inovação. Além das inovações radicais moldarem uma nova oportunidade de mercado, também requerem alterações de estruturas empresariais e ocasionam riscos substanciais (HAMEL, PRAHALAD, 1994). Nessa situação, a GEC exerce um papel fundamental na elaboração da estratégia empresarial e na avaliação de uma estrutura de custo totalmente nova para a organização (BACIC, 2008).

Por fim, para resumir, a definição da estratégia empresarial envolve escolha entre cursos alternativos de ação que impactam a estrutura organizacional (BISPO, ALMEIDA, SOUZA, 2011). A gestão estratégica pode ser definida como o conjunto de decisões tomadas pelos gestores envolvendo o uso racional de recursos em prol do aumento do desempenho da organização em seu ambiente externo (SLAVOV, 2014). Neste contexto a GEC foi imbuída de uma postura pró-ativa no processo de gestão estratégica, ao coordenar um sistema de informação e de criação de cenários de viabilidade que têm por finalidade dar apoio às decisões estratégicas da organização.

4.3 COMPLEXIDADE DO SISTEMA DE CUIDADOS EM SAÚDE E MÉTODO DE CUSTEIO

O custo associado com o tratamento do câncer é mais elevado do que em outras condições médicas crônicas (BERNARD, FARR, FANG, 2011) e têm impactado governos, empresas seguradoras e o próprio paciente (GOLDSTEIN, STEMMER, GORDON, 2016). Estima-se que o custo dos cuidados com o câncer aumente nos Estados Unidos de \$125 bilhões em 2010 para \$206 bilhões em 2020 (MARIOTTO *et al.*, 2011). Na Europa, as despesas relacionadas apenas com a aquisição de medicamentos para tratar câncer aumentaram de €7,6 bilhões em 2005 para €19,1 bilhões em 2014 (JÖNSSON *et al.*, 2016).

Esta nova realidade de recursos limitados e de aumento dos custos associados aos cuidados com o câncer tem forçado médicos e pacientes a tomarem decisões de tratamento com base na acessibilidade e na disponibilidade de pagar por melhores resultados (MEROPOL, 2013; SCHINDLER, 2016). Em uma outra vertente, o uso racional de uma intervenção de alto custo beneficia a todos os *stakeholders*, ao mesmo tempo em que proporciona eficiência e sustentabilidade econômica aos serviços de saúde (EATON, JAGELS, MARTINS, 2016; PORTER, 2010). Esta questão representa um desafio para o sistema de saúde porque este é composto por um conjunto de elementos interdependentes em que as partes geralmente não interagem de forma a haver uma preocupação com a sustentabilidade geral do sistema.

O sistema de saúde pode ser definido como um agrupamento de instituições imperfeitamente conectadas, em que o paciente precisa de elementos fornecidos por todo o conjunto, embora cada parte do sistema preserve a sua diferenciação e identidade (GUTWIN, PINELLE, 2006). A conexão imperfeita existente entre as várias empresas que compõem a área de saúde sugere a existência de elementos interdependentes relacionados entre si, mas capazes de um certo nível de independência. Adicionalmente, dada a complexidade de diagnóstico e tratamento que envolve a oncologia, o paciente precisa ser abordado na sua globalidade biológica, psicológica e social, o que aumenta a interdependência entre os diferentes atores organizacionais e interorganizacionais.

Pode-se dizer que existe um paradoxo decorrente da fragmentação interna do sistema de saúde regido pela tendência para a autonomia de cada profissional e a necessidade de coordenação das atividades de cuidados de saúde. A complexidade é aumentada pelos estímulos dispersos recebidos pelo sistema de saúde, provenientes de diferentes patologias, da complexidade e da urgência de cada paciente, assim como pela existência de expectativas incompatíveis ou contraditórias, tais como as pressões institucionais para a redução dos custos e as pressões dos pacientes e dos profissionais de saúde para o aumento da qualidade da prestação de cuidados. Estas características permite que o sistema de saúde seja caracterizado como um sistema imperfeitamente conectado (ORTON, WEICK, 1990), onde existe dificuldade de padronização do trabalho dos profissionais de saúde. Conseqüentemente, este tipo de sistema organizacional exige uma gestão por casuística baseada no tipo de atividade empregada em cada etapa do ciclo completo de entrega de cuidados em saúde.

Embora mensurar os resultados de eficácia e de segurança das intervenções em oncologia receba grande atenção da comunidade acadêmica, avaliar os custos necessários para entregar estes resultados, têm recebido menor atenção acadêmica. Além disso, poucos estudos reconhecem uma fonte fundamental de preocupação nos sistema de cuidados em saúde: a metodologia de custeio. O estabelecimento de uma metodologia de custeio inadequada traz conseqüências desastrosas para o sistema de saúde uma vez que impossibilita correlacionar os custos aos resultados alcançados e,

consequentemente, impede a redução de custos de forma sustentável (KAPLAN, PORTER, 2011). Adicionalmente, para mensurar valor de forma apropriada, os resultados e seus respectivos custos devem englobar o ciclo de cuidado total para uma condição médica particular do paciente, o que frequentemente envolve uma equipe multidisciplinar e várias intervenções do diagnóstico ao tratamento, assim como manejo das comorbidades e dos eventos adversos associados (KAPLAN, COOPER, 1998; KAPLAN, PORTER, 2011).

Um sistema de custeio robusto deve, em um nível fundamental, representar os custos totais de todos os recursos utilizados por um paciente para uma condição médica específica, o que significa acompanhar a sequência e a duração dos processos clínicos e administrativos utilizados por pacientes individuais. Uma metodologia utilizada para atribuir custos a cada etapa da jornada de um paciente com uma dada condição médica é o custeio baseado em atividade e dirigido pelo tempo (TDABC do Inglês *Time-Driven Activity-Based Costing*) que estima apenas dois parâmetros em cada etapa do processo: o custo de cada um dos recursos utilizados no processo e a quantidade de tempo que o paciente gasta com cada recurso ou em cada etapa (KAPLAN, 2014; KAPLAN, ANDERSON, 2004; KAPLAN, PORTER, 2011). Esta metodologia é descrita em detalhes na próxima subseção.

4.4 TDABC NO SISTEMA DE CUIDADOS EM SAÚDE

Os conceitos do custeio baseado em atividades (ABC do Inglês *Activity-Based Costing*) foram introduzidos por George Staubus em seu livro "Activity costing and input-output accounting" (STAUBUS, 1971). As primeiras tentativas de aplicar um método de gestão de custo orientado para atividades no sistema de cuidados em saúde ocorreram na década de 1990 (BAKER, 1998; CHAN, 1993; UDPA, 1996). O ABC é uma técnica avançada de gestão de custos que aloca o custo dos recursos necessários para cada produto com base no consumo de recursos para cada atividade. Uma vez que o método ABC pode fornecer maior visibilidade dos processos organizacionais e de seus fatores de custo, permite que os gestores eliminem os custos relacionados às atividades que não sejam de valor agregado ao mesmo tempo em que melhoram a eficiência dos processos existentes (CHAN, 1993; LIEVENS, Van Den BOGAERT, KESTELOOT, 2003; ROSS, 2004, UDPA, 1996).

Apesar dos benefícios em relação aos métodos tradicionais de custeio, a aplicação do método ABC apresenta complexidade de aplicação prática, principalmente no sistema de cuidados em saúde (DEMEEREC, STOUTHUYSENA, ROODHOOFTB, 2009; LIEVENS, Van Den BOGAERT, KESTELOOT, 2003). O tempo e o custo elevado para estimar e manter um modelo

ABC foi um obstáculo importante para a adoção do método (KAPLAN, ANDERSON, 2004; KAPLAN, ANDERSON, 2007). No geral, a implementação do método ABC encontrou problemas relacionados à subjetividade, dificuldade de validação, alto custo para armazenamento, processamento e reporte dos dados, dificuldade de acomodar mudanças em diferentes circunstâncias e erro teórico ao ignorar o potencial de capacidade não utilizada na organização (KAPLAN, ANDERSON, 2007). Mesmo com o uso do método ABC, o desenvolvimento de medidas de custo válidas, confiáveis, viáveis e comparáveis permaneceu como um desafio (LIPSCOMB et al., 2009).

Com a finalidade de superar os desafios da metodologia ABC, Kaplan e Anderson propuseram um novo método em 2004, o custeio baseado em atividade e dirigido pelo tempo (TDABC do Inglês *Time-Driven Activity-Based Costing*). O modelo TDABC simula os processos reais utilizados para executar o trabalho na organização. Por conseguinte, é capaz de capturar maior variação e complexidade em comparação ao modelo ABC convencional, sem gerar, em contrapartida, uma demanda impraticável de estimativas de dados, armazenamento ou capacidade de processamento (KAPLAN, ANDERSON, 2007). Este novo modelo pode ser utilizado em qualquer setor industrial ou empresa, independentemente da alta complexidade inerente ao sistema (KAPLAN, 2014; KAPLAN, PORTER, 2011).

No sistema de cuidados em saúde, a implementação do TDABC pode melhorar a eficiência da aplicação dos recursos, pode otimizar a redução de custos dentro do ciclo completo de cuidados em uma condição médica específica, assim como pode auxiliar no planejamento e na análise de orçamentos de acordo com a capacidade de recursos da organização (KAPLAN, 2014). TDABC também possui implicações nos modelos de negócios baseados em valor, pois seus resultados habilitam provedores de saúde a planejarem a reengenharia dos processos de forma a aplicar os recursos dentro de propostas robustas de valor e de redução de custos de forma sustentável (KAPLAN, 2014; KAPLAN, PORTER, 2011).

Em função das variações substanciais nos resultados de diferentes métodos de custeio, assim como na forma como os princípios de custo são interpretados e aplicados na prática, evidências empíricas da aplicação do método TDABC em sistemas de cuidados em saúde aumentaram nos últimos anos (KEEL et al., 2017). Nestes trabalhos, os mapas processuais, a inclusão de recursos e o tempo estimado foram variáveis nas diferentes evidências empíricas da aplicação do método TDABC, o que ocasionou diferenças na quantidade de recursos necessários para a aplicação da metodologia e no nível de acurácia dos resultados. Apesar da relevância da aplicação do método TDABC em oncologia em função do alto custo de tratamento em comparação com outras condições médicas crônicas (BERNARD, FARR, FANG, 2011), a revisão sistemática conduzida por Keel et al. (2017) encontrou apenas dois trabalhos relacionados ao tópico (LAVIANA et al., 2016;

LIEVENS et al, 2015). Estes trabalhos não abrangem o custo total de todas as intervenções médicas no ciclo completo da condição médica específica estudada.

Diante da nova realidade em oncologia, o desafio é controlar os recursos disponíveis frente à demanda aumentada a fim de manter a sustentabilidade das instituições públicas ou privadas no sistema de cuidados em saúde. O TDABC é uma ferramenta de análise estratégica de custo e proporciona uma visão de negócios, processos e atividades que são vitais para a sustentabilidade do sistema porque demonstra onde os recursos são consumidos e, dessa forma, o que pode ser feito para otimizar este consumo e para atingir todos os pacientes que dele precisam. Este método mostra a expectativa de custo da instituição por meio do mapeamento de processos.

Cada grupo de atividades é empregado em uma fase da doença e com frequência variável de consumo. Ao final de um período de tempo definido, as atividades podem ser agregadas para que os gestores identifiquem o custo total para execução de cada etapa. Dada a especificidade de tipos de recursos que podem ser utilizados para diagnóstico e tratamento de uma patologia específica, os direcionadores de custo podem ser agregados de forma subjetiva no sistema de cuidados de saúde. A frequência de consumo de cada recurso depende da disponibilidade, facilidade de acesso e das escolhas feitas pelos profissionais de saúde. A Figura 2 detalha os principais direcionadores de custo em saúde e a complexidade que envolve o consumo de recursos ao longo do tempo considerando as fases da doença e o ciclo completo de cuidados em saúde.

Pela análise TDABC, os sistemas de saúde podem avaliar se a quantidade de recursos disponível atende perfeitamente ou não à demanda futura. Na perspectiva de falta de recurso para atender à crescente demanda em oncologia, o sistema de saúde pode seguir três caminhos alternativos: (i) pode adquirir de um terceiro os recursos futuros necessários, (ii) pode rever o planejamento estratégico de forma a adequar a demanda aos recursos existentes, ou (iii) pode tentar aumentar a produtividade dos recursos existentes para que o aumento da demanda seja suprido por ganhos de eficiência (KAPLAN, ANDERSON, 2007). Nenhuma dessas alternativas é uma decisão trivial e a implementação do método de custeio TDABC não trará decisões automáticas.

Os métodos tradicionais de custeio organizam seus custos por departamentos, para a seguir rateá-los aos produtos com base na mão-de-obra direta ou material direto. Estes sistemas de custeio ignoram que as atividades e processos em sistemas complexos podem cruzar as fronteiras organizacionais. Em contrapartida, o método TDABC permite uma visão holística das atividades executadas, um mapeamento do processo global e dos recursos consumidos em diferentes fases de um sistema imperfeitamente conectado. Como uma ferramenta para efetivar a GEC em operadoras de saúde e no gasto público governamental, a análise TDABC permite incorporar processos baseados em evidências empíricas e a complexidade da jornada do paciente em uma patologia específica. Em um país de dimensão continental como o Brasil, onde não existe um banco de dados

centralizado com o custo em cuidados de saúde por paciente e por patologia, os resultados desta análise proporciona aproximação aos dados da vida real e permitem reflexão (e talvez ações) para tornar o sistema de saúde financiável e sustentável ao longo do tempo.

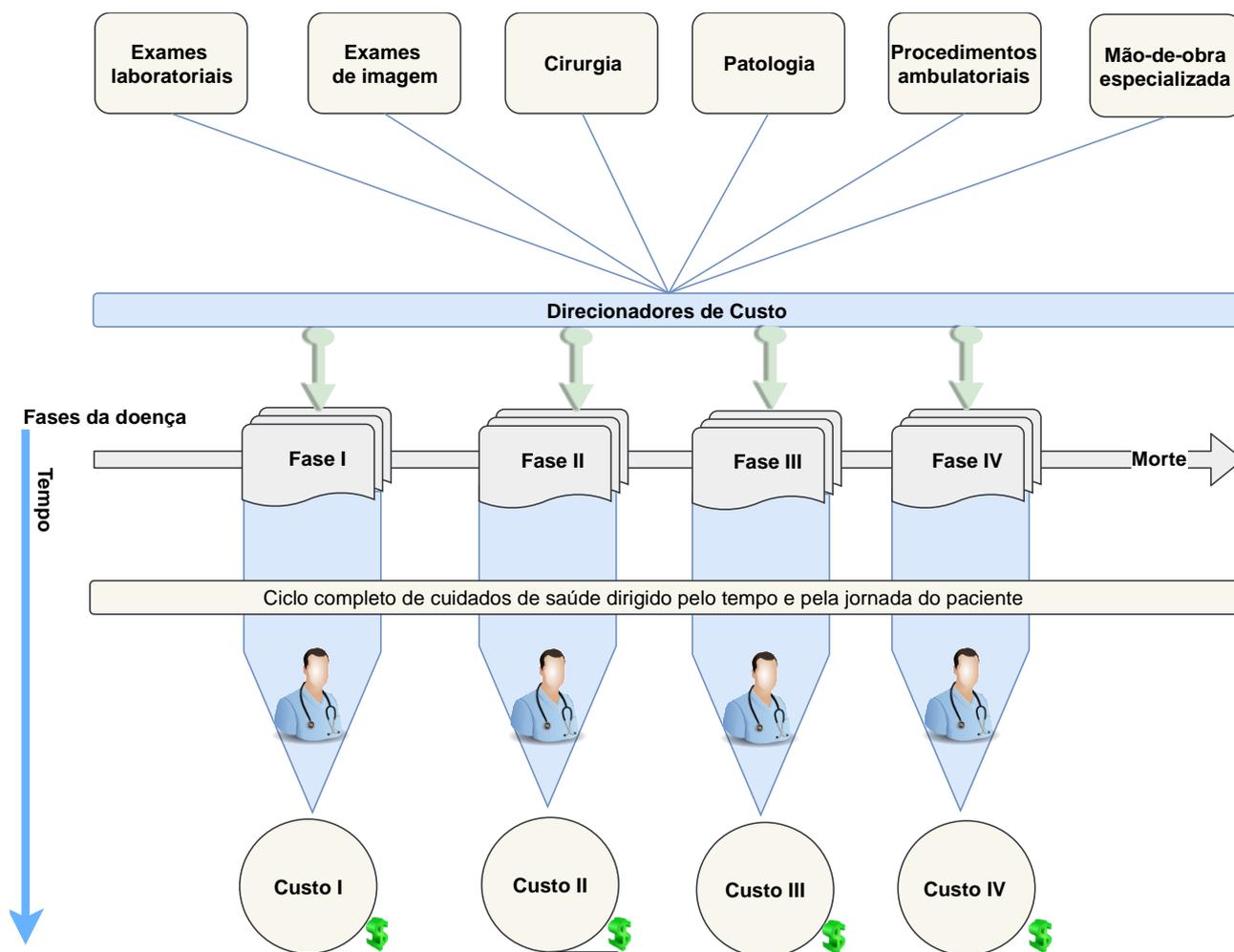


Figura 2: Direcionadores de custo em saúde e a complexidade de consumo de recursos considerando as fases da doença e o ciclo completo de entrega de cuidados em saúde

4.5 GESTÃO DE CUSTOS E GEC PARA MELANOMA NO SISTEMA DE CUIDADOS EM SAÚDE

O Quadro 18 mostra uma revisão de literatura sobre os estudos que avaliaram o custo de melanoma para o sistema de cuidados em saúde ao longo do tempo, envolvendo publicações de 1998 a 2018. De uma forma geral, estes estudos demonstram uma variação na metodologia de pesquisa, no uso de recursos de cuidados em saúde para o paciente com melanoma, assim como diferenças significativas no custo para manejar a doença ao longo do tempo. Embora qualquer

método possa ser utilizado para fins de estimativa dos custos das doenças da pele, a escolha do método afetará o resultado final (LIM et al., 2018; KAPLAN, PORTER, 2011).

O Quadro 18 detalha diferentes métodos de custeio utilizados em pesquisa, os quais envolvem: micro-custeio "*bottom-up*" (GORDON et al., 2016; IGNATYEVA ET AL., 2014), análise de custo direto e indireto (DORAN et al., 2015; IGNATEVA et al., 2012; NILSSON et al., 2003; TSAO, ROGERS, SOBER, 1998), custeio baseado na prevalência da doença (IGNATYEVA et al., 2014; IGNATEVA et al., 2012; TINGHOG et al., 2008) e método de ajuste de risco (LIM et al., 2018). Adicionalmente, a origem dos dados também é variada, abrangendo banco de dados prospectivo (KANDEL et al., 2017; LIVINGSTONE et al., 2011), banco de dados retrospectivo (GUY JR et al., 2015; MCCARRON et al., 2015; SHAH et al., 2015; KONTOUDIS et al., 2014; XIE et al., 2014; ARONDEKAR et al., 2013; JOHNSTON et al., 2012; MAIO et al., 2012; EKWUEME et al., 2011; OSTER et al., 2011; DAVIS et al., 2009; CHEVALIER, BONASTRE, AVRIL, 2008; DAVIS, MITRA, KOTAPATI, 2008), revisão sistemática de literatura (GUY JR et al., 2012; GUY JR, EKWUEME, 2011), modelo teórico (ALEXANDRESCU, 2009; ALMAZÁN-FERNÁNDEZ, SERRANO-ORTEGA, MORENO-VILLALONGA, 2009) e entrevista com clínicos (GORDON et al., 2016; BILIR et al., 2013, 2013a; IGNATEVA et al., 2012) por meio de painéis Delphi (BENTER, AMONKAR, VOUK, 2014; VOUK, AMONKAR, BENTER, 2014; VOUK et al., 2014) ou pela aplicação de questionários online (LIVINGSTONE et al., 2011). Alguns trabalhos também utilizam análise comparativa de dados com população controle sem câncer (SHAH et al., 2015; XIE et al., 2014; ARONDEKAR et al., 2013).

Diante do desafio de controlar os recursos disponíveis para tratar pacientes oncológicos, os estudos que avaliam e estimam os custos de melanoma para o sistema de cuidados em saúde tem aumentado ao longo do tempo. Dos 37 trabalhos detalhados no Quadro 18, 23 artigos (62%) foram publicados após 2010, muito provavelmente em função das várias alterações de conduta e de custo associadas a esta patologia na última década. Estes trabalhos avaliam custo por diferentes óticas, analisando a perda de produtividade ocasionada pela doença (IGNATYEVA et al., 2014; EKWUEME et al., 2011), os anos de vida perdidos (EKWUEME et al., 2011), a carga econômica do melanoma por utilização de recurso (KANDEL et al., 2017; SHAH et al., 2015; XIE et al., 2014; JOHNSTON et al., 2012; OSTER et al., 2011; NILSSON et al., 2003; HILLNER, KIRKWOOD, AGARWALA, 2001), a carga econômica por estágio da doença (KONTOUDIS et al., 2014; SEIDLER et al., 2010; ALEXANDRESCU, 2009; ALMAZÁN-FERNÁNDEZ, SERRANO-ORTEGA, MORENO-VILLALONGA, 2009; DAVIS et al., 2009; SOUZA et al., 2009; DAVIS, MITRA, KOTAPATI, 2008), a carga econômica comparativa de melanoma com outros tipos de cânceres (DORAN et al.; 2015, GUY JR et al., 2015; STANG et al., 2008; TINGHOG et al., 2008), a carga econômica relacionada ao manejo da doença e à aderência às diretrizes vigentes

(LIVINGSTONE et al., 2011), o custo das estratégias de vigilância para o paciente com melanoma (LEITER et al., 2009) envolvendo a diferença entre o sistema público e privado de cuidados em saúde (SOUZA et al., 2009). Em virtude das novas opções de tratamentos sistêmicos para melanoma, alguns trabalhos mais recentes também têm avaliado o custo por evento adverso causado pela administração de diferentes drogas (BENTER, AMONKAR, VOUK, 2014; VOUK, AMONKAR, BENTER, 2014; VOUK et al., 2014; ARONDEKAR et al., 2013) tanto no contexto ambulatorial quanto no ambiente hospitalar (BILIR et al., 2013, 2013a).

O Quadro 18 mostra um maior número de publicações envolvendo os Estados Unidos, provavelmente porque a carga econômica do melanoma é mais alta neste país em comparação aos demais (GUY JR et al., 2012). O Brasil, por sua vez, possui apenas um trabalho (SOUZA et al., 2009) publicado antes das diversas mudanças a que foi submetido o sistema de saúde brasileiro e as diretrizes de manejo do melanoma e envolvendo apenas o Estado de São Paulo. A diferença na carga econômica de melanoma é significativa entre os distintos trabalhos, mesmo entre os países europeus com sistema de saúde semelhantes (KONTOUDIS et al., 2014; JOHNSTON et al., 2012). No geral, o custo de manejar melanoma, principalmente o melanoma metastático, tem crescido de forma significativa impulsionado pela evolução dos custos dos tratamentos sistêmicos (KANDEL et al., 2017; OSTER et al., 2011), incluindo o tratamento adjuvante (KONTOUDIS et al., 2014). Outros fatores dirigentes de custo foram as excisões, os cuidados de acompanhamento, a dissecação radical dos linfonodos, a radioterapia (GORDON et al., 2016), hospitalizações (KONTOUDIS et al., 2014; DAVIS et al., 2009; CHEVALIER, BONASTRE, AVRIL, 2008) e serviços ambulatoriais (OSTER et al., 2011; TINGHOG et al., 2008).

A carga econômica do melanoma é maior no primeiro ano após o diagnóstico (IGNATYEVA et al., 2014, IGNATEVA et al., 2012), na fase inicial e terminal do tratamento (GUY JR et al., 2012; SEIDLER et al., 2010) e na doença avançada (GUY JR et al., 2012; OSTER et al., 2011; ALEXANDRESCU, 2009; ALMAZÁN-FERNÁNDEZ, SERRANO-ORTEGA, MORENO-VILLALONGA, 2009; SOUZA et al., 2009; DAVIS, MITRA, KOTAPATI, 2008; TSAO, ROGERS, SOBER, 1998). Estima-se que, se todos os pacientes com melanoma fossem diagnosticados no estágio 0 ou I, os custos diretos anuais do tratamento do melanoma entre aqueles com idade ≥ 65 anos seriam 40% a 65% inferiores do seu valor atual (SEIDLER et al., 2010). Uma análise considerando o tamanho do tumor demonstra que o diagnóstico do paciente com melanoma *in situ* ou na fase T1a é 2.200% e 1000% menos oneroso para os sistemas de cuidados em saúde em comparação com o diagnóstico na fase T4b, respectivamente (ALEXANDRESCU, 2009).

O custo total ajustado para o paciente com melanoma também variou de acordo com o estadiamento: US\$11.471 por mês para os casos de estágio IV, em comparação com US\$2.338, US\$3.395 e US\$6.885 para os estágios IIB/C, IIIA/B e IIIC, respectivamente (DAVIS et al., 2009).

Cerca de 90% do custo direto anual total do tratamento do melanoma é atribuível a menos de 20% dos pacientes, abrangendo aqueles com doença avançada estágio III irressecável e estágio IV (TSAO, ROGERS, SOBER, 1998). Os custos totais foram maiores para os sobreviventes de longo prazo, mas os custos mensais por paciente foram menores para os sobreviventes de longo prazo, consistente com uma hipótese de que a utilização e os custos dos recursos não aumenta proporcionalmente com a sobrevivência prolongada (JOHNSTON et al., 2012). Adicionalmente, o melanoma ocasiona significativos potenciais anos de vida perdidos por morte e custos indiretos associados à mortalidade e morbidade prematuras (GUY JR, EKWUEME, 2011). Por outro lado, a inclusão de pacientes em estudos clínicos com consequente redução da carga econômica de melanoma para os sistemas de cuidados em saúde tem sido muito variável ao longo do tempo, 84% em 2001 (HILLNER, KIRKWOOD, AGARWALA, 2001), 30% em 2012 (JOHNSTON et al., 2012) e de apenas 4% em 2017 (KANDEL et al., 2017).

Melhorar a eficiência do sistema de cuidado em saúde requer a busca simultânea de três objetivos: melhorar a experiência dos cuidados em saúde, melhorar a saúde da população e reduzir os custos per capita do sistema como um todo. As condições prévias para isso incluem identificar a população de risco, um compromisso de universalidade de tratamento para seus membros e a existência de uma organização integradora que aceite a responsabilidade de gerenciar estes três objetivos (BERWICK, NOLAN, WHITTINGTON, 2008). Em qualquer segmento, melhorar simultaneamente o desempenho e a prestação de contas depende da existência de um objetivo comum que una os interesses e as atividades de todos os *stakeholders* envolvidos (PORTER, 2010).

Quadro 18: Revisão de literatura sobre os estudos que avaliaram o custo de melanoma para o sistema de cuidados em saúde

Referência <i>País, Ano</i>	Metodologia	Informações mais importantes
LIM et al., 2018 <i>Estados Unidos, 2013</i>	Foi utilizado um método de tabulação de créditos de seguros e métodos de ajuste de risco para estimar os custos de cuidados de saúde associados a várias doenças. Um método de ajuste de risco que se baseou na modelagem dos custos anuais médios de indivíduos com ou sem doenças específicas foi adaptado para 24 categorias de doenças de pele e utilizado para estimar a carga econômica da doença da pele.	Embora qualquer método possa ser usado para fins de estimativa dos custos das doenças da pele, a escolha do método afetará o resultado final. Os custos médicos para a doença da pele estimados pelo ajuste de risco foram aproximadamente 24% inferiores aos estimados pela metodologia tradicional. Essas descobertas servem de referência importante para futuras discussões sobre o método escolhido nos modelos de pagamento de cuidados de saúde para estimar o custo da doença da pele e o potencial impacto nos custos das mudanças de conduta.
KANDEL et al., 2017 <i>França, 2013-2016</i>	Os custos foram estimados através da coorte MelBase. Os custos foram avaliados pela perspectiva nacional do seguro de saúde nacional. O uso de recursos foi coletado prospectivamente desde a inclusão do paciente até seu último acompanhamento.	Desde 2004, o custo de manejar o melanoma metastático foi multiplicado por 65 impulsionado pela evolução dos custos de tratamento (85% do custo total). Na primeira linha de tratamento, os pacientes foram tratados com imunoterapia (44%), com inibidores de <i>BRAF</i> (42%), com quimioterapia (10%) ou foram incluídos em estudo clínico (4%). O custo total médio por paciente tratado para melanoma metastático foi €107.846, com €91.613 para os tratamentos, €12.676 para as internações, €1,599 para a radioterapia, €1,005 para o exame biológico, €959 para procedimentos de imagem.
GORDON et al., 2016 <i>África do Sul, 2015</i>	O estudo utilizou a abordagem de micro-custeio 'bottom-up'. Os clínicos forneceram dados sobre os padrões de cuidados e tratamentos, enquanto os relatórios nacionais de custeio e as taxas médicas forneceram as estimativas de custo. Os custos nacionais foram estimados pelos dados de incidência e pelas estatísticas populacionais oficiais.	O custo anual total estimado de tratamento de câncer de pele foi de US\$15,7 milhões. As análises de sensibilidade mostraram que os custos totais podem variar entre US\$15,2 para US\$16,1 milhões quando as variáveis relacionadas ao melanoma foram alteradas. Os principais fatores dos custos gerais foram o custo das excisões, cuidados de acompanhamento, dissecação radical dos linfonodos, crioterapia e radioterapia.
DORAN et al., 2015 <i>Austrália, 2010</i>	O estudo utilizou uma abordagem baseada na incidência e considerou os custos diretos e indiretos. O diagnóstico de câncer de pele foi determinado de acordo com os códigos ICD-10 no diagnóstico principal. Foram utilizados dados administrativos vinculados e a modelagem de regressão para calcular os custos.	O custo de vida dos 150.000 casos incidentes de câncer de pele diagnosticado em New South Wales foi estimado em US\$44.796 por melanoma e US\$2.459 por não melanoma. Os custos diretos representaram 72% dos custos e os custos indiretos representaram 28% dos custos.
GUY JR et al., 2015 <i>Estados Unidos, 2002-2006, 2007-2011</i>	O estudo utilizou dados arquivados consolidados e completos de 2002-2011 sobre exames médicos e informações de condições médicas correspondentes para estimar a prevalência tratada e o custo do tratamento de câncer de pele não melanoma, melanoma e outros tipos de cânceres.	O número anual médio de adultos tratados por câncer de pele (melanoma e não-melanoma) nos Estados Unidos aumentou de 3,4 milhões em 2002-2006 para 4,9 milhões em 2007-2011. Durante esse período, o custo total anual de câncer de pele aumentou de US\$3,6 bilhões para US\$8,1 bilhões, representando um aumento de 126,2%, enquanto o custo total anual para todos os outros tipos de câncer aumentou 25,1%.
MCCARRON et al., 2015 <i>Canadá, 1991-2010</i>	O estudo utilizou bancos de dados administrativos e registros de pacientes. A coorte identificada teve duas características: não ressecção cirúrgica além da excisão primária da pele e recebimento de terapia sistêmica de primeira linha.	O tempo mediano de sobrevida dos pacientes com melanoma foi de 11,5 meses e o custo médio foi de US\$30,685

Referência <i>País, Ano (Continua...)</i>	Metodologia	Informações mais importantes
SHAH et al., 2015 <i>Estados Unidos, 2006-2008</i>	Foi utilizado um estudo retrospectivo de estudo de coorte combinado. O uso de cuidados de saúde relacionados ao melanoma foi determinado em termos de visitas de internação (IP), sala de emergência, visitas ambulatoriais, uso de drogas e tratamento. Os testes de soma de classificação de Wilcoxon foram utilizados para comparar o uso de recursos de todos os casos entre os casos de melanoma e os controles.	Os recursos de saúde e o uso de tratamento para melanoma variaram por características demográficas entre os pacientes do programa Medicaid. A cirurgia de melanoma (78,75%) foi o tratamento mais utilizado, seguido de radioterapia (63,01%). A média de visitas de internação de todas as causas (0,229 vs 0,215), uso de sala de emergência (3,637 vs 1,545) e visitas de ambulatoriais (87,272 vs 52,785) foram significativamente maiores para pacientes diagnosticados com melanoma em comparação com grupo controle sem-câncer.
BENTER, AMONKAR, VOUK, 2014 <i>Austrália</i>	Uma revisão da literatura avaliou a incidência e os tipos de eventos adversos associados às 3 principais categorias de tratamento sistêmico para melanoma metastático. O uso de recursos médicos relacionados ao manejo de eventos adversos foi avaliado pela realização de 2 ciclos de painéis Delphi com 5 clínicos. Custos unitários publicados foram utilizados para estimar os custos por evento adverso.	Para terapia-alvo, o maior custo no manejo de eventos adversos ocorreu para carcinoma de células escamosas e rash com um custo médio por evento por paciente de A\$228 e A\$223, respectivamente. Para imunoterapia, o manejo de colite e diarreia apresentou um custo médio de A\$1.471 e A\$1.333, respectivamente. Para Quimioterapia, o manejo de neutropenia/leucopenia e anafilaxia representaram um custo médio de A\$1.005 e A\$381, respectivamente.
IGNATYEVA et al., 2014 <i>Rússia, 2009</i>	Um modelo geral de custo de doença baseado na prevalência foi desenvolvido para avaliar os custos anuais de saúde e assistência social e o valor da perda de produtividade de melanoma, câncer de rim, próstata e ovário na perspectiva do orçamento geral do governo. Todos os custos foram calculados utilizando a técnica de custeio “bottom-up” para a população total de pacientes com câncer.	O custo anual agregado mais baixo foi encontrado para melanoma: €17,48 milhões. O custo é muito maior para os pacientes no primeiro ano após o diagnóstico.
KONTOUDIS et al., 2014 <i>França, Alemanha, Reino Unido, 2009-2011</i>	Estudo observacional retrospectivo com dados extraídos dos prontuários médicos e via pesquisa com pacientes diagnosticados com melanoma estágio IIIB/IIIC com envolvimento macroscópico dos linfonodos. Os custos foram calculados pelo uso de recursos em saúde multiplicados pelos custos unitários específicos do país a partir da perspectiva do provedor de cuidados de saúde. Os custos anuais nacionais foram estimados a partir das estimativas nacionais de prevalência de doença	A maioria dos pacientes com melanoma estágio IIIB/IIIC com comprometimento macroscópico dos linfonodos não recebeu tratamento adjuvante na França (93,0%) e no Reino Unido (97,4%), enquanto na Alemanha, o uso de interferon foi limitado (doses altas 11,0%, dose intermediária 4,9%, baixa dose 15,2%, peguilados 1,8%). O custo direto total médio por paciente durante o acompanhamento foi de €23.582 na França, €32.058 na Alemanha e €37.348 no Reino Unido. Os maiores condutores de custos foram o tratamento com melanoma e a hospitalização do paciente. Os custos indiretos variaram por país.
VOUK, AMONKAR, BENTER, 2014 <i>Alemanha</i>	Uma revisão da literatura avaliou a incidência e os tipos de eventos adversos associados às 3 principais categorias de tratamento sistêmico para melanoma metastático. O uso de recursos médicos relacionados ao manejo de eventos adversos foi avaliado pela realização de 2 ciclos de painéis Delphi com 9 clínicos. Custos unitários publicados foram utilizados para estimar os custos por evento adverso.	Para quimioterapia, os eventos adversos de maior custos foram neutropenia/leucopenia e trombocitopenia, representando um custo médio por paciente de €1744 e €1095, respectivamente. Para terapia alvo, os eventos adversos de maior custo foram rash e carcinoma de célula escamosa, com um custo médio de €392 e €323, respectivamente. Para imunoterapia, os eventos adversos de mais alto custo foram colite e diarreia, com um custo médio de €1444 e €1274, respectivamente.

Referência <i>País, Ano (Continua...)</i>	Metodologia	Informações mais importantes
VOUK et al., 2014 <i>Reino Unido</i>	Uma revisão da literatura avaliou a incidência e os tipos de eventos adversos associados às 3 principais categorias de tratamento sistêmico para melanoma metastático. O uso de recursos médicos relacionados ao manejo de eventos adversos foi avaliado pela realização de 2 ciclos de painéis Delphi com 4 clínicos. Custos unitários publicados foram utilizados para estimar os custos por evento adverso.	Os eventos adversos de maior custo relacionados ao uso de quimioterapia foram neuropatia periférica graus 3/4 e trombocitopenia, representando um custo médio por evento por paciente de £432 e £277, respectivamente. Para pacientes em uso de terapia alvo, os principais eventos adversos foram queratoacantoma graus 3/4 e papiloma de pele graus 1/2 os quais representaram um custo médio de £1.281 e £845, respectivamente. Para imunoterapias, os principais eventos adversos foram diarreia e colite graus 3/4, ambos com um custo médio de £2.836.
XIE et al., 2014 <i>Estados Unidos, 2008-2012</i>	O estudo realizou uma análise retrospectiva na database do Medicare. Foi criado um grupo de comparação, composto por pacientes semelhantes, mas sem diagnóstico de melanoma. Foi realizada uma correspondência de pontuação de propensão individual para comparar os custos e as utilizações de cuidados de saúde entre as coortes, ajustando-se para características demográficas e clínicas.	Os pacientes diagnosticados com melanoma utilizaram mais recursos de cuidados em saúde com despesas mais elevadas no custos total de cuidados de saúde (US\$ 15.692 vs. US\$ 6.990) em comparação com pacientes não diagnosticados com melanoma. Mais pacientes com melanoma fizeram: uso do Medicare (99,6% vs. 64,3%), uso de equipamento médico durável (19,8% vs. 14,4%), homecare (6,7% vs. 4,1%), visitas ambulatoriais (68,4% vs. 35,4%), internação (10,9% vs. 6,6%) e utilização de enfermagem especializada (2,4% vs. 1,7%).
ARONDEKAR et al., 2013 <i>Estados Unidos, 2004-2012</i>	O estudo analisou retrospectivamente as databases Marketscan® e Medicare. O custo incremental por evento adverso foi determinado comparando as despesas de 30 dias em pacientes com o evento para pacientes sem o evento adverso. Os custos de medicamentos foram excluídos da análise. Modelos lineares generalizados multivariados com função log-link e distribuição gamma foram utilizados para controlar diferenças nas características basais entre grupos.	Os eventos metabólicos tiveram um custo de US\$9.135, eventos hemo-linfáticos US\$8.450, eventos cardiovasculares US\$6.476, gastrointestinais US\$6.338, cutâneos US\$900, sistema nervoso central US\$5.903 e, por fim, eventos relacionados ao alívio da dor US\$5.078
BILIR et al., 2013 <i>Estados Unidos, 2012</i>	Os eventos adversos graus 3 e 4 foram identificados por uma pesquisa abrangente de literatura dos produtos e estudos de melanoma avançado de fase II/III em língua inglesa na PubMed, resumos de conferência e diretrizes do NCCN. Foram realizadas entrevistas detalhadas com 5 clínicos de melanoma nos EUA para obter informações de utilização de recursos e configuração de tratamento para gerenciar cada tipo de evento adverso. Os custos foram estimados para cada tipo de evento adverso em ambientes ambulatoriais e de internação.	O custo mais alto por incidente no contexto ambulatorial entre os eventos adversos graus 3 e 4 foi neutropenia (US\$2.039), seguido de queratoacantoma (\$369), vômitos (\$342) e dispneia (US\$222). Os custos mais altos por hospitalização foram para queratoacantoma (US\$18.906), seguido de hipofisite (\$15.721) e neutropenia febril (US\$11.125). Todas as internações por eventos adversos custaram mais de US\$4.000 por incidente.
BILIR et al., 2013a <i>França (FR), Itália (IT), Holanda (NL) e Espanha (ES), 2012</i>	Os eventos adversos graus 3 e 4 foram identificados por uma pesquisa abrangente de literatura dos produtos e estudos de melanoma avançado de fase II/III em língua inglesa na PubMed, resumos de conferência e diretrizes europeias. Foram realizadas entrevistas detalhadas com 5 clínicos de melanoma em cada país para obter informações de utilização de recursos e configuração de tratamento para gerenciar cada tipo de evento adverso. Os custos foram estimados para cada tipo de evento adverso em ambientes ambulatoriais e de internação.	No ambulatório, os eventos adversos de maior custo por incidente incluíram anemia (€1.431, €1.309, €1.276; ES, IT, FR) e carcinoma epidermóide cutâneo (€1.058; NL). Outros tratamentos ambulatoriais onerosos abrangeram aqueles para hipofisite (€463, €449, €321, NL, ES, IT), neutropenia febril (€593, €430, IT, ES) e carcinoma epidermóide cutâneo (€483, €292; ES, IT). Na internação, os eventos adversos de maior custo devido à hospitalização por país foram hipofisite (€10.189; ES), enzimas hepáticas elevadas (€6.868; FR), anemia (€2.826, €2.628; NL, IT).

Referência <i>País, Ano (Continua...)</i>	Metodologia	Informações mais importantes
GUY JR et al., 2012 <i>Diversos, 1990-2011</i>	Revisão sistemática de 1990-2011 nas bases MEDLINE, Embase, CINAHL e Econlit	A grande maioria dos estudos avaliaram a carga econômica do melanoma nos Estados Unidos, onde os custos foram mais altos do que aqueles reportados em outros países. As estimativas de custo variaram de US\$44,9 milhões entre os pacientes do Medicare a US\$932,5 milhões entre os casos recém-diagnosticados em todas as faixas etárias. Os custos de tratamento agregado foram geralmente mais elevados no ambiente ambulatorial enquanto os custos de tratamento por paciente foram mais elevados no ambiente hospitalar para pacientes internados. Os custos foram mais elevados entre os pacientes com diagnóstico de doença tardia e nas fases inicial e terminal do tratamento.
IGNATEVA et al., 2012 <i>Rússia, 2009</i>	A análise de custo-da-doença baseada em prevalência foi realizada do ponto de vista do pagador (governos nacionais e regionais). Os custos médicos diretos, os custos não-médicos e os custos indiretos associada ao melanoma foram calculados. Os dados para análise foram obtidos das estatísticas nacionais e regionais, dos registros de prescrição, de entrevistas com especialistas e pela literatura.	A carga econômica do melanoma na Rússia em 2009 foi de €18,8 milhões ou €275,9 de custo médio por paciente por ano. Quase metade dos custos totais (48,3%) ocorreram em pacientes durante o 1º ano após o diagnóstico e os custos médicos diretos representaram 72,8% da despesa total no 1º ano após o diagnóstico.
JOHNSTON et al., 2012 <i>Reino Unido, Itália e França, 2005-2006</i>	Como parte de um estudo observacional multinível, os dados que descrevem hospitalizações, assistência hospitalar e visitas ambulatoriais foram recuperados retrospectivamente do diagnóstico avançado para os pacientes que receberam tratamento sistêmico ou cuidados de suporte. Os custos foram estimados pela multiplicação do nível de utilização pelo custo unitário. Em uma análise exploratória, os custos foram comparados entre sobreviventes de curto e longo prazo.	Os custos de hospitalização foram mais elevados na França (€6262/pessoa), refletindo taxas mais elevadas de hospitalização. Em contrapartida, os custos de atendimento ambulatorial foram mais elevados no Reino Unido (€782/pessoa), refletindo a maior taxa e frequência das visitas ambulatoriais e de um custo mais alto por visita. As taxas de hospitalização foram consistentemente maiores durante os cuidados de suporte em comparação com a terapia sistêmica. Cerca de um terço dos pacientes entraram em ensaios clínicos e não foram incluídos na análise. Na análise exploratória, os custos totais foram geralmente maiores para os sobreviventes de longo prazo, mas os custos mensais por paciente foram geralmente menores para os sobreviventes de longo prazo, consistente com uma hipótese de que a utilização e os custos dos recursos não aumenta proporcionalmente com a sobrevivência prolongada.
MAIO et al., 2012 <i>Itália, 2005-2006</i>	O estudo utilizou informação coletada no estudo MELODY. Os prontuários médicos foram revisados para documentar o atual padrões de tratamento e análise de informações sobre pacientes, características da doença e utilização de recursos de saúde relacionados ao tratamento de melanoma avançado.	O custo anual do paciente com melanoma estágio III irressuscável ou estágio IV na Itália é de € 3.456 por paciente.
EKWUEME et al., 2011 <i>Estados Unidos, 2000-2006</i>	Foram utilizados dados nacionais de mortalidade de 2000 a 2006 e tabelas de expectativa de vida dos EUA para estimar o número de mortes e os anos de vida perdida. Os custos econômicos da mortalidade por melanoma foram estimados em termos de perdas de produtividade.	Entre 2000 e 2006, estima-se um aumento de 13.349 anos de vida perdida (8,7%) por causa da mortalidade por melanoma em comparação com um aumento de 2,8% entre todos os outros tipos de cânceres. A perda estimada de produtividade anual atribuída à mortalidade por melanoma foi de US\$3,5 bilhões.

Referência <i>País, Ano (Continua...)</i>	Metodologia	Informações mais importantes
GUY JR, EKWUEME, 2011 <i>Diversos</i>	Revisão sistemática nas databases MEDLINE, EMBASE, CINAHL e Econlit. Foram selecionados estudos que mediram o fardo social do melanoma e do câncer de pele não melanoma - através da estimativa do potencial de anos de vida perdida e/ou dos custos indiretos.	Melanoma causa, aproximadamente, 15 potenciais anos de vida perdidos. Os custos atribuíveis ao melanoma e câncer de pele não-melanoma variaram de US\$39,2 milhões a US\$28,9 milhões para a análise de morbidade e US\$3,3 bilhões a US\$1,0 bilhão para a análise de mortalidade. Melanoma ocasiona significativos potenciais anos de vida perdidos por morte e custos indiretos associados à mortalidade e morbidade prematuras.
LIVINGSTONE et al., 2011 <i>Alemanha, 2008</i>	Estudo prospectivo e longitudinal baseado na população pela utilização de questionários online. Foram incluídos pacientes com melanoma estágio 0-III (AJCC 2002) com o objetivo descrever o manejo da doença e para avaliar a aderência às diretrizes existentes.	Excisões com margem de segurança excessivas foram aplicadas em melanoma in situ e em pequenos centros. A decisão sobre a biópsia do linfonodo sentinela obedeceu à diretriz alemã em > 85% dos casos. Apenas 60% dos pacientes receberam uma dissecação completa do linfonodo após biópsia positiva do linfonodo sentinela. Os tratamentos adjuvantes foram iniciados em apenas 34% dos pacientes formalmente qualificados. Metade de todos os procedimentos de estadiamento foram realizados em pacientes com tumores de baixo risco.
OSTER et al., 2011 <i>Estados Unidos, 2003-2008</i>	O estudo utilizou algoritmos de busca em uma database de seguro de saúde de pacientes com melanoma estágio III irressecável ou estágio IV. Os custos de cuidados de saúde foram computados por categoria de utilização e de forma geral. Os montantes reembolsados foram utilizados como proxy para os custos.	Os pacientes do estágio IV foram mais propensos a serem hospitalizados do que aqueles com estágio III. O custo anual total médio por paciente foi de US\$42.848 e foi maior para aqueles com estágio IV (US\$ 45.786 vs US\$ 28.983). Os serviços ambulatoriais e custo das drogas infundidas representaram aproximadamente 54% dos custos totais.
SEIDLER et al., 2010 <i>Estados Unidos, 1991-1996</i>	O consumo de recursos no sistema de cuidado em saúde foi examinado por estágio e por fase de tratamento para 1.858 pacientes com melanoma. Os resultados foram mensurados em taxas mensais obtidas a partir da database populacional SEER de 1991-1996.	O custo mensal do paciente com melanoma foi de US\$2.194 durante os 4 meses iniciais de tratamento, reduzem para US\$902 durante a fase intermediária e se elevam para US\$3.933 durante os últimos 6 meses de tratamento. Estima-se que, se todos os pacientes com melanoma fossem diagnosticados no estágio 0 ou I, os custos diretos anuais do tratamento do melanoma entre aqueles com idade ≥ 65 anos seriam 40% a 65% inferiores do seu valor atual. O custo anual do paciente com melanoma é de até US\$249 milhões e os custos do momento do diagnóstico até o momento da morte é US\$28.210.
ALEXANDRESCU, 2009 <i>Não informado</i>	O estudo criou um modelo abrangente de gastos em melanoma que considera os custos dinâmicos gerados pela progressão natural da doença, que produz custos associados ao tratamento, à vigilância, à perda de renda e aos cuidados terminais. A gama completa de estágios clínicos iniciais (TNM) da doença e estágios iniciais do tumor foram analisados neste modelo e os custos totais de cuidados de saúde nos cinco anos após a apresentação do melanoma em cada estágio específico foram calculados.	Os custos incrementais de diferentes estágios do melanoma variaram de um total de US\$4.648,48 (tumores in situ) para US\$159,808.17 (estágio IV). Por fase, as lesões iniciais associam 30-55 por cento dos seus custos para o tratamento do tumor primário, devido a uma baixa taxa de recorrência. Para melanoma in situ, T1a e T1b, a vigilância é um contribuinte importante para os custos (25% do custo total ao longo de 5 anos). Em contraste, as lesões diagnosticadas tardiamente incorrem em uma proporção muito maior de custos associados (até 80-85%). Esse custo aumenta com o aumento do estágio tumoral. Há um decréscimo de custo significativo quando o melanoma é diagnosticado em estágio inicial: T4b é 2200% mais caro para diagnosticar e tratar do que um melanoma in situ e 1000% mais caro do que um tumor T1a.

Referência <i>País, Ano (Continua...)</i>	Metodologia	Informações mais importantes
ALMAZÁN-FERNÁNDEZ, SERRANO-ORTEGA, MORENO-VILLALONGA, 2009 <i>Espanha, 2007</i>	O estudo realizou uma análise descritiva dos custos com base em um modelo teórico, para determinar a despesa de saúde para pacientes com melanoma cutâneo em diferentes estágios. O estudo utilizou o programa de contabilidade analítica andaluziano de hospitais e distritos (COAN-hyd) e o módulo de custos totais da COAN.	A maior despesa com cuidados de saúde foi observada em pacientes com melanomas avançado e pobre prognóstico. A gestão do processo diagnóstico-terapêutico pelos dermatologistas, o uso adequado de testes complementares e as operações realizadas por dermatologistas reduzem os custos.
DAVIS et al., 2009 <i>Estados Unidos, 1991-2002</i>	Os dados foram retirados da base Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) -Medicare, combinando informações clínicas sobre casos de câncer de incidentes nos EUA entre 1991 e 2002 com reivindicações administrativas de Medicare longitudinais (1991-2005). Os dados de custo foram inflacionados para 2007 \$US e estratificados pelo ambiente de atendimento em que foram incorridos.	Os serviços hospitalares são o maior componente do custo para melanoma. Os custos mensais para os indivíduos com melanoma no estágio IV foram 67% superiores aos custos para indivíduos com doença no estágio IIIC e > 3 vezes superiores aos custos para pacientes com estágios IIIA/B e IIB/C. Os custos totais ajustados para o paciente com melanoma variou de acordo com o estadiamento: US\$11.471 por mês para os casos de estágio IV, em comparação com US\$2.338, US\$3.395 e US\$6.885 para os estágios IIB/C, IIIA/B e IIIC, respectivamente. No entanto, ao combinar os custos mensais estimados com a duração mediana do seguimento, os custos totais incorridos pelo Medicare parecem ser mais elevados para os pacientes diagnosticados no estágio IIIA/B.
LEITER et al., 2009 <i>Europa e Estados Unidos, 2004</i>	O estudo analisou os custos incorridos em variadas estratégias de vigilância praticadas para o paciente com melanoma. Os custos incorridos basearam-se na escala oficial alemã de 2004 para reembolso médico e no cronograma de reembolso da taxa de Medicare de 2004 (EUA). As taxas totais de custo foram baseadas no número de recorrências detectadas por estágio da doença.	Recorrências foram detectadas em 1,5% dos pacientes com estágio I, 18,0% no estágio II e 68,6% no estágio III. O exame físico foi o método mais eficaz, detectando 50,0% das recorrências. A ultrassonografia linfonodal foi efetiva no estágio II-III, detectando 13,2% das recorrências; radiografia de tórax e ecografia abdominal, detectando 4,5 e 3,4% das recorrências, foram consideradas benéficas no estágio III. Os exames de sangue detectaram 1,4% das recorrências e foram considerados ineficazes. As tomografias computadorizadas foram valiosas para esclarecer achados ambíguos e ajudaram a detectar 22,5% das recorrências. Uma estratégia de vigilância adaptada ao risco para o estágio I-II, incluindo história completa, exame físico e ultrassonografia dos linfonodos parece apropriada e econômica.
SOUZA et al., 2009 <i>São Paulo (Brasil), 2000-2007</i>	Foi utilizado o projeto diretriz (Clinical Practice Guidelines in Oncology), editado pelo National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e adequado aos procedimentos da Fundação SobecCan. O estudo estimou o custo direto de diagnosticar e tratar 2.740 pacientes com melanoma em seus diversos estágios.	O custo total do diagnóstico e do tratamento para melanoma foi estimado em R\$33.012.725,1 (SUS) e R\$76.113.662,8 (seguradoras de saúde). Os estágios 0, I e II representaram cerca de 4,2% (SUS) e 1,3% (seguradoras de saúde) do custo total; Os estágios III e IV totalizaram 95,8% e 98,7% do custo total, respectivamente.
CHEVALIER, BONASTRE, AVRIL, 2008 <i>França, 2004</i>	A base de dados nacional francesa foi a principal fonte de dados utilizada para selecionar os pacientes pela Classificação Internacional de Doenças (ICD). Um segundo banco de dados (French National Hospital Costs Survey) foi usado para calcular os custos unitários.	Os custos hospitalares anuais para cuidados com melanoma foram estimados em €59 milhões. Os principais fatores de custo foram a cirurgia (38% dos custos hospitalares), avaliações de seguimento (20%) e quimioterapia (17%). O impacto do melanoma nas despesas hospitalares foi modesto.

Referência <i>País, Ano (Continua...)</i>	Metodologia	Informações mais importantes
DAVIS, MITRA, KOTAPATI, 2008 <i>Estados Unidos, 1991-2002</i>	Os dados foram retirados da base Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) -Medicare. As datas do índice foram definidas como a data do primeiro estágio observado IIB ou diagnóstico superior. A utilização e os custos foram analisados de forma descritiva para cada paciente desde a data do índice até a morte, interrupção da cobertura de benefícios (6 meses) ou final da base de dados.	A distribuição dos pacientes por estágio foi: IIB/C (38%); IIIA/B (46%); IIIC (1%); IV (15%). Em média, os pacientes com doença no estágio IV incorreram 3.1 dias hospitalização por mês, em comparação com 0,5, 0,6 e 1,1 dias por mês para indivíduos com melanoma em estágio IIB/C, IIIA/B e IIIC, respectivamente. Os custos médios de internação para a doença do estágio IV foram de US\$3.337 por paciente por mês, contra US\$589, US\$880 e US\$1.465 para os estágios IIB/C, IIIA/B e IIIC, respectivamente. Os custos totais de cuidados em saúde, excluindo os custos com medicamentos, foram de US\$8.190 por paciente por mês para doença do estágio IV, em comparação com US\$1.703, US\$2.536, US\$4.880 para os estágios IIB/C, IIIA/B e IIIC, respectivamente (DAVIS, MITRA, KOTAPATI, 2008).
STANG et al., 2008 <i>Alemanha, 2003</i>	O estudo analisou os dados nacionais de hospitalização e os custos de hospitalização estimados devido a melanoma e a câncer de pele não melanoma. Estimou-se também o número anual de visitas aos dermatologistas privados.	As taxas de hospitalização padronizadas por idade para câncer de pele não melanoma na Alemanha foram 2,5 vezes e 1,8 vezes maior entre homens e mulheres do que as taxas de hospitalização para melanoma, respectivamente. Os custos de hospitalização anual estimados para melanoma foram de €50 a €60 milhões, e aqueles para câncer de pele não melanoma foram de €10 a €130 milhões.
TINGHOG et al., 2008 <i>Suécia, 2005</i>	O estudo estimou o custo total do câncer de pele pela perspectiva da sociedade utilizando uma abordagem de custo de doença baseada na prevalência.	O custo total do câncer de pele foi estimado em €142,4 milhões (€15/habitante), dos quais €79,6 milhões (€8/habitante) foram gastos em serviços de saúde e €62,8 milhões (€7/habitante) devido à perda de produtividade. O principal dirigente de custo foi a utilização de recursos em atendimento ambulatorial, totalizando 42,2% do custo total. O melanoma foi o diagnóstico de câncer de pele mais caro. O câncer de pele não melanoma foi, no entanto, o principal motor de custo para os serviços de saúde isolados.
NILSSON et al., 2003 <i>Suécia, 2002</i>	O estudo utilizou um modelo de custo de doença, incluindo custos para cuidados hospitalares, cuidados primários, produtos farmacêuticos, mortalidade e morbidade.	O custo das doenças causadas por radiação em Estocolmo foi de aproximadamente 162 milhões de SEK (MSEK, taxa de câmbio aproximada de 2002: dólar de 1 dólar = 10 SEK). Os custos indiretos foram predominantes e constituíram aproximadamente 91 MSEK (56% dos custos totais), principalmente devido ao custo estimado de mortalidade por melanoma cutâneo maligno de 84 MSEK. Os custos diretos dessas doenças, aproximadamente 71 MSEK, foram predominantes pelos custos de cuidados ambulatoriais hospitalares de aproximadamente 33 MSEK.
HILLNER, KIRKWOOD, AGARWALA, 2001 <i>Estados Unidos, pós-1997</i>	O estudo utilizou os registros de 100 novos pacientes consecutivos com melanoma metastático que se apresentaram no Instituto do Câncer da Universidade de Pittsburgh (UPCI) após janeiro de 1997. Demografia, locais de doenças e tratamentos, bem como os métodos diagnósticos e terapêuticos realizados no UPCI foram monitorados mensalmente em relação à atividade ambulatorial e de internação.	84% dos pacientes inicialmente foram tratados em um protocolo de pesquisa, 30% dos quais faziam parte de um estudo de fase III. 29% por cento dos pacientes nunca foram hospitalizados. O motivo mais comum para hospitalização foi o tratamento eletivo com doses elevadas de interleucina-2. As principais ações terapêuticas foram cirurgia em 23% dos pacientes, radioterapia em 44%, imunoterapia em 75% e quimioterapia em 51%. O custo aproximado por paciente foi de US\$59.400.

Referência <i>País, Ano (Conclusão...)</i>	Metodologia	Informações mais importantes
TSAO, ROGERS, SOBER, 1998 <i>Estados Unidos, 1997</i>	Um modelo foi construído com premissas derivadas da literatura e experiência clínica do Centro de Melanoma do Hospital Geral de Massachusetts e do Centro Médico da Universidade de Boston. As estimativas de custos foram baseadas em reembolsos do Medicare de 1997.	O custo direto anual do tratamento do melanoma recém-diagnosticado em 1997 era estimado em US\$563 milhões. A doença do estágio I e II compreendia aproximadamente 5% do custo total; A fase III e a doença do estágio IV consumiram 34% e 55% do custo total, respectivamente. Cerca de 90% do custo direto anual total do tratamento do melanoma em 1997 foi atribuível a menos de 20% dos pacientes (pacientes com doença avançada, isto é, estágio III e estágio IV).

5 METODOLOGIA

Com base no referencial teórico-empírico fundamentado nos Capítulos 2, 3 e 4, o propósito deste Capítulo é demonstrar o procedimento racional e sistemático desenvolvido para proporcionar respostas a todos os objetivos específicos propostos na subseção 1.2. A Figura 3 ilustra todas as etapas necessárias para o desenvolvimento da tese.

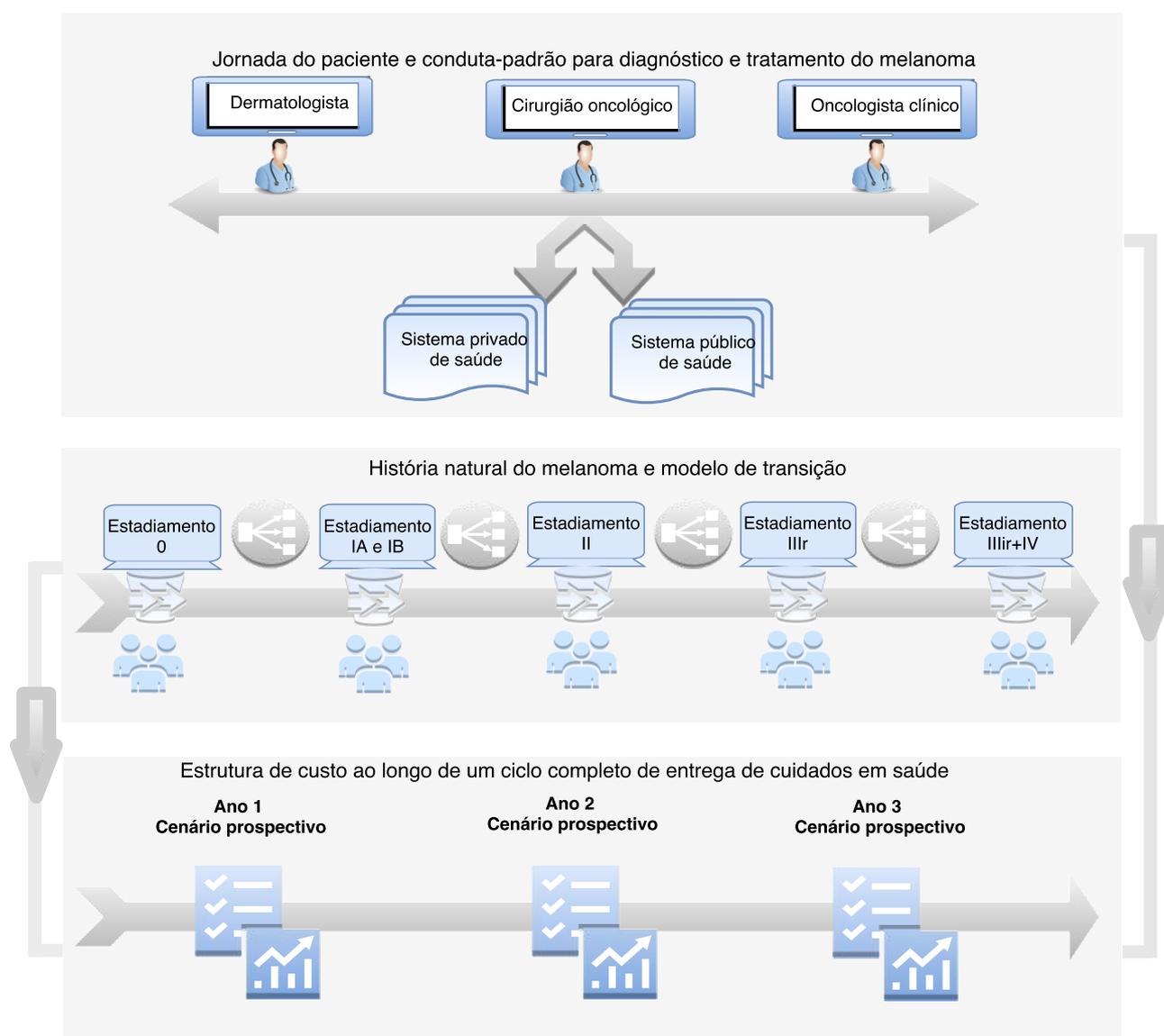


Figura 3: Etapas para o desenvolvimento da tese

5.1 ESPECIFICAÇÃO DO PROBLEMA DE PESQUISA

Na revisão teórica empírica (Capítulos 2, 3 e 4) foram abordados os aspectos relativos aos três temas centrais desta tese: a doença melanoma, os sistemas de saúde no Brasil e a GEC. A análise do custo de tratamento de um paciente com melanoma ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde depende de probabilidades definidas pelo histórico natural da doença, das condutas individuais adotadas por cada médico, da efetividade do tratamento em vários estágios, dos riscos de complicações, dos riscos competitivos de mortalidade e de perdas de receitas advindas da morte ou da morbidade do tratamento (TSAO, ROGERS, SOBER, 1998).

Na ausência de um banco de dados com séries históricas do consumo de recursos em saúde por paciente no Brasil e para atender aos objetivos de pesquisa, a tese é composta de três etapas, conforme ilustrado na Figura 3. A primeira etapa da pesquisa tem o objetivo de avaliar a jornada do paciente com melanoma entre os diferentes profissionais médicos envolvidos no diagnóstico e no tratamento da doença, assim como os recursos necessários para o ciclo completo de entrega de cuidados em saúde em diferentes fases da doença. Esta etapa utiliza dados primários de pesquisa pela aplicação de questionários e de entrevistas semi-estruturadas. A segunda etapa da pesquisa propõe um modelo de probabilidades de transição entre os vários estadiamentos do melanoma de acordo com a história natural da doença por meio da pesquisa de dados secundários respaldados por dados empíricos da literatura científica. A terceira e última fase da pesquisa avalia a estrutura de custo ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde para os três primeiros anos após o diagnóstico da doença em diferentes estágios de evolução do melanoma. Esta avaliação envolverá pacientes diagnosticados e tratados no sistema público e no sistema privado de saúde no Brasil.

Esta pesquisa demonstra em que proporção a tomada de decisão em saúde influencia na estrutura de custo para o tratamento do melanoma ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde. A aplicação do TDABC permite avaliar os direcionadores de custo por estadiamento enquanto os conceitos de GEC possibilita definir estratégias sustentáveis de redução de custo. A mesma metodologia é aplicada ao sistema público e privado de saúde, o que viabiliza comparação dos resultados obtidos nas três etapas de pesquisa.

5.1.2 Definições constitutiva e operacional das variáveis

Esta pesquisa propõe uma investigação da relação entre três variáveis (Figura 4): a tomada de decisão em saúde (variável independente) considerando a história natural do melanoma (variável independente) e a estrutura de custo ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde (variável dependente) para pacientes do sistema público e do sistema privado de saúde no Brasil. Considerando que os construtos são elaborados de acordo com a necessidade e a exigência da teoria e da pesquisa (KERLINGER, 1996), torna-se necessário definir e operacionalizar as variáveis de forma a traduzi-las em um conceito mensurável (GIL, 2002). Descreve-se, então, a seguir, uma limitação conceitual para as variáveis independentes e dependente.

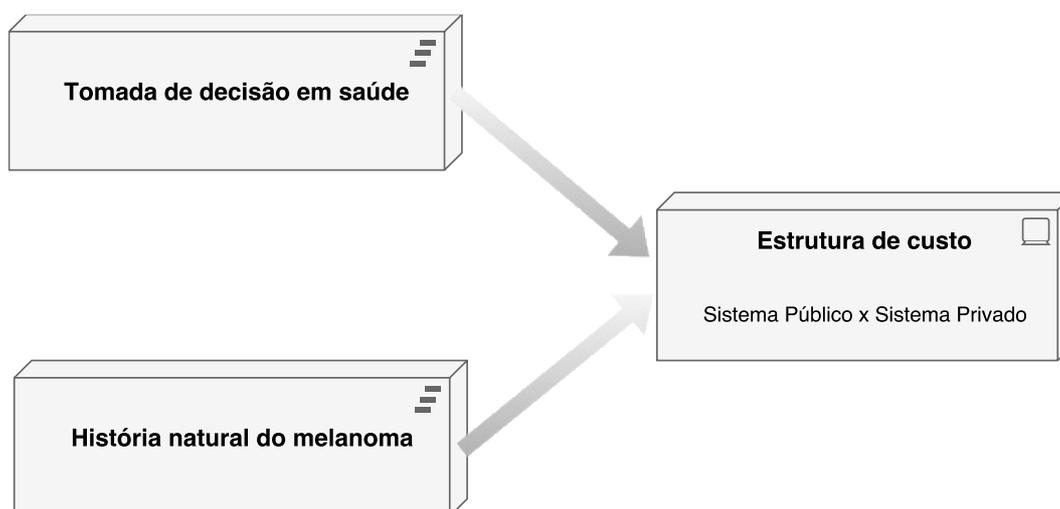


Figura 4: Relação entre variáveis independentes e variável dependente

a) Tomada de decisão em saúde

Definição constitutiva: de acordo com o Código de Ética Médica (2009), a tomada de decisão em saúde faz parte de um direito do médico que pode "indicar o procedimento adequado ao paciente, observadas as práticas cientificamente reconhecidas e respeitada a legislação vigente".

Definição Operacional: as recomendações para diagnóstico e tratamento do melanoma tem passado por constantes evoluções em função de novas descobertas científicas e pela incorporação de novas tecnologias (ANJOS, MUNHOZ, 2017). Apesar dos inegáveis avanços ocorridos nos últimos anos, ainda existe necessidade de pesquisas que auxiliem o profissional de saúde na tomada de decisão de forma a estabelecer uma conduta-padrão no diagnóstico e no tratamento do melanoma. Além das

diferentes condutas por falta de consenso científico, a tomada de decisão dos distintos profissionais também é baseada no conhecimento científico, na disponibilidade de recursos e na facilidade de acessá-los, o que difere de forma significativa entre os sistemas público e privado de saúde no Brasil. Desta forma, para avaliar a conduta-padrão mais utilizada no Brasil para diagnóstico e tratamento do melanoma, o trabalho utiliza dados primários de pesquisa pela aplicação de questionários e de entrevistas semi-estruturadas para três especialidades médicas: o dermatologista, o cirurgião e o oncologista clínico.

b) História natural do melanoma

Definição constitutiva: a maior parte dos melanomas pode existir durante grande períodos de tempo antes do diagnóstico. A história natural dos melanomas caracteriza-se por um período inicial de crescimento horizontal (fase de crescimento radial) e por um segundo período de penetração das estruturas profundas da pele (fase de crescimento vertical). Esta fase está associada a invasão dos vasos sanguíneos e linfáticos da pele, traduz a presença de um tumor invasivo e é responsável pela disseminação do melanoma, com formação de lesões satélites na pele próximo do sítio do tumor primário, gânglios linfáticos regionais invadidos e metástases viscerais a distância (PEREIRA, AGUINAGA, AZULAY, 2011).

Definição operacional: a história natural do melanoma foi avaliada por meio da pesquisa de dados secundários respaldados por dados empíricos da literatura científica. Estes dados foram utilizados para o desenvolvimento do modelo de probabilidades de transição dos pacientes diagnosticados com melanoma em seis diferentes estadiamentos da doença: 0, IA, IB, II, III ressecável (IIIr), III irressecável + IV (IIIir+IV).

c) Estrutura de custo ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde

Definição constitutiva: estrutura de custo representa os custos totais de todos os recursos utilizados por um paciente para uma condição médica específica, o que significa acompanhar a sequência e a duração dos processos clínicos utilizados por pacientes individuais (KAPLAN, PORTER, 2011).

Definição operacional: a metodologia utilizada para atribuir custos a cada etapa da jornada de um paciente com melanoma é o método de custeio TDABC, que estima apenas dois parâmetros em cada etapa do processo: o custo de cada um dos recursos utilizados no processo e a quantidade de tempo que o paciente gasta com cada recurso ou em cada etapa (KAPLAN, 2014; KAPLAN, ANDERSON, 2004; KAPLAN, PORTER, 2011).

5.2 DELIMITAÇÃO DE PESQUISA

Nesta seção, descreve-se a limitação espacial e temporal, assim como o plano e a estrutura de investigação científica, concebidos de forma a apresentar as condições de pesquisa e o processo de obtenção da resposta ao problema de pesquisa.

5.2.1 Delineamento de pesquisa

O delineamento de uma pesquisa requer conhecimento sobre qual a melhor forma de se descobrir, por meios científicos, a resposta para uma problemática estabelecida. Do ponto de vista dos procedimentos técnicos (GIL, 2002) e tomando como base o objetivo geral do trabalho, a tese segue uma abordagem multimétodo (CRESWELL, 2003) e emprega estratégia que envolve a coleta de informações por meio de um estudo de levantamento, a coleta de dados bibliográficos e métodos quantitativos de custeio utilizando os processos mapeados previamente e o modelo de probabilidades de transição.

A primeira etapa da pesquisa procura aprofundamento na jornada do paciente com melanoma em uma comunidade médica específica e com interação entre seus componentes. Os dados obtidos pelo estudo de levantamento proporcionam conhecimento direto da realidade assim como permitem a quantificação e a análise estatística dos dados obtidos pela aplicação de questionários (GIL, 2002). A segunda etapa da pesquisa, composta por pesquisa bibliográfica da história natural do melanoma, permitiu a coleta de dados dispersos e essenciais para a cobertura de uma gama de fenômenos necessários para o desenvolvimento do modelo de probabilidades de transição entre os diversos estadiamentos da doença.

Com base no objetivo de pesquisa, a última etapa do trabalho permite classificá-lo como pesquisa aplicada e descritiva, uma vez que existe uma relação entre as variáveis, em que uma

exerce influência sobre a outra, mas não é a única condição para que o fenômeno ocorra (GIL, 2002). O trabalho também pode ser classificado como uma pesquisa exploratória no sentido amplo do termo, em função número reduzido de pesquisas sobre economia da saúde que envolvem o custo total do paciente ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde com aplicação de TDABC e GEC. Por fim, é possível caracterizar a linha epistemológica desta pesquisa como do tipo neopositivista, no *lato sensu*, pois tem como objetivo considerar dados e fatos obtidos por meio da investigação bibliográfica, bem como dos questionários estruturados respondidos pelos profissionais médicos, além de considerar as percepções subjetivas dos mesmos, obtidas por meio de entrevistas semi-estruturadas.

5.2.2 Dados: tipo, coleta e tratamento

O problema de pesquisa foi abordado de forma qualitativa e quantitativa justificado pela natureza do objeto de estudo bem como pelo procedimento utilizado para a coleta dos dados, conforme detalhado a seguir para as três etapas do estudo.

a) Etapa 1: Levantamento de dados pela aplicação de questionários

Depois do desenvolvimento do referencial teórico e da concepção do modelo teórico, foi necessária a realização de um levantamento de dados, cujo intuito foi obter dados e informações sobre a jornada do paciente com melanoma entre os principais profissionais médicos envolvidos no diagnóstico e no tratamento da doença: o dermatologista, o cirurgião e o oncologista clínico. Adicionalmente, o questionário também se propunha a avaliar os recursos necessários para o ciclo completo de entrega de cuidados em saúde para o paciente com melanoma em diferentes fases da doença: 0, IA, IB, II, IIIr, e IIIr+ IV.

A utilização de questionários como instrumento de coleta de dados propicia vantagens como a possibilidade de atingir um grande número de respondentes mesmo em áreas geográficas distantes, a flexibilidade de respondê-lo quando se julgar mais conveniente e a não exposição dos pesquisados à influência das opiniões do entrevistador. Após o desenvolvimento do questionário e com a finalidade de validação de conteúdo, foram realizadas entrevistas semi-estruturadas com seis profissionais médicos. Este procedimento foi necessário para verificar se os elementos constitutivos do instrumento de mensuração eram representativos e relevantes para o conceito a ser avaliado.

O levantamento realizado foi de corte transversal, caracterizado pela coleta de informações junto a uma amostra da população em um dado momento do tempo. Foi utilizado um método de

amostragem não-probabilístico por conveniência justificado pela especificidade e pela disponibilidade limitada de profissionais médicos que diagnosticam e tratam melanoma. Também foi utilizado o método de amostragem não-probabilístico bola de neve (*snowball*) em que um profissional médico nomeia outros médicos da sua equipe multidisciplinar para participar da pesquisa. Os questionários estão disponíveis no Anexo 1 e a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa no Anexo 2. Os dados dos questionários foram analisados pelo programa estatístico SPSS.

b) Etapa 2: História natural do melanoma e desenvolvimento do modelo de probabilidades de transição

A segunda etapa da pesquisa envolveu o desenvolvimento de um modelo de probabilidades de transição que simulasse a carga de melanoma e a evolução do paciente de acordo com a história natural da doença. Foram considerados os diagnósticos iniciais de estágio 0, Ia, Ib, II, IIIr, IIIr+IV e as probabilidades de transição do paciente até 3 anos após o diagnóstico inicial, período limitado pela disponibilidade de dados científicos de algumas tecnologias recentemente disponibilizadas para uso comercial.

A Figura 5 detalha o modelo de probabilidades de transição simulando a história natural do melanoma com ciclos de duração anual. As probabilidades foram estimadas à partir de evidências empíricas tratadas como variáveis aleatórias. Durante cada ciclo anual, o paciente poderia permanecer no mesmo estado ou mudar para outro estado, dependendo da probabilidade de transição. Todas as probabilidades de transição foram derivadas anualmente e as probabilidades de transição para o próximo ciclo foram condicionadas pelo tempo gasto no estado do ciclo vigente, tempo este mensurado de acordo com os dados de sobrevida livre de recorrência para os estágios IA, IB, II e IIIr e sobrevida livre de progressão para o estágio IIIr+IV. Em função da limitação de dados que customizasse as informações para os estágios IIA, IIB e IIC, o estudo utilizou a classificação geral de estadiamento II. Pelo mesmo motivo, estágio III foi dividido apenas entre doença ressecável e irressecável. Esta divisão foi necessária por causa das diferenças significativas de conduta terapêutica adotadas em cada situação.

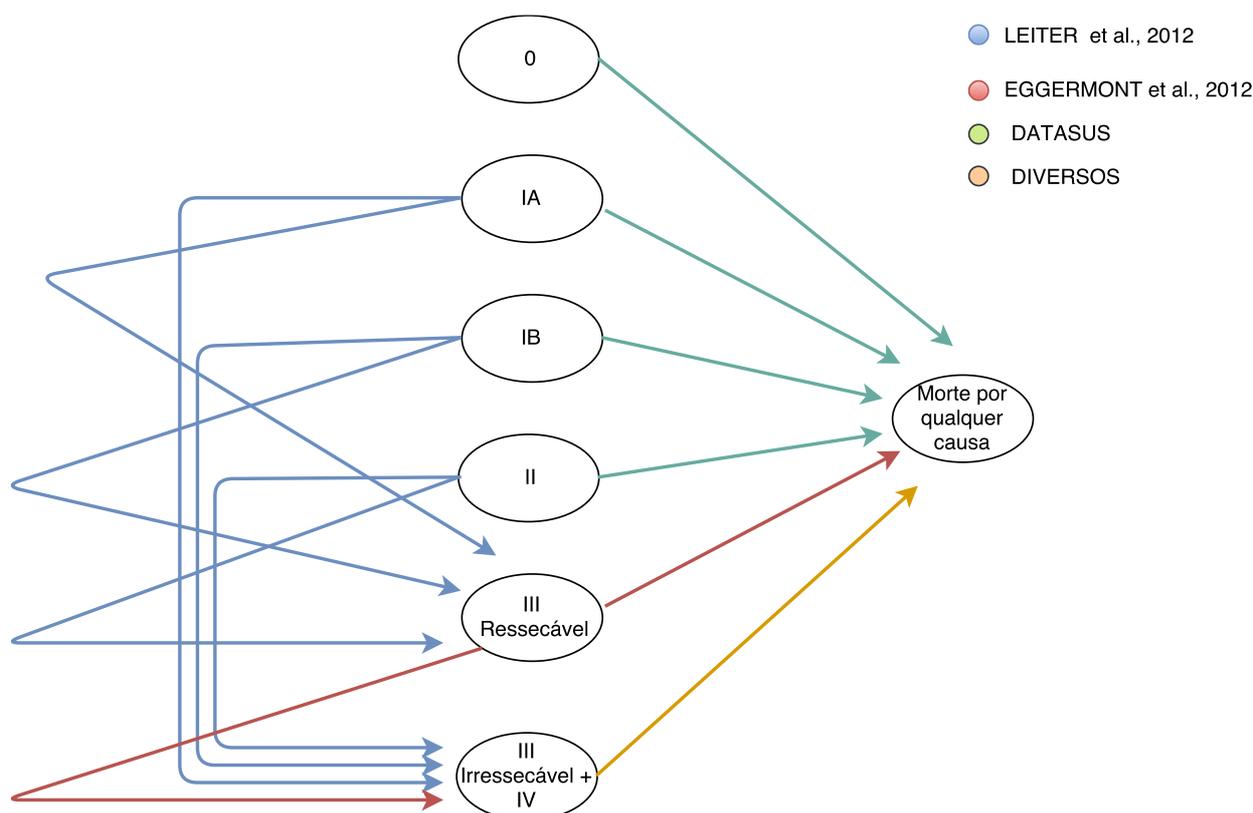


Figura 5: Modelo de probabilidades de transição simulando a história natural do melanoma

A probabilidade de pacientes dos estágios IA, IB e II permanecerem no mesmo estado ao mudarem de ciclo foi derivada da taxa de sobrevivida livre de recorrência⁹ publicada no estudo de Leiter et al. (2012), conforme detalhado na Tabela 1. Também de acordo com o estudo de Leiter et al. (2012), dentre os 33.384 pacientes com melanoma avaliados nos estágios I-III, 37,4% apresentaram recorrência locorregional, 39,5 tiveram comprometimento linfonodal e 23% foram classificados com metástase à distância. Desta forma, o modelo de probabilidades de transição considerou que, dentre os pacientes vivos e descontando-se aqueles com sobrevivida livre de recorrência, 77% migraram para o estágio IIIr e 23% para o estágio IIIir+IV. Os pacientes nos estágios 0, IA, IB e II permaneceram no modelo até a morte por qualquer causa de acordo com informações de taxa de mortalidade de brasileiros (DATASUS, 2018) considerando a idade do diagnóstico de 60 anos ou mais. Estas informações encontram-se detalhadas na Tabela 2.

⁹ Sobrevivida livre de recorrência (SLR) = tempo desde a randomização até qualquer recorrência local ou regional, desenvolvimento de metástase à distância ou morte por qualquer causa (EGGERMONT et al., 2012).

Tabela 1: Dados de sobrevida livre de recidiva (SLR) para melanoma estágios IA, IB e II em 1, 2 e 3 anos após o diagnóstico inicial

Estágio	HR 1 ano	% progressão	Taxa SLR
IA	1:152	0,7	99,3
IB	1:37	2,7	97,3
II	1:7	14,3	85,7
Estágio	HR 2 ano	% progressão	Taxa SLR
IA	1:125	0,8	99,2
IB	1:24	4,2	95,8
II	1:8	12,5	87,5
Estágio	HR 3 ano	% progressão	Taxa SLR
IA	1:167	0,6	99,4
IB	1:40	2,5	97,5
II	1:13	7,7	92,3

HR: Hazard Ratio, razão de risco, $HR = \frac{\text{eventos}}{\text{Pacientes em risco}}$

Fonte: Leiter et al., (2012)

Tabela 2: Dados de mortalidade por qualquer causa da população brasileira acima de 60 anos de idade

Idade	60-69 anos	70-79 anos	80 anos e mais	Total
População Brasileira (nº pessoas)	13.641.709	6.990.132	3.308.973	23.940.814
Óbito (nº pessoas)	221.492	264.884	375.645	862.011
Mortalidade (%)				3,6%

População residente por faixa etária no período 2015 e óbito por faixa etária no período de 2016

Fonte: DATASUS, 2018

A probabilidade de pacientes do estágio IIIr permanecerem no mesmo estado ao mudarem de ciclo foi derivada da taxa de sobrevida livre de recorrência publicada no estudo de Eggermont et al. (2012). As probabilidades de transição do estágio IIIr para a morte foram derivadas das taxas de sobrevida global¹⁰ (EGGERMONT et al., 2012). Por limitação de informações científicas, o estudo considerou que a recorrência da doença em pacientes do estágio IIIr ocasionaria uma transição exclusiva para o estágio IIIr+IV.

O modelo considerou as duas opções terapêuticas aprovadas na ocasião pela agência regulatória brasileira para o paciente em estágio IIIr pós-resssecção da doença e, por este motivo, utilizou dados científicos do braço de pacientes submetidos à observação e do braço de pacientes que fizeram uso de alfapecinterferona-2b para a análise do sistema privado de saúde. No Brasil, a partir da deliberação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do sistema público de saúde (CONITEC), foi aprovado apenas o uso de doses intermediárias de interferon para o

¹⁰ Sobrevida Global (SG) = tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa (EGGERMONT et al., 2012).

tratamento adjuvante¹¹ do melanoma cutâneo em estágio IIIr (PCDT, 2014). Entretanto, assim como o uso de baixas doses de interferon, estudos randomizados prospectivos mostraram que doses intermediárias não ocasionaram melhorias de sobrevida global e os resultados para sobrevida livre de recorrência foram inconsistentes entre os estudos clínicos (COIT et al., 2017). Neste contexto, o estudo considerou apenas os dados de pacientes submetidos à observação após a ressecção da doença na análise do sistema público de saúde, uma vez que interferon em baixas doses é uma opção pouco efetiva e, por este motivo, pouco utilizada na prática médica de rotina.

Apenas com propósito comparativo, o estudo também avaliou a possibilidade de uso de um tratamento adjuvante com a combinação dabrafenibe e trametinibe considerando a recente aprovação no Brasil. Não foi possível considerar as probabilidades de transição do uso adjuvante dos Anti-PD-1s porque os dados publicados até o momento não contemplam informações de sobrevida global e os dados de sobrevida livre de recidiva possuem acompanhamento de apenas dois anos. As taxas utilizadas no modelo de probabilidades de transição para o estágio IIIr encontram-se detalhadas na Tabela 3.

Tabela 3: Probabilidades de transição para melanoma estágio IIIr pós-ressecção da doença

Pacientes submetidos à observação pós ressecção da doença - Estágio IIIr(1)			
Dados científicos	Taxa - Ano 1 (%)	Taxa - Ano 2 (%)	Taxa - Ano 3 (%)
PS	65	53	45
EIV	23	20	20
DS	12	27	35
Pacientes submetidos ao uso de alfapeginterferona-2b pós ressecção da doença - Estágio IIIr(1)			
Dados científicos	Taxa - Ano 1 (%)	Taxa - Ano 2 (%)	Taxa - Ano 3 (%)
PS	70	58	50
EIV	20	15	15
DS	10	27	35
Pacientes submetidos ao uso de dabrafenibe+trametinibe pós ressecção da doença - Estágio IIIr(2)			
Dados científicos	Taxa - Ano 1 (%)	Taxa - Ano 2 (%)	Taxa - Ano 3 (%)
PS	88	67	58
EIV	9	24	28
DS	3	9	14

PS = Paciente permanece no sistema (taxa de sobrevida livre de recidiva); DS = Paciente deixa o sistema (100% dos pacientes subtraindo taxa de sobrevida global, $DS = 100 - SG$); EIV = Paciente migra para estágio IIIr+IV ($EIV = 100 - PS - DS$)

Fonte: dados extraídos das figuras do estudo de EGGEMONT et al., 2012(1) e LONG et al., 2017a(2)

¹¹ Tratamento adjuvante = A terapia adjuvante do câncer é um tratamento adicional dado após o tratamento primário para o melanoma, geralmente a cirurgia. O objetivo da terapia adjuvante é reduzir o risco de retorno do melanoma (MELANOMA RESEARCH FOUNDATION)

A probabilidade de pacientes do estágio IIIr+IV permanecerem no mesmo estado ao mudarem de ciclo foi derivada da taxa de sobrevida livre de progressão¹² publicada nos estudos específicos para cada opção de tratamento sistêmico (estudos fase III, randomizados e com braço comparador). Da mesma forma, as probabilidades de transição do estágio IIIr+IV para a morte foram derivadas das taxas de sobrevida global dependendo da opção de tratamento sistêmico de escolha. O modelo considerou que todos os pacientes vivos que progrediram migraram para uma segunda linha de terapia e, neste caso, foram utilizados dados de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global dentro do mesmo racional descrito para a primeira linha de tratamento. Pelo fato das taxas de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global sofrerem variações significativas dentro do período de um ciclo anual, o modelo contemplou taxas com intervalo de três meses até o segundo ano de tratamento e taxas de seis meses para o último ano de análise, quando a maioria dos estudos demonstra a formação de um platô com os pacientes beneficiados em longo prazo.

Apesar das diversas opções de tratamento sistêmico disponíveis para o paciente do sistema privado de saúde, o sistema público recomenda o uso de dacarbazina como primeira linha de tratamento sistêmico em pacientes com condições clínicas para tolerar a quimioterapia (PCDT, 2014). A segunda linha de tratamento considerada neste estudo para o sistema público de saúde envolveu a transição do paciente para cuidados paliativos. As taxas utilizadas no modelo de probabilidades de transição para o estágio IIIr+IV encontram-se detalhadas nas Tabelas 4 e 5 para as diversas opções terapêuticas disponíveis de primeira e de segunda linha, respectivamente. Estas informações abrangem as opções terapêuticas utilizadas no sistema privado e no sistema público de saúde.

Embora o modelo desenvolvido vise imitar a realidade o máximo possível, algumas suposições simplificadoras precisam ser consideradas. Em relação ao modelo foram feitas as seguintes suposições: (a) as probabilidades de transição foram assumidas como iguais para ambos os sexos e para todas as idades superiores a 60 anos; (b) assume-se que nos estágios 0-IV, as mortes poderiam ocorrer por qualquer causa, inclusive devido à doença; (c) não foi considerada, independentemente do estadiamento inicial e de fatores de risco relacionados ao paciente, a probabilidade de ocorrência de um segundo melanoma ou de múltiplos melanomas; (d) embora os pacientes possam apresentar transição entre múltiplos estágios durante um ciclo, apenas uma transição anual (com base na sobrevida livre de recidiva) foi utilizada para estimar as probabilidades de transição para o estágio mais recente nos estadiamentos IA, IB, II e IIIr; uma maior disponibilidade de dados no estágio IV em função dos novos tratamentos sistêmicos permitiu avaliar as transições trimestralmente (e) ipilimumabe, anti-PD-1 e terapia-alvo não foram

¹² Sobrevida livre de progressão = tempo desde a randomização até a progressão da doença ou morte do paciente por qualquer causa (LARKIN et al., 2015)

considerados como opções terapêuticas para o tratamento adjuvante no estágio IIIr por que ainda não encontram-se aprovados pela agência regulatória brasileira; (f) recidivas estritamente locais não foram incluídas devido à sua raridade e metástases em trânsito foram incluídas no estágio IIIr+IV; (g) o modelo não permite aos pacientes retornar ao estágio prévio àquele do diagnóstico inicial, mas permite que o paciente permaneça no braço do estadiamento inicial sem recorrência da doença; (h) assume-se que as mudanças no AJCC ao longo do tempo não interferiram nas publicações utilizadas como base para a construção do modelo de probabilidades de transição.

Tabela 4: Probabilidades de transição para melanoma estágio IIIir+IV de acordo com a opção terapêutica de primeira linha

Taxas (%) para uso de dacarbazina em primeira linha de tratamento ¹											
Transição	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses	30 meses	36 meses
PS	100	30	12	0	0	0	0	0	0	0	0
2L	0	53	54	55	46	40	35	29	25	23	19
DS	0	17	34	45	54	60	65	71	75	77	81
Taxas (%) para uso de nivolumabe em primeira linha de tratamento ²											
Transição	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses	30 meses	36 meses
PS	100	60	54	48	44	42	41	40	38	34	32
2L	0	38	34	34	34	30	27	24	24	24	20
DS	0	2	12	18	22	28	32	36	38	42	48
Taxas (%) para uso de pembrolizumabe em primeira linha de tratamento ³											
Transição	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses	30 meses	36 meses
PS	100	63	50	43	40	35	33	32	30	*	*
2L	0	35	40	35	30	33	30	28	28	*	*
DS	0	3	10	22	30	32	37	40	42	*	*
Taxas (%) para uso de ipilimumabe em primeira linha de tratamento ²											
Transição	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses	30 meses	36 meses
PS	100	50	30	22	18	12	12	12	11	11	10
2L	0	41	50	60	47	47	40	34	33	27	24
DS	0	9	20	18	35	41	48	54	56	62	66
Taxas (%) para uso de ipilimumabe + nivolumabe em primeira linha de tratamento ²											
Transição	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses	30 meses	36 meses
PS	100	88	66	58	52	50	46	45	44	40	39
2L	0	10	22	24	22	22	24	21	22	22	19
DS	0	2	12	18	26	28	30	34	34	38	42
Taxas (%) para uso de vemurafenibe em primeira linha de tratamento ⁴											
Transição	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses	30 meses	36 meses
PS	100	88	55	43	33	28	20	0	0	0	0
2L	0	7	29	30	32	27	28	43	38	26	21
DS	0	5	16	27	35	45	52	57	62	74	79

PS = Paciente permanece no sistema (taxa de sobrevida livre de progressão); DS = Paciente deixa o sistema (100% dos pacientes subtraindo taxa de sobrevida global, $DS = 100 - SG$); 2L = Paciente migra para segunda linha de tratamento ($2L = 100 - PS - DS$); * Dados indisponíveis no respectivo seguimento.

Fonte: dados extraídos das figuras dos estudos 1. CHAPMAN et al., 2011 (para dados de PS) e CHAPMAN et al., 2017 (para dados de DS); 2. WOLCHOK et al., 2017; 3. SCHACHTER et al., 2017; 4. ASCIERTO et al., 2016 e CHAPMAN et al., 2017 (para dados de SG nos meses 30 e 36).

Tabela 4: Probabilidades de transição para melanoma estágio IIIir+IV de acordo com a opção terapêutica de primeira linha (continuação)

Taxas (%) para uso de dabrafenibe em primeira linha de tratamento ⁵											
Transição	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses	30 meses	36 meses
PS	100	86	55	49	35	26	20	17	16	14	12
2L	0	7	28	25	31	28	31	28	27	20	20
DS	0	7	17	26	34	46	49	55	57	66	68
Taxas (%) para uso de vemurafenibe + cobimetinibe em primeira linha de tratamento ⁶											
Transição	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses	30 meses	36 meses
PS	100	93	75	63	53	44	33	25	0	0	*
2L	0	5	18	22	22	24	30	33	48	48	*
DS	0	2	7	15	25	32	37	42	52	52	*
Taxas (%) para uso de dabrafenibe + trametinibe em primeira linha de tratamento ⁵											
Transição	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses	30 meses	36 meses
PS	100	94	69	51	43	37	35	33	30	24	22
2L	0	2	22	32	29	28	24	20	22	21	22
DS	0	4	9	17	28	35	41	47	48	55	56

PS = Paciente permanece no sistema (taxa de sobrevida livre de progressão); DS = Paciente deixa o sistema (100% dos pacientes subtraindo taxa de sobrevida global, $DS = 100 - SG$); 2L = Paciente migra para segunda linha de tratamento ($2L = 100 - PS - DS$); * Dados indisponíveis no respectivo seguimento.

Fonte: dados extraídos das figuras dos estudos 5. LONG et al., 2017b; 6. ASCIERTO et al., 2016;

Tabela 5: Probabilidades de transição para melanoma estágio IIIir+IV de acordo com a opção terapêutica de segunda linha

Taxas (%) para uso de dacarbazina em segunda linha de tratamento ¹											
Transição	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses	30 meses	36 meses
PS	100	50	18	12	6	4	2	1	0,6	0	*
2L	0	37	52	46	41	37	34	29	29,4	25	*
DS	0	13	30	42	53	59	64	70	70	75	*

Taxas (%) para uso de nivolumabe em segunda linha de tratamento

Estudo com uso de nivolumabe em segunda linha (WEBER et al., 2015) possui como desfechos primários a taxa de resposta objetiva e a sobrevida global. Dados de sobrevida livre de progressão indisponíveis.

Taxas (%) para uso de pembrolizumabe em segunda linha de tratamento ¹											
Transição	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses	30 meses	36 meses
PS	100	50	32	24	22	20	18	17	16	10	*
2L	0	39	46	44	32	17	22	21	20	18	*
DS	0	11	22	32	46	52	60	62	64	72	*

Taxas (%) para uso de ipilimumabe em segunda linha de tratamento²

Transição	0 meses	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses	28 meses	32 meses	36 meses	40 meses
PS	100	35	20	15	9	9	9	9	8	8	8
2L	78	25	25	22	19	13	11	11	12	12	12
DS	22	40	55	63	72	78	80	80	80	80	80

Taxas (%) para uso de ipilimumabe + nivolumabe em segunda linha de tratamento

Indisponibilidade de estudo.

Taxas (%) para uso de vemurafenibe em segunda de tratamento

Estudo de uso de vemurafenibe em segunda linha (SOSMAN et al., 2012) é um estudo fase II, não randomizado e sem braço comparador. Não considerado no estudo.

Taxas (%) para uso de dabrafenibe em segunda linha de tratamento

Estudos de uso de dabrafenibe em segunda linha (ASCIERTO et al., 2013 e LONG et al., 2012) são estudos fase II, não randomizados e sem braço comparador. Somente 48 a 84% dos pacientes estão em segunda linha de tratamento. Não considerado no estudo.

Taxas (%) para uso de vemurafenibe + cobimetinibe em segunda linha de tratamento

Estudos de uso de vemurafenibe + cobimetinibe em segunda linha (RIBAS et al., 2014 e PAVLICK et al., 2015) são estudos de fase Ib não randomizados, apenas 50% dos pacientes são de segunda linha de tratamento. Não considerado no estudo.

Taxas (%) para uso de dabrafenibe + trametinibe em segunda linha de tratamento

Estudo de uso de dabrafenibe + cobimetinibe em segunda linha (JOHNSON et al., 2014) é um estudo de fase I/II não randomizado. Não considerado no estudo.

PS = Paciente permanece no sistema (taxa de sobrevida livre de progressão); DS = Paciente deixa o sistema (100% dos pacientes subtraindo taxa de sobrevida global, $DS = 100 - SG$); 2L = Paciente migra para segunda linha de tratamento ($2L = 100 - PS - DS$); * Dados indisponíveis no respectivo seguimento.

Fonte: dados extraídos das figuras dos estudos 1. RIBAS et al., 2015 para dados de PS e HAMID et al., 2017 para dados de DS, estudo com crossover o que justifica resultados melhores para SG da dacarbazina; 2. HODI et al., 2010.

c) Etapa 3: Estrutura de custo ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde

Etapa 3.1: Custo dos procedimentos médicos no sistema privado de saúde

A estrutura de custo de um paciente ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde é variável para o sistema público e privado de saúde no Brasil. O sistema privado de saúde adota a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM, 2016) como padrão mínimo e ético de remuneração dos procedimentos médicos para a saúde suplementar no Brasil. A CBHPM foi editada pela primeira vez em 2003 como uma necessidade dos médicos brasileiros de resgatarem o direito de valorizar o seu trabalho perante o sistema de saúde suplementar e vem sendo incorporada progressivamente pelas mais importantes operadoras de planos de saúde do país. Cada edição da CBHPM revisada bianualmente incorpora novos procedimentos enquanto outros são extintos, o que atende a dinâmica da prática médica, mutante e evolutiva por sua finalidade e natureza. Em 2015 e 2016, a CBHPM foi submetida a uma ampla e revisada edição com a participação e o trabalho de todas as sociedades de especialidades médicas, de participantes do sistema de saúde suplementar, da agência reguladora e das entidades médicas.

A CBHPM é estruturada na lógica da hierarquização entre todos os procedimentos médicos de forma que a classificação abrange quatorze portes, cada qual com três subdivisões (A, B, C), conforme detalhado na Tabela 6. Os portes estabelecem a comparação entre os diversos atos médicos no que diz respeito à sua complexidade técnica, tempo de execução, atenção requerida e grau de treinamento necessário para a capacitação do profissional que o realiza. A CBHPM contém ainda oito portes anestésicos que mantem correspondência com os demais portes, conforme detalhado na Tabela 7. Os portes de atos médicos laboratoriais seguem os mesmos critérios dos portes dos procedimentos, mas correspondem a frações do menor porte (1A).

Quanto aos custos, a CBHPM permite calcular o custo de procedimentos médicos à partir da unidade de custo operacional (UCO), que incorpora a depreciação de equipamentos, a manutenção, o mobiliário, o imóvel, aluguéis, folha de pagamento e outras despesas comprovadamente associadas aos procedimentos médicos. O custo de referência para os portes e para a UCO ficarão sujeitos a alteração sempre que modificadas as condições que nortearam suas fixações, sendo admitida banda de até 20%, para mais ou para menos como custos referenciais mínimos, em respeito à regionalização e a partir destes, os custos deverão ser acordados por livre negociação entre as partes. Este trabalho utilizou dados da CBHPM edição 2016, a unidade de custo operacional equivalente a R\$19,69 (UCO = R\$19,69) vigente no período de outubro de 2017 a setembro de 2018 e o metro quadrado do filme/documentação dos procedimentos de radiologia e diagnóstico por imagem estabelecido em 2017 como R\$27,02.

Tabela 6: Custos adotados como referência pela CBHPM para cada porte de procedimento médico

Porte	Custo (R\$)	Porte	Custo (R\$)	Porte	Custo (R\$)
1A	17,66	5C	400,54	10B	1.327,38
1B	35,32	6A	436,25	10C	1.473,31
1C	52,99	6B	479,72	11A	1.558,69
2A	70,66	6C	524,75	11B	1.709,29
2B	93,15	7A	566,66	11C	1.875,41
2C	110,23	7B	627,20	12A	1.943,72
3A	150,62	7C	742,08	12B	2.089,65
3B	192,51	8A	801,08	12C	2.560,05
3C	220,45	8B	839,90	13A	2.817,77
4A	262,37	8C	891,13	13B	3.091,00
4B	287,21	9A	947,02	13C	3.418,58
4C	324,48	9B	1.035,51	14A	3.809,81
5A	349,31	9C	1.141,07	14B	4.145,15
5B	377,25	10A	1.224,91	14C	4.572,08

Fonte: https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2017/11/COMUNICADO-CBHPM-2017_2018.pdf

Tabela 7: Portes adotados como referência pela CBHPM para cada porte anestésico

Porte anestésico	Porte	Porte anestésico	Porte	Porte anestésico	Porte
0	Anestesia local*	1	3A	2	3C
3	4C	4	6B	5	7C
6	9B	7	10C	8	12A

Fonte: CBHPM, edição 2016

*O porte anestésico “0” significa “não participação do anestesiológico”. Os custos dos portes constantes na CBHPM incluem a anestesia geral, a condutiva regional ou local, bem como a assistência do anestesiológico, por indicação do cirurgião ou solicitação do paciente, seja em procedimentos cirúrgicos, diagnósticos ou terapêuticos tanto em regime de internamento como ambulatorial. Os portes atribuídos aos atos do anestesiológico(s) referem-se exclusivamente à intervenção pessoal, livre de quaisquer despesas, mesmo as referentes a agentes anestésico, analgésicos, drogas, material descartável, tubos endotraqueais, seringas, agulhas, cateteres, “scalps”, cal sodada, oxigênio, etc., empregados na realização do ato anestésico.

A seguir, são apresentados os custos dos exames laboratoriais (Tabela 8), dos exames de imagem (Tabela 9), dos procedimentos cirúrgicos e dos exames patológicos (Tabela 10), dos procedimentos ambulatoriais (Tabela 11) e dos honorários médicos (Tabela 12) de acordo com a tabela CBHPM. O estudo utilizou o código dos procedimentos mais comumente aplicados ao paciente com melanoma.

Tabela 8: Custos adotados como referência pela CBHPM para diferentes exames laboratoriais

Função hepática	Código	Custo operacional	Porte	Custo real (R\$)
Transaminase oxalacética, dosagem	4.03.02.50-4	0,720	0,01 de 1A	14,35
Transaminase pirúvica, dosagem	4.03.02.51-2	0,720	0,01 de 1A	14,35
Desidrogenase láctica, dosagem	4.03.01.72-9	0,720	0,01 de 1A	14,35
Função renal	Código	Custo operacional	Porte	Custo real (R\$)
Ureia, dosagem	4.03.02.58-0	0,387	0,01 de 1A	7,80
Creatinina, dosagem	4.03.01.63-0	0,387	0,01 de 1A	7,80
Função tireoidiana	Código	Custo operacional	Porte	Custo real (R\$)
Hormônio tireoestimulante (TSH), dosagem	4.03.16.52-1	2,041	0,01 de 1A	40,36
Tiroxina livre (T4), dosagem	4.03.16.49-1	2,553	0,01 de 1A	50,45
Hemograma	Código	Custo operacional	Porte	Custo real (R\$)
Hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritrograma, leucograma, plaquetas)	4.03.04.36-1	0,870	0,01 de 1A	17,31
Glicemia	Código	Custo operacional	Porte	Custo real (R\$)
Glicose, dosagem	4.03.02.04-0	0,387	0,01 de 1A	7,80
Eletrólitos	Código	Custo operacional	Porte	Custo real (R\$)
Sódio, dosagem	4.03.02.42-3	0,387	0,01 de 1A	7,80
Potássio, dosagem	4.03.02.31-8	0,387	0,01 de 1A	7,80
Cálcio, dosagem	4.03.01.40-0	0,387	0,01 de 1A	7,80
Cloreto, dosagem	4.03.01.55-9	0,387	0,01 de 1A	7,80
Fósforo, dosagem	4.03.01.93-1	0,387	0,01 de 1A	7,80
Magnésio, dosagem	4.03.02.23-7	0,387	0,01 de 1A	7,80

Fonte: CBHPM, edição 2016

UCO = R\$19,69; Custo real = (Custo operacional x 19,69) + (Porte x Percentual do porte)

Tabela 9: Custos adotados como referência pela CBHPM para diferentes exames de imagem

Procedimento	Código	Custo operacional	Filme	Porte	Custo real (R\$)
RX Tórax - 1 incidência	4.08.05.01-8	0,830	0,1540	1B	55,82
RX - Abdome simples	4.08.08.01-7	1,220	0,1540	1B	63,50
US – Abdome total (abdome superior, rins, bexiga, aorta, veia cava inferior e adrenais)	4.09.01.12-2	5,850	0,6800	3A	284,18
TC – Abdome total (abdome superior, pelve e retroperitônio)	4.10.01.09-5	37,450	2,5000	3C	1.025,39
TC - Tórax	4.10.01.07-9	22,380	1,5000	3B	673,70
RM – Abdome superior (fígado, pâncreas, baço, rins, 3C suprarrenais, retroperitônio)	4.11.01.17-0	50,780	4,0000	3C	1.328,39
RM - Crânio	4.11.01.01-4	47,240	4,0000	3C	1.258,69
PET dedicado oncológico	4.07.08.12-8	127,400	2,5000	6A	4.270,02
TC para PET dedicado oncológico	4.10.01.22-2	44,077	1,5000	5A	
Detecção intraoperatória radioguiada de linfonodo sentinela	4.07.08.09-8	14,347	*		1.219,92
Linfocintilografia	4.07.08.10-1	7,877	0,5700		
Anestesia para procedimentos de medicina nuclear	3.16.02.32-0	*	*	3C	

Fonte: CBHPM, edição 2016

UCO = R\$19,69; Filme = R\$27,02; Custo real = (Custo operacional x 19,69) + (Filme x 27,02) + (Porte); RX = Raio-X; US = ultrassonografia; TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética; PET = tomografia por emissão de pósitrons

Tabela 10: Custos adotados como referência pela CBHPM para procedimentos cirúrgicos e patológicos

Biópsia, ampliação de margem, punção aspirativa da metástase	Código	Custo operacional	Porte	Auxiliar ou Filme	Porte Anestésico	Custo real (R\$)
Biópsia de pele, tumores superficiais, tecido celular subcutâneo, linfonodo superficial, etc	3.01.01.07-7	*	2B	1	*	123,70
Exérese e sutura de lesões (circulares ou não) com rotação de 5A retalhos cutâneos	3.01.01.45-0	*	5A	1	2	674,55
Punção biópsia/aspirativa de órgão ou estrutura orientada por RM, RX, TC ou US, respectivamente (não inclui o exame de base)	4.08.09.18-8 4.08.09.15-3 4.08.09.17-0 4.08.09.16-1	*	3A	*	*	150,62
Pesquisa do linfonodo sentinela	Código	Custo operacional	Porte	Auxiliar ou Filme	Porte Anestésico	Custo real (R\$)
Biópsia de pele, tumores superficiais, tecido celular subcutâneo, linfonodo superficial, etc	3.01.01.07-7	*	2B	1	*	123,70
Punção biópsia/aspirativa de órgão ou estrutura orientada por RM, RX, TC ou US, respectivamente (não inclui o exame de base)	4.08.09.18-8 4.08.09.15-3 4.08.09.17-0 4.08.09.16-1	*	3A	*	*	150,62
Linfadenectomia	Código	Custo operacional	Porte	Auxiliar ou Filme	Porte Anestésico	Custo real (R\$)
Linfadenectomia axilar	3.06.02.13-0	*	8B	2	4	1.739,57
Ressecção do linfonodo sentinela / torácica lateral	3.06.02.28-9	*	8A	2	4	1.681,34
Procedimentos patológicos	Código	Custo operacional	Porte	Auxiliar ou Filme	Porte Anestésico	Custo real (R\$)
Procedimento diagnóstico em peça anatômica ou cirúrgica simples [□]	4.06.01.20-0	1,700	3A	*	*	184,09
Procedimento diagnóstico em reação imunoistoquímica isolada	4.06.01.18-8	9,500	4A	*	*	449,43
Procedimento diagnóstico em painel de imunoistoquímica (duas a cinco reações)	4.06.01.17-0	27,000	4C	*	*	856,11
Procedimento diagnóstico em revisão de lâminas ou cortes histológicos seriados [§]	4.06.01.15-3	3,000	4B	*	*	346,28
Linfonodo, exame de esfregaço de aspirado	4.03.04.94-9	8,270	1A	*	*	450,05
Procedimento diagnóstico em grupos de linfonodos, estruturas vizinhas e margens de peças anatômicas simples ou complexas (por margem) – máximo de três margens [¶]	4.06.01.22-6	2,060	2A	*	*	111,22
Análise do status <i>BRAF</i> [¶]	-	-	-	-	-	470,00

Fonte: CBHPM, edição 2016

UCO = R\$19,69; Filme = R\$27,02; Custo real = (Custo operacional x 19,69) + (Filme x 27,02) + (Porte) + (Porte anestésico) + Auxiliar; *Informação indisponível; [¶]Ref 4.06.01.20-0: Peças cirúrgicas ou anatômicas simples são espécimes resultantes de intervenções de pequeno porte com finalidade excisional, não fragmentadas. Incluem as exéreses de cistos, ressecções cutâneas ou retalhos (fusos) cutâneos, pólipos, linfonodo isolado. ^{¶¶}Ref. 4.06.01.22-6: Margens cirúrgicas (por margem) e cadeias linfonodais (por grupo de até seis linfonodos) de uma peça anatômica simples ou complexa. Cada procedimento deste código geralmente exige a confecção de um a três blocos histológicos.

[§]Ref. 4.06.01.15-3: Cada revisão de lâmina deverá ser descrita com custos individuais, seguindo os princípios descritos para biópsias e peças cirúrgicas (4.06.01.11-0, 4.06.01.20-0 e 4.06.01.21-8). Este código também é utilizado para remunerar recortes histológicos seriados, além de procedimento diagnóstico em cortes semifinos, sem utilização da microscopia eletrônica. [□]Custo consultado em laboratório privado de análise patológica: Laboratório Bacchi

A cobertura obrigatória, por parte das operadoras de saúde, para o exame PET-TC em pacientes portadores de melanoma, exige que pelo menos um dos seguintes critérios seja preenchido (SOARES JÚNIOR, 2010): (a) no estadiamento do melanoma de alto risco (tumor $\geq 1,5$ mm de espessura, ou com linfonodo sentinela positivo, ou com linfonodo clinicamente positivo) sem evidência de metástases e quando os exames convencionais não forem suficientemente esclarecedores; (b) para avaliação de recidiva detectada por outro método diagnóstico em pacientes candidatos a metastectomia (exceto para lesões de SNC ou lesões muito pequenas < 3 mm de espessura). Neste trabalho, a frequência máxima de uso do PET-TC foi semestral para o estágio IIIr e trimestral para o estágio IIIr+IV.

Tabela 11: Custos adotados como referência pela CBHPM para procedimentos ambulatoriais

Procedimento	Código	Porte	Custo real (R\$)
Terapia imunobiológica intravenosa (por sessão) - ambulatorial	2.01.04.39-1	4C	324,48
Terapia oncológica – planejamento e 1º dia de tratamento	2.01.04.29-4	4A	262,37
Terapia oncológica – por dia subsequente de tratamento (até o início do próximo ciclo)	2.01.04.30-8	1C	52,99
Terapia oncológica com altas doses – planejamento e 1º dia de tratamento	2.01.04.24-3	7A	566,66

Fonte: CBHPM, edição 2016

Tabela 12: Custos adotados como referência pela CBHPM para honorários de consulta médica

Procedimento	Código	Porte	Custo real (R\$)
Consulta em consultório (no horário normal ou preestabelecido)	1.01.01.01-2	2B	93,15

Fonte: CBHPM, edição 2016

Algumas suposições simplificadoras foram consideradas no uso da classificação CBHPM: (a) os custos foram calculados para procedimentos realizados em locais, dias e horários preestabelecidos, sem caráter de urgência e emergência; (b) a consulta médica compreendeu a anamnese, o exame físico, conclusão diagnóstica, prognóstico e prescrição terapêutica caracterizando, assim, um ato médico completo (concluído ou não num único período de tempo). Diante da necessidade de exames complementares que não podem ser executados e apreciados nesse período de tempo, este ato médico terá continuidade e finalização quando o paciente retornar com os exames solicitados, não devendo, portanto, neste caso, ser considerado como uma nova consulta. Nos casos de tratamentos prolongados, quando há necessidade periódica de reavaliação e até modificações terapêuticas, as respectivas consultas poderão ser cobradas; (c) considerou-se que o ato anestésico se inicia com a visita pré-anestésica, prossegue com a administração da técnica anestésica indicada, que compreende o acesso venoso, intubação traqueal (quando indicada), instalação de controles e equipamentos necessários à anestesia e administração de drogas, encerrando-se com a recuperação dos parâmetros vitais, exceto nos casos que haja indicação de seguimento em UTI. Não considerou-se porte equivalente à consulta clínica para avaliação do anesthesiologista, em consultório, previamente à internação ou à cirurgia ambulatorial; (d) para

procedimentos com necessidade de hospitalização, considerou-se o custo para acomodações hospitalares coletivas (enfermaria ou quartos com dois ou mais leitos); (e) os portes atribuídos a cada procedimento cirúrgico incluíram os cuidados pós-operatórios relacionados com o tempo de permanência do paciente no hospital, até 10 (dez) dias após o ato cirúrgico. Esgotado esse prazo, o custo para o porte específico passa ser regido conforme critérios estabelecidos para as visitas hospitalares (código 1.01.02.01-9), ou para as consultas em consultório (código 1.01.01.01-2) com o objetivo de acompanhamento ambulatorial; (f) o ato cirúrgico envolveu apenas um órgão ou região a partir da mesma via de acesso; (g) O custo real dos serviços prestados pelos médicos auxiliares dos atos cirúrgicos corresponderá ao percentual de 30% do custo do porte do ato praticado pelo cirurgião para o primeiro auxiliar, de 20% para o segundo e terceiro auxiliares e, quando o caso exigir, também para o quarto auxiliar; (h) para dois procedimentos realizados na mesma cirurgia, como por exemplo ampliação de margem e pesquisa de linfonodo sentinela, um dos procedimentos é reembolsado com deflator de 30%; (i) em função dos baixos custos operacionais referentes a acessórios e descartáveis e pelo fato destes serem ajustados diretamente e de comum acordo entre as partes, seus custos não foram contabilizados neste estudo.

Etapa 3.2: Custo dos procedimentos médicos no sistema público de saúde

Os custos dos procedimentos médicos para o sistema público de saúde foram obtidos por consulta à tabela unificada de procedimentos do Sistema Único de Saúde (SUS). Como resultado da unificação das tabelas do Sistema de informação Ambulatorial (SIA/SUS) e do Sistema de informação Hospitalar (SIH/SUS), foi criada e instituída a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS em fevereiro de 2007, implementada oficialmente em janeiro de 2008 com a publicação da Portaria GM/MS no 2.848, de 06 novembro de 2007 (GUIMARÃES et al., 2015). O processo de unificação das tabelas de procedimentos do SUS teve, portanto, como objetivo primordial a integração das bases de dados ambulatorial e hospitalar, a fim de tornar a tabela de procedimentos em um eficiente instrumento de gestão para as ações de planejamento, programação, regulação e avaliação em saúde.

A complexidade que envolveu o processo de unificação das tabelas do SIA/SUS e do SIH/SUS exigiu o desenvolvimento de um sistema próprio para sua efetivação e qualificação como repositório de ações e serviços de saúde no SUS. Dessa forma, o Ministério da Saúde desenvolveu o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS, conhecido como SIGTAP e que possui o objetivo de fazer o gerenciamento da tabela de procedimentos do SUS, proporcionando uma série histórica de inclusões, alterações e exclusões de procedimentos (SIGTAP, competência 03/2018).

A Tabela unificada de procedimentos do SUS foi estabelecida com uma estrutura organizacional hierarquizada em grupos, subgrupos, formas de organização e procedimentos, estes codificados com dez dígitos numéricos. Atualmente, a tabela unificada de procedimentos do SUS contém oito grupos de procedimentos, que possuem as seguintes denominações: Ações de Promoção e Prevenção em Saúde (Grupo 01), Procedimentos com Finalidade Diagnóstica (Grupo 02), Procedimentos Clínicos (Grupo 03), Procedimentos Cirúrgicos (Grupo 04), Transplante de Órgãos, Tecidos e Células (Grupo 05), Medicamentos (Grupo 06), Órteses, Próteses e Materiais Especiais (Grupo 07) e Ações Complementares da Atenção à Saúde (Grupo 08).

Para pesquisar por um procedimento específico, pode-se escolher o grupo, o subgrupo e a forma de organização desejados ou pode-se, também, digitar o código ou o nome do procedimento. O sistema permite, ainda, a pesquisa por meio do procedimento de origem ou pelo documento de publicação. Os resultados da pesquisa na tabela unificada de procedimentos SUS são importantes para o preenchimento da “Ficha do SUS” relativa aos procedimentos realizados em pacientes por profissionais e/ou serviços de saúde vinculados ao SUS e visa garantir o repasse de recursos do SUS para o estabelecimento de saúde. A seguir, são apresentados os custos adotados como referência para os exames laboratoriais (Tabela 13), os exames de imagem (Tabela 14), os procedimentos cirúrgicos e os exames patológicos (Tabela 15), os procedimentos ambulatoriais (Tabela 16) e os honorários médicos (Tabela 17) de acordo com o sistema SIGTAP. O estudo utilizou o código dos procedimentos mais comumente aplicados ao paciente com melanoma ou que estabelecessem correlação com os procedimentos mapeados para o sistema privado de saúde.

Algumas suposições simplificadoras foram consideradas no uso do sistema SIGTAP: (a) a competência utilizada na pesquisa foi a 03/2018, vigente no momento da coleta de dados; (b) Na tabela de procedimentos do SUS, o custo do procedimento de internação envolve o serviço hospitalar e o serviço profissional correspondente. Estes abrangem: diárias, taxas de salas, alimentação, higiene, pessoal de apoio ao paciente no leito, materiais, medicamentos e serviços auxiliares de diagnose e terapia, assim como a fração dos atos profissionais que atuaram na internação. Não estão incluídos os medicamentos especiais e os serviços auxiliares de diagnose e terapia especiais. O custo ambulatorial, por sua vez, abrange a taxa de permanência ambulatorial, serviços profissionais, materiais, medicamentos e apoio; (c) os custos dos procedimentos representam uma cobertura mínima de remuneração das ações e serviços de saúde, sendo facultado aos gestores de saúde negociar o pagamento considerando maior custo nos procedimentos para os estabelecimentos sob sua gestão (GUIMARÃES et al., 2015).

Tabela 13: Custos adotados como referência pelo sistema SIGTAP para diferentes exames laboratoriais

Função hepática	Código	Total ambulatorial	Total hospitalar	Custo real (R\$)
Transaminase oxalacética, dosagem	02.02.01.064-3	2,01	0	2,01
Transaminase pirúvica, dosagem	02.02.01.065-1	2,01	0	2,01
Desidrogenase láctica, dosagem	02.02.01.036-8	3,68	0	3,68
Função renal	Código	Total ambulatorial	Total hospitalar	Custo real (R\$)
Ureia, dosagem	02.02.01.069-4	1,85	0	1,85
Creatinina, dosagem	02.02.01.031-7	1,85	0	1,85
Função tireoidiana	Código	Total ambulatorial	Total hospitalar	Custo real (R\$)
Hormônio tireoestimulante (TSH), dosagem	02.02.06.025-0	8,96	0	8,96
Tiroxina livre (T4), dosagem	02.02.06.038-1	11,60	0	11,60
Hemograma	Código	Total ambulatorial	Total hospitalar	Custo real (R\$)
Hemograma completo	02.02.02.038-0	4,11	0	4,11
Glicemia	Código	Total ambulatorial	Total hospitalar	Custo real (R\$)
Glicose, dosagem	02.02.01.047-3	1,85	0	1,85
Eletrólitos	Código	Total ambulatorial	Total hospitalar	Custo real (R\$)
Sódio, dosagem	02.02.01.063-5	1,85	0	1,85
Potássio, dosagem	02.02.01.060-0	1,85	0	1,85
Cálcio, dosagem	02.02.01.021-0	1,85	0	1,85
Cloreto, dosagem	02.02.01.026-0	1,85	0	1,85
Fósforo, dosagem	02.02.01.043-0	1,85	0	1,85
Magnésio, dosagem	02.02.01.056-2	2,01	0	2,01

Fonte: Sistema SIGTAP, competência 03/18

Tabela 14: Custos adotados como referência pelo sistema SIGTAP para diferentes exames de imagem

Procedimento	Código	Total ambulatorial	Total hospitalar	Custo real (R\$)
Radiografia de tórax (PA)	02.04.03.017-0	6,88	0	6,88
Radiografia de abdômen simples	02.04.05.013-8	7,17	0	7,17
Ultrassonografia de abdômen total	02.05.02.004-6	37,95	37,95	37,95
Tomografia computadorizada de abdômen superior	02.06.03.001-0	138,63	138,63	138,63
Tomografia computadorizada de tórax	02.06.02.003-1	136,41	136,41	136,41
Tomografia computadorizada de pelve/bacia/abdômen inferior	02.06.03.003-7	138,63	138,63	138,63
Ressonância magnética de abdômen superior	02.07.03.001-4	268,75	268,75	268,75
Ressonância magnética de crânio	02.07.01.006-4	268,75	268,75	268,75
Tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC)	02.06.01.009-5	2.107,22	0	2.107,22
Linfocintilografia	02.08.08.004-0	141,33	141,33	141,33

Fonte: Sistema SIGTAP, competência 03/18

Tabela 15: Custos adotados como referência pelo sistema SIGTAP para procedimentos cirúrgicos e patológicos

Biópsia, ampliação de margem, punção aspirativa da metástase	Código	Total ambulatorial	Total hospitalar	Custo real (R\$)
Biópsia de pele e partes moles	02.01.01.037-2	25,85	25,83	25,83
Excisão e sutura com plástica em z na pele em oncologia	04.16.08.003-0	0	396,18	396,18
Biópsia de lesão (por agulha / céu aberto)	02.01.01.026-7	114,36	114,36	114,36
Pesquisa do linfonodo sentinela	Código	Total ambulatorial	Total hospitalar	Custo real (R\$)
Biópsia de gânglio linfático	02.01.01.022-4	46,19	46,19	46,19
Linfadenectomia	Código	Total ambulatorial	Total hospitalar	Custo real (R\$)
Linfadenectomia axilar unilateral em oncologia	04.16.02.021-6	0	1.937,81	1.937,81
Procedimentos patológicos	Código	Total ambulatorial	Total hospitalar	Custo real (R\$)
Exame anátomo-patológico para congelamento / parafina por peça cirúrgica ou por biópsia (exceto colo uterino e mama)	02.03.02.003-0	24,00	24,00	24,00
Imunohistoquímica de neoplasias malignas (por marcador, máximo 6 marcadores)	02.03.02.004-9	92,00	92,00	92,00

Fonte: Sistema SIGTAP, competência 03/18

Tabela 16: Custos adotados como referência pelo sistema SIGTAP para procedimentos ambulatoriais

Procedimentos ambulatoriais	Código	Total ambulatorial	Total hospitalar	Custo real (R\$)
Administração de medicamentos na atenção especializada*	03.01.10.001-2	0,63	0	0,63
Atendimento de paciente em cuidados paliativos [§]	03.01.14.001-4	0	0	0

Fonte: Sistema SIGTAP, competência 03/18

*Consiste no ato de administrar medicamentos, por paciente, independente da quantidade de medicação administrada, prescritos nas consultas/atendimentos, incluindo as consultas/atendimentos realizadas no domicílio. [§]Consiste no atendimento domiciliar e ambulatorial a pacientes em cuidados paliativos, considerando as ações paliativas toda medida terapêutica que visa a diminuição das repercussões negativas da doença, em situações de condição clínica irreversível ou doença crônica progressiva/degenerativa.

Tabela 17: Custos adotados como referência pelo sistema SIGTAP para honorários de consulta médica

Procedimento	Código	Total ambulatorial	Total hospitalar	Custo real (R\$)
Consulta médica em atenção especializada	03.01.01.007-2	10,00	0	10,00

Fonte: Sistema SIGTAP, competência 03/18

Etapa 3.3: Preço dos medicamentos utilizados no tratamento de melanoma

O preço dos medicamentos disponibilizados no mercado brasileiro é regulado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Uma das atribuições desta agência reguladora é exercer a função de Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, 2017), órgão interministerial responsável por regular o mercado e estabelecer critérios para a definição e o ajuste de preços. O preço dos medicamentos se tornam de conhecimento público por meio da listagem publicada pela CMED, que apresenta os preços dos medicamentos alopáticos, não abrangendo os homeopáticos, fitoterápicos, medicamentos de notificação simplificada, anestésicos locais injetáveis odontológicos e os polivitamínicos (Resolução CMED nº 3 de 18/03/2010).

A lista de preços de medicamentos da CMED contempla o preço fábrica (PF), que é o preço praticado pelas empresas produtoras ou importadoras do produto e pelas empresas distribuidoras, assim como o preço máximo ao consumidor (PMC), que é o preço a ser praticado pelo comércio varejista de medicamentos. A Secretaria-Executiva da Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos (SCMED) divulga tanto o PF quanto o PMC em suas alíquotas nominais internas, isto é, o percentual relativo à alíquota interna publicado no regulamento do ICMS (RICMS) dos Estados e do Distrito Federal. Como os medicamentos de uso sistêmico para tratar melanoma são comercializados em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas, estes não podem ser comercializados pelo PMC (Resolução n 03 de 4/5/2009). Por este motivo, este estudo utilizou o PF com o ICMS de 18%, alíquota escolhida por ser utilizada em um maior número de Estados brasileiros. Apenas para o cálculo de preço do tratamento adjuvante alfapecinterfona 2b foi utilizada o PF sem aplicação de impostos, apesar do PMC estar disponível. A alfapecinterferona pode ser utilizada de forma ambulatorial ou hospitalar.

Algumas suposições simplificadoras foram consideradas no uso da lista de preços da CMED: (a) assume-se que os medicamentos foram administrados em posologia completa, sem redução de dosagem permitida em bula (quando aplicável), durante todo período de análise; (b) as análises foram conduzidas para um paciente de 70kg e de 1,65m de altura (1,77096m² de superfície corporal) para tratamentos conduzidos durante um mês comercial de 4 semanas (28 dias) (c) o custo total das medicações com posologia variável de acordo com o peso do paciente considerou a miligramagem exata após a reconstituição dos fármacos injetáveis; as sobras serão descartadas se nenhum outro paciente for tratado nas 24 horas subsequentes, mas este custo não foi contabilizado no trabalho; (d) o estudo não considerou a taxa de eventos adversos infusionais ou diretamente causados pela administração do medicamentos e seus custos associados; (e) em função dos baixos custos operacionais referentes a acessórios e descartáveis e pelo fato destes serem ajustados diretamente e de comum acordo entre as partes, seus custos não foram contabilizados neste estudo; (f) a análise não contemplou a variação no preço dos medicamentos decorrente de negociações de preço e de descontos diferenciados praticados entre as partes envolvidas.

No sistema público de saúde, a tabela de reembolso de procedimentos pelo SUS não se refere a medicamentos oncológicos específicos, mas a situações tumorais distintas que orientam a codificação desses procedimentos e que são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes (GUIMARÃES et al., 2015). A dacarbazina é o quimioterápico mais amplamente utilizado no tratamento de melanoma metastático. Além deste

agente citotóxico ser inefetivo no aumento da sobrevida global dos pacientes com melanoma, possui pequenos benefícios na palição de sintomas, nas respostas terapêuticas e no aumento do tempo para recorrência da doença (BUZAID, 2004; CHAPMAN et al., 2011). É importante ressaltar que produtos de alto custo podem ser utilizados em pacientes do SUS por meio do recrutamento da pesquisa clínica disponível no país. A participação de pacientes em ensaios clínicos internacionais patrocinados pela indústria tem sido significativa em várias instituições acadêmicas no Brasil e tem facilitado o acesso a novas terapias (ARAÚJO et al., 2018).

Este estudo utilizou informações coletadas no sistema SIGTAP e algumas suposições simplificadoras devem ser consideradas: (a) a competência utilizada na pesquisa foi a 03/2018, vigente no momento da coleta de dados; (b) como ocorre na vida real, o custo do procedimento para reembolso do atendimento ambulatorial de alta complexidade compreendeu a taxa de permanência ambulatorial, os serviços profissionais, os materiais, os medicamentos e qualquer outro instrumento de apoio ao paciente com melanoma; (c) considerou-se o uso de dacarbazina como tratamento sistêmico paliativo para todos os pacientes com melanoma avançado (doença metastática, recidiva ou locorregional), embora esta suposição não modifique o custo máximo do processo para reembolso mensal na instituição. A Tabela 18 detalha a posologia, a apresentação farmacêutica e o preço mensal dos diversos medicamentos utilizados no tratamento de melanoma e analisados neste estudo para o sistema privado de saúde. A Tabela 19 detalha o custo adotado como referência para o uso da quimioterapia no sistema público de saúde para os estabelecimentos habilitados em oncologia pelo SUS.

Tabela 18: Custo mensal dos diversos medicamentos utilizados no tratamento de melanoma para o sistema privado de saúde

Medicamento	Posologia	Apresentação farmacêutica	Custo CMED (R\$)*	Custo anual/ mensal (R\$)#
Dacarbazina ^{&§*}	1000mg/m ² Q3W	200mg (solução injetável)	92,20	14.037,58 / 1.169,80
Nivolumabe [§]	3mg/kg Q2W	100mg/10mL (solução injetável) 40mg/4mL (solução injetável)	8.059,46 3.223,79	461.002,00 / 38.417,00
Pembrolizumabe	2mg/kg Q3W	100mg/4mL (solução injetável)	14.507,04	493.239,00 / 41.103,25
Ipilimumabe [§]	4 x 3mg/kg Q3W	200mg/40mL (solução injetável) 50mg/10mL (solução injetável)	68.085,11 17.021,26	340.425,48 / 170.212,74 (mês1); 85.106,37 (mês2); 85.106,37 (mês 3)
Nivolumabe + ipilimumabe [§] (N+I)	Nivo = 1mg/kg Q3W (N+I) Ipi = 3mg/kg Q3W x 4 (N+I) Nivo = 3mg/kg Q2W (monoterapia)	ver apresentação individual	ver apresentação individual	729.699,63 / 183.107,90 (mês1); 91.553,95 (mês2); 109.284,78 (mês 3); 38.417,00 (outros meses)
Vemurafenibe [*]	960mg 2x/dia (8 comprimidos/dia)	comprimidos revestidos 240 mg (caixa com 56 comprimidos)	7.999,37	383.970,00 / 31.997,00
Dabrafenibe [*]	150mg 2x/dia (4 comprimidos 75mg/dia)	cápsula 50mg ou 75mg (cartuchos com 28 ou 120 cápsulas)	75mg, 28 e 120 cápsulas: 7.404,43;31.733,34 50mg, 28 e 120 cápsulas: 4.936,28; 21.155,56	380.800,00 / 31.733,00
Vemurafenibe + Cobimetinibe [*] (V+C)	V = ver apresentação individual C = 60 mg 1x/dia por 21 dias (repouso de 7 dias em cada ciclo 28 dias)	V = ver apresentação individual C= comprimidos revestidos de 20mg (caixa com 63 comprimidos)	V = ver apresentação individual C = 16.655,27	583.833,00 / 48.653,00
Dabrafenibe + Trametinibe [*] (D+T)	D = ver apresentação individual T = 2 mg 1x/dia por 28 dias	D = ver apresentação individual T = comprimidos de 0,5 e 2 mg (caixa com 30 comprimidos)	D = ver apresentação individual T2mg, 0,5mg = 18.241,29; 4.560,31	599.696,00 / 49.975,00
Alfapeginterferona-2b [□]	Fase de indução (FI)= 6µg/kg/semana (x8) Fase manutenção (FM) = 3µg/kg/semana	177,6µg /0,7mL (solução injetável via subcutânea)	1.843,80	FI = 17.441,35 (meses 1 e 2) FM =8.720,68 (outros meses)

*Lista de preço CMED atualizada em 05/03/2019 e ICMS 18%

#Cálculos com base em paciente de 70kg e de 1,65m de altura (1,7912m² de superfície corporal) para tratamentos conduzidos durante um mês comercial de 4 semanas (28 dias); 17 ciclos anuais para tratamentos a cada 3 semanas e 26 ciclos anuais para tratamentos administrados a cada 2 semanas;

§Produto possui mais de uma apresentação farmacêutica. A tabela lista apenas a apresentação que foi utilizada para avaliar o custo mensal de tratamento; &Produto genérico do Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda; *Permite redução da dosagem posológica em função de eventos adversos □Tratamento adjuvante; sem restrição de uso hospitalar por isso o cálculo utilizou o preço fábrica e a marca disponível no mercado: Pegintron®.

Q3W: cada 3 semanas; Q2W: cada 2 semanas.

Tabela 19: Custo adotado como referência para o uso da quimioterapia no sistema público de saúde para os estabelecimentos habilitados em oncologia pelo SUS

Código SIGTAP*	Procedimento	Modalidade de atendimento	Instrumento de registro	Custo ambulatorial mensal (R\$)
03.04.02.023-0	Quimioterapia do melanoma avançado	Ambulatorial	APAC [§]	1.080,00
-	Medicação para cuidados paliativos	-	-	0,00

Fonte: SIGTAP (competência 03/2018)

* Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS; [§]APAC = Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade

No Brasil, a administração de medicamento para pacientes em cuidados paliativos não é registrada no sistema SIGTAP. No geral, os familiares são os principais cuidadores do paciente oncológico com maior sobrecarga em cuidadores do sexo feminino e em cuidadores de meia idade, todos com menores escores de capacidade funcional (REZENDE et al., 2017). O agravamento da doença, o declínio funcional do paciente assim como a possibilidade de morte aumentam a sobrecarga no cuidador. Existem experiências de cuidados paliativos oferecidos em hospitais brasileiros (GARCIA, RODRIGUES, LIMA, 2014), mas esta não é uma prática comum no Brasil. Por este motivo, a segunda linha de tratamento oferecida pelo sistema público de saúde, representada neste trabalho por cuidados paliativos, possui custo nulo para o sistema de cuidados em saúde. A carga econômica que incide sobre o paciente e seus familiares é de difícil mensuração e foge do escopo deste trabalho.

Por fim, a estrutura de custo ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde para um paciente com melanoma depende da frequência com que os recursos descritos nas Tabelas 8-19 são consumidos. O tipo de recurso e a frequência de utilização nos pacientes em diferentes estágios da doença será avaliado pelo resultado dos questionários, detalhados na etapa 1 da subseção 5.2.2. Não será considerada a realização de exames laboratoriais e de imagem após a interrupção do uso dos medicamentos. Os resultados de custeio TDABC são analisados no âmbito da GEC de forma a propor estratégias sustentáveis de redução de custo com base nos principais direcionadores de custo de cada estágio de evolução da doença.

A estrutura de custo total é avaliada pelo Oracle Crystal Ball[®], um software especializado em previsões, simulações e otimizações e que fornece a possibilidade de modelar os fatores críticos que afetam os riscos em uma análise. O Oracle Crystal Ball[®] é um *plug-in* do Microsoft Excel[®] que permite aplicar técnicas sofisticadas de modelagem no qual o problema é abordado de maneira probabilística e não através de um cálculo determinístico direto.

6 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Interpretar a realidade e contribuir para o avanço do conhecimento é um desafio da ciência. O objetivo de se estabelecer os contornos da realidade na pesquisa em ciências sociais pode ser alcançado por meio de uma coleta de dados sistematizada e rigorosa, assim como da interpretação da correlação entre os dados coletados e das variáveis de pesquisa. Para se atingir este objetivo, esta seção encontra-se dividida em três partes de acordo com as informações provenientes de fontes primárias e secundárias bem como de acordo com a relação estabelecida entre as três variáveis sob investigação. Inicialmente, é apresentado o resultado do questionário que trata do processo de tomada de decisão em saúde (variável independente). Em seguida, considerando a história natural do melanoma (variável independente), apresenta-se o modelo de probabilidades de transição para situações específicas e delimitadas pelo questionário. Por fim, avalia-se a estrutura de custo ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde (variável dependente) para diagnosticar e tratar pacientes com melanoma no sistema público e no sistema privado de saúde no Brasil.

6.1 TOMADA DE DECISÃO EM SAÚDE

O levantamento de dados primários por meio da aplicação de questionários objetivou entender a jornada do paciente com melanoma entre os principais profissionais médicos envolvidos no diagnóstico e no tratamento da doença, assim como se propôs a avaliar os recursos necessários para o ciclo completo de entrega de cuidados em saúde. O questionário foi aplicado de 15 de fevereiro a 15 de abril de 2018, enviado diretamente a uma amostra selecionada de médicos e para o Grupo Brasileiro de Melanoma, uma sociedade civil de caráter privativo, de âmbito nacional e sem fins lucrativos, criado por profissionais da área de saúde com finalidade de atuar e colaborar no estudo do melanoma nos seus vários aspectos.

O questionário foi respondido por 136 médicos, sendo 77 dermatologistas, 31 cirurgiões e 28 oncologistas clínicos. Os dados primários obtidos pela aplicação dos questionários foram analisados pelo programa estatístico SPSS para avaliar a estatística descritiva, a frequência percentual e a tabulação cruzada das variáveis que avaliam a jornada do paciente com melanoma. Os resultados dos questionários encontram-se detalhados por especialidade médica nas subseções seguintes.

6.1.1 Questionário aplicado ao Dermatologista

O dermatologista é um médico especializado na fisiopatologia da pele, cabelos, unhas e mucosas, envolvendo o diagnóstico e tratamento de simples infecções até reações autoimunes, inflamatórias e neoplasias. Adicionalmente, ao longo das últimas décadas, a especialidade se tornou mais abrangente ao incorporar os tratamentos cosmiátricos. Atualmente, dependendo do tempo do dermatologista dedicado a cada uma destas atividades, a especialidade pode ser dividida entre dermatologia clínica-funcional voltada para o tratamento de doenças e dermatologia cosmiátrica/estética. O questionário se utilizou de uma pergunta-filtro para evitar que dermatologistas cosmiátricos, que não fazem parte do público-alvo de diagnosticar e tratar melanoma, respondessem à pesquisa.

Dentre os 77 questionários respondidos pelos dermatologistas, a grande maioria (61,0%) foi de profissionais que se dividem entre o sistema público e privado de saúde, mas quase metade destes (48,9%) dedica menos de 30% ao sistema público de saúde. A pesquisa contou com a participação de dermatologistas de 15 Estados Federativos, com predominância de profissionais de São Paulo (37,7%), Rio de Janeiro (14,3%) e dos três Estados do sul do país, Paraná (11,7%), Santa Catarina (9,1%) e Rio Grande do Sul (7,8%). Após a pergunta-filtro, a pesquisa seguiu com 70 questionários válidos.

Em relação ao paciente com baixa suspeição de melanoma, a pesquisa encontrou respostas com alto grau de consensualidade entre os dermatologistas: 65,7% fazem acompanhamento clínico periódico para verificar a evolução da lesão enquanto 29,0% realizam biópsia e enviam a amostra para análise histopatológica. A avaliação deste paciente é feita semestralmente (41,3%) ou anualmente (45,7%) e, em todos os casos, o paciente é submetido apenas à avaliação clínica sem a necessidade de nenhum exame laboratorial ou de imagem. Para o paciente com alta suspeição de melanoma, o grau de consensualidade das respostas é ainda maior: 81,4% dos dermatologistas realizam biópsia da lesão pigmentada e enviam a amostra para análise histopatológica. O paciente é avaliado semestralmente (100%) e, mais uma vez, nenhum exame laboratorial ou de imagem é requerido para complementação diagnóstica (100%). No exame físico da primeira consulta com o dermatologista, tanto o paciente com baixa quanto o paciente com alta suspeição de melanoma são submetidos a exame completo de pele (82,9%) e à dermatoscopia (91,4%), mas a apalpação e avaliação clínica do linfonodo ocorrem somente para o paciente com alta suspeição da doença (42,9%).

Normalmente, as principais motivações da primeira consulta para um paciente diagnosticado com melanoma envolvem queixas diversas. A doença é diagnosticada no exame de rotina (51,4%),

que envolve o autoexame de pele e a busca por confirmação diagnóstica (47,1%), ou envolve o conhecimento da doença por meio de casos de melanoma em familiares e amigos (41,4%). Na visão dos respondentes, a presença de múltiplos fatores de risco relacionados ao melanoma (20%) e campanhas de prevenção de câncer de pele (11,4%) assumem menor importância motivacional para a consulta ao dermatologista. Neste contexto, provavelmente, o desconhecimento da população sobre a patologia e seus fatores de risco e o fato das campanhas de prevenção secundária não atingirem a população-alvo, que normalmente não frequenta o consultório do dermatologista (WAINSTEIN et al., 2015), assumem importância no estabelecimento de estratégias educacionais. Por outro lado, estes dados confirmam, pela percepção do dermatologista, a importância do autoexame de pele e da capacitação de pacientes, familiares e amigos na realização de triagens eficientes (XAVIER et al., 2016; YAGERMAN, MARGHOOD, 2013), bem como o papel do dermatologista nas atividades preventivas primárias e secundárias.

No geral, os dermatologistas recebem de 1 a 3 novos pacientes com melanoma em um mês de trabalho (88,6%), normalmente nos estágios 0 (52,9%) ou I (74,3%) e menos frequentemente nos estágios II (25,7%) e III (4,3%). Para a confirmação patológica da doença, os dermatologistas consideram importante que o exame da lesão suspeita contemple as seguintes informações: histologia (85,7%), profundidade Breslow (97,1%), status de ulceração (87,1%), taxa mitótica (88,6%), status da margem periférica (74,3%), status de microssatelitose (68,6%) e status de invasão angiolinfática (67,1). A necessidade de informações sobre o nível Clark (40%), o status do linfócito tumoral infiltrante (44,3%) e o status *BRAF* (27,1%) apresentou resultado menos consensual. É importante ressaltar que o nível Clark foi removido de edições prévias do estadiamento AJCC e as informações sobre infiltrado linfocitário e status *BRAF* são mais utilizadas como critério de escolha de terapia do que de fator prognóstico da doença. Talvez, por estes motivos, estas informações do exame histopatológico não sejam primordiais para a rotina clínica do dermatologista.

Após a confirmação do diagnóstico de melanoma com profundidade menor que 0,8mm e não ulcerado (estagio 0-IA), existem diversas opções subsequentes para a jornada do paciente. Os resultados para esta questão foram pulverizados entre as várias opções, com destaque para a atuação do dermatologista em uma equipe multidisciplinar, na qual participa do estadiamento, do tratamento e do acompanhamento do paciente em conjunto com outras especialidades (34%). O paciente também pode ser encaminhado para o cirurgião geral ou oncológico (22,9%) e para o tratamento cirúrgico quando a biópsia apresentar margem positiva (18,6%).

O status de ulceração da lesão pigmentada é um critério de estadiamento patológico do melanoma cutâneo. Apesar disso, para o paciente diagnosticado com melanoma de profundidade entre 0,8-1,0mm e ulcerado (estagio IA), os dermatologistas teriam a mesma conduta descrita para o

paciente diagnosticado com melanoma estágio 0-IA: ação conjunta dentro de uma equipe multidisciplinar (41,7%), encaminhamento para o cirurgião geral ou oncológico (31,4%) e para o tratamento cirúrgico quando a biópsia apresentar margem positiva (10,0%). Neste contexto, a decisão sobre a avaliação da disseminação da doença ocorrerá na equipe multidisciplinar ou pela ação isolada do cirurgião.

Para o paciente diagnosticado com melanoma com ou sem ulceração e profundidade entre 1,0-2,0mm, bem como para o paciente com melanoma de profundidade entre 2-4mm, mais uma vez, prevaleceu a participação do dermatologista dentro de uma equipe multidisciplinar (48,6%, 45,7%, respectivamente) e o encaminhamento do paciente para o cirurgião geral ou oncológico (31,4%, 37,1%, respectivamente). Entretanto, dado o estágio de evolução da doença, alguns dermatologistas já consideraram o encaminhamento deste paciente diretamente para o oncologista clínico (8,6%, 10%, respectivamente). Por fim, também não houve variação para as respostas relativas à conduta do dermatologista em pacientes com comprometimento linfonodal e ou doença metastática, a não ser pelo maior encaminhamento para o oncologista clínico (30,0%) em detrimento ao encaminhamento para o cirurgião geral ou oncológico (27,1%).

A parte final do questionário ofereceu aos participantes a oportunidade de expressarem, de forma dissertativa, alguma observação adicional sobre o papel do dermatologista no diagnóstico e no tratamento do melanoma. O Quadro 19 descreve os principais comentários e destaca o autoconhecimento dos dermatologistas quanto à importância desta especialidade para o diagnóstico precoce do melanoma cutâneo, o que permite modificar o curso natural da doença. Os comentários também envolvem o papel do dermatologista no seguimento pós-diagnóstico, na abordagem cirúrgica (além da biópsia), no manejo de eventos adversos, na integração do dermatologista à equipe multidisciplinar e, por fim, sugestões de pesquisa futura.

6.1.2 Questionário aplicado ao Cirurgião

O cirurgião é o médico responsável pelas intervenções cirúrgicas realizadas em pacientes que sofreram acidentes ou vítimas de doenças, que necessitam de um tratamento mais invasivo. A cirurgia oncológica é utilizada no diagnóstico, no estadiamento e no tratamento de quase todos os tumores sólidos. Tal tipo de cirurgia pode ser realizada por várias especialidades, conforme identificado nesta pesquisa: cirurgião oncológico (71%), cirurgião plástico (12,9%), cirurgião geral (9,7%), cirurgião de cabeça e pescoço (3,2%) e cirurgião do aparelho digestivo (3,2%).

Quadro 19: Comentários dos dermatologistas sobre o papel que desempenham no diagnóstico e no tratamento do melanoma e sugestões de pesquisa futura

Papel do dermatologista na prevenção secundária do melanoma
O diagnóstico precoce no melanoma é a medida mais efetiva para melhora da sobrevida e dos índices de cura do paciente, reduzindo substancialmente os custos relacionados ao tratamento da doença.
A dermatologia é a especialidade, a qual, atuando prontamente e corretamente, tem mais impacto na sobrevida do paciente com melanoma ou com suspeita de melanoma.
O dermatologista é fundamental, principalmente no rastreamento de lesões recentes.
O dermatologista atualmente é o profissional mais habilitado no diagnóstico de lesões precoces do melanoma devido ao treinamento extenso em dermatoscopia.
O dermatologista é fundamental no mapeamento corporal e na dermatoscopia das lesões pigmentadas em pacientes com mais de 50 nevos e/ou história pessoal e familiar de melanoma. O objetivo é sempre a detecção precoce das lesões.
Todo paciente com histórico prévio de melanoma deve ser acompanhado pelo dermatologista de forma vitalícia, uma vez que há maior risco de um segundo melanoma primário.
O dermatologista é essencial no exame de mapeamento digital. Papel preventivo.
O dermatologista é o responsável pelo exame completo e dermatoscopia nos pacientes com fatores de risco, pois almeja o diagnóstico precoce do melanoma.
O dermatologista pode incentivar os pacientes a participarem de campanhas de câncer de pele.
O dermatologista pode incentivar os pacientes de risco para melanoma ao autoexame mensal.
O dermatologista é o principal especialista a fazer o diagnóstico precoce do melanoma.
Papel do dermatologista no seguimento pós-diagnóstico
O dermatologista faz o acompanhamento clínico do paciente (em paralelo) depois do encaminhamento ao oncologista e ampliação de margens nos estágios iniciais em que não há indicação de pesquisa de linfonodo sentinela.
O dermatologista é o responsável pelo diagnóstico inicial e correta conduta para posterior acompanhamento e tratamento.
O Dermatologista deve estar sempre atento para o diagnóstico correto de lesão suspeita, através da dermatoscopia e no acompanhamento de novas lesões.
O dermatologista é fundamental na frequência de seguimento após o diagnóstico.
O paciente com melanoma tem a chance de desenvolver um segundo melanoma. Então após tratamento deve-se realizar seguimento da pele com o dermatologista.
Papel do dermatologista na abordagem cirúrgica além da biópsia e no manejo de eventos adversos
O dermatologista tem um papel fundamental na abordagem diagnóstica do melanoma cutâneo. Desde a suspeita clínica até a realização da biópsia excisional para o diagnóstico anatomopatológico. Nos casos de estágio I o dermatologista também tem atuação no tratamento cirúrgico.
O dermatologista também pode atuar na abordagem cirúrgica do paciente, além da biópsia.
O dermatologista é essencial no acompanhamento dos efeitos colaterais do tratamento sistêmicos.
A integração do dermatologista à equipe multidisciplinar
O dermatologista clínico com interesse na oncologia cutânea, experiência na fotodermatoscopia e trabalhando em equipe, tem papel muito importante na prevenção e no tratamento do câncer de pele.
O dermatologista atuando em uma equipe multidisciplinar é fundamental no melanoma em estágios avançados.
Sugestões de pesquisa futura
Avaliar se o dermatologista faz orientação sobre autoexame e orientação para que parentes de primeiro grau façam exame cutâneo completo com dermatologista.
Avaliar diferentes condutas do dermatologista de acordo com as alternativas do local de atuação (consultório privado x atendimento hospitalar)
Avaliar como incentivar o dermatologista para que, mesmo em queixas estéticas, busque lesões suspeitas.
Estudo continuado sobre o assunto.

No geral, o cirurgião divide as suas atividades entre o sistema público e privado de saúde (64,5%) ou trabalha exclusivamente no sistema privado (35,5%). Dentre aqueles que se dividem entre os dois sistemas de saúde, 55% deles destinam mais da metade do tempo de trabalho para o sistema público de saúde. Quanto à abrangência geográfica, a pesquisa contou com a participação de cirurgiões de 10 Estados Federativos, com predominância de profissionais de São Paulo (25,8%), Rio de Janeiro (12,9%), Paraná (12,9%), Rio Grande do Sul (12,9%) e Minas Gerais (9,7%). Após a

pergunta-filtro que avaliava a participação do cirurgião no diagnóstico ou no tratamento de pacientes com melanoma, a pesquisa seguiu com 30 questionários válidos.

Em relação ao volume de novos pacientes com melanoma em um mês de trabalho, os dados primários são mais variados e demonstram maior concentração de pacientes em poucos profissionais no comparativo com os resultados descritos para a dermatologia. A maioria dos cirurgiões recebe de 1 a 3 novos pacientes com melanoma por mês (43,3%), mas volumes de 4 a 5 (13,3%), 6 a 10 (26,6%) e mais de 10 pacientes por mês (16,7%) também foram identificados nesta pesquisa. No geral, estes pacientes são encaminhados pela dermatologia (100%) e pelo oncologista clínico (40,0%), mas também podem ser oriundos de procura espontânea (20,0%), por encaminhamento de outra especialidade (13,3%) ou por recomendação feita pelo operadora de saúde (3,3%).

Normalmente, os pacientes com melanoma chegam ao consultório ou são estadiados na primeira consulta em estágio I (76,7%) ou II (66,7%) e menos frequentemente nos estágios 0 (23,3%) e III (16,7%). Os três principais motivos da primeira consulta ao cirurgião envolvem a ampliação de margens cirúrgicas (86,7%), a biópsia do linfonodo sentinela para auxiliar no estadiamento (66,7%) e a biópsia para fins de diagnóstico histopatológico (16,7%). É importante ressaltar que o papel do cirurgião no diagnóstico e no tratamento do paciente com melanoma é distinto de acordo com o estágio de evolução da doença. A ampliação de margem é prática comum nos estágios 0-IA (96,7%), IB-II (93,3%) e III (76,7%). Com a evolução da doença, o cirurgião passa a assumir importância na biópsia do linfonodo sentinela (estágio IB-II, 93,0%) e na linfadenectomia (estágio IIIr, 87,0%).

Quanto ao procedimento cirúrgico, a escolha do tipo de cirurgia é determinada, principalmente, pelo grau de evolução da doença, especificamente pela espessura do tumor (83,3%) e pelo estadiamento do paciente (66,7%). Em menor proporção, os cirurgiões também consideram primordial a avaliação do estado geral do paciente (16,7%), a localização do tumor (10,0%), a presença de ulceração ou mitose na lesão pigmentada (3,3%), bem como o custo e o acesso do paciente ao procedimento cirúrgico (3,3%).

No estadiamento do paciente com suspeita de melanoma, existe alto grau de consensualidade entre os cirurgiões quanto à realização de biópsia em todos os estágios da doença (86,7%, 86,7%, 80,0%, 70,0% para os estágios 0-IA, IB-II, IIIr, IIIr+IV, respectivamente). Para a confirmação histopatológica do melanoma, os cirurgiões consideram importante que o exame da lesão suspeita contemple informações específicas de acordo com a evolução da doença (respectivamente para os estágios 0-IIIr): histologia (80,0-67,0%), profundidade Breslow (97,0-73,0%), status de ulceração (90,0-67,0%), taxa mitótica (80,0-47,0%), status da margem periférica (83,0-63,0%), status de microssatelitose (73,0-67,0%), nível Clark (57,0-27,0%) e status de invasão

angiolímfática (73,0-47,0%). Estes dados demonstram maior consensualidade na requisição de informações no exame histopatológico de estágios precoces do melanoma, exceto para informações sobre o status do linfócito tumoral infiltrante (47,0-50,0%). Para o estágio IIIr+IV, todas as informações patológicas parecem ser de menor importância para o cirurgião, provavelmente devido à atuação mais limitada deste profissional no diagnóstico e no tratamento do paciente com doença metastática.

As informações sobre o status *BRAF* foram consideradas relevantes no estadiamento apenas dos estágios IIIr e IIIr+IV (63,0 e 73,0%, respectivamente) enquanto informações do status de PD-L1, no geral, não são requisitadas independentemente do estágio de evolução da doença. Em uma vertente oposta, a revisão de lâmina é uma prática comum entre os estágios 0-IA (73,0%) e IB-II (70,0%) e menos comuns nos estágios avançados da doença, IIIr (47,0%) e IIIr+IV (33,0%).

Antes do procedimento cirúrgico, o cirurgião habitualmente avalia o paciente por meio de exames laboratoriais (0-IA, 70,0%; IB-II, 80,0%; IIIr, 87,0%; IIIr+IV, 73,0%) e exames de imagem (0-IA, 53,0%; IB-II, 73,0%; IIIr, 97,0%; IIIr+IV, 90,0%) para todos os estágios de evolução da doença. Dentre os exames laboratoriais, hemograma (63,3-80,0%), glicemia (43,3-53,3%), avaliação da função renal (43,3-53,3%) e DHL (50,0-80,0%) são solicitados para todos os pacientes independente do estadiamento, enquanto a avaliação da função hepática é um exame adicional solicitado nos estágios IIIr (60,0%) e IIIr+IV (60,0%) da doença. Quanto aos exames de imagem, raio X (70,0%) e ultrassom (50,0%) foram os recursos mais aplicados na pré-cirurgia do paciente em estágio 0-IA, raio X (53,3%) e tomografia computadorizada (53,3%) no estágio IB-II e ressonância magnética (63,3%) e PET-TC (73,3%) nos estágios IIIr e IIIr+IV.

Após o procedimento cirúrgico, o cirurgião tende a não solicitar exames laboratoriais para os estágios 0-IA (70,0%) e IB-II (60,0%). Ao contrário, na doença em estágio avançado, 50% dos cirurgiões utilizariam exames laboratoriais na fase pós-cirúrgica. Nesta situação, a avaliação praticamente se limitaria à dosagem de DHL (57,0-60,0%). A conduta relacionada aos exames de imagem após o procedimento cirúrgico se mostrou oposta, de forma que este recurso se aplicaria apenas aos estágios IB-II (75,0%), IIIr (83,0%) e IIIr+IV (79,0%). A escolha do tipo de exame de imagem por estadiamento se mostrou menos consensual entre os respondentes, com prevalência para ultrassom (43,3%) no estágio IB-II, tomografia computadorizada (46,7), ressonância magnética (40,0%) e PET-TC (50,0%) no estágio IIIr e, por fim, ressonância magnética (43,3%) e PET-TC (56,7%) no estágio IIIr+IV.

No geral, ao final do tratamento cirúrgico, os pacientes nos estágios 0-IA (43,3%), IB-II (60,0%), IIIr (70,0%) e IIIr+IV (46,7%) permanecem sob cuidado do cirurgião que atua em uma equipe multidisciplinar. Os pacientes com estadiamento 0-IA também podem ser encaminhados para acompanhamento com o dermatologista (37,0%) e aqueles estadiados como IIIr (30,0%) ou

III+IV (50,0%) podem ser encaminhados para tratamento com o oncologista clínico. É importante destacar que, pela análise de tabulação cruzada, o cirurgião oncológico é a especialidade que mais solicita informações no exame histopatológico, na revisão de lâmina, assim como exames laboratoriais e de imagem, independente da evolução da doença, o que pode ser justificado pela sua formação e pelo conhecimento detalhado da história natural da melanoma.

Assim como na pesquisa feita com os dermatologistas, a parte final do questionário ofereceu aos participantes a oportunidade de expressarem, de forma dissertativa, alguma observação adicional sobre o papel do cirurgião no diagnóstico e no tratamento do paciente com melanoma. O Quadro 20 descreve os principais comentários e destaca a participação do cirurgião na doença metastática, seja na ressecção de lesões selecionadas ou na biópsia da lesão primária. Por outro lado, os comentários também sugerem uma menor participação do cirurgião no pós-estadiamento da doença avançada em função da introdução de novos tratamentos adjuvantes e sistêmicos. Por fim, os cirurgiões oferecem sugestões de pesquisa futura.

Quadro 20: Comentários dos cirurgiões sobre o papel adicional que desempenham no diagnóstico e no tratamento do melanoma e sugestões de pesquisa futura

Papel do cirurgião no paciente metastático
O cirurgião também é responsável pela ressecção de lesões metastáticas em pacientes selecionados.
Além da biópsia da lesão primária, o cirurgião também é responsável pela biópsia de lesões metastáticas antes de tratamento quimioterápico.
Mudanças no papel do cirurgião
Com a introdução de novas terapias complementares, o papel do cirurgião reduzirá substancialmente no pós-estadiamento.
Sugestões de pesquisa futura
Pesquisar a importância das diversas especialidades em cirurgia para o paciente com melanoma, em especial, do cirurgião de cabeça e pescoço.
Analisar se o cirurgião é habilitado para a avaliação dermatoscópica do paciente.
Analisar se o cirurgião contraindica a linfadenectomia no paciente estágio IIIA.

6.1.2 Questionário aplicado ao Oncologista Clínico

O oncologista clínico é o profissional responsável por identificar as necessidades dos pacientes com câncer e por encaminhá-los para realizar procedimentos específicos com outros especialistas, tais como o cirurgião e o radioterapeuta. O oncologista está envolvido em todas as etapas do diagnóstico e do tratamento do câncer, incluindo o direcionamento do paciente para tratamentos sistêmicos adequados na doença avançada. Para este profissional, a diferença de recursos disponíveis para diagnóstico e tratamento do paciente no sistema público e no sistema privado de saúde é muito distinta. Por este motivo, os oncologistas foram convidados a responder a questionários específicos de acordo com a realidade de cada sistema de saúde onde atuam.

Dentre os 28 questionários respondidos por oncologistas, 17 eram de profissionais que atuavam a maior parte do tempo no sistema privado de saúde (SPR), 52,9% exclusivos do sistema privado e 47,1% nos dois sistemas de saúde. Destes últimos, 68,9% atuavam menos de 30% do tempo de trabalho no serviço público. Os demais questionários respondidos eram de oncologistas que também atuavam nos dois sistemas de saúde, mas 72,8% deles com mais de 50% do tempo de trabalho dedicado ao serviço público (SPU). A pesquisa contou com a participação de oncologistas de 6 Estados Federativos, com predominância de profissionais do Paraná (42,9%), Rio Grande do Sul (25,0%), São Paulo (10,7%) e Rio de Janeiro (10,7%). Como os profissionais convidados a responderem ao questionário eram oncologistas reconhecidos no tratamento do paciente com melanoma, mesmo após a pergunta-filtro, a pesquisa seguiu com 28 questionários válidos.

Em relação ao volume de novos pacientes com melanoma em um mês de trabalho, a maioria dos oncologistas SPR recebe de 1 a 3 novos pacientes com melanoma por mês (82,4%), enquanto oncologistas SPU recebem mensalmente mais de 4 pacientes com novo diagnóstico da doença (54,6%). Esta informação sugere que o volume de pacientes é maior no sistema público de saúde ou que existe segmentação entre os oncologistas SPU por indicação terapêutica de forma que os pacientes sejam encaminhados para profissionais específicos. Adicionalmente, a remuneração é linear entre os oncologistas no SPU, o que facilita o interesse no encaminhamento. No geral, os pacientes chegam ao oncologista clínico encaminhados pelo cirurgião (SPR, 88,2%; SPU, 63,6%) ou pelo dermatologista (SPR, 58,8%; SPU, 36,4%) mas também podem ser oriundos de encaminhamento de outro oncologista (45,5%) no SPU, o que reforça a hipótese de segmentação por indicação terapêutica.

Normalmente, na primeira consulta ao oncologista, o paciente já possui diagnóstico e estadiamento patológico (SPR, 94,1%; SPU, 100%) e encontra-se em estágio avançado da doença, estágio III (SPR, 58,8%; SPU, 90,9%) ou estágio IV (SPR, 76,5%; SPU, 90,9%). Por outro lado, se necessário, o oncologista está disposto a solicitar a biópsia do paciente para qualquer estágio de evolução da doença, com alto grau de consensualidade entre os profissionais sobre as informações patológicas necessárias no estadiamento. De acordo com informações detalhadas na Tabela 1, o oncologista SPR vê menor importância nas informações sobre status da margem periférica (41,2%), status de microssatelitose (47,1%), nível Clark (47,1%) e status de invasão angiolinfática (47,1%) para a doença avançada, enquanto o oncologista SPU, em outra vertente, valoriza menos as informações sobre taxa mitótica (45,5%), status de microssatelitose (36,4%) e status do linfócito tumoral infiltrante (27,3%) no estágio mais precoce da doença.

Ainda no contexto das avaliações em patologia, o status *BRAF* é solicitado apenas nos estágios IIIr pelos oncologistas SPR (64,7%) e no estágio IIIr+IV pelos oncologistas SPR (100%) e SPU (90,9%). As informações sobre o status de PD-L1 não são necessárias no estadiamento do

paciente, independente do estágio de evolução da doença, enquanto a revisão de lâmina é uma prática de aceitação controversa realizada por quase metade dos respondentes entre os SPR (41,2) e mais comum no SPU para os estágios III (54,6%) e IIIir+IV (63,6%) da doença.

A solicitação de exames laboratoriais no estadiamento do paciente é uma prática comum para todos os estágios de evolução da doença entre os oncologistas SPR e SPU. Por outro lado, conforme detalhado na Tabela 20, os tipos de exames laboratoriais solicitados variam de acordo com o estágio de evolução da doença de forma que mais informações laboratoriais são requisitadas para os estágios IIIr e IIIir+IV. Apenas o hemograma completo e o DHL são solicitados em todos os estágios da doença ao avaliar o sistema privado de saúde.

A solicitação de exames de imagem no estadiamento do paciente é realizada para os estágios IB-II, IIIr e IIIir+IV entre os oncologistas SPR e SPU. Dentre os oncologistas que solicitam exames de imagem no estadiamento, as principais opções são raio x para o estágio IB-II, tomografia computadorizada (SPU), ressonância magnética (SPR) e PET-TC (SPU, SPR) nos estágios IIIr e IIIir+IV da doença.

Após estadiamento e início do tratamento, o paciente é acompanhado por exame físico em todos os estágios de evolução da doença e por exame laboratorial e de imagem nos estágios IIIr e IIIir+IV. No SPR, a frequência de acompanhamento clínico deve ser semestral para pacientes nos estágios 0-IA e IB-II (82,4%) e mensal para aqueles com doença avançada (IIIr e IIIir+IV). No SPU, o acompanhamento clínico mensal se restringe ao estágio IIIir+IV. Dentre os exames laboratoriais, apenas o hemograma completo, os testes de função hepática, os testes de função renal e DHL são solicitados nos estágios IIIr e IIIir+IV tanto para o SPU quanto para o SPR. Em relação aos exames de imagem, os oncologistas SPU solicitam raio X para pacientes em estágio IB-II, tomografia computadorizada para os estágios IIIr e IIIir+IV e PET-TC exclusivamente para pacientes em estágio IIIir+IV. No SPR, a tomografia computadorizada e o PET-TC são solicitados para todos os pacientes com doença avançada, estágios IIIr e IIIir+IV. Maiores detalhes desta análise podem ser encontrados na Tabela 20.

Tabela 20: Comparação entre os recursos consumidos no sistema público e privado de saúde para diagnosticar e tratar o paciente com melanoma pela visão do oncologista

Biópsia e exame patológico								
Procedimento e estadiamento	0-IA		IB-II		IIIr		IIIir+IV	
	Privado (%)	Público (%)						
Biópsia	70,6	81,8	76,5	81,8	82,4	100,0	88,2	90,9
Exame patológico								
Histologia	76,5	90,9	82,4	90,9	88,2	100,0	94,1	100,0
Profundidade Breslow	82,4	90,9	88,2	90,9	82,4	90,9	58,8	81,8
Status de ulceração	76,5	63,6	88,2	90,9	88,2	100,0	58,8	90,9
Taxa mitótica	70,6	45,5	76,5	72,7	88,2	72,7	64,7	63,6
Status da margem periférica	82,4	90,9	88,2	90,9	82,4	100,0	41,2	63,6
Status de microssateliteose	64,7	36,4	82,4	72,7	82,4	81,8	47,1	72,7
Nível Clark	70,6	63,6	76,5	72,7	70,6	81,8	47,1	72,7
Status do linfócito infiltrante	52,9	27,3	76,5	72,7	76,5	72,7	52,9	72,7
Status da invasão angiolinfática	76,5	63,6	82,4	72,7	76,5	90,9	47,1	72,7
Status <i>BRAF</i>	5,9	0,0	17,6	9,1	64,7	36,4	100,0	90,9
Status PD-L1	0,0	0,0	5,9	0,0	17,6	9,1	41,2	36,4
Revisão de lâmina	41,2	36,4	41,2	45,5	41,2	54,5	41,2	63,6
Procedimentos no estadiamento								
Procedimento e estadiamento	0-IA		IB-II		IIIr		IIIir+IV	
	Privado (%)	Público (%)						
Exame laboratorial (sim)	41,2	54,5	70,6	63,6	100,0	81,8	100,0	100,0
Hemograma completo	52,9	27,3	58,8	45,5	94,1	90,9	100,0	100,0
Eletrólitos	11,8	0,0	11,8	18,2	58,8	54,5	70,6	72,7
Glicemia	5,9	0,0	11,8	9,1	47,1	45,5	70,6	54,5
Função hepática	23,5	18,2	35,3	36,4	70,6	81,8	82,4	90,9
Função renal	17,6	27,3	35,3	45,5	82,4	81,8	88,2	90,9
Função tireoideiana	5,9	0,0	11,8	9,1	58,8	36,4	88,2	72,7
DHL	58,8	36,4	64,7	45,5	82,4	81,8	94,1	100,0
Exame de imagem (sim)	23,5	27,3	64,7	72,7	100,0	100,0	100,0	100,0
Raio X	29,4	27,3	41,2	72,7	0,0	18,2	0,0	9,1
Tomografia computadorizada	0,0	0,0	23,5	27,3	47,1	63,6	47,1	72,7
Ressonância Magnética	0,0	0,0	0,0	0,0	52,9	36,4	52,9	45,5
Ultrassom	11,8	9,1	17,6	36,4	0,0	18,2	0,0	9,1
PET-TC	0,0	0,0	0,0	9,1	70,6	27,3	88,2	54,5
Procedimentos pós-estadiamento								
Procedimento e estadiamento	0-IA		IB-II		IIIr		IIIir+IV	
	Privado (%)	Público (%)						
Exames físico (sim)	76,5	90,9	76,5	90,9	94,1	100,0	94,1	100,0
Procedimento e estadiamento	0-IA		IB-II		IIIr		IIIir+IV	

(Continua...)	Privado (%)	Público (%)						
Frequência mensal	0,0	9,1	0,0	9,1	70,6	36,4	70,6	72,7
Frequência semestral	52,9	81,8	82,4	81,8	29,4	63,6	5,9	9,1
Exame laboratorial (sim)	35,3	36,4	47,1	63,6	88,2	100,0	94,1	100,0
Frequência mensal	0,0	0,0	0,0	0,0	47,1	27,3	58,8	81,8
Frequência semestral	29,4	27,3	47,1	81,8	47,1	63,6	0,0	9,1
Hemograma completo	35,3	18,2	47,1	27,3	82,4	81,8	94,1	100,0
Eletrólitos	0,0	0,0	0,0	0,0	41,2	27,3	58,8	54,5
Glicemia	0,0	0,0	0,0	0,0	23,5	27,3	58,8	54,5
Função hepática	17,6	9,1	17,6	18,2	64,7	72,7	76,5	90,9
Função renal	5,9	9,1	5,9	18,2	64,7	72,7	82,4	100,0
Função tireoideiana	29,4	0,0	35,3	0,0	76,5	27,3	82,4	63,6
DHL	0,0	36,4	0,0	45,5	41,2	90,9	76,5	100,0
Exame de imagem (sim)	11,8	18,2	41,2	45,5	94,1	81,8	94,1	90,9
Frequência mensal	0,0	0,0	0,0	0,0	29,4	0,0	58,8	36,4
Frequência semestral	23,5	9,1	47,1	45,5	64,7	90,9	29,4	54,5
Raio X	17,6	18,2	35,3	72,7	0,0	18,2	0,0	9,1
Tomografia computadorizada	0,0	9,1	23,5	9,1	52,9	90,9	64,7	100,0
Ressonância Magnética	0,0	0,0	0,0	0,0	23,5	18,2	35,3	36,4
Ultrassom	11,8	0,0	23,5	0,0	0,0	0,0	0,0	36,4
PET-TC	0,0	18,2	0,0	36,4	52,9	18,2	70,6	9,1

Biópsia do linfonodo sentinela (BLS)

Procedimento e estadiamento	0-IA		IB-II		IIIr		IIIir+IV	
	Privado (%)	Público (%)						
BLS e linfocintilografia (sim)	5,9	9,1	76,5	81,8	82,4	90,9	17,6	36,4

Procedimento para avaliar progressão de doença e evento adverso

Procedimento	Privado (%)	Público (%)
Exame físico (sim)	88,2	100,0
Frequência mensal	88,2	90,9
Exame laboratorial (sim)	64,7	90,9
Frequência mensal	88,2	90,9
Hemograma completo	82,4	100,0
Eletrólitos	70,6	72,8
Glicemia	82,4	45,5
Função hepática	88,2	90,9
Função renal	88,2	100
Função tireoideiana	88,2	72,7
DHL	82,4	100
Exame de imagem (sim)	100,0	90,9

Procedimento (Continua...)	Privado (%)	Público (%)
Frequência mensal	58,8	45,5
Raio X	0,0	27,3
Tomografia computadorizada	76,5	100
Ressonância Magnética	70,6	63,6
Ultrassom	5,9	27,3
PET-TC	88,2	18,2

Tratamento adjuvante e sistêmico						
Tratamento (Continua...)	Primeira linha de tratamento		Segunda linha de tratamento		Terceira linha de tratamento	
	Privado (%)	Público (%)	Privado (%)	Público (%)	Privado (%)	Público (%)
Tratamento adjuvante para LS -						
Observação	64,7	100,0	41,2	63,6	41,2	63,6
Altas doses de interferon alfa	0,0	0,0	23,5	18,2	0,0	0,0
Bioquimioterapia	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Radioterapia	5,9	0,0	5,9	0,0	0,0	0,0
Anti-CTLA-4	5,9	0,0	5,9	0,0	0,0	9,1
Anti-PD-1	11,8	0,0	0,0	0,0	5,9	0,0
Terapia-alvo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tratamento adjuvante para LS +						
Anti-PD-1	47,1	18,2	17,6	0,0	0,0	18,2
Anti-CTLA-4	5,9	0,0	17,6	9,1	17,6	18,2
Terapia-alvo	0,0	0,0	29,4	9,1	11,8	0,0
Altas doses de interferon alfa	35,3	45,5	0,0	18,2	23,5	0,0
Observação	5,9	18,2	11,8	27,3	11,8	27,3
Radioterapia	0,0	18,2	11,8	0,0	0,0	9,1
Tratamento paciente <i>BRAF</i> mutado (baixo volume de doença)						
Radioterapia	0,0	9,1	0,0	45,5	0,0	0,0
Bioquimioterapia	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Quimioterapia	5,9	72,7	0,0	18,2	5,9	18,2
Interleucina altas doses	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Inibidor de <i>BRAF</i>	5,9	0,0	5,9	0,0	5,9	0,0
Inibidor de <i>BRAF</i> + <i>MEK</i>	11,8	0,0	64,7	27,3	11,8	0,0
Anti-PD-1	76,5	18,2	11,8	0,0	11,8	9,1
Anti-CTLA-4	0,0	0,0	11,8	0,0	35,3	9,1
Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4	0,0	0,0	5,9	0,0	17,6	0,0
Cuidados paliativos	0,0	0,0	0,0	9,1	5,9	54,5

Tratamento paciente <i>BRAF</i> mutado (alto volume de doença) (Continua...)							
Tratamento	Radioterapia	0,0	0,0	0,0	45,5	0,0	0,0
	Primeira linha de tratamento		Segunda linha de tratamento		Terceira linha de tratamento		
	Privado (%)	Público (%)	Privado (%)	Público (%)	Privado (%)	Público (%)	
Bioquimioterapia	0,0	0,0	0,0	9,1	0,0	0,0	
Quimioterapia	5,9	81,8	0,0	9,1	17,6	9,1	
Interleucina altas doses	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Inibidor de <i>BRAF</i>	0,0	0,0	0,0	0,0	5,9	0,0	
Inibidor de <i>BRAF</i> + <i>MEK</i>	88,2	18,2	11,8	9,1	0,0	0,0	
Anti-PD-1	0,0	0,0	70,6	9,1	23,5	18,2	
Anti-CTLA-4	0,0	0,0	0,0	9,1	17,6	0,0	
Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4	5,9	0,0	17,6	0,0	11,8	0,0	
Cuidados paliativos	0,0	0,0	0,0	9,1	11,8	63,6	
Tratamento paciente <i>BRAF</i> selvagem (baixo volume de doença)							
Radioterapia	5,9	9,1	0,0	36,4	5,9	9,1	
Bioquimioterapia	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Quimioterapia	5,9	72,7	11,8	27,3	35,3	18,2	
Interleucina altas doses	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Inibidor de <i>BRAF</i>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Inibidor de <i>BRAF</i> + <i>MEK</i>	0,0	0,0	5,9	0,0	0,0	0,0	
Anti-PD-1	88,2	18,2	11,8	9,1	0,0	0,0	
Anti-CTLA-4	0,0	0,0	52,9	9,1	11,8	0,0	
Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4	0,0	0,0	17,6	0,0	17,6	0,0	
Cuidados paliativos	0,0	0,0	0,0	9,1	17,6	54,5	
Tratamento paciente <i>BRAF</i> selvagem (alto volume de doença)							
Radioterapia	0,0	0,0	0,0	36,4	5,9	9,1	
Bioquimioterapia	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Quimioterapia	5,9	90,9	17,6	18,2	35,3	9,1	
Interleucina altas doses	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Inibidor de <i>BRAF</i>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Inibidor de <i>BRAF</i> + <i>MEK</i>	5,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Anti-PD-1	41,2	0,0	41,2	27,3	0,0	0,0	
Anti-CTLA-4	0,0	0,0	17,6	0,0	41,2	0,0	
Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4	47,1	9,1	23,5	0,0	0,0	0,0	
Cuidados paliativos	0,0	0,0	0,0	9,1	17,6	63,6	
Tratamento paciente <i>BRAF</i> selvagem com metástase cerebral ativa							
Radioterapia	47,1	81,8	23,5	18,2	17,6	0,0	
Bioquimioterapia	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	9,1	
Quimioterapia	0,0	0,0	0,0	81,8	17,6	18,2	
Interleucina altas doses	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	

Inibidor de <i>BRAF</i> (conclusão)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Inibidor de <i>BRAF</i> + <i>MEK</i>	5,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tratamento	Primeira linha de tratamento		Segunda linha de tratamento		Terceira linha de tratamento	
	Privado (%)	Público (%)	Privado (%)	Público (%)	Privado (%)	Público (%)
Anti-PD-1	23,5	9,1	70,6	0,0	0,0	18,2
Anti-CTLA-4	0,0	0,0	0,0	0,0	58,8	0,0
Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4	23,5	0,0	5,9	0,0	0,0	0,0
Cuidados paliativos	0,0	0,0	0,0	0,0	11,8	54,5
Tratamento paciente <i>BRAF</i> mutado com metástase cerebral ativa						
Radioterapia	29,4	81,8	29,4	18,2	29,4	0,0
Bioquimioterapia	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	9,1
Quimioterapia	0,0	0,0	0,0	81,8	0,0	18,2
Interleucina altas doses	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Inibidor de <i>BRAF</i>	0,0	0,0	5,9	0,0	0,0	0,0
Inibidor de <i>BRAF</i> + <i>MEK</i>	47,1	9,1	47,1	0,0	0,0	18,2
Anti-PD-1	5,9	0,0	17,6	0,0	52,9	9,1
Anti-CTLA-4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4	17,6	0,0	0,0	0,0	5,9	0,0
Cuidados paliativos	0,0	0,0	0,0	0,0	5,9	45,5

* Destaque em verde para as práticas mais comuns.

A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) é uma prática comum para os pacientes IB-II e IIIr. Se o resultado patológico for negativo para a BLS, o tratamento adjuvante com uso de medicamento não é recomendado (SPU, 100%; SPR, 88,2%). A prática comum é o acompanhamento do paciente com observação clínica por meio de exame físico (SPU, 100%; SPR, 82,4%) e, com menor grau de concordância, utilizando exame de imagem (SPU, 45,5%; SPR, 41,2%) para rastreamento assintomático. Na recorrência da doença, o paciente pode ser submetido à nova excisão cirúrgica (SPU, 63,6%; SPR, 52,9%), à avaliação patológica do status *BRAF* (SPU, 90,9%; SPR, 82,4%), à exame laboratorial (SPU, 81,8%; SPR, 64,7%) e de imagem (SPU, 100%; SPR, 76,5%), bem como à tratamento locorregional ou sistêmico dependendo do estadiamento do paciente (SPU, 81,8%; SPR, 76,5%). No SPU, o paciente também pode ser submetido à nova biópsia (63,6%).

Se o resultado patológico da BLS for positivo, o paciente é submetido a tratamento adjuvante (SPU, 81,2%; SPR, 94,1%). Por outro lado, existe grande discordância entre as opções escolhidas para tratamento em primeira, segunda e terceira linhas terapêuticas. No SPU, as principais opções de tratamento são interferon alfa (45,5%) em primeira linha e observação clínica (27,3%) em segunda e terceira linhas de tratamento. No SPR, onde existe maior disponibilidade de recursos, os oncologistas podem optar pelo uso do anti-PD-1 (47,1%) em primeira linha, terapia-alvo (29,4%) em segunda linha e interferon alfa (23,5%) em terceira linha de tratamento. Por fim, no paciente BLS positivo, a linfadenectomia é uma prática comum (SPU, 63,6%; SPR, 41,2%), apesar de alguns oncologistas particularizarem a realização do procedimento de acordo com cada paciente (SPU, 18,2%; SPR, 35,3%).

Quando a doença se torna metastática no paciente com melanoma, o tratamento sistêmico é indicado. Os principais critérios utilizados para a seleção da terapia sistêmica são relacionados ao paciente e à doença e não aos benefícios diferenciais dos medicamentos disponíveis. Os oncologistas consideram o volume de doença do paciente (SPU, 54,5%; SPR, 88,2%), seu status de desempenho (SPU, 81,8%; SPR, 58,8%), a presença de metástase cerebral (SPU, 54,5%; SPR, 41,2%) e o status *BRAF* (SPU, 54,5%; SPR, 100%) como critérios de escolha entre as diversas terapias disponíveis para tratar o paciente metastático. No SPU, o acesso à terapia (36,4%) também foi considerado como critério de seleção do tratamento sistêmico.

O Quadro 21 detalha as opções de terapia sistêmica para melanoma metastático utilizadas no SPR e SPU. Enquanto no SPR, todas as opções de terapias aprovadas pela Anvisa estão disponíveis, o SPU oferece apenas radioterapia, quimioterapia e cuidados paliativos. Alguns serviços públicos possuem infraestrutura para oferecer interleucina em altas doses (9,1%), assim como os pacientes podem se beneficiar do uso de anti-PD-1 (9,1%) ou inibidor *BRAF* + *MEK* (9,1%) por meio da pesquisa clínica.

Quadro 21: Opções de terapia sistêmica para melanoma metastático utilizadas pelo SPR e SPU

Opção terapêutica	Sistema Privado (%)	Sistema Público
Radioterapia	94,1	81,8
Bioquimioterapia	41,2	0,0
Quimioterapia	100,0	100,0
Interleucina altas doses	41,2	9,1
Inibidor de <i>BRAF</i>	94,1	0,0
Inibidor de <i>BRAF + MEK</i>	100,0	9,1
Anti-PD-1	100,0	9,1
Anti-CTLA-4	100,0	0,0
Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4	70,6	0,0
Cuidados paliativos	100,0	81,8
Outros (Imatinibe)	5,9	0,0

O uso de radioterapia em pacientes com melanoma carece de dados de estudos clínicos prospectivos (STEVENS, McKAY, 2006), mas é recomendada como tratamento adjuvante em situações muito específicas discriminadas por diretrizes nacionais (PCDT, 2014) e internacionais (COIT et al., 2017). A radioterapia, presente como opção terapêutica no SPR e SPU, é utilizada como tratamento adjuvante quando a margem encontra-se acometida, na doença irressecável (SPU, 54,5%; SPR, 47,1%) ou na doença regional dependendo da topografia (SPU, 63,6%; SPR, 58,8%), no tratamento paliativo (SPU, 63,6%; SPR, 70,6%), em metástase cerebral (SPU, 100%; SPR, 94,1%), óssea (SPU, 100%; SPR, 88,2%) ou de tecido mole (SPU, 27,3%; SPR, 58,8%). A cirurgia, muito utilizada como tratamento do melanoma em estágios precoces da doença, também pode ser utilizada em situações específicas no paciente metastático. Os oncologistas consideram a cirurgia como uma opção terapêutica para o estágio IV dependendo da avaliação individual de cada paciente (SPU, 72,7%; SPR, 64,7%).

Na Tabela 20 é possível encontrar as terapias sistêmicas de escolha para os pacientes com melanoma de acordo com a disponibilidade dos medicamentos nas instituições e com as características relacionados ao paciente e à doença, abrangendo o SPU e o SPR. No SPR, o paciente *BRAF* mutado e com baixo volume de doença é tratado com um anti-PD-1 (76,5%) em primeira linha, um inibidor de *BRAF + MEK* (64,7%) em segunda linha e com anti-CTLA-4 (35,3%) em terceira linha de tratamento. No SPU, este mesmo paciente seria submetido sequencialmente à quimioterapia (72,7%), radioterapia (45,5%) e cuidados paliativos (54,5%).

O tratamento sistêmico do paciente *BRAF* mutado com alto volume de doença no SPR envolveria o uso de um inibidor de *BRAF + MEK* (88,2%) em primeira linha de tratamento e de um anti-PD-1 (70,6%; 23,5%) nas linhas subsequentes. Para primeira, segunda e terceira linhas de tratamento, as opções escolhidas no SPU são quimioterapia (81,8%), radioterapia (45,5%) e cuidados paliativos (63,6%).

O paciente *BRAF* selvagem com baixo volume de doença é tratado com anti-PD-1 (88,2%), anti-CTLA-4 (52,9%) e quimioterapia (35,3%) no SPR e com quimioterapia (72,7%), radioterapia

(36,4%) e cuidados paliativos (54,5%) no SPU, respectivamente para primeira, segunda e terceira linhas de tratamento. O tratamento sistêmico do paciente *BRAF* selvagem com alto volume de doença envolve anti-PD-1 + anti-CTLA-4 (47,1%) em primeira linha, anti-PD-1 (41,2%) em segunda linha e anti-CTLA-4 em terceira linha de tratamento no SPR. No SPU, este mesmo paciente seria submetido sequencialmente a quimioterapia (90,9%), radioterapia (36,4%) e cuidados paliativos (63,6%).

A presença de metástase cerebral é um critério utilizado para a seleção da terapia sistêmica e, nesse caso, a radioterapia passa a assumir um papel primordial. Nesse contexto, os pacientes *BRAF* selvagem e *BRAF* mutado com metástase cerebral ativa passam a ter como primeira linha de tratamento a radioterapia, exceto para o paciente *BRAF* mutado no SPR, no qual o uso de inibidor de *BRAF* + *MEK* permanece como a principal escolha terapêutica (47,1%).

Em relação ao tempo de tratamento da terapia com um anti-PD-1, não existem informações científicas suficientes para determinar o período de finalização do tratamento após a obtenção de uma resposta tumoral completa. No SPR, a maioria dos oncologistas mantêm o paciente sob tratamento sistêmico independente da resposta tumoral completa (35,3%) ou finalizam o tratamento em seis (17,6%) ou 12 (23,5%) meses após este desfecho ser alcançado. Da mesma forma, também não existem informações científicas que embasem o sequenciamento de terapias no paciente com melanoma metastático e o período ideal para substituir um tratamento por outro. Mesmo que a terapia-alvo apresente baixas medianas de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global com rápido declínio das respectivas curvas após os poucos primeiros meses de tratamento (CHAPMAN et al., 2011; HAULSCHILD et al., 2012), os oncologistas aguardam a progressão de doença para iniciar a segunda linha de tratamento (94,1%). No SPU, o anti-PD-1 (63,6%) e a terapia-alvo (63,6%) não são opções terapêuticas disponíveis para uso

Após iniciar o tratamento do melanoma metastático e com a finalidade de acompanhar a progressão de doença e/ou desenvolvimento de evento adverso, o paciente é avaliado por meio de exame físico (SPU, 100%; SPR, 88,2%), exame laboratorial completo (SPU, 90,9%; SPR, 64,7%) e exame de imagem (SPU, 90,9%; SPR, 100%), todos com frequência mensal. Dentre os exames de imagem, o monitoramento é feito via tomografia computadorizada (SPU, 100%; SPR, 76,5%), ressonância magnética (SPU, 63,6%; SPR, 70,6%) e PET-TC, este último exclusivo no SPR (88,2%). Estas informações encontram-se detalhadas na Tabela 20.

Por fim, a pesquisa com questionário avaliou o uso de recursos provenientes de pesquisa clínica e o processo de judicialização em saúde. Todos os oncologistas que participaram da pesquisa afirmaram buscar protocolos de pesquisa clínica em recrutamento no Brasil e grande parte deles já conseguiu incluir o paciente em protocolos de pesquisa (SPU, 100%; SPR, 82,4%). As fontes de consulta sobre a pesquisa clínica disponível no Brasil estão listadas no Quadro 22 e envolvem a

busca ativa em sites, o contato direto ou indireto com pessoas ou instituições de referência, informações obtidas em grupos de pesquisa ou pelo recebimento regular de material informativo.

Sobre o processo de judicialização da saúde no Brasil, mais de 90% dos oncologistas se utilizam deste processo para obter terapias de alto custo para os pacientes (SPU, 91,0%; SPR, 94,1%), quase 30% deles utilizam a judicialização com alta frequência (SPU, 27,3%; SPR, 29,4%). O comentário dissertativo de dois oncologistas sobre esta questão reflete a visão deste profissional sobre o direito do paciente de satisfazer todas as suas necessidades de saúde com o tratamento mais adequado disponível, independente da forma de acesso e dos seus custos: "Somos incansáveis, parceiros e obcecados em tentar dar o melhor ao paciente".

Quadro 22: Fontes de consulta sobre protocolos de pesquisa clínica em recrutamento no Brasil

Fontes de consulta sobre protocolos de pesquisa clínica em recrutamento no Brasil
In loco, a instituição onde atuo possui pesquisa clínica
Site do <i>National Institutes of Health</i> (NIH)
Site www.clinicaltrials.gov
Site www.inca.gov.br
Site www.vencerocancer.org.br
Site de hospitais e serviços de referência em pesquisa clínica
Contato direto com oncologistas referência em melanoma ou em pesquisa clínica
Contato direto com serviços de referência em melanoma ou em pesquisa clínica
Contato via chat ou mídia social com instituição de pesquisa clínica
Grupos de WhatsApp com instituições de pesquisa clínica
Grupos de discussão sobre melanoma
Envio regular de listagem de estudos abertos por e-mail
Informações regulares enviadas pela SBOC e MOC*

* SBOC = Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; MOC = Manual de Oncologia Clínica do Brasil

Os dados primários obtidos por questionários apresentam limitações, principalmente devido à dinâmica na área de saúde onde a aprovação regulatória de novas drogas e a mudança de acesso a recursos distintos nas instituições públicas e privadas podem alterar as informações obtidas pela pesquisa. Além disso, apesar da pesquisa ter atingido a população-alvo, apenas uma pequena quantidade de questionários foi respondida. Adicionalmente, o desconhecimento das circunstâncias em que o questionário foi respondido, o número extenso de questões, a ordem das perguntas e a subjetividade de interpretação das mesmas são fatores importantes na avaliação da qualidade das respostas e proporcionam viés na interpretação crítica dos dados primários. Por outro lado, o resultado dos questionários trouxe informações importantes não publicadas previamente e que seriam materialmente inacessíveis por causa da dimensão geográfica do país e da dificuldade de acesso às especialidades médicas participantes.

A Figura 6 ilustra a jornada do paciente com melanoma e as principais atribuições de cada especialidade no diagnóstico e no tratamento da doença em concordância com os achados dos dados primários da pesquisa. É importante ressaltar que o diagnóstico e o tratamento do paciente com

melanoma é realizado por diversas especialidades, cada uma responsável por diferentes cuidados e demandas. Normalmente, os estágios precoces da doença são detectados pelo dermatologista e os estágios avançados pelo oncologista. O cirurgião, uma especialidade intermediária no processo, participa em diversos momentos do diagnóstico e do tratamento e pode receber pacientes do dermatologista e do oncologista, dependendo do estadiamento do paciente e do procedimento necessário. Esta etapa da pesquisa mostrou uma delimitação clara de papéis para cada especialidade médica na jornada do paciente com melanoma de acordo com o estágio de evolução da doença.

No geral, o resultado do questionário demonstra a necessidade e a importância de se cuidar do paciente de forma multidisciplinar. A presença de equipes multidisciplinares nos programas de rastreamento do câncer amplia a adesão às diretrizes estabelecidas e diminui o tempo para definição do diagnóstico, o que leva à detecção precoce da doença. No momento do diagnóstico e do tratamento, a presença de uma equipe multidisciplinar permite a discussão dos casos clínicos e desta forma afeta positivamente o planejamento, a eficiência na tomada de decisões clínicas de acordo com protocolos estabelecidos, assim como o encaminhamentos ideal e rápido entre as especialidades (TAPLIN et al., 2015). A formação de equipes multidisciplinares atuantes no tratamento do câncer é fundamental para garantir a qualidade e a eficiência dos serviços prestados e para gerar maior conhecimento do ciclo completo de cuidados ao paciente, o que possibilita melhorias na gestão dos recursos hospitalares e ambulatoriais.

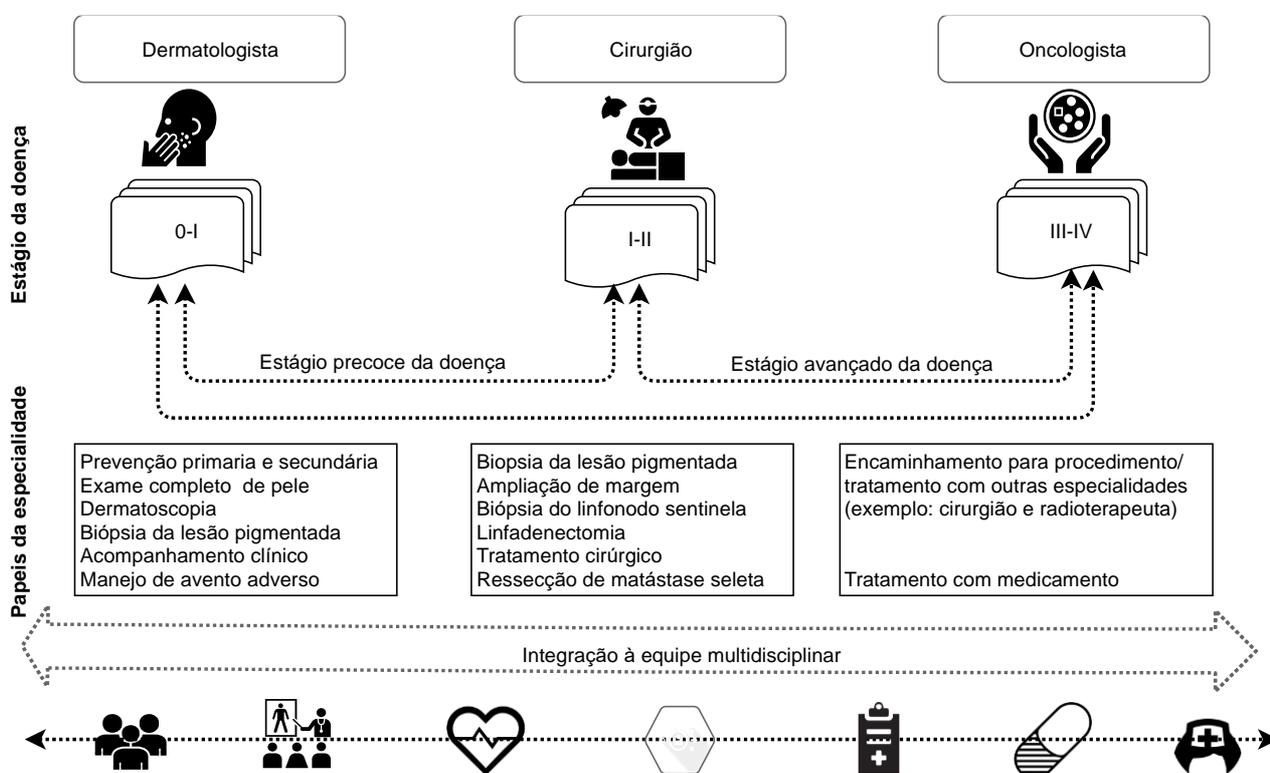


Figura 6: Tratamento multidisciplinar do paciente com melanoma

6.2 HISTÓRIA NATURAL DO MELANOMA E MODELO DE PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO

A segunda etapa da pesquisa envolveu a análise de dados secundários e o desenvolvimento de um modelo de probabilidades de transição. O objetivo do modelo era simular a carga de melanoma e a evolução do paciente durante três anos e de acordo com a história natural da doença a partir de seis diagnósticos iniciais distintos, estágio 0, Ia, Ib, II, IIIr, IIIr+IV. Os modelos de probabilidade de transição para cada diagnóstico inicial são apresentados a seguir. Para estágios avançados da doença no qual o uso de tratamento adjuvante ou sistêmico é requerido, considerou-se a tomada de decisão em saúde avaliada na seção 6.1.

A Figura 7 ilustra o modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em estágio 0. Nesta fase precoce da doença, as chances de cura são altas e, por isso, existe grande probabilidade do paciente morrer por outras causas e não pelo melanoma (BATTISTI et al., 2009). O modelo utilizou o percentual de mortalidade por qualquer causa da população brasileira acima de 60 anos de idade para definir a probabilidade do paciente deixar o sistema, ou seja, 3,6% dos pacientes morrem e são excluídos do sistema por ano (DATASUS, 2018). Desta forma, ao final de 3 anos, a probabilidade de um paciente diagnosticado com melanoma em estágio 0 permanecer no sistema é de 89,58%.

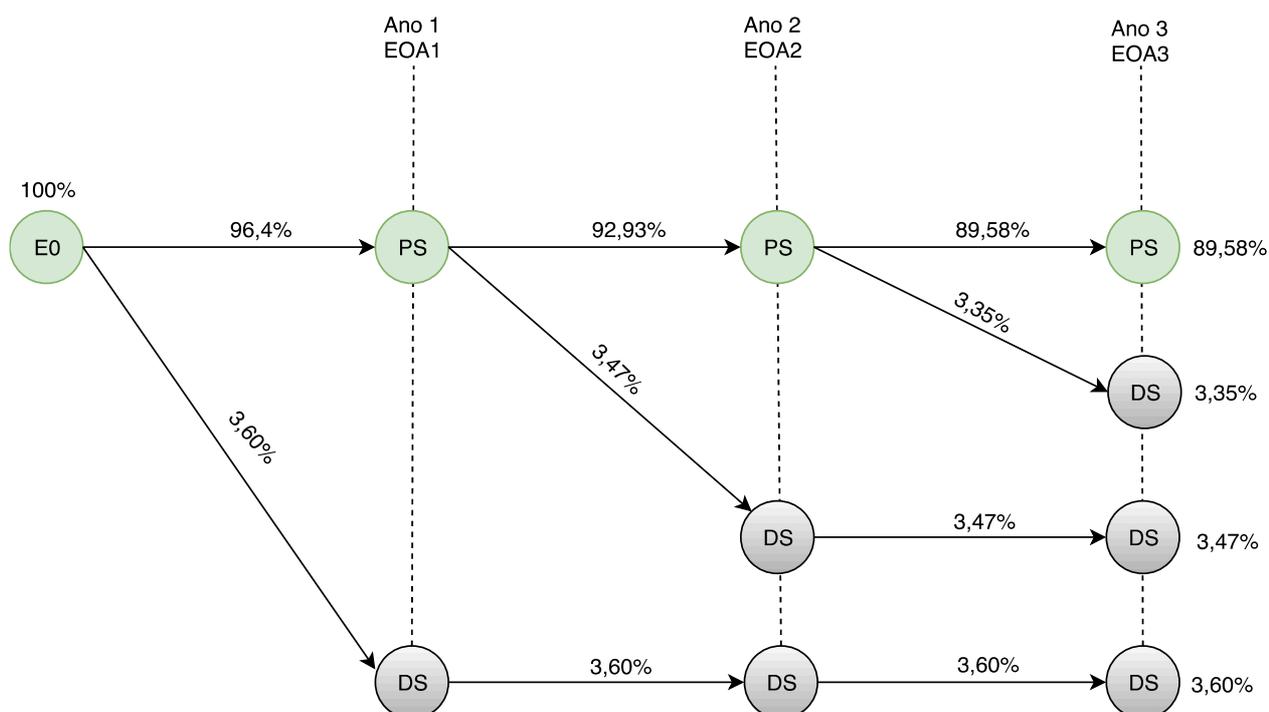


Figura 7: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio 0 no sistema público e privado de saúde

E0 = Estágio 0; PS = permanece no sistema; DS = deixa o sistema

O modelo ilustrado pela Figura 7 representa as probabilidades de transição do paciente em estágio 0 nos dois sistemas de saúde no Brasil, SPR e SPU. As Figuras 8, 9 e 10 ilustram, respectivamente, os modelos de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial nos estágios IA, IB e II no SPU. O modelo utilizou dados do percentual de mortalidade por qualquer causa da população brasileira acima de 60 anos de idade para definir a probabilidade do paciente deixar o sistema (DATASUS, 2018) e dados de sobrevida livre de recidiva do estudo de Leiter et al. (2013) para definir as transições para os estágios IIIr e IIIr+IV. O modelo considerou que os pacientes que migraram para o estágio IIIr foram submetidos à observação após a ressecção da doença (EGGERMONT et al., 2012) e que a recorrência da doença em pacientes do estágio IIIr ocasionaria uma transição exclusiva para o estágio IIIr+IV. Os pacientes do estágio IIIr+IV foram tratados com dacarbazina (CHAPMAN et al., 2011; CHAPMAN et al., 2017). Apesar dos dados primários confirmarem o uso de radioterapia em segunda linha de tratamento (seção 6.1), esta opção terapêutica é restrita a casos seletos e não está disponível em todas as instituições cadastradas ao SPU.

A Figura 11 ilustra o modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial no estágio IIIr no SPU. O modelo utilizou dados de sobrevida global (SG) e de sobrevida livre de recidiva (SLR) do estudo de Eggermont et al. (2012) referentes ao braço observação para definir as três possibilidades de transição do paciente: (i) EIII = Paciente permanece no sistema (taxa de SLR); (ii) DS = Paciente deixa o sistema ($DS = 100 - SG$); (iii) EIV1L = Paciente migra para estágio IIIr+IV ($EIV1L = 100 - PS - DS$). Apesar dos oncologistas do SPU demonstrarem intenção de utilizar altas doses de interferon para o tratamento adjuvante do paciente em estágio IIIr com linfonodo sentinela positivo (seção 6.1), apenas o uso de doses intermediárias de interferon encontra-se deliberado pela CONITEC. O modelo considerou que a recorrência da doença em pacientes do estágio IIIr ocasionaria uma transição exclusiva para o estágio IIIr+IV, no qual os pacientes receberiam dacarbazina (CHAPMAN et al., 2011; CHAPMAN et al., 2017) como primeira linha de tratamento.

A Figura 12 detalha o modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial no estágio IIIr+IV no SPU. O modelo utilizou dados de sobrevida global (SG, CHAPMAN et al., 2017) e de sobrevida livre de progressão (SLP, CHAPMAN et al., 2011) relacionadas ao uso de dacarbazina para definir as três possibilidades de transição do paciente: (i) EIV1L = Paciente permanece em primeira linha de tratamento (taxa de SLP); (ii) DS = Paciente deixa o sistema ($DS = 100 - SG$); (iii) EIV2L = Paciente migra para segunda linha de tratamento, ou seja, para cuidados de suporte ($2L = 100 - PS - DS$). O modelo considerou que todos os pacientes que apresentaram progressão de doença à primeira linha de tratamento migraram para

uma segunda linha terapêutica. Não existem dados técnicos que mensurem a performance dos pacientes na segunda linha de tratamento.

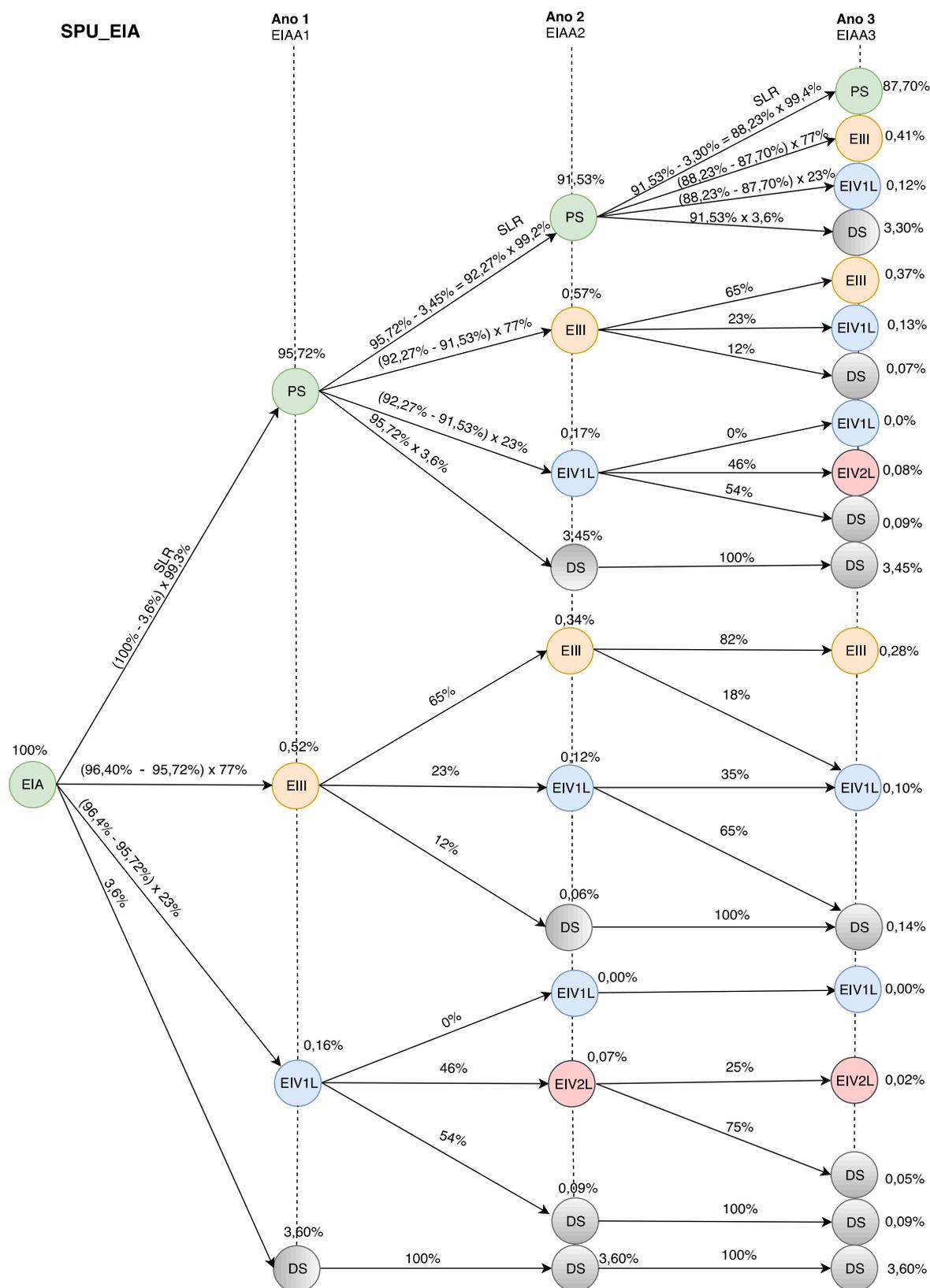


Figura 8: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IA no sistema público de saúde

PS = Permanece no sistema; EIII = Estágio IIIr; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IIIr+IV segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIAA1 = Estágio IA ano 1; EIAA2 = Estágio IA ano 2; EIAA3 = Estágio IA ano 3; SPU = Sistema público de saúde; SLR = Sobrevida livre de recidiva

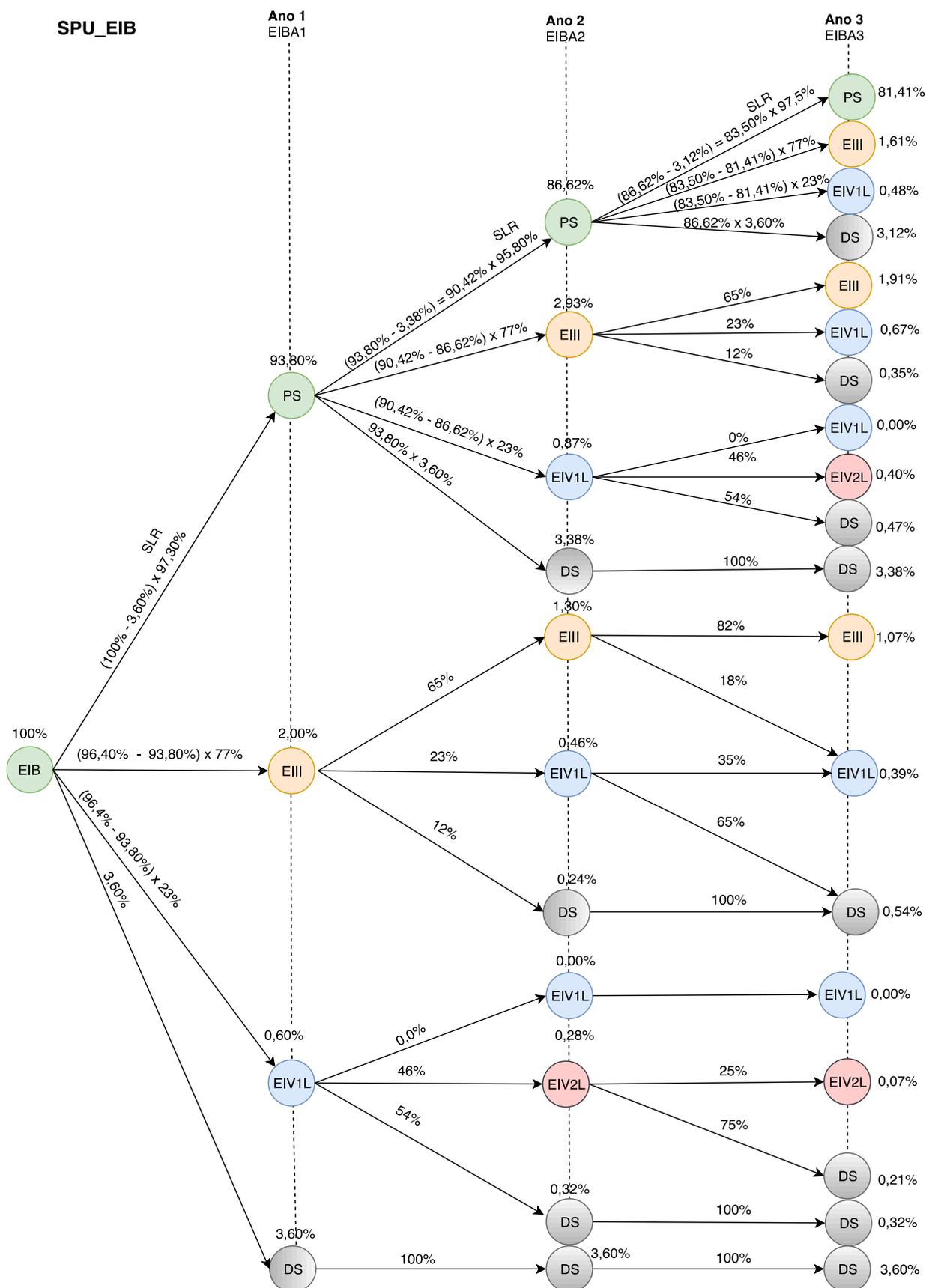


Figura 9: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IB no sistema público de saúde

PS = Permanece no sistema; EIII = Estágio IIIr; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IIIr+IV segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIBA1 = Estágio IB ano 1; EIBA2 = Estágio IB ano 2; EIBA3 = Estágio IB ano 3; SPU = Sistema público de saúde; SLR = Sobrevida livre de recidiva

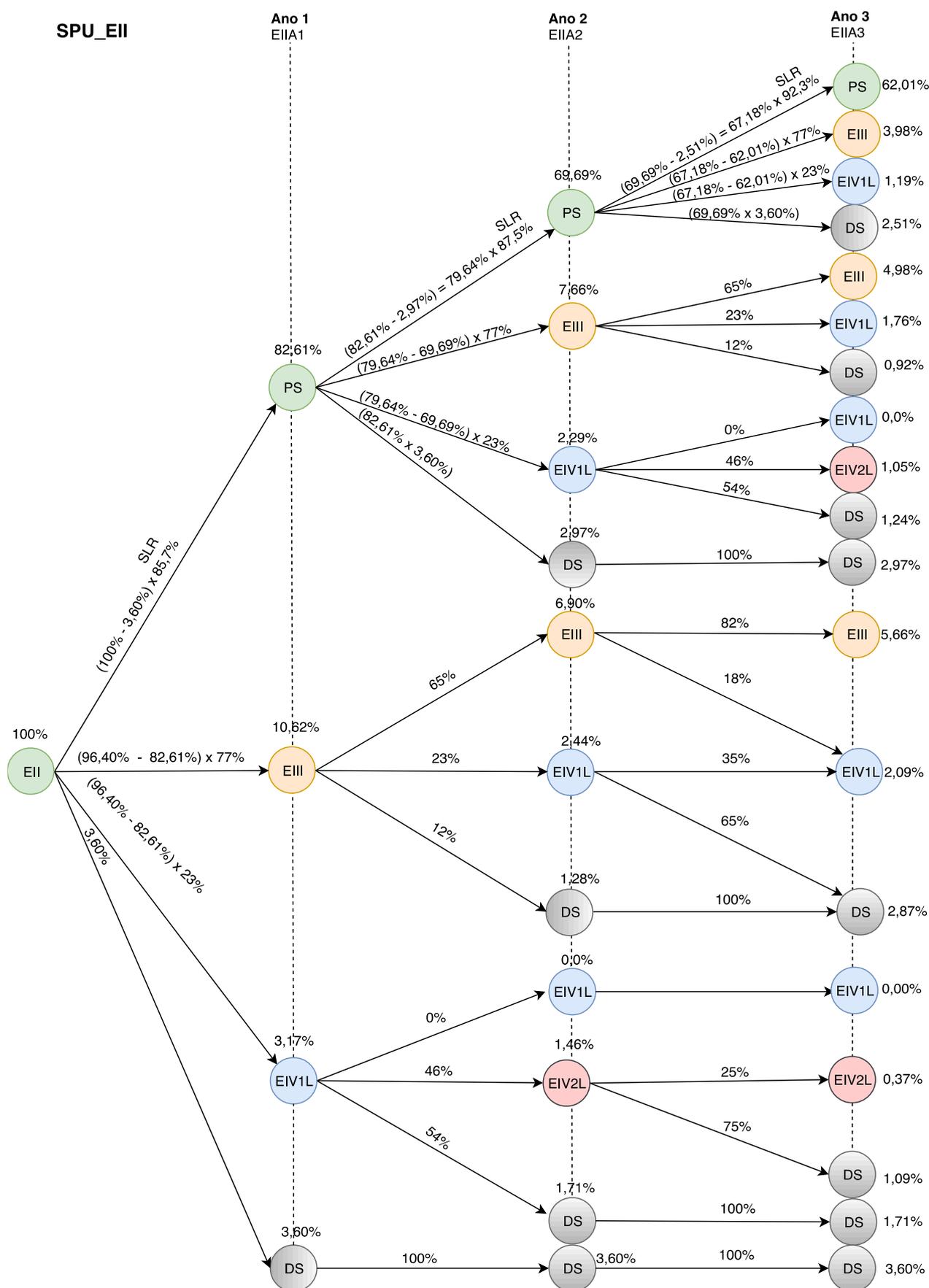


Figura 10: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio II no sistema público de saúde

PS = Permanece no sistema; EIII = Estágio IIIr; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IIIr+IV segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIIA1 = Estágio II ano 1; EIIA2 = Estágio II ano 2; EIIA3 = Estágio II ano 3; SPU = Sistema público de saúde; SLR = Sobrevida livre de recidiva

SPU_EIII_OBS

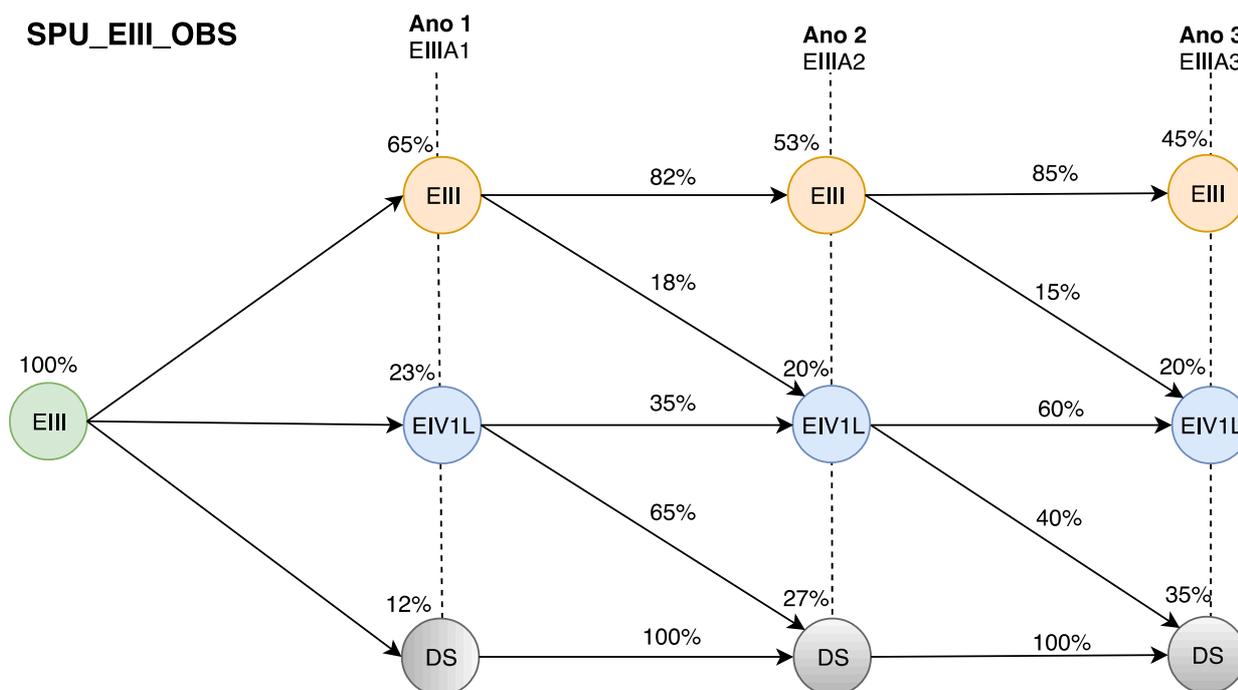


Figura 11: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IIIr no sistema privado de saúde para um paciente em observação

EIII = Paciente em observação; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIIIA1 = Estágio IIIr ano 1; EIIIA2 = Estágio IIIr ano 2; EIIIA3 = Estágio IIIr ano 3; SPU = Sistema público de saúde;

SPU_EIV

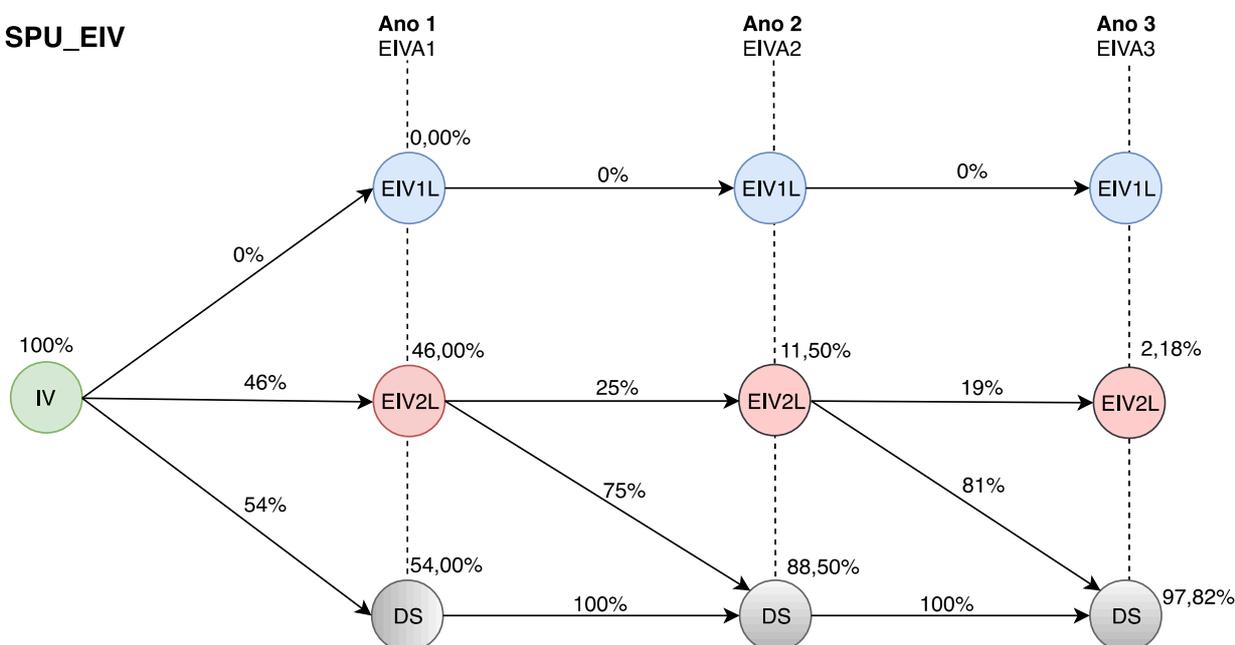


Figura 12: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IIIr+IV no sistema público de saúde

PS = Permanece no sistema; EIV1L = primeira linha de tratamento; EIV2L = segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIVA1 = Estágio IIIr+IV ano 1; EIVA2 = Estágio IIIr+IV ano 2; EIVA3 = Estágio IIIr+IV ano 3; SPU = Sistema público de saúde

Como detalhado na seção 6.1, o SPR dispõe de recursos diferenciados para o diagnóstico e tratamento do paciente com melanoma, o que se reverte em um modelo de probabilidades de transição distinto, principalmente, no que tange aos tratamentos adjuvante e sistêmico. A análise dos dados primários demonstrou também que os tratamentos sistêmicos na doença avançada são definidos de acordo com características do paciente e da doença, os quais envolvem a carga tumoral e o status de mutação *BRAF*. Por este motivo, cada estágio de evolução da doença foi avaliado com quatro modelos de probabilidades de transição: (i) BMBV, paciente *BRAF* mutado com baixo volume de doença; (ii) BMAV paciente *BRAF* mutado com alto volume de doença; (iii) BSBV, paciente *BRAF* selvagem com baixo volume de doença; (iv) BSAV, paciente *BRAF* selvagem com alto volume de doença.

A análise dos dados primários demonstrou que as opções terapêuticas selecionadas pelos oncologistas como primeira e segunda linha de tratamento, respectivamente, são: (i) BMBV: anti-PD-1 e inibidor de *BRAF* + *MEK*; (ii) BMAV: inibidor de *BRAF* + *MEK* e anti-PD-1; (iii) BSBV: anti-PD-1, anti-CTLA-4; (iv) anti-PD-1 + anti-CTLA-4 e anti-PD-1. As Figuras 13 (BMBV), 14 (BMAV), 15 (BSBV) e 16 (BSAV) ilustram, respectivamente, os modelos de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial nos estágios IA no SPR. Assim como nos modelos desenvolvidos para o SPU, a probabilidade do paciente deixar o sistema foi definida pelos dados de mortalidade por qualquer causa (DATASUS, 2018) e as transições para os estágios IIIr e IIIr+IV se basearam nas taxas de sobrevida livre de recidiva do estudo de Leiter et al. (2013). O modelo considerou que os pacientes que migraram para o estágio IIIr foram submetidos à observação após a ressecção da doença (EGGERMONT et al., 2012) e que a recorrência da doença em pacientes do estágio IIIr ocasionaria uma transição exclusiva para o estágio IIIr+IV. Os pacientes do estágio IIIr+IV foram tratados com: anti-PD-1 na Figura 13 (WOLCHOK et al., 2017), inibidor de *BRAF* + *MEK* na Figura 14 (LONG et al., 2017b), anti-PD-1 na Figura 15 (WOLCHOK et al., 2017) e anti-PD-1 + anti-CTLA-4 na Figura 16 (WOLCHOK et al., 2017). O modelo também considerou que todos os paciente que progrediram à primeira linha de tratamento no estágio IIIr+IV foram submetidos a uma segunda linha de tratamento.

O mesmo racional descrito para o estágio IA foi utilizado para o desenvolvimento dos modelos de probabilidades de transição do estágio IB nas Figuras 17 (BMBV), 18 (BMAV), 19 (BSBV) e 20 (BSAV) e para o estágio II nas Figuras 21 (BMBV), 22 (BMAV), 23 (BSBV) e 24 (BSAV).

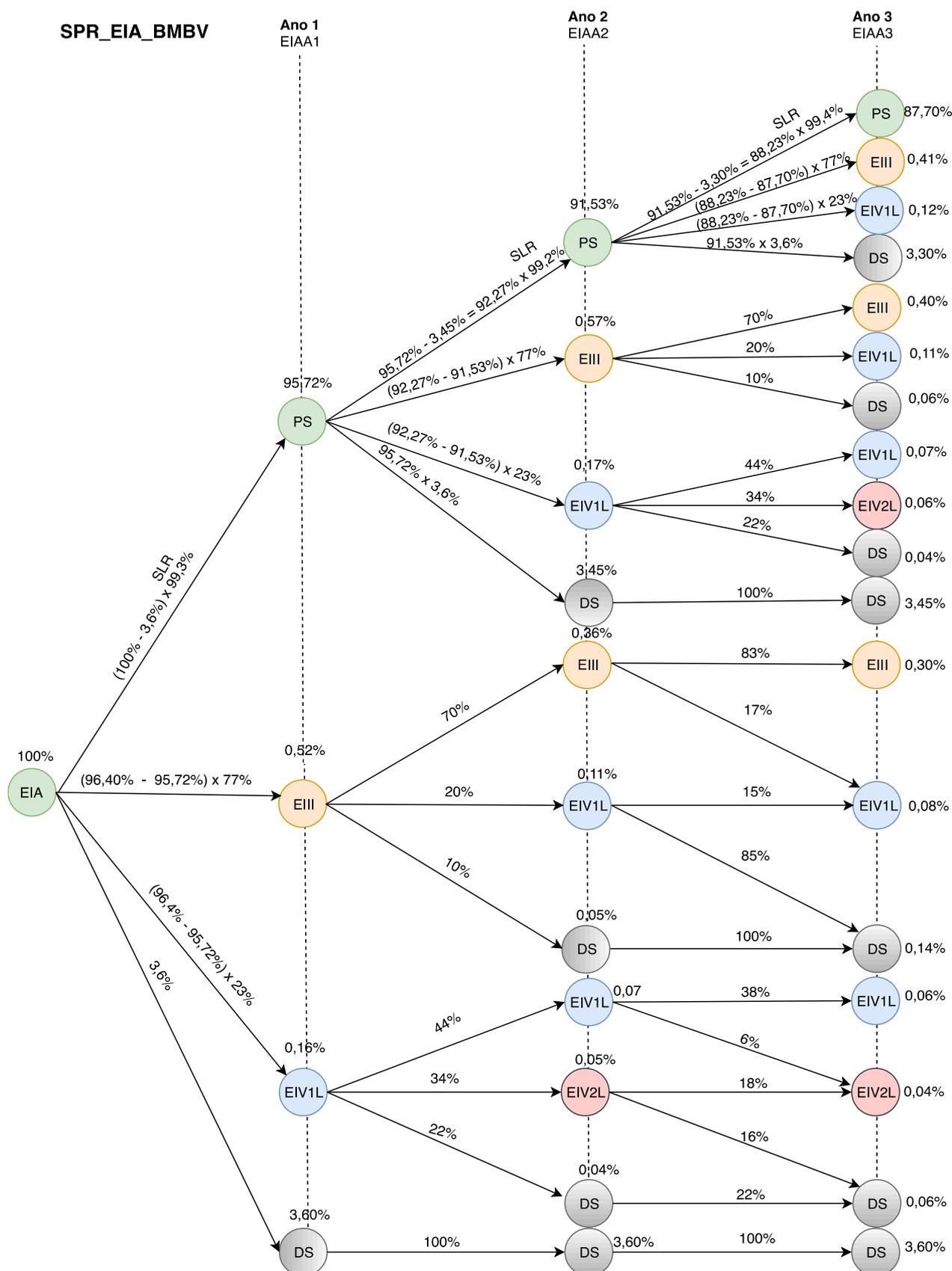


Figura 13: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IA no sistema privado de saúde para um paciente BRAF mutado e com baixo volume de doença

PS = Permanece no sistema; EIII = Estágio IIIr; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IIIr+IV segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIAA1 = Estágio IA ano 1; EIAA2 = Estágio IA ano 2; EIAA3 = Estágio IA ano 3; SLR = Sobrevida livre de recidiva; SPR = Sistema privado de saúde; BMBV = paciente BRAF mutado e com baixo volume de doença

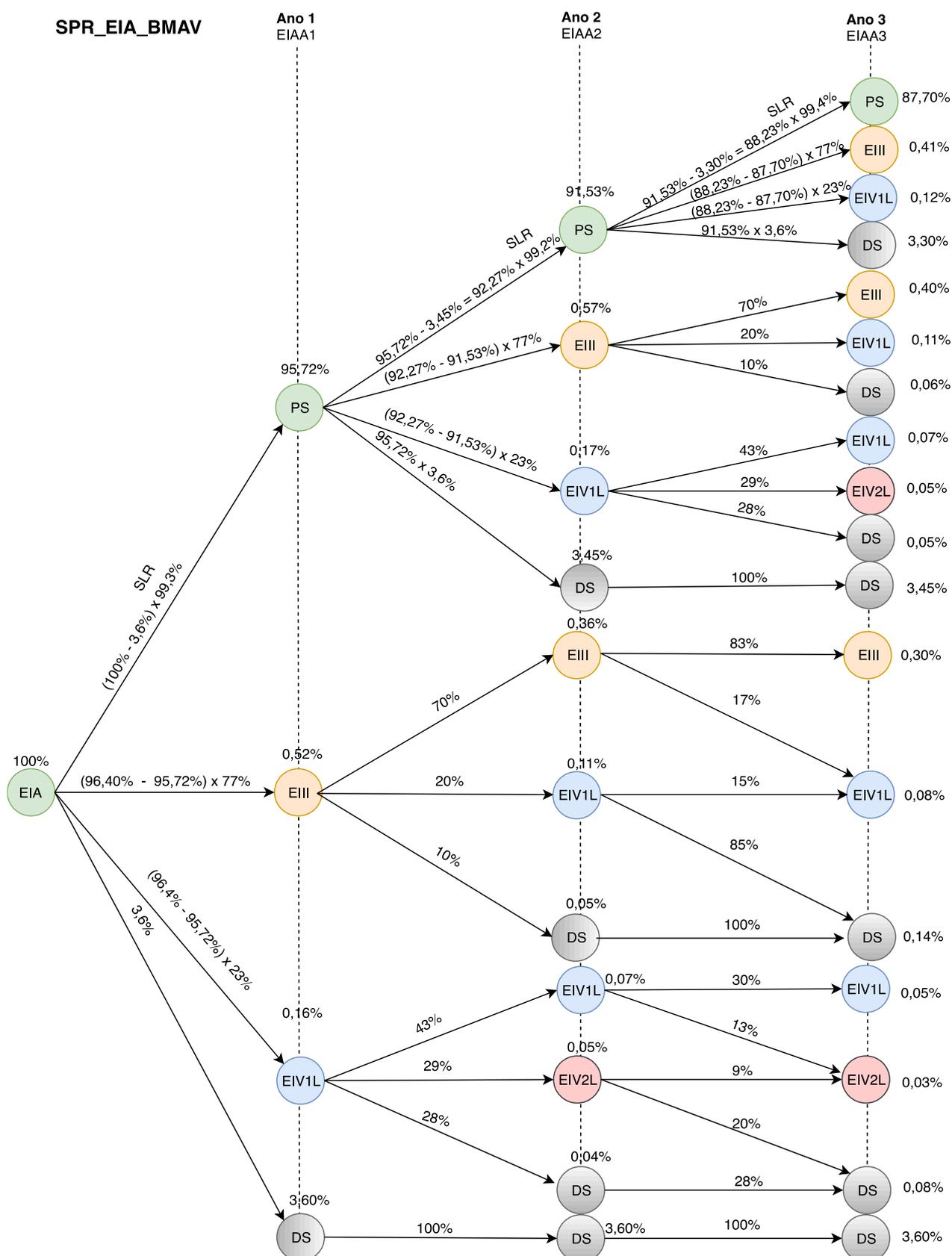


Figura 14: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IA no sistema privado de saúde para um paciente *BRAF* mutado e com alto volume de doença

PS = Permanece no sistema; EIII = Estágio IIIr; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IIIr+IV segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIAA1 = Estágio IA ano 1; EIAA2 = Estágio IA ano 2; EIAA3 = Estágio IA ano 3; SLR = Sobrevida livre de recidiva; SPR = Sistema privado de saúde; BMAV = paciente *BRAF* mutado e com alto volume de doença

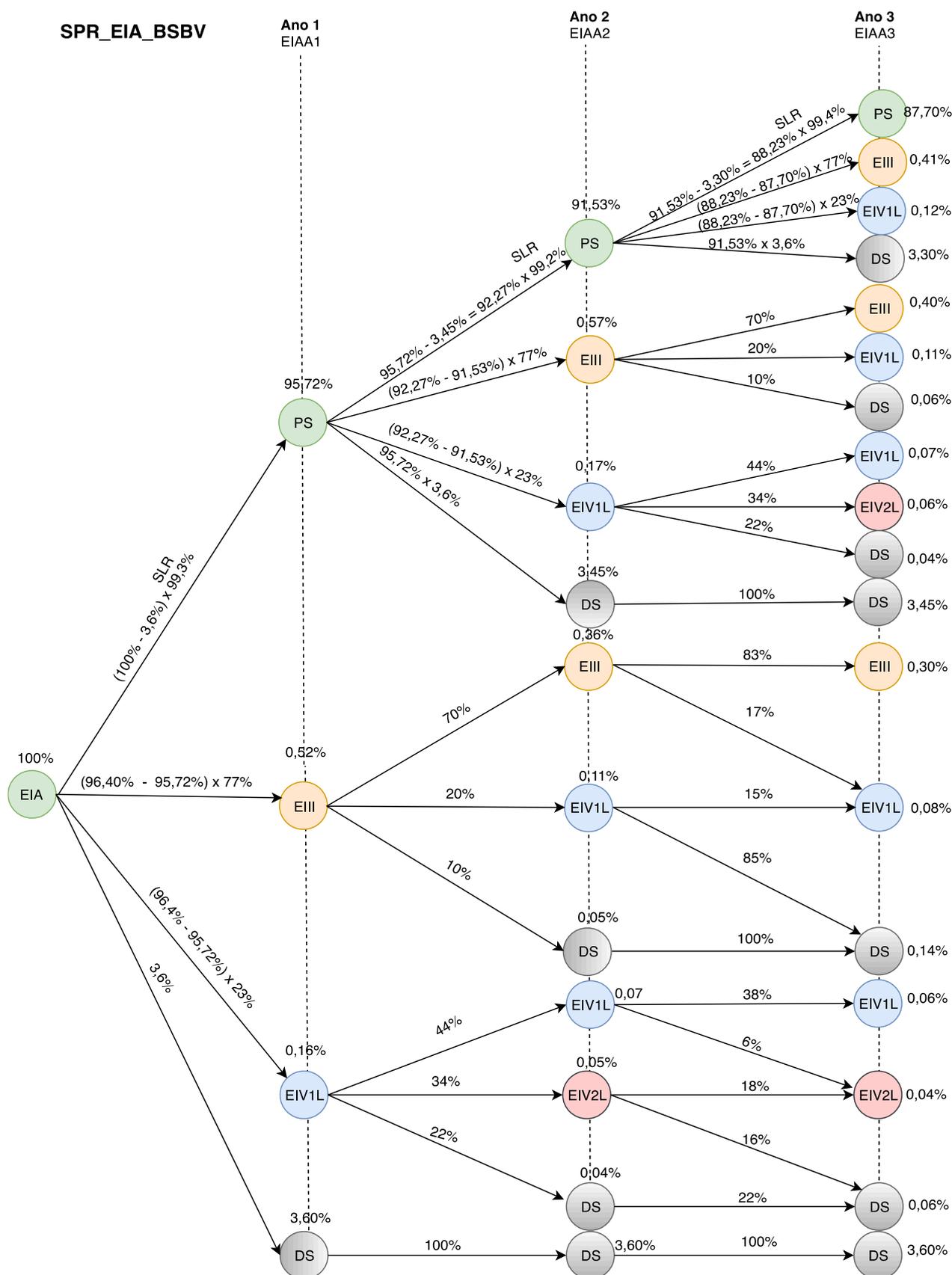


Figura 15: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IA no sistema privado de saúde para um paciente *BRAF* selvagem e com baixo volume de doença

PS = Permanece no sistema; EIII = Estágio IIIr; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IIIr+IV segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIAA1 = Estágio IA ano 1; EIAA2 = Estágio IA ano 2; EIAA3 = Estágio IA ano 3; SLR = Sobrevida livre de recidiva; SPR = Sistema privado de saúde; BSBV = paciente *BRAF* selvagem e com baixo volume de doença

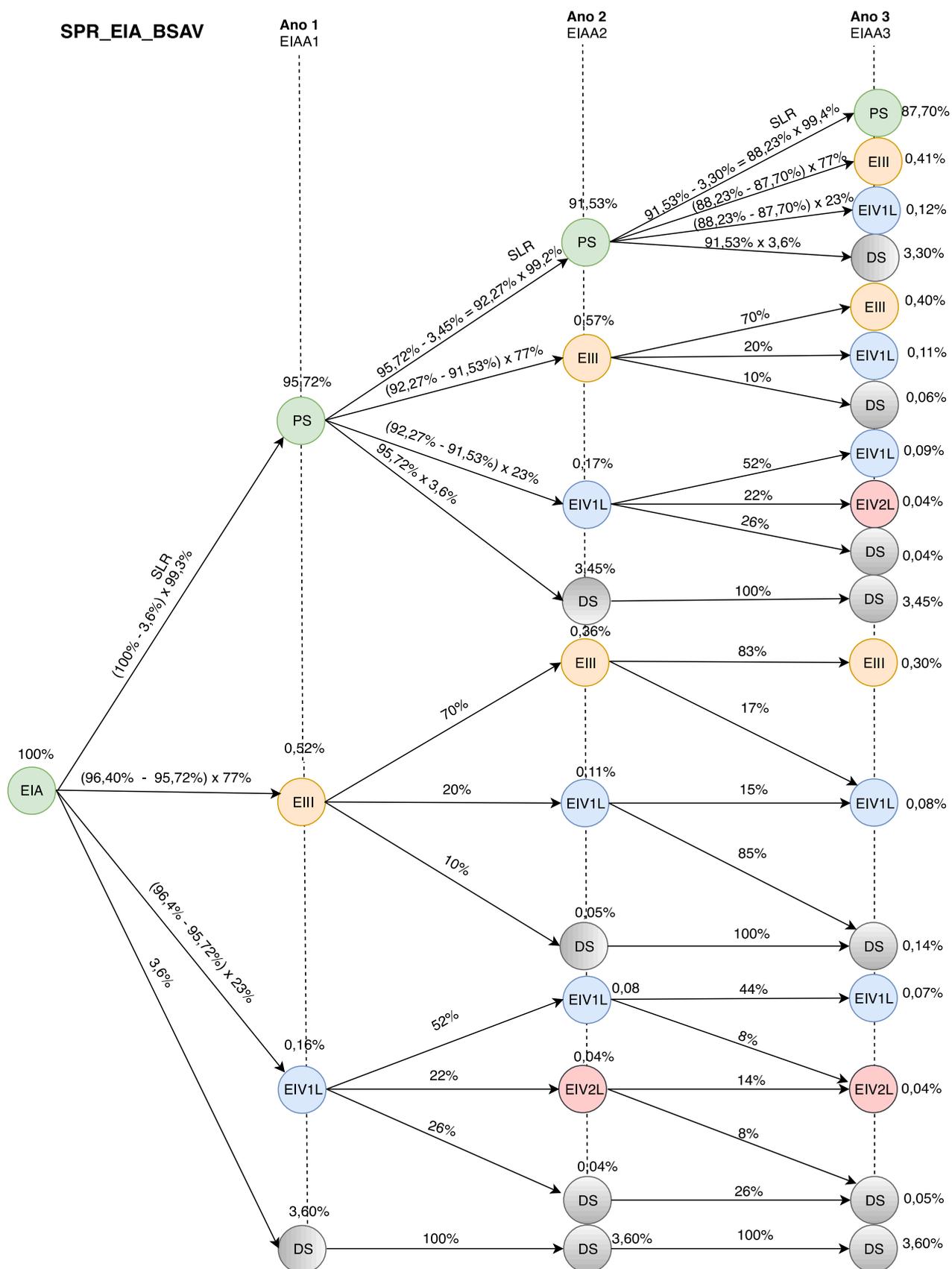


Figura 16: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IA no sistema privado de saúde para um paciente BRAF selvagem e com alto volume de doença
 PS = Permanece no sistema; EIII = Estágio IIIr; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IIIr+IV segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIAA1 = Estágio IA ano 1; EIAA2 = Estágio IA ano 2; EIAA3 = Estágio IA ano 3; SLR = Sobrevida livre de recidiva; SPR = Sistema privado de saúde; BSAV = paciente BRAF selvagem e com alto volume de doença

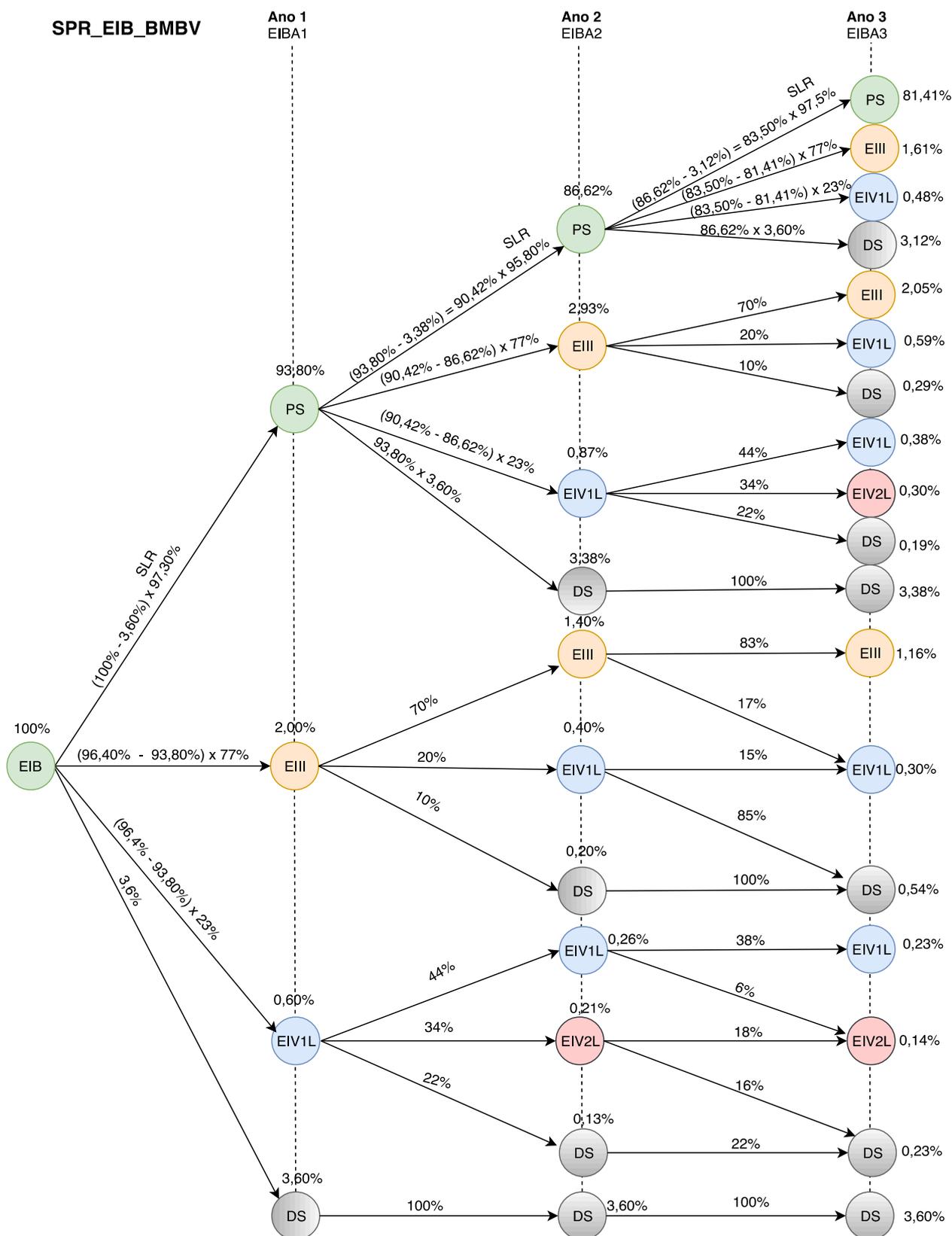


Figura 17: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IB no sistema privado de saúde para um paciente *BRAF* mutado e com baixo volume de doença
 PS = Permanece no sistema; EIII = Estágio IIIr; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IIIr+IV segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIBA1 = Estágio IB ano 1; EIBA2 = Estágio IB ano 2; EIBA3 = Estágio IB ano 3; SLR = Sobrevida livre de recidiva; SPR = Sistema privado de saúde; BMBV = paciente *BRAF* mutado e com baixo volume de doença

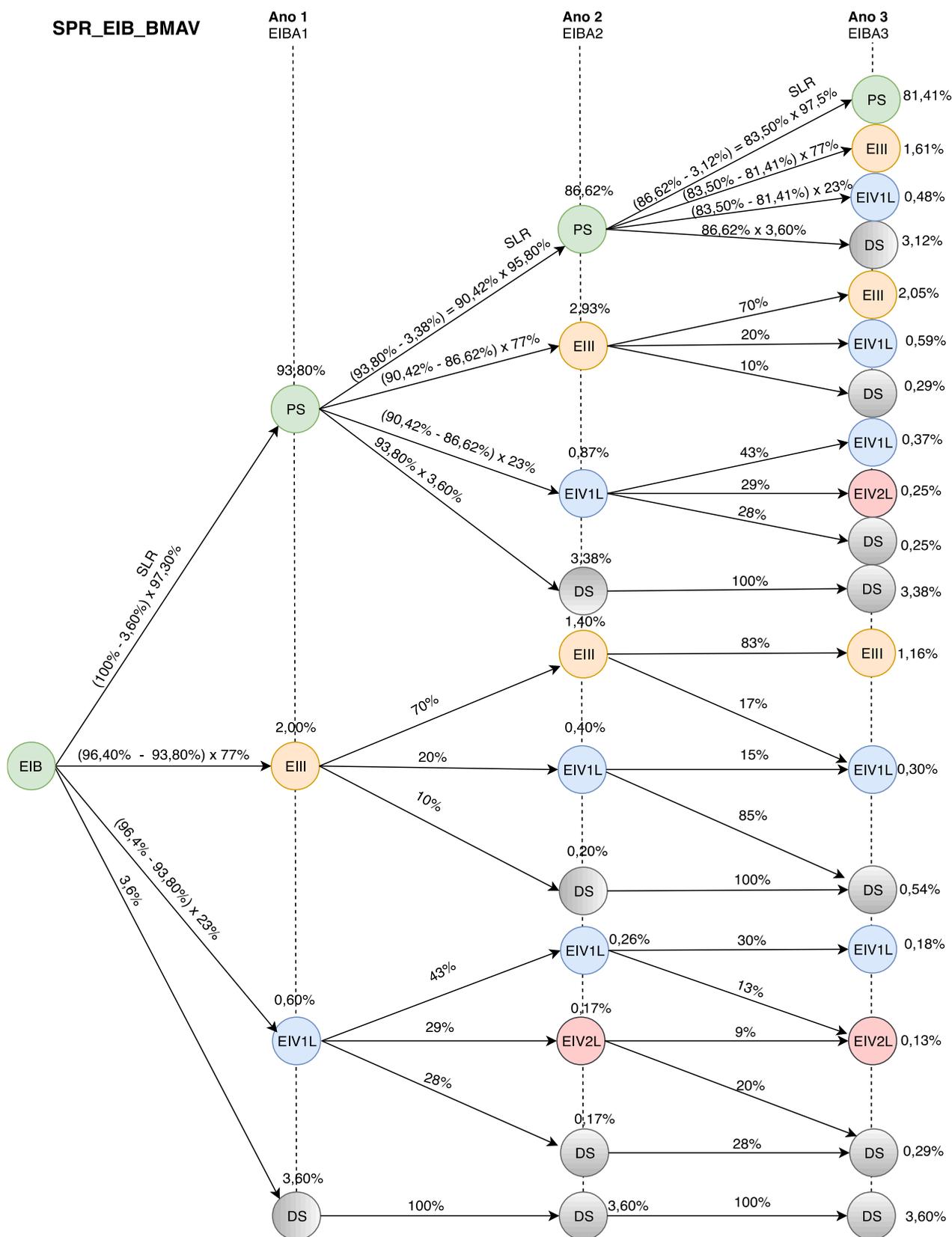


Figura 18: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IB no sistema privado de saúde para um paciente *BRAF* mutado e com alto volume de doença
 PS = Permanece no sistema; EIII = Estágio IIIr; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IIIr+IV segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIBA1 = Estágio IB ano 1; EIBA2 = Estágio IB ano 2; EIBA3 = Estágio IB ano 3; SLR = Sobrevida livre de recidiva; SPR = Sistema privado de saúde; BMAV = paciente *BRAF* mutado e com alto volume de doença

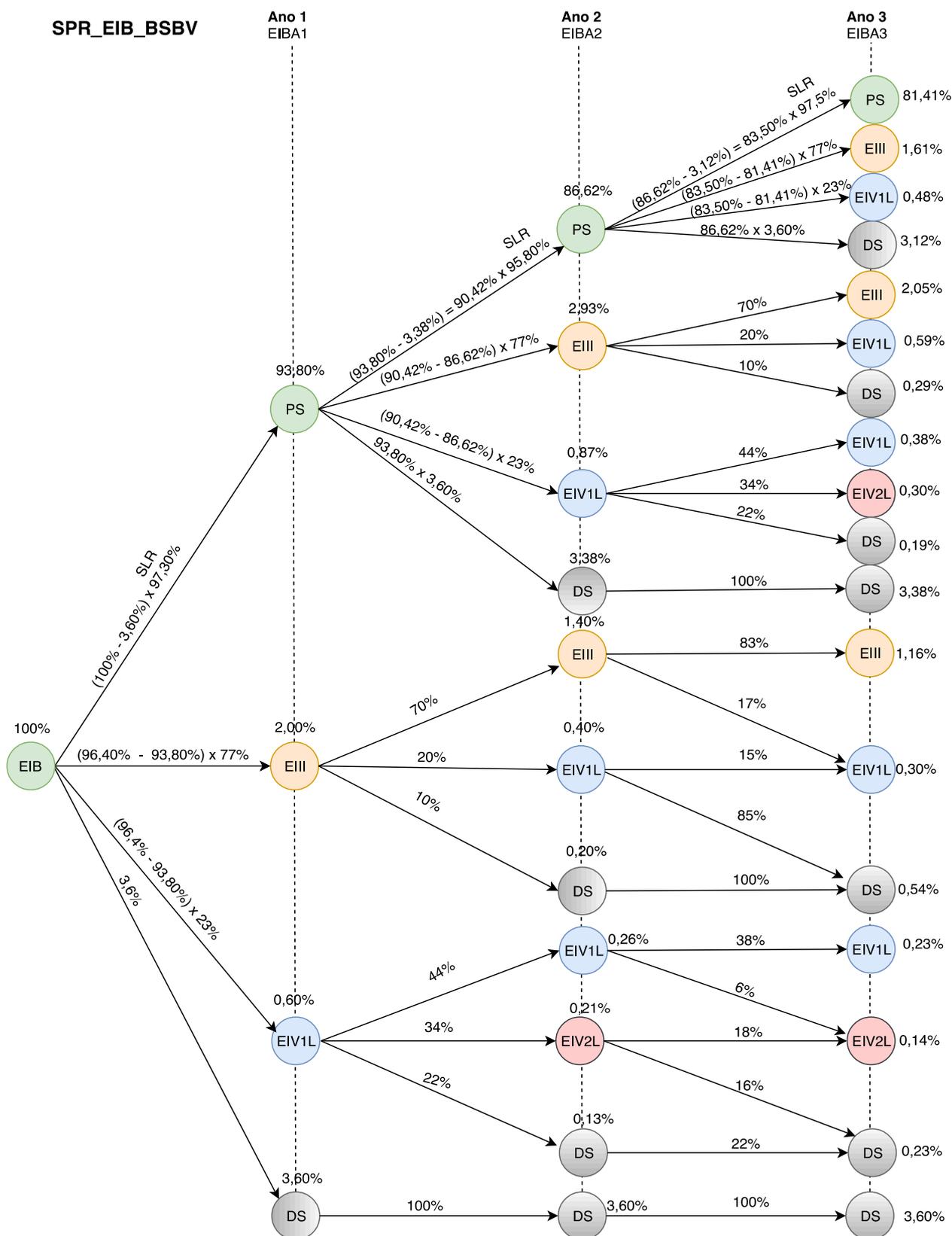


Figura 19: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IB no sistema privado de saúde para um paciente *BRAF* selvagem e com baixo volume de doença
 PS = Permanece no sistema; EIII = Estágio IIIr; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IIIr+IV segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIBA1 = Estágio IB ano 1; EIBA2 = Estágio IB ano 2; EIBA3 = Estágio IB ano 3; SLR = Sobrevida livre de recidiva; SPR = Sistema privado de saúde; BSBV = paciente *BRAF* selvagem e com baixo volume de doença

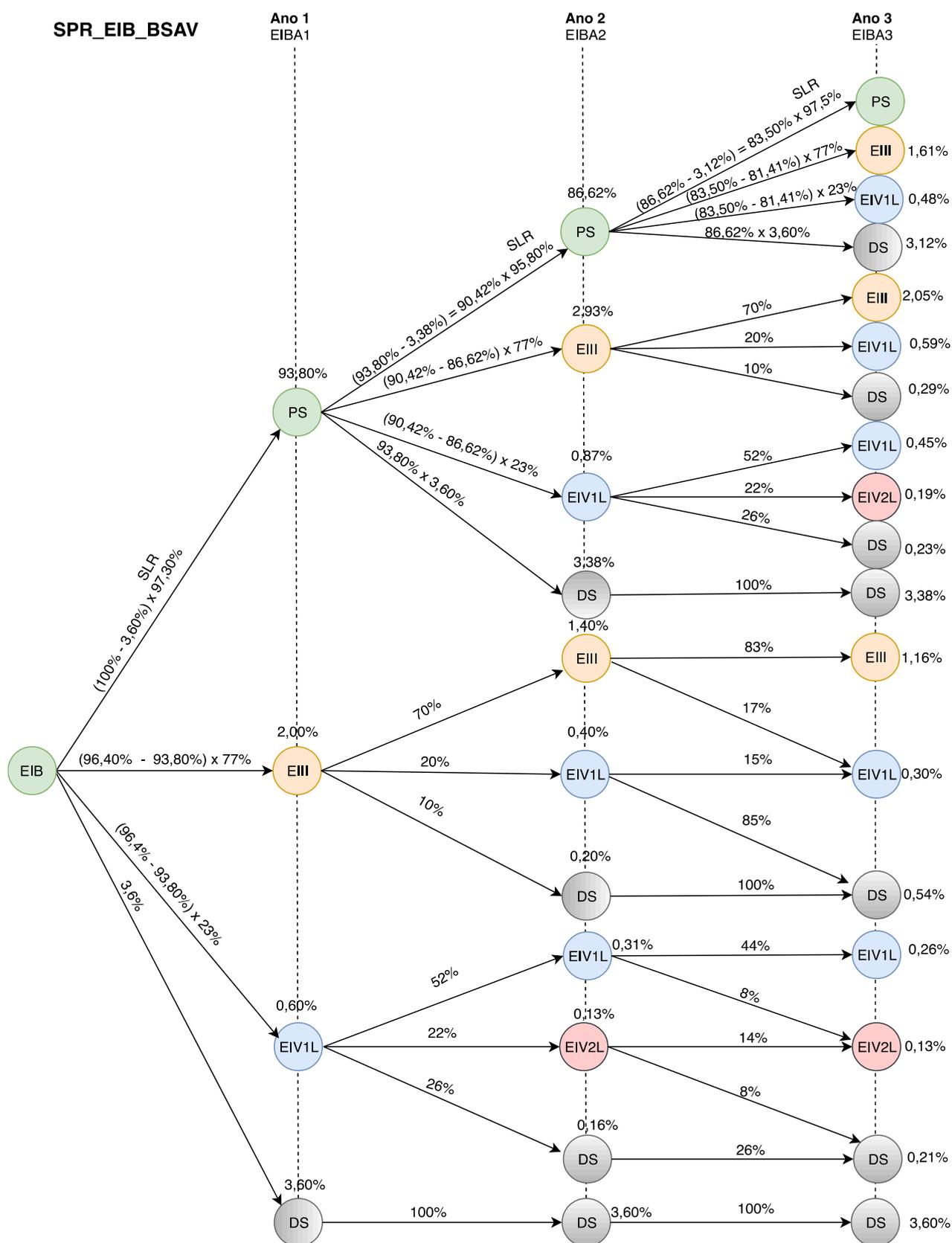


Figura 20: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IB no sistema privado de saúde para um paciente *BRAF* selvagem e com alto volume de doença

PS = Permanece no sistema; EIII = Estágio IIIr; EIV1L = Estágio IIIir+IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IIIir+IV segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIBA1 = Estágio IB ano 1; EIBA2 = Estágio IB ano 2; EIBA3 = Estágio IB ano 3; SLR = Sobrevida livre de recidiva; SPR = Sistema privado de saúde; BSAV = paciente *BRAF* selvagem e com alto volume de doença

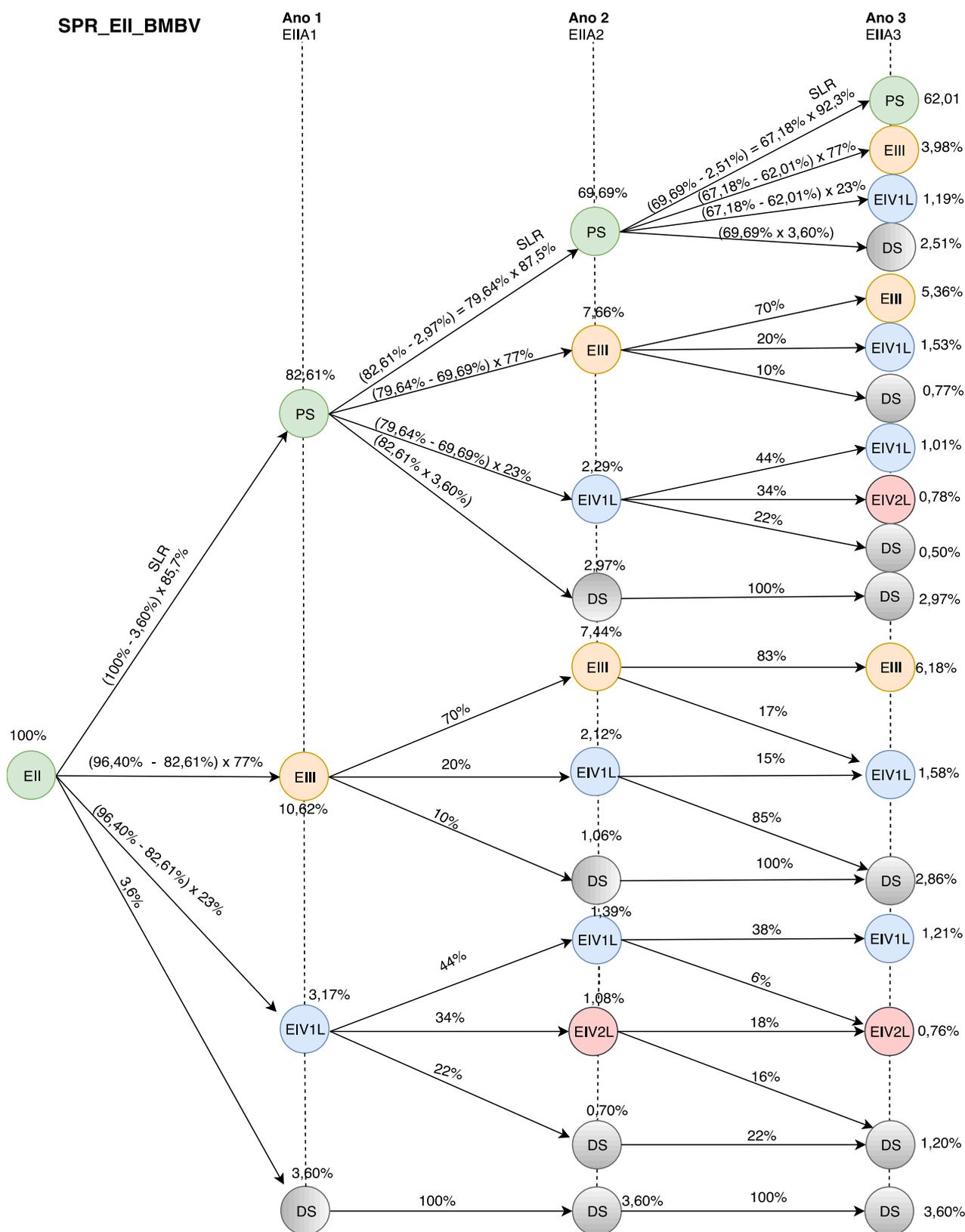


Figura 21: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio II no sistema privado de saúde para um paciente *BRAF* mutado e com baixo volume de doença
 PS = Permanece no sistema; EIII = Estágio IIIr; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IIIr+IV segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIIA1 = Estágio II ano 1; EIIA2 = Estágio II ano 2; EIIA3 = Estágio II ano 3; SLR = Sobrevida livre de recidiva; SPR = Sistema privado de saúde; BMBV = paciente *BRAF* mutado e com baixo volume de doença

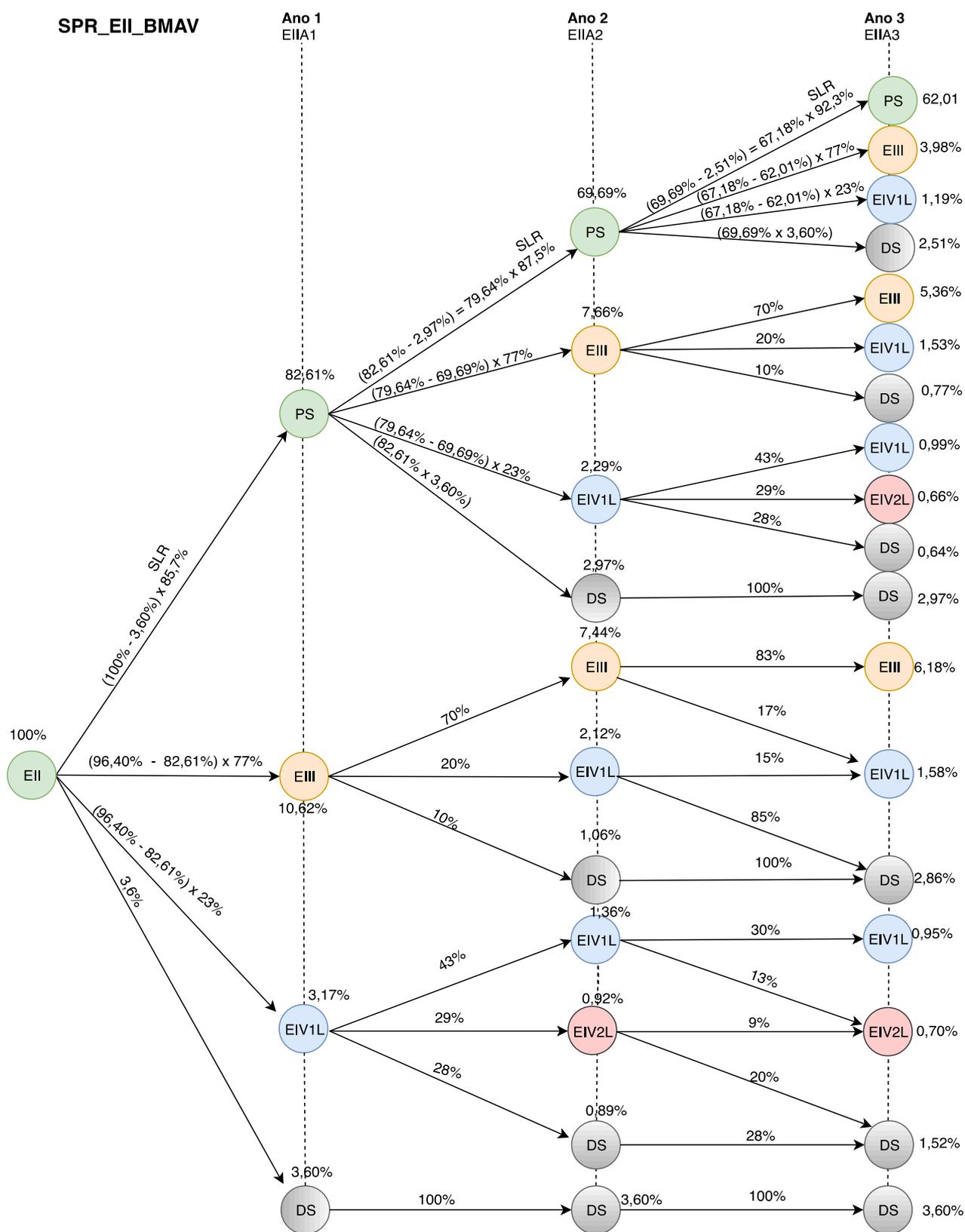


Figura 22: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio II no sistema privado de saúde para um paciente *BRAF* mutado e com alto volume de doença
 PS = Permanece no sistema; EIII = Estágio IIIr; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IIIr+IV segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIIA1 = Estágio II ano 1; EIIA2 = Estágio II ano 2; EIIA3 = Estágio II ano 3; SLR = Sobrevida livre de recidiva; SPR = Sistema privado de saúde; BMAV = paciente *BRAF* mutado e com alto volume de doença

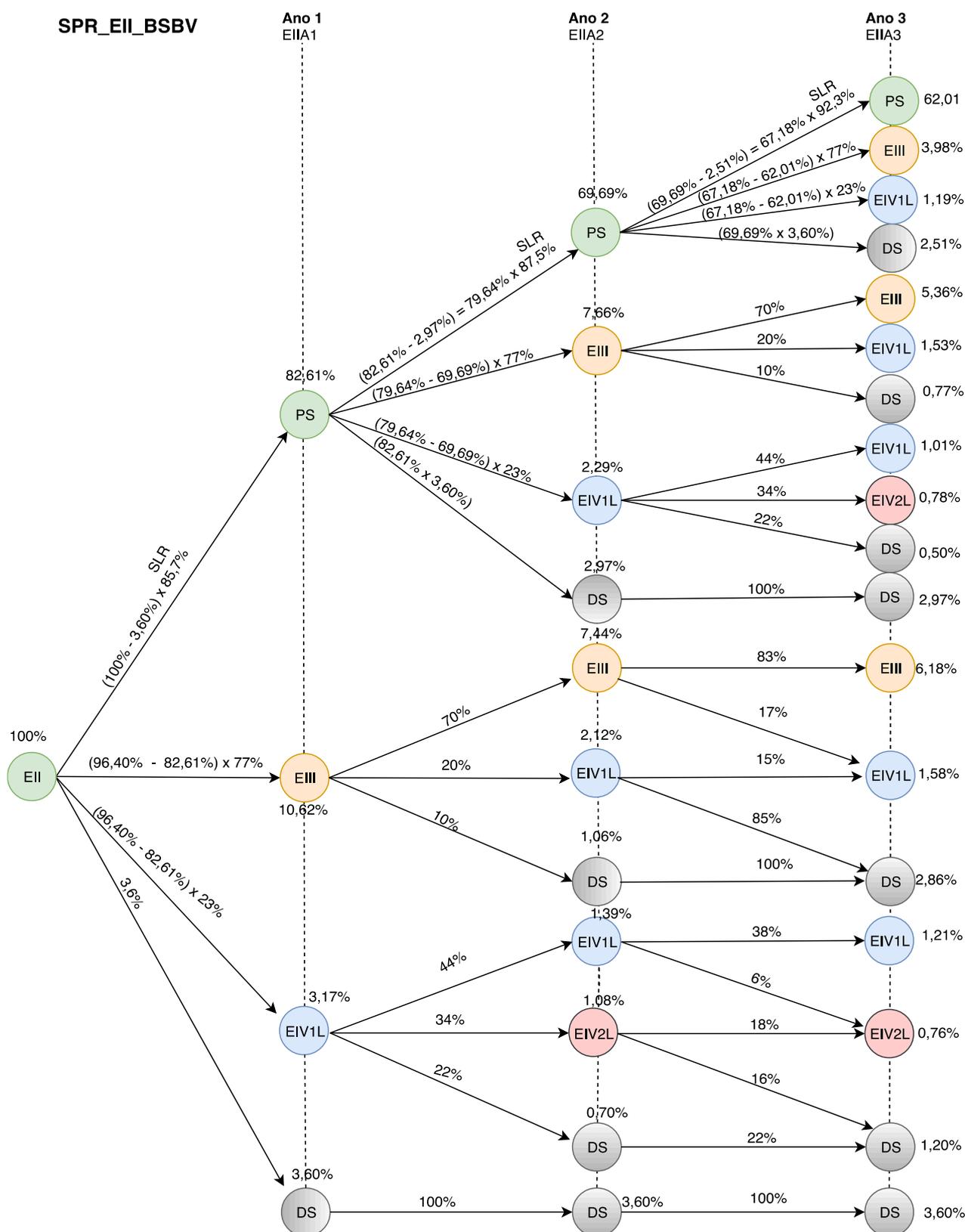


Figura 23: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio II no sistema privado de saúde para um paciente *BRAF* selvagem e com baixo volume de doença
 PS = Permanece no sistema; EIII = Estágio IIIr; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IIIr+IV segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIIA1 = Estágio II ano 1; EIIA2 = Estágio II ano 2; EIIA3 = Estágio II ano 3; SLR = Sobrevida livre de recidiva; SPR = Sistema privado de saúde; BSBV = paciente *BRAF* selvagem e com baixo volume de doença

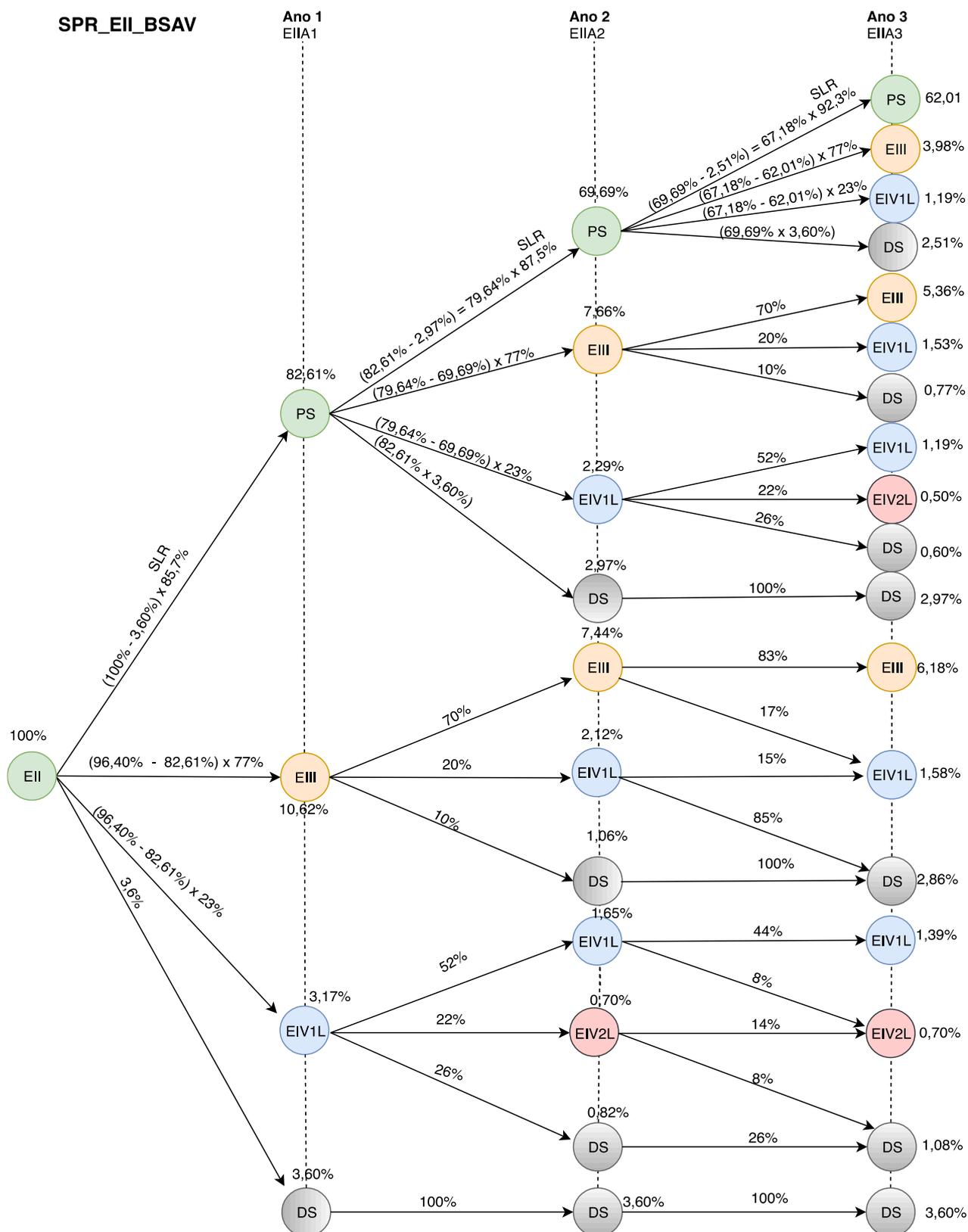


Figura 24: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio II no sistema privado de saúde para um paciente *BRAF* selvagem e com alto volume de doença
 PS = Permanece no sistema; EIII = Estágio IIIr; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IIIr+IV segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIIA1 = Estágio II ano 1; EIIA2 = Estágio II ano 2; EIIA3 = Estágio II ano 3; SLR = Sobrevida livre de recidiva; SPR = Sistema privado de saúde; BSAV = paciente *BRAF* selvagem e com alto volume de doença

A Figura 25 ilustra o modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial no estágio IIIr no SPR. Com base na análise dos dados primários da seção 6.1 e na disponibilidade de acesso ao uso de interferon em altas doses no SPR, o modelo utilizou dados de sobrevida global (SG) e de sobrevida livre de recidiva (SLR) do estudo de Eggermont et al. (2012) referentes ao braço da alfa-interferona-2b para definir as três possibilidades de transição do paciente: (i) EIII = Paciente permanece no sistema (taxa de SLR); (ii) DS = Paciente deixa o sistema ($DS = 100 - SG$); (iii) EIV1L = Paciente migra para estágio IIIr+IV ($EIV1L = 100 - PS - DS$). O modelo considerou que a recorrência da doença em pacientes do estágio IIIr ocasionaria uma transição exclusiva para o estágio IIIr+IV.

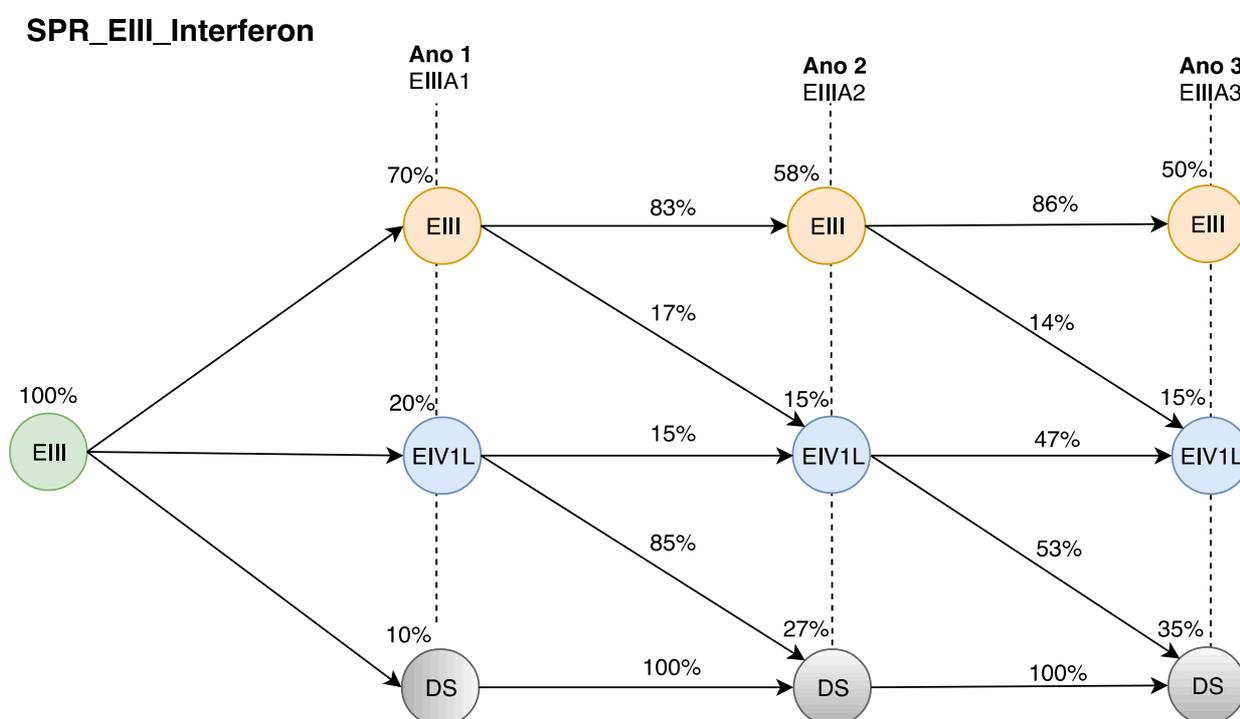


Figura 25: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IIIr no sistema privado de saúde para um paciente em uso de interferon
 EIII = Paciente em uso de interferon; EIV1L = Estágio IIIr+IV primeira linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIII A1 = Estágio IIIr ano 1; EIII A2 = Estágio IIIr ano 2; EIII A3 = Estágio IIIr ano 3; SPR = Sistema privado de saúde;

Por fim, as Figuras 26 (BMBV), 27 (BMAV), 28 (BSBV) e 29 (BSAV) detalham o modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial no estágio IIIr+IV no SPR. O modelo utilizou dados de sobrevida global (SG) e de sobrevida livre de progressão (SLP) relacionadas ao uso do anti-PD-1 na Figura 26 (WOLCHOK et al., 2017), inibidor de *BRAF* + *MEK* na Figura 27 (LONG et al., 2017b), anti-PD-1 na Figura 28 (WOLCHOK et al., 2017) e anti-PD-1 + anti-CTLA-4 na Figura 29 (WOLCHOK et al., 2017) para definir as três

possibilidades de transição do paciente: (i) EIV1L = Paciente permanece em primeira linha de tratamento (taxa de SLP); (ii) DS = Paciente deixa o sistema ($DS = 100 - SG$); (iii) EIV2L = Paciente migra para segunda linha de tratamento ($2L = 100 - PS - DS$). O modelo considerou que todos os pacientes que apresentaram progressão de doença à primeira linha de tratamento migraram para uma segunda linha terapêutica.

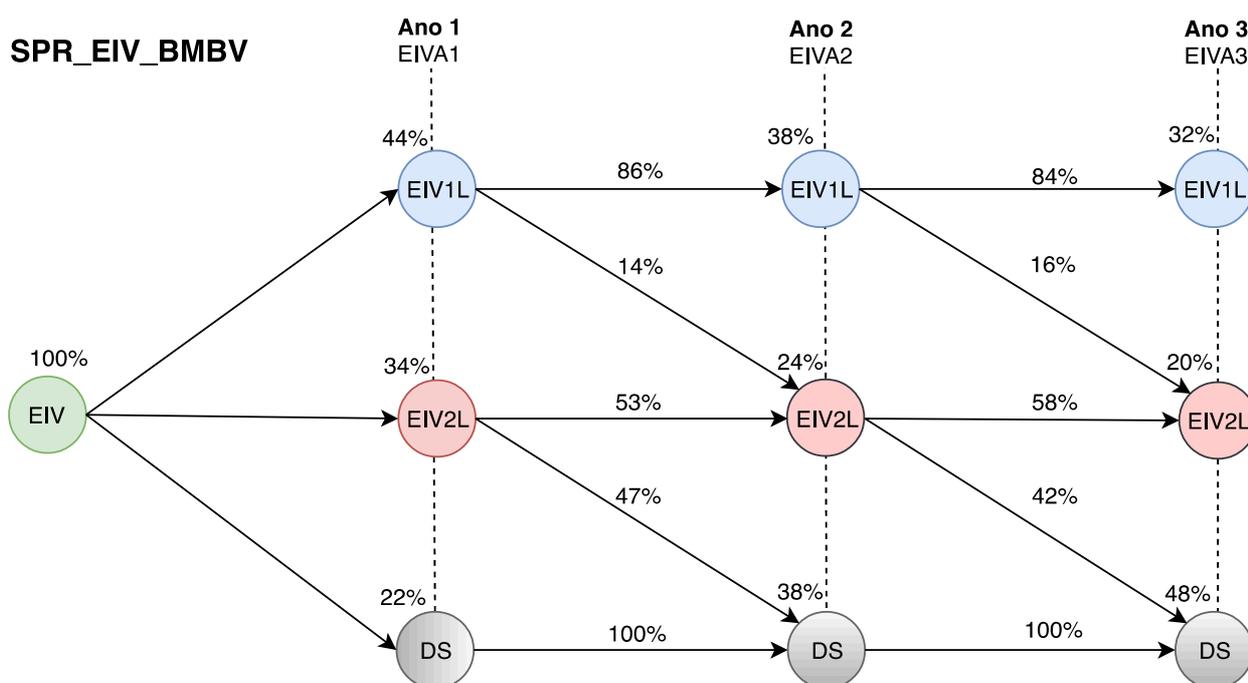


Figura 26: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IIIir+IV no sistema privado de saúde para um paciente *BRAF* mutado e com baixo volume de doença
 PS = Permanece no sistema; EIV1L = primeira linha de tratamento; EIV2L = segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIVA1 = Estágio IIIir+IV ano 1; EIVA2 = Estágio IIIir+IV ano 2; EIVA3 = Estágio IIIir+IV ano 3; SPR = Sistema privado de saúde; BMBV = paciente *BRAF* mutado e com baixo volume de doença

Os modelos de probabilidades de transição são representações ou interpretações simplificadas da realidade, ou seja, os modelos envolvem a interpretação de uma parte limitada dentro de um sistema muito mais complexo. Os modelos de probabilidades de transição foram desenvolvidos segundo uma estrutura de conceitos fundamentados em pesquisa empírica, mas com a limitação de não explicarem os fenômenos em sua totalidade e com alto grau de precisão. Apesar disso, as variáveis que compõem os modelos explicam de forma satisfatória a carga de melanoma e a evolução do paciente de acordo com a história natural da doença a partir dos seis diagnósticos iniciais distintos analisados. Na próxima seção, os modelos desenvolvidos na seção 6.2 serão utilizados para a definição da estrutura de custo associada às tomadas de decisão em saúde previamente analisadas na seção 6.1.

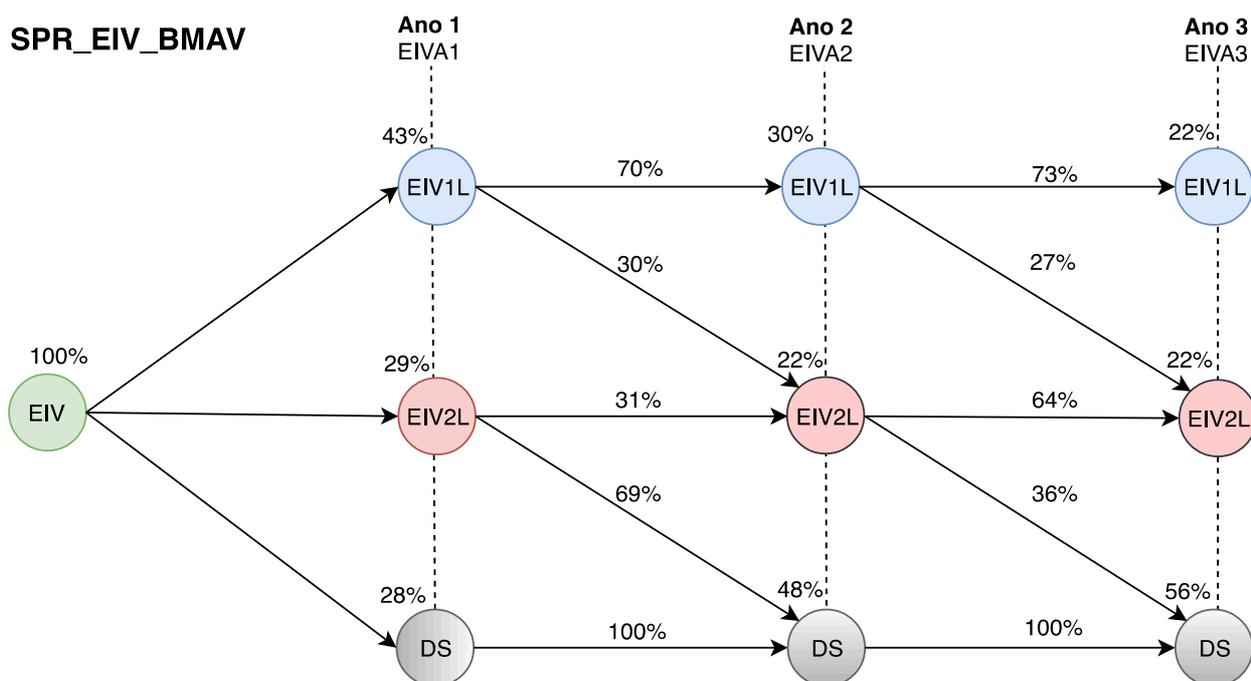


Figura 27: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IIIir+IV no sistema privado de saúde para um paciente *BRAF* mutado e com alto volume de doença
 PS = Permanece no sistema; EIV1L = primeira linha de tratamento; EIV2L = segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIVA1 = Estágio IIIir+IV ano 1; EIVA2 = Estágio IIIir+IV ano 2; EIVA3 = Estágio IIIir+IV ano 3; SPR = Sistema privado de saúde; BMAV = paciente *BRAF* mutado e com alto volume de doença

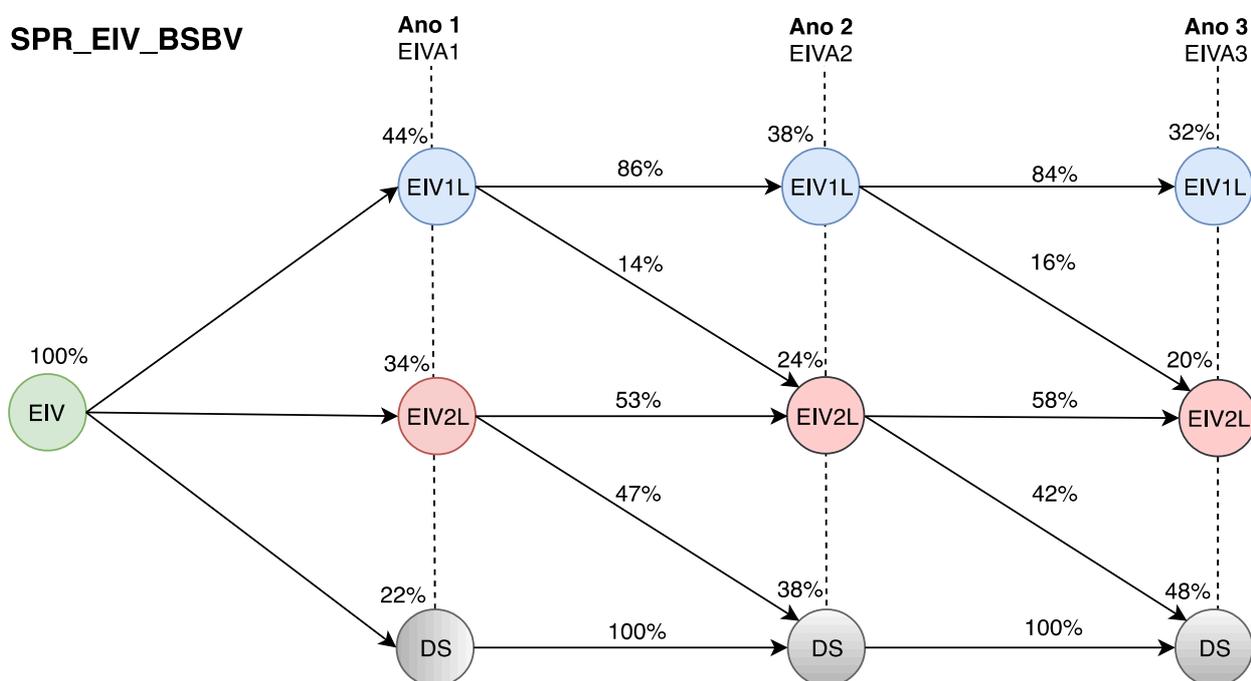


Figura 28: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IIIir+IV no sistema privado de saúde para um paciente *BRAF* selvagem e com baixo volume de doença
 PS = Permanece no sistema; EIV1L = primeira linha de tratamento; EIV2L = segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIVA1 = Estágio IIIir+IV ano 1; EIVA2 = Estágio IIIir+IV ano 2; EIVA3 = Estágio IIIir+IV ano 3; SPR = Sistema privado de saúde; BSBV = paciente *BRAF* selvagem e com baixo volume de doença

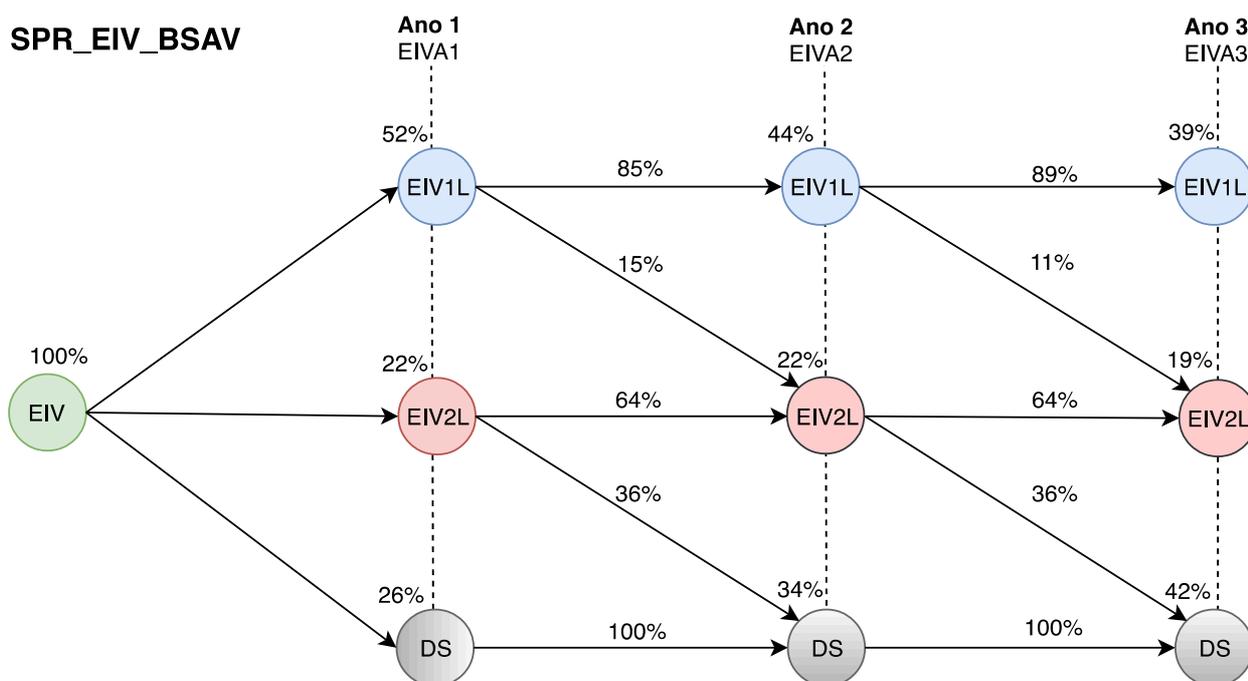


Figura 29: Modelo de probabilidades de transição para os três primeiros anos após o diagnóstico inicial em Estágio IIIir+IV no sistema privado de saúde para um paciente *BRAF* selvagem e com alto volume de doença
 PS = Permanece no sistema; EIV1L = primeira linha de tratamento; EIV2L = segunda linha de tratamento; DS = Deixa o sistema; EIVA1 = Estágio IIIir+IV ano 1; EIVA2 = Estágio IIIir+IV ano 2; EIVA3 = Estágio IIIir+IV ano 3; SPR = Sistema privado de saúde; BSAV = paciente *BRAF* selvagem e com alto volume de doença

6.3 ESTRUTURA DE CUSTO AO LONGO DE UM CICLO COMPLETO DE ENTREGA DE CUIDADOS EM SAÚDE

A terceira etapa da pesquisa envolveu a análise da estrutura de custo ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde durante três anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos: estágio 0, Ia, Ib, II, IIIr, IIIir+IV. A estrutura de custo de cada estágio de evolução da doença foi definida mediante informações sobre os recursos de saúde consumidos no processo de tomada de decisão em saúde e considerou os modelos de probabilidades de transição para simular a história natural da doença e para definir os principais direcionadores de custo por estadiamento. Estas informações foram utilizadas para a modelagem realizada no software Oracle Crystal Ball® de forma a abordar o custo total de maneira probabilística.

Quanto ao SPU, não foi possível utilizar todos os dados primários da seção 6.1 para definir a estrutura de custo do paciente com melanoma porque algumas condutas mapeadas pelo questionário diferem dos limitados recursos disponibilizados para as instituições públicas. Apesar da ocorrência de pequenas variações entre as instituições públicas, a maioria adota as recomendações do PDCT (2014) que orientam as condutas e os protocolos institucionais conforme as prioridades definidas

pelo Ministério da Saúde, otimizam o uso de recursos em correspondência ao quadro epidemiológico, assim como estimulam o uso racional dos medicamentos de alto custo. As diferenças entre os dados primários e as recomendações do PDCT (2014) envolveram, principalmente, os exames laboratoriais no estadiamento e no acompanhamento do paciente bem como a frequência de consumo dos recursos. Nos resultados divergentes entre os dados primários e o PCDT (2014), o estudo considerou as recomendações deste último uma vez que estas representam de maneira mais fidedigna a limitação de recursos e a realidade de um maior número de instituições públicas.

O Quadro 23 detalha os recursos consumidos durante o estadiamento do paciente com melanoma em diferentes estágios de evolução da doença para cinco tipos distintos de custo no SPU: (i) exame laboratorial; (ii) exame de imagem; (iii) procedimento cirúrgico e patologia; (iv) procedimentos ambulatoriais os quais envolvem o uso de medicamento e (v) consultas médicas. Para aplicação do modelo TDABC, padronizou-se que a biópsia do linfonodo sentinela positiva no estágio IIIr envolveria um gânglio linfático não palpável. O estadiamento ocorreu no mês 0 e o consumo de recursos subsequentes para acompanhamento do paciente com melanoma seguiu o padrão descrito no Quadro 24 à partir do mês 0. O custo de cada procedimento encontra-se detalhado na seção 5.2.2 (etapa 3) e seguiu as informações do Sistema SIGTAP (competência 03/18) e a lista CMED (18/03/2018 e ICMS 18%). Os custos do estágio IV foram avaliados com probabilidades trimestrais de acordo com as informações do modelo de probabilidades de transição. A modelagem pelo Oracle Crystal Ball[®] considerou o custo total anual de cada um dos cinco tipos de custo como uma cobertura mínima de remuneração das ações e serviços de saúde com a possibilidade de uma variação superior de até 20%.

A estrutura de custo para diagnóstico e tratamento do paciente com melanoma no SPU encontra-se detalhada nas Tabelas 21 e 22. A Tabela 21 avalia o custo total por tipo de procedimento adotado ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos. O principal direcionador de custo no primeiro ano é o procedimento cirúrgico e a patologia, exceto para o estágio IV no qual exames de imagem e procedimentos ambulatoriais são mais representativos. No segundo e no terceiro ano após o diagnóstico, os estágios precoces da doença (E0 e EIA) não possuem custos significativos enquanto nos estágios EIB, II e III, o principal direcionador de custo são os procedimentos ambulatoriais em função da probabilidade crescente do paciente evoluir para o estágio IV e fazer uso de tratamento sistêmico. Os custos do segundo e do terceiro ano após o diagnóstico também são pouco significativos no estágio IIIr+IV, o que é explicado pela baixa eficácia da dacarbazina de forma que todos os pacientes migram para a segunda linha de tratamento antes do final do primeiro ano.

Quadro 23: Recursos de saúde disponíveis para diagnóstico do paciente com melanoma no sistema público de saúde

Estágio 0	
Exame laboratorial	-
Exame de imagem	-
Procedimentos cirúrgicos e patologia	Biópsia excisional, exame histopatológico, ampliação de margem
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta
Estágio IA	
Exame laboratorial	Função hepática
Exame de imagem	RX tórax
Procedimentos cirúrgicos e patologia	Biópsia excisional, exame histopatológico, ampliação de margem
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta
Estágio IB	
Exame laboratorial	Função hepática
Exame de imagem	RX tórax, linfocintilografia
Procedimentos cirúrgicos e patologia	Biópsia excisional, exame histopatológico, ampliação de margem, BLS, PLS
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta
Estágio II	
Exame laboratorial	Função hepática
Exame de imagem	RX tórax, linfocintilografia
Procedimentos cirúrgicos e patologia	Biópsia excisional, exame histopatológico, ampliação de margem, BLS, PLS
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta
Estágio IIIr	
Exame laboratorial	Hemograma, função hepática + DHL
Exame de imagem	TC tórax, abdômen e pelve, linfocintilografia
Procedimentos cirúrgicos e patologia	Biópsia excisional, exame histopatológico, ampliação de margem, BLS, PLS, linfadenectomia
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta
Estágio IIIr+IV	
Exame laboratorial	Hemograma, função hepática, DHL
Exame de imagem	TC tórax, abdômen e pelve, PET-TC
Procedimentos cirúrgicos e patologia	Biópsia excisional, exame histopatológico, punção aspirativa da metástase, patologia da metástase
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta

DHL = desidrogenase láctica; BLS = biópsia do linfonodo sentinela; PLS = patologia do linfonodo sentinela; TC = tomografia computadorizada; PET = tomografia por emissão de pósitrons

É importante ressaltar que o custo total do paciente com melanoma é progressivamente crescente de acordo com a evolução da doença de estágios mais precoces para a doença avançada. Somente no estágio IIIr+IV, por causa da indisponibilidade de tratamento sistêmico de melhor desempenho na sobrevivência do paciente, os custos são menores do que no estágio IIIr. Além disso, exceto para o estágio II, um maior percentual dos recursos é consumido no primeiro ano de tratamento: 100% no estágio 0, 64,7% no estágio IA, 53,6% no estágio IB, 49,4% no estágio IIIr e 99,0% no estágio IIIr+IV. Adicionalmente, a carga econômica do paciente com melanoma no SPU é 1,7, 3,0, 5,4, 24,4 e 13,7 vezes maior nos estágios IA, IB, II, IIIr e IIIr+IV respectivamente em comparação ao estágio 0. Neste cenário, o paciente mais oneroso para o SPU é aquele com a doença em estágio intermediário.

Quadro 24: Recursos de saúde disponíveis para acompanhamento do paciente com melanoma no sistema público de saúde

Estágio 0	
Exame laboratorial	-
Exame de imagem	-
Procedimentos cirúrgicos e patologia	-
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	-
Estágio IA	
Exame laboratorial	DHL a cada 6 meses (ano 1 e 2) e anualmente (ano 3)
Exame de imagem	RX tórax a cada 6 meses (ano 1 e 2) e anualmente (ano 3)
Procedimentos cirúrgicos e patologia	-
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta a cada 3 meses (anos 1 e 2) e a cada 6 meses (ano3)
Estágio IB	
Exame laboratorial	DHL a cada 6 meses (ano 1 e 2) e anualmente (ano 3)
Exame de imagem	RX tórax a cada 6 meses (ano 1 e 2) e anualmente (ano 3)
Procedimentos cirúrgicos e patologia	-
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta a cada 3 meses (anos 1 e 2) e a cada 6 meses (ano3)
Estágio II	
Exame laboratorial	DHL a cada 6 meses (ano 1 e 2) e anualmente (ano 3)
Exame de imagem	RX tórax a cada 6 meses (ano 1 e 2) e anualmente (ano 3)
Procedimentos cirúrgicos e patologia	-
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta a cada 3 meses (anos 1 e 2) e a cada 6 meses (ano3)
Estágio IIIr	
Exame laboratorial	Função hepática e DHL a cada 3 meses (ano 1 e 2) e a cada 6 meses (ano 3)
Exame de imagem	RX tórax a cada 6 meses (ano 1 e 2) e anualmente (ano 3)
Procedimentos cirúrgicos e patologia	-
Procedimentos ambulatoriais	Tratamento adjuvante: observação
Consultas médicas	Consulta a cada 3 meses (ano 1 e 2) e a cada 6 meses (ano 3)
Estágio IIIr+IV	
Exame laboratorial	Hemograma, função hepática, DHL prévios ao uso da quimioterapia (mensal)
Exame de imagem	TC tórax, abdômen e pelve prévios ao uso da quimioterapia (mensal)
Procedimentos cirúrgicos e patologia	-
Procedimentos ambulatoriais	Uso de quimioterapia, dacarbazina (mensal)
Consultas médicas	Consulta antes da administração da quimioterapia (mensal)

DHL = desidrogenase láctica; BLS = biópsia do linfonodo sentinela; PLS = patologia do linfonodo sentinela; TC = tomografia computadorizada;

A Tabela 22 avalia o custo total de acordo com a probabilidade de estadiamento do paciente com melanoma ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos. Nos estágios E0, EIA e EIB, os custos são maiores para os pacientes que permanecem no sistema sem progressão da doença. Em uma vertente oposta, custos maiores são identificados nos estágios II, IIIr e IIIr+IV para os pacientes que evoluem para o estágio IV1L em virtude do uso de tratamento sistêmico. É importante também considerar a contribuição de custo dos exames de imagem na carga econômica total do melanoma: 0%, 7,1%, 22,0%, 25,0%, 22,4%, 44,6% nos estágios 0, IA, IB, II, IIIr e IIIr+IV, respectivamente.

Tabela 21: Estrutura de custo no sistema público de saúde, por tipo de procedimento adotado para diagnóstico e tratamento do paciente com melanoma ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos

ANO 1	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
Exame laboratorial	0,00	7,42	7,42	7,42	36,58	33,54
Exame de imagem	0,00	13,26	149,51	149,51	1.611,03	3.282,01
Procedimentos cirúrgicos e patologia	518,63	518,63	674,98	674,98	1.800,30	372,18
Procedimentos ambulatoriais	0,00	0,00	0	0,00	2.980,80	3.520,80
Consultas médicas	19,28	38,56	38,56	38,56	53,60	85,80
TOTAL ANO 1	537,91 100%	577,87 64,7%	870,47 53,6%	870,47 29,8%	6482,31 49,4%	7.294,33 99,0%
ANO 2	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
Exame laboratorial	0,00	7,04	9,00	10,81	26,70	0,00
Exame de imagem	0,00	26,36	113,70	285,92	669,16	0,00
Procedimentos cirúrgicos e patologia	0,00	10,01	38,24	202,90	0,00	0,00
Procedimentos ambulatoriais	0,00	21,19	209,56	427,79	2.592,00	0,00
Consultas médicas	0,00	37,33	38,66	40,33	45,20	43,00
TOTAL ANO 2	0,00 0%	101,93 11,5%	409,16 25,2%	967,75 33,1%	3.333,06 25,4%	43,00 0,05%
ANO 3	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
Exame laboratorial	0,00	3,65	4,96	9,08	22,21	0,00
Exame de imagem	0,00	24,11	94,33	296,05	664,97	0,00
Procedimentos cirúrgicos e patologia	0,00	10,88	56,12	149,05	0,00	0,00
Procedimentos ambulatoriais	0,00	35,78	167,83	604,37	2.592,00	0,00
Consultas médicas	0,00	138,33	20,17	25,32	33,00	28,00
TOTAL ANO 3	0,00 0%	212,75 23,8%	343,41 21,2%	1.083,87 37,1%	3.312,18 25,2%	28,00 0,05%
TOTAL 3 ANOS	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
Exame laboratorial	0,00	18,11	21,38	27,31	85,49	33,54
Exame de imagem	0,00	63,74	357,53	731,47	2.945,16	3.282,01
Procedimentos cirúrgicos e patologia	518,63	539,52	769,34	1.026,94	1.800,30	372,18
Procedimentos ambulatoriais	0,00	56,97	377,40	1.032,16	8.164,80	3.520,80
Consultas médicas	19,28	214,21	97,38	104,21	131,80	156,80
TOTAL GERAL	537,91	892,54	1.623,03	2.922,09	13.127,55	7.365,33

E0 = Estágio 0; EIA = Estágio IA; EIB = Estágio IB, EII = Estágio II; EIIIr = Estágio III ressecável; EIIIir+EIV = Estágio III irressecável e Estágio IV

De uma forma geral e utilizando a previsão de custo pelo software Oracle Crystal Ball® com variação superior de até 20%, pode-se afirmar que a carga econômica total de um paciente com melanoma no SPU é R\$573,95±24,79 (de R\$538,08 a R\$643,17) no estágio 0, R\$936,45±24,39 (de R\$898,74 a R\$1.005,94) no estágio IA, R\$1.702,09±32,17 (de R\$1.643,54 a R\$1.803,55) no estágio IB, R\$3.081,71±30,74 (de R\$3.004,51 a R\$3.200,18) no estágio II, R\$14.002,56±110,31 (de R\$13.677,35 a R\$14.418,68) no estágio IIIr e, por fim, 7.857,91±145,08 (de R\$7.478,49 a R\$8.377,03) no estágio IIIir+IV. Estas informações encontram-se detalhadas na Figura 30.

Tabela 22: Estrutura de custo no sistema público de saúde de acordo com a probabilidade de estadiamento do paciente com melanoma, ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos

ANO 1	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
PS	537,91	573,80	847,00	745,95	-	-
EIII	-	3,12	18,06	95,90	2.120,77	-
EIV1L	-	0,96	5,42	28,62	4.361,54	7.241,13
EIV2L	-	-	-	-	-	53,20
DS	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ANO 2	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
PS	0,00	55,94	52,94	42,59	-	-
EIII	-	11,44	44,21	229,81	36,29	-
EIV1L	-	34,45	311,98	693,59	3.296,77	0,00
EIV2L	-	0,09	0,03	1,75	-	43,00
DS	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ANO 3	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
PS	0,00	26,80	24,88	18,95	-	-
EIII	-	12,39	63,54	167,58	15,41	-
EIV1L	-	53,47	254,26	895,31	3.296,77	-
EIV2L	-	120,09	0,72	2,03	-	28,00
DS	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL 3 ANOS	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
PS	537,91	656,55	924,81	807,50	-	-
EIII	-	26,95	125,81	493,28	2.172,48	-
EIV1L	-	88,87	571,66	1.617,52	10.955,07	7.241,13
EIV2L	-	120,18	0,75	3,78	-	124,20
DS	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL GERAL	537,91	892,54	1.623,03	2.922,09	13.127,55	7.365,33

E0 = Estágio 0; EIA = Estágio IA; EIB = Estágio IB, EII = Estágio II; EIIIr = Estágio III ressecável; EIIIir+EIV = Estágio III irresssecável e Estágio IV; PS = permanece no sistema sem progressão de doença; EIV1L = Estágio IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IV segunda linha de tratamento; DS = deixa o sistema (morte por qualquer causa)

Em relação ao SPR, o consumo de recursos de saúde no paciente com melanoma foi definido com base nos dados primários da seção 6.1. Considerou-se o consumo mais abrangente de recursos de cada uma das especialidades que fazem parte da jornada do paciente com melanoma. O Quadro 25 detalha os recursos consumidos durante o estadiamento do paciente com melanoma em diferentes estágios de evolução da doença para cinco tipos distintos de custo no SPR: (i) exame laboratorial; (ii) exame de imagem; (iii) procedimento cirúrgico e patologia; (iv) procedimentos ambulatoriais os quais envolvem o uso de medicamento e (v) consultas médicas. Assim como no SPU, para aplicação do modelo TDABC, padronizou-se que a biópsia do linfonodo sentinela positiva no estágio IIIr envolveria um gânglio linfático não palpável. O estadiamento ocorreu no mês 0 e o consumo de recursos subsequentes para acompanhamento do paciente com melanoma seguiu o padrão descrito no Quadro 26 à partir do mês 0. O custo de cada procedimento encontra-se detalhado na seção 5.2.2 (etapa 3) e seguiu as informações da Tabela CBHPM (edição 2016) e a lista CMED (18/03/2018 e ICMS 18%).

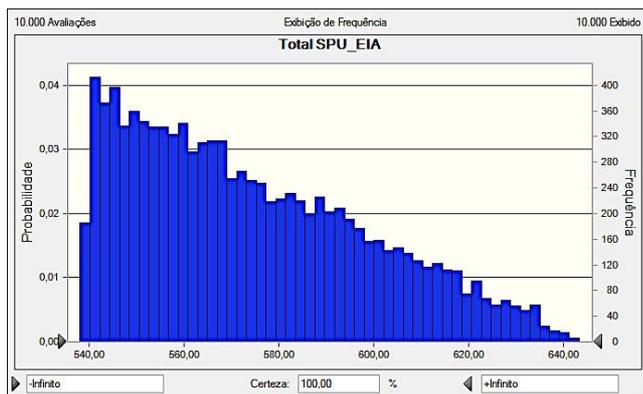
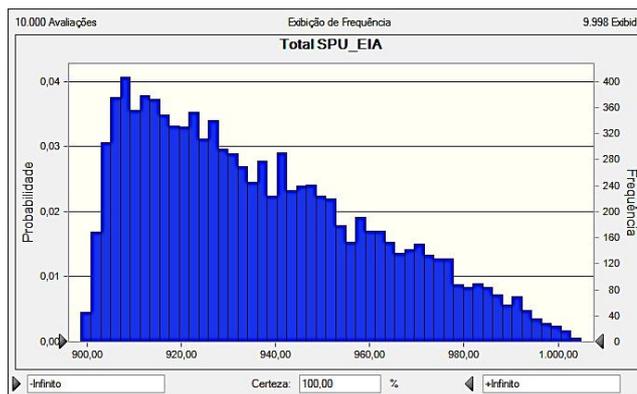
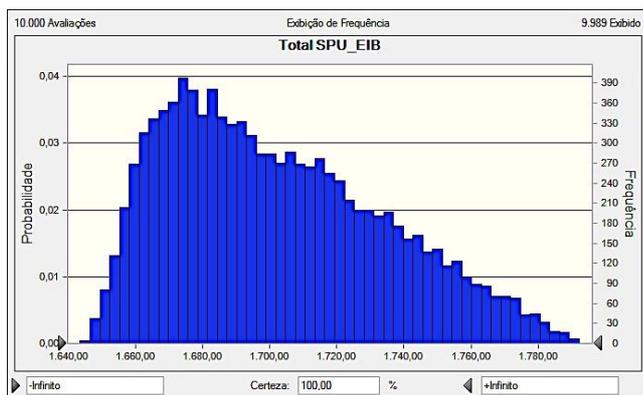
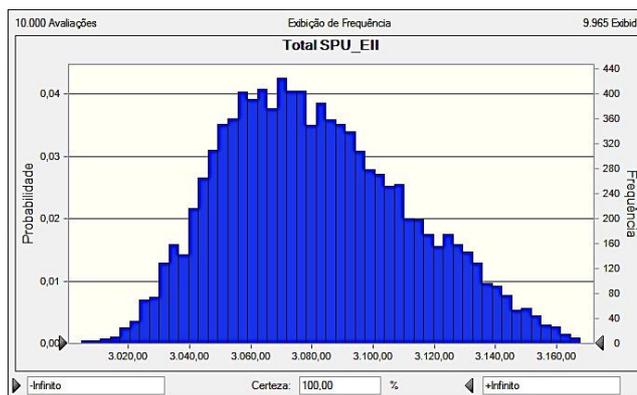
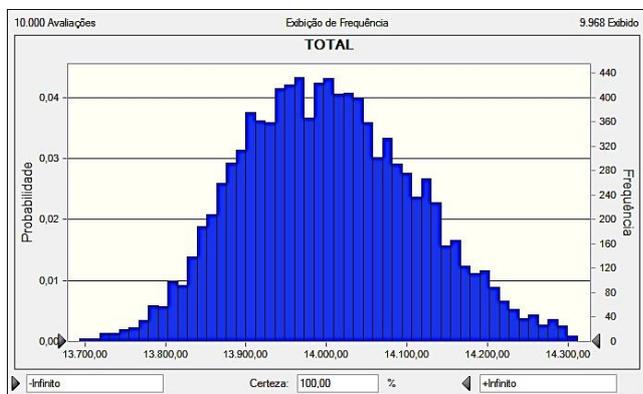
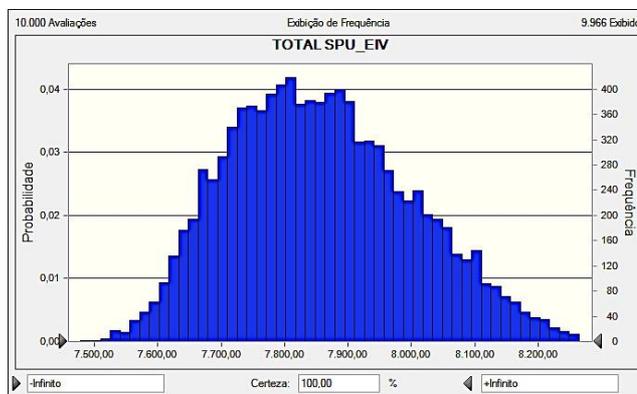
Estágio 0: R\$573,95±24,79**Estágio IA: R\$936,45±24,39****Estágio IB: R\$1.702,09±32,17****Estágio II: R\$3.081,71±30,74****Estágio IIIr: R\$14.002,56±110,31****Estágio IIIr+IV: R\$7.857,91±145,08**

Figura 30: Carga econômica modelada pelo software Oracle Crystal Ball® com variação superior de 20% para o paciente com melanoma tratado no sistema público de saúde com seis diagnósticos iniciais distintos

O custo para o uso de uma classe de medicamentos utilizou a média de todas as opções terapêuticas para a respectiva classe e o estágio IV seguiu probabilidades trimestrais de acordo com as informações do modelo de probabilidades de transição. É importante ressaltar também que no caso de recursos consumidos no mesmo procedimento cirúrgico, utilizou-se um deflator de 30% no custo total. A modelagem pelo Oracle Crystal Ball® considerou o custo total anual de cada um dos cinco tipos de custo admitindo-se banda de até 20% para mais ou para menos como custos referenciais mínimos, em respeito à regionalização e à livre negociação entre as partes.

Quadro 25: Recursos de saúde utilizados para diagnóstico do paciente com melanoma no sistema privado de saúde

Estágio 0	
Exame Laboratorial	Hemograma, DHL
Exame de Imagem	RX tórax, US abdômen total
Procedimentos cirúrgicos e patologia	Biópsia excisional, exame histopatológico com IH, ampliação de margem
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta
Estágio IA	
Exame Laboratorial	Hemograma, DHL
Exame de Imagem	RX tórax, US abdômen total
Procedimentos cirúrgicos e patologia	Biópsia excisional, exame histopatológico com IH, ampliação de margem
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta
Estágio IB	
Exame Laboratorial	Hemograma, glicemia, DHL
Exame de Imagem	RX tórax, TC abdômen total, linfocintilografia
Procedimentos cirúrgicos e patologia	Biópsia excisional, exame histopatológico com IH, ampliação de margem, BLS (deflator 30%), PLS
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta
Estágio II	
Exame Laboratorial	Hemograma, glicemia, DHL
Exame de Imagem	RX tórax, TC abdômen total, linfocintilografia
Procedimentos cirúrgicos e patologia	Biópsia excisional, exame histopatológico com IH, ampliação de margem, BLS, PLS
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta
Estágio IIIr	
Exame Laboratorial	Hemograma, glicemia, eletrólitos, função hepática, função renal, função tireoidiana, DHL
Exame de Imagem	TC tórax, RM abdômen superior, PET-TC, linfocintilografia
Procedimentos cirúrgicos e patologia	Biópsia excisional, exame histopatológico com IH, ampliação de margem, BLS, PLS, linfadenectomia (deflator 30% para ressecção LS), exame histopatológico linfonodo com IH, status <i>BRAF</i>
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta
Estágio IIIr+IV	
Exame Laboratorial	Hemograma, eletrólitos, glicemia, função hepática, função renal, função tireoidiana, DHL
Exame de Imagem	TC tórax, RM abdômen superior, PET-TC
Procedimentos cirúrgicos e patologia	Biópsia excisional, exame histopatológico, punção aspirativa da metástase guiada por TC, patologia da metástase com IH, status <i>BRAF</i>
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta

DHL = desidrogenase láctica; IH = imuno-histoquímica; BLS = biópsia do linfonodo sentinela; PLS = patologia do linfonodo sentinela; RX = Raio-X; US = ultrassonografia; TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética; PET = tomografia por emissão de pósitrons

Os resultados do custeio TDABC para SPR são apresentados de acordo com as diferenças de conduta baseadas na carga tumoral e no status de mutação *BRAF* do paciente. As Tabelas 23, 24, 25 e 26 avaliam o custo total por tipo de procedimento adotado ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos, respectivamente para o paciente BMBV, BMAV, BSBV e BSAV. O modelo de transição de probabilidades considerou que os pacientes fizeram uso dos respectivos tratamentos sistêmicos de primeira e de segunda linha: (i) BMBV: anti-PD-1 e inibidor de *BRAF* + *MEK*; (ii) BMAV: inibidor

de *BRAF* + *MEK* e anti-PD-1; (iii)BSBV: anti-PD-1 e anti-CTLA-4; (iv) BSAV: anti-PD-1 + anti-CTLA-4 e anti-PD-1.

Quadro 26: Recursos de saúde utilizados para acompanhamento do paciente com melanoma no sistema privado de saúde

Estágio 0	
Exame Laboratorial	-
Exame de Imagem	-
Procedimentos cirúrgicos e patologia	-
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta semestral
Estágio IA	
Exame Laboratorial	-
Exame de Imagem	-
Procedimentos cirúrgicos e patologia	-
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta semestral
Estágio IB	
Exame Laboratorial	-
Exame de Imagem	-
Procedimentos cirúrgicos e patologia	-
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta semestral
Estágio II	
Exame Laboratorial	-
Exame de Imagem	-
Procedimentos cirúrgicos e patologia	-
Procedimentos ambulatoriais	-
Consultas médicas	Consulta semestral
Estágio IIIr	
Exame Laboratorial	Hemograma, função hepática, função renal, função tireoidiana, DHL (semestral)
Exame de Imagem	TC tórax, RM cérebro, PET-TC (semestral)
Procedimentos cirúrgicos e patologia	-
Procedimentos ambulatoriais	Tratamento adjuvante: interferon, ambulatório
Consultas médicas	Consulta mensal
Estágio IIIr+IV	
Exame Laboratorial	Hemograma, eletrólitos, glicemia, função hepática, função renal, função tireoidiana, DHL (mensal)
Exame de Imagem	TC tórax, RM cérebro (mensal), PET-TC (trimestral)
Procedimentos cirúrgicos e patologia	-
Procedimentos ambulatoriais	Depende do volume de doença e do status <i>BRAF</i> , ambulatório
Consultas médicas	Consulta mensal

DHL = desidrogenase láctica; TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética; TC = tomografia computadorizada; PET = tomografia por emissão de pósitrons

No geral, o principal direcionador de custo no primeiro ano após o diagnóstico é o procedimento cirúrgico e a patologia, exceto para os estágios IIIr e IIIr+ IV nos quais os procedimentos ambulatoriais são mais representativos. No segundo e no terceiro ano após o diagnóstico, o estágio 0 não possui custo significativo enquanto nos demais estágios de evolução da doença, o principal direcionador de custo é o procedimento ambulatorial em função da probabilidade crescente do paciente fazer uso de um tratamento sistêmico de alto custo. É

importante ressaltar também que os exames de imagem possuem participação de 8 a 18% na composição do custo total para diagnóstico e tratamento do paciente com melanoma.

Tabela 23: Estrutura de custo no sistema privado de saúde, por tipo de procedimento adotado para diagnóstico e tratamento do paciente com melanoma BMBV ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos

ANO 1	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIr+EIV(R\$)
Exame laboratorial	30,52	30,47	38,04	38,04	594,90	2.395,22
Exame de imagem	293,06	293,06	2.218,29	2.218,29	14.795,44	37.376,29
Procedimentos cirúrgicos e patologia	1.772,27	1.772,27	2.307,75	2.307,75	5.363,20	3.259,96
Procedimentos ambulatoriais	0,00	0,00	0,00	0,00	153.388,57	412.789,85
Consultas médicas	179,59	179,59	179,59	179,59	918,46	1.007,88
TOTAL ANO 1	2.275,4 87,0%	2.275,39 39,6%	4.743,67 23,7%	4.743,67 8,1%	175.060,57 46,8%	456.829,20 30,3%
ANO 2	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIr+EIV(R\$)
Exame laboratorial	0,00	4,31	16,10	85,60	357,82	1.837,37
Exame de imagem	0,00	96,00	363,00	1.929,73	9.831,26	58.146,44
Procedimentos cirúrgicos e patologia	0,00	30,10	115,74	615,16	-	0,00
Procedimentos ambulatoriais	0,00	981,48	3.716,99	19.759,59	96.170,65	704.902,49
Consultas médicas	173,13	177,91	191,59	262,82	717,49	1.578,89
TOTAL ANO 2	173,13 6,6%	1.289,79 22,4%	4.403,42 22,0%	22.652,89 38,8%	107.077,22 28,6%	766.465,19 50,8%
ANO 3	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIr+EIV(R\$)
Exame laboratorial	0,00	7,76	43,47	116,35	308,23	1.571,73
Exame de imagem	0,00	174,58	927,63	2.688,16	8.473,77	24.462,89
Procedimentos cirúrgicos e patologia	0,00	32,79	183,28	426,60	-	0,00
Procedimentos ambulatoriais	0,00	1.790,91	9.472,89	27.438,70	82.873,06	259.742,81
Consultas médicas	166,89	174,39	204,76	285,68	618,42	661,37
TOTAL ANO 3	166,89 6,4%	2.180,43 37,9%	10.832,03 54,2%	30.955,48 53,0%	92.273,47 24,6%	286.438,79 19,0%
TOTAL 3 ANOS	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIr+EIV(R\$)
Exame laboratorial	30,52	42,54	97,61	239,99	1.260,94	5.804,32
Exame de imagem	293,06	563,63	3.508,91	6.836,18	33.100,47	119.985,61
Procedimentos cirúrgicos e patologia	1.772,27	1.835,15	2.606,77	3.349,50	5.363,20	3.259,96
Procedimentos ambulatoriais	0,00	2.772,40	13.189,89	47.198,29	332.432,28	1.377.435,14
Consultas médicas	519,61	531,89	575,94	728,09	2.254,37	3.248,14
TOTAL GERAL	2.615,45	5.745,61	19.979,12	58.352,04	374.411,27	1.509.733,18

E0 = Estágio 0; EIA = Estágio IA; EIB = Estágio IB; EII = Estágio II; EIIIr = Estágio III ressecável; EIIIr+EIV = Estágio III irressecável e Estágio IV; BMBV = paciente *BRAF* mutado com baixo volume de doença

Os resultados demonstram que o custo total que incide sobre o paciente com melanoma aumenta progressivamente de acordo com a evolução da doença de estágios mais precoces para a doença avançada. De uma forma geral, a carga econômica do paciente com melanoma no SPR é 2,4, 8,2, 25,2, 154,9 e 475,4 vezes maior nos estágios IA, IB, II, IIIr e IIIr+IV, respectivamente, em comparação ao estágio 0. Por outro lado, o percentual de consumo dos recursos é maior que 80% no primeiro ano após o diagnóstico para o estágio IA e aproximadamente 50% no terceiro ano após o

diagnóstico para os estágios IB e II. No estágio III, em função dos custos direcionados pela cirurgia, patologia e tratamentos ambulatoriais, o primeiro ano após o diagnóstico também consome aproximadamente 50% dos custos totais com o paciente durante os três anos de avaliação. É importante destacar também que, em virtude do menor custo por procedimento, do tipo e da frequência de recursos disponibilizados pelo SPU, o tratamento e o diagnóstico do paciente com melanoma custa apenas 20,6%, 14,3%, 7,6%, 4,4%, 3,2% e 0,6% nos respectivos estágios 0, IA, IB, II, IIIr e IIIr+IV em comparação ao SPR.

Tabela 24: Estrutura de custo no sistema privado de saúde, por tipo de procedimento adotado para diagnóstico e tratamento do paciente com melanoma BMAV ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos

ANO 1	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIr+EIV(R\$)
Exame laboratorial	30,52	30,47	38,04	38,04	663,52	2.395,22
Exame de imagem	293,06	293,06	2.218,29	2.218,29	15.860,17	37.461,69
Procedimentos cirúrgicos e patologia	1.772,27	1.772,27	2.307,75	2.307,75	5.363,20	3.259,96
Procedimentos ambulatoriais	0,00	0,00	0,00	0,00	194.722,45	515.636,90
Consultas médicas	179,59	179,59	179,59	179,59	947,34	1.007,88
TOTAL ANO 1	2.275,4	2.275,39	4.743,67	4.743,67	217.556,68	559.761,66
	87,0%	35,3%	20,5%	6,9%	51,0%	39,3%
ANO 2	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIr+EIV(R\$)
Exame laboratorial	0,00	4,92	18,36	97,06	336,57	1.609,36
Exame de imagem	0,00	105,58	398,13	2.107,25	9.517,36	56.053,80
Procedimentos cirúrgicos e patologia	0,00	30,10	115,74	614,18	0,00	0,00
Procedimentos ambulatoriais	0,00	1.353,49	5.081,01	26.876,78	103.786,59	560.704,69
Consultas médicas	173,13	178,17	189,54	267,64	708,55	1.519,28
TOTAL ANO 2	173,13	1.672,26	5.802,79	29.962,90	114.349,07	619.887,12
	6,6%	25,9%	25,0%	43,8%	26,8%	43,5%
ANO 3	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIr+EIV(R\$)
Exame laboratorial	0,00	7,73	41,92	108,74	271,70	1.270,66
Exame de imagem	0,00	174,39	904,34	2.573,37	7.912,84	19.775,84
Procedimentos cirúrgicos e patologia	0,00	32,79	182,96	425,94	0,00	0,00
Procedimentos ambulatoriais	0,00	2.110,44	11.301,25	30.256,99	85.610,46	224.027,15
Consultas médicas	166,89	174,38	204,10	282,48	603,05	534,68
TOTAL ANO 3	166,89	2.499,73	12.634,58	33.647,52	94.398,06	245.608,33
	6,4%	38,8%	54,5%	49,2%	22,1%	17,2%
TOTAL 3 ANOS	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIr+EIV(R\$)
Exame laboratorial	30,52	43,13	98,32	243,83	1.271,79	5.275,25
Exame de imagem	293,06	573,02	3.520,76	6.898,91	33.290,38	113.291,32
Procedimentos cirúrgicos e patologia	1.772,27	1.835,15	2.606,45	3.347,87	5.363,20	3.259,96
Procedimentos ambulatoriais	0,00	3.463,93	16.382,26	57.133,76	384.119,50	1.300.368,74
Consultas médicas	519,61	532,14	573,24	729,71	2.258,93	3.061,84
TOTAL GERAL	2.615,45	6.447,37	23.181,04	68.354,09	426.303,81	1.425.257,11

E0 = Estágio 0; EIA = Estágio IA; EIB = Estágio IB, EII = Estágio II; EIIIr = Estágio III ressecável; EIIIr+EIV = Estágio III irresssecável e Estágio IV; BMAV = paciente *BRAF* mutado com alto volume de doença

Tabela 25: Estrutura de custo no sistema privado de saúde, por tipo de procedimento adotado para diagnóstico e tratamento do paciente com melanoma BSBV ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos

ANO 1	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
Exame laboratorial	30,52	30,47	38,04	38,04	594,90	2.395,22
Exame de imagem	293,06	293,06	2.218,29	2.218,29	14.795,44	37.376,29
Procedimentos cirúrgicos e patologia	1.772,27	1.772,27	2.307,75	2.307,75	5.363,20	3.259,96
Procedimentos ambulatoriais	0,00	0,00	0,00	0,00	153.388,57	395.729,58
Consultas médicas	179,59	179,59	179,59	179,59	918,46	1.007,88
TOTAL ANO 1	2.275,4 87,0%	2.275,39 39,5%	4.743,67 25,8%	4.743,67 7,9%	175.060,57 46,8%	439.768,93 53,1%
ANO 2	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
Exame laboratorial	0,00	4,70	17,74	89,28	357,82	1.837,37
Exame de imagem	0,00	101,78	387,30	1.990,82	9.831,26	28.658,80
Procedimentos cirúrgicos e patologia	0,00	30,10	115,74	683,80	0,00	0,00
Procedimentos ambulatoriais	0,00	1.054,50	4.023,65	21.336,70	96.170,65	168.578,90
Consultas médicas	173,13	177,31	189,28	256,95	717,49	773,15
TOTAL ANO 2	173,13 6,6%	1.368,38 23,8%	4.733,71 25,7%	24.357,54 40,4%	107.077,22 28,6%	199.848,21 24,1%
ANO 3	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
Exame laboratorial	0,00	7,76	33,40	124,75	308,23	1.571,73
Exame de imagem	0,00	174,58	768,13	2.822,34	8.473,77	24.462,89
Procedimentos cirúrgicos e patologia	0,00	32,79	169,59	443,55	0,00	0,00
Procedimentos ambulatoriais	0,00	1.726,46	7.736,44	27.573,88	82.873,06	161.859,85
Consultas médicas	166,89	174,39	200,52	289,22	618,42	661,37
TOTAL ANO 3	166,89 6,4%	2.115,97 36,7%	8.908,08 48,5%	31.253,73 51,8%	92.273,47 24,6%	188.555,82 22,8%
TOTAL 3 ANOS	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
Exame laboratorial	30,52	42,93	89,17	252,07	1.260,94	5.804,32
Exame de imagem	293,06	569,42	3.373,72	7.031,44	33.100,47	90.497,98
Procedimentos cirúrgicos e patologia	1.772,27	1.835,15	2.593,08	3.435,09	5.363,20	3.259,96
Procedimentos ambulatoriais	0,00	2.780,95	11.760,09	48.910,58	332.432,28	726.168,32
Consultas médicas	519,61	531,29	569,39	725,76	2.254,37	2.442,39
TOTAL GERAL	2.615,45	5.759,74	18.385,46	60.354,95	374.411,27	828.172,97

E0 = Estágio 0; EIA = Estágio IA; EIB = Estágio IB, EII = Estágio II; EIIIr = Estágio III ressecável; EIIIir+EIV = Estágio III irressecável e Estágio IV; BSBV = paciente *BRAF* selvagem com baixo volume de doença

A Tabela 27 avalia o custo total de acordo com a probabilidade de estadiamento do paciente com melanoma ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos. A variação de custo entre os pacientes BMBV, BMAV, BSBV e BSAV em um mesmo estágio de evolução da doença se deve à diferenças de custo dos tratamentos sistêmicos utilizados em primeira e segunda linha de tratamento, assim como à diferença de probabilidade de transição entre um estágio e outro ocasionada por resultados de eficácia distintos entre os recursos utilizados. Uma menor carga econômica foi identificada no paciente BSBV que fez uso do anti-PD-1 seguido do anti-CTLA-4 e maiores custos no paciente

BMBV que utilizou anti-PD-1 em primeira linha e inibidor de *BRAF* + *MEK* em segunda linha de tratamento. A diferença de custo total entre estes esquemas terapêuticos para um paciente em estágio IV durante 3 anos de tratamento e considerando o modelo de probabilidade de transição é de R\$681.560,20. Esta diferença é explicada pela performance dos produtos utilizados em primeira ou segunda linha terapêutica.

Tabela 26: Estrutura de custo no sistema privado de saúde, por tipo de procedimento adotado para diagnóstico e tratamento do paciente com melanoma BSAV ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos

ANO 1	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
Exame laboratorial	30,52	30,47	38,04	38,04	664,85	2.386,37
Exame de imagem	293,06	293,06	2.218,29	2.218,29	15.855,10	37.296,20
Procedimentos cirúrgicos e patologia	1.772,27	1.772,27	2.307,75	2.307,75	5.363,20	3.259,96
Procedimentos ambulatoriais	0,00	0,00	0,00	0,00	209.994,52	589.891,33
Consultas médicas	179,59	179,59	179,59	179,59	947,89	1.004,16
TOTAL ANO 1	2.275,4	2.275,39	4.743,67	4.743,67	232.825,57	633.838,02
	87,0%	32,8	19,8%	6,2%	52,3%	52,4%
ANO 2	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
Exame laboratorial	0,00	5,13	19,39	102,99	383,06	1.855,08
Exame de imagem	0,00	108,64	413,52	2.196,56	10.226,03	28.818,97
Procedimentos cirúrgicos e patologia	0,00	30,42	117,37	623,63	0,00	0,00
Procedimentos ambulatoriais	0,00	1.544,21	5.851,36	31.079,03	102.440,15	271.040,33
Consultas médicas	173,13	178,26	192,97	270,13	728,11	780,60
TOTAL ANO 2	173,13	1.866,67	6.594,61	34.272,35	113.777,34	302.494,98
	6,6%	26,9%	27,5%	45,0%	25,6%	25,0%
ANO 3	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
Exame laboratorial	0,00	8,79	40,92	124,91	332,47	1.682,41
Exame de imagem	0,00	190,53	884,95	2.822,93	8.846,72	26.147,14
Procedimentos cirúrgicos e patologia	0,00	33,44	171,87	432,46	0,00	0,00
Procedimentos ambulatoriais	0,00	2.379,56	11.327,65	33.487,60	88.649,08	245.187,17
Consultas médicas	166,89	174,82	203,68	289,28	628,62	707,94
TOTAL ANO 3	166,89	2.787,14	12.629,07	37.157,19	98.456,89	273.724,65
	6,4%	40,2%	52,7%	48,8%	22,1%	22,6%
TOTAL 3 ANOS	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
Exame laboratorial	30,52	44,39	98,35	265,94	1.380,37	5.923,86
Exame de imagem	293,06	592,23	3.516,75	7.237,78	34.927,85	92.262,31
Procedimentos cirúrgicos e patologia	1.772,27	1.836,13	2.596,99	3.363,85	5.363,20	3.259,96
Procedimentos ambulatoriais	0,00	3.923,76	17.179,01	64.566,64	401.083,76	1.106.118,83
Consultas médicas	519,61	532,67	576,25	739,01	2.304,62	2.492,69
TOTAL GERAL	2.615,45	6.929,19	23.967,35	76.173,21	445.059,81	1.210.057,65

E0 = Estágio 0; EIA = Estágio IA; EIB = Estágio IB, EII = Estágio II; EIIIr = Estágio III ressecável; EIIIir+EIV = Estágio III irresssecável e Estágio IV; BSAV = paciente *BRAF* selvagem com alto volume de doença

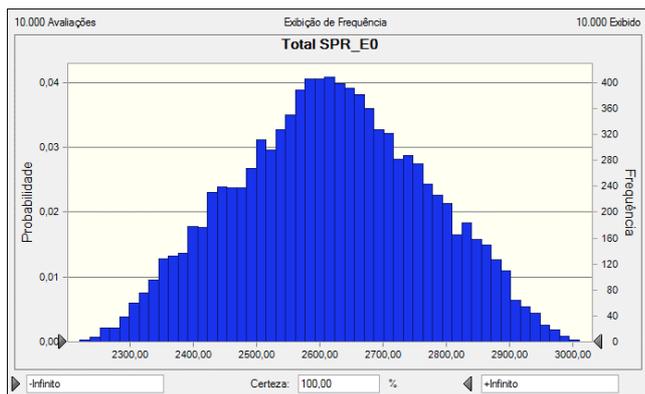
Tabela 27: Estrutura de custo no sistema privado de saúde de acordo com a probabilidade de estadiamento do paciente BMBV, BMAV, BSBV, BSAV ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, dentro de 3 anos à partir de seis diagnósticos iniciais distintos

Paciente BMBV	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
PS	2.615,45	2.593,24	4.928,77	4.310,45	-	-
EIII	-	1.728,33	7.603,41	31.008,49	271.445,26	-
EIV1L	-	1.250,65	6.681,60	20.378,78	102.966,01	592.753,48
EIV2L	-	173,38	765,34	2.654,33	-	916.979,70
DS	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Paciente BMAV	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
PS	2.615,45	2.593,24	4.928,77	4.310,45	-	-
EIII	-	1.728,33	7.603,41	31.008,49	271.445,26	-
EIV1L	-	2.061,86	10.353,02	31.889,14	154.858,55	867.876,91
EIV2L	-	63,94	298,84	1.146,01	-	557.380,20
DS	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Paciente BSBV	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
PS	2.615,45	2.593,24	4.928,77	4.310,45	-	-
EIII	-	1.728,33	7.603,41	31.008,49	271.445,26	-
EIV1L	-	1.250,65	4.998,60	21.840,29	102.966,01	592.753,48
EIV2L	-	187,51	854,68	3.195,72	-	235.419,50
DS	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Paciente BSAV	E0(R\$)	EIA(R\$)	EIB(R\$)	EII(R\$)	EIIIr(R\$)	EIIIir+EIV(R\$)
PS	2.615,45	2.593,24	4.928,77	4.310,45	-	-
EIII	-	1.728,33	7.603,41	31.008,49	271.445,26	-
EIV1L	-	2.545,14	11.193,25	39.894,92	173.614,55	967.468,75
EIV2L	-	62,47	241,92	959,36	-	242.588,90
DS	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

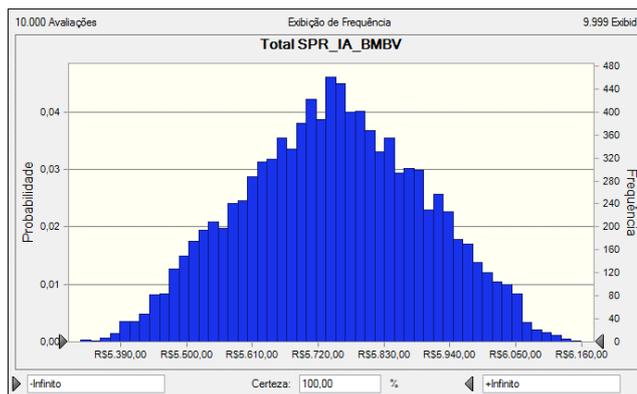
E0 = Estágio 0; EIA = Estágio IA; EIB = Estágio IB, EII = Estágio II; EIIIr = Estágio III ressecável; EIIIir+EIV = Estágio III irresssecável e Estágio IV; PS = permanece no sistema sem progressão de doença; EIV1L = Estágio IV primeira linha de tratamento; EIV2L = Estágio IV segunda linha de tratamento; DS = deixa o sistema (morte por qualquer causa); BMBV = paciente *BRAF* mutado com baixo volume de doença; BMAV = paciente *BRAF* mutado com alto volume de doença; BSBV = paciente *BRAF* selvagem com baixo volume de doença; BSAV = paciente *BRAF* selvagem com alto volume de doença

De uma forma geral e utilizando a previsão de custo pelo software Oracle Crystal Ball® com variação para mais ou para menos de até 20%, pode-se afirmar que a carga econômica total de um paciente BMBV no SPR é R\$2.616,96±149,23 (de R\$2.221,36 a R\$3.010,16) no estágio 0, R\$5.744,42±R\$150,21 (de R\$5.317,29 a R\$6.157,97) no estágio IA, R\$19.982,93±286,37 (de R\$19.047,60 a R\$20.950,97) no estágio IB, R\$58.352,98±509,84 (de R\$56.160,76 a R\$60.213,74) no estágio II, R\$374.387,55±3.545,98 (de R\$361.385,91 a R\$387.290,21) no estágio IIIr e, por fim, R\$1.509.833,21±16.444,40 (de R\$1.449.570,31 a R\$1.569.534,38) no estágio IIIir+IV. Estas informações encontram-se ilustradas na Figura 31.

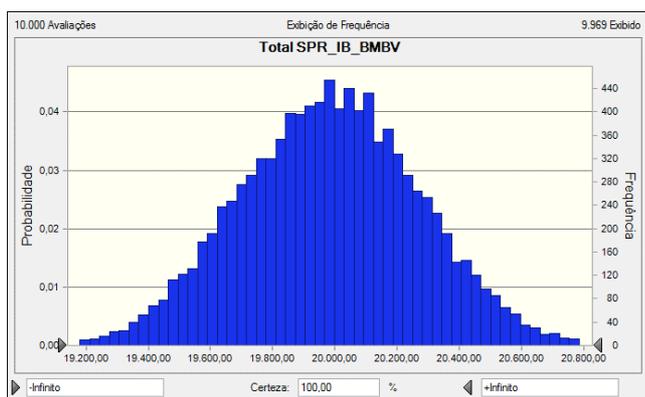
Estágio 0: R\$2.616,96±149,23



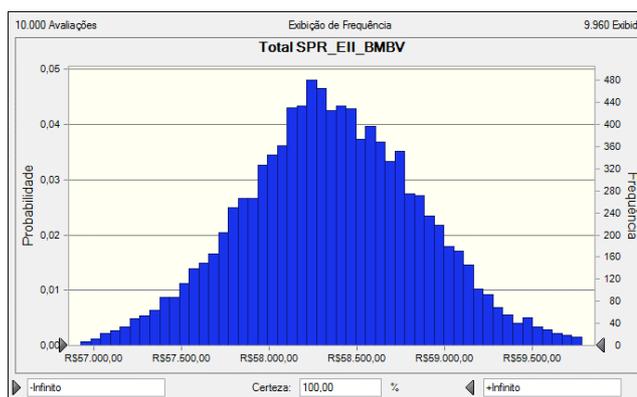
Estágio IA: R\$5.744,42±150,21



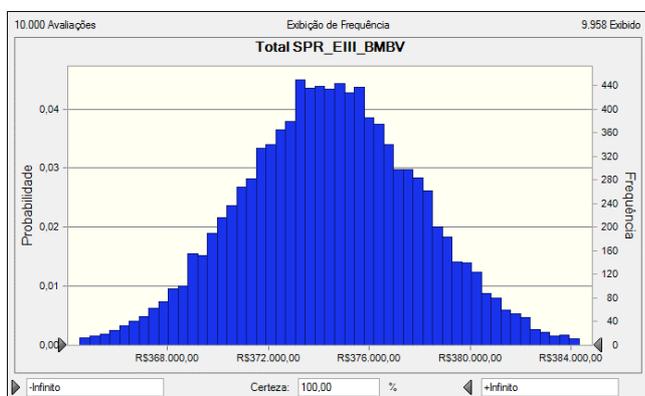
Estágio IB: R\$19.982,93±286,37



Estágio II: R\$58.352,98±509,84



Estágio IIIr: R\$374.387,55±3.545,98



Estágio IIIr+IV: R\$1.509.833,21±16.444,40

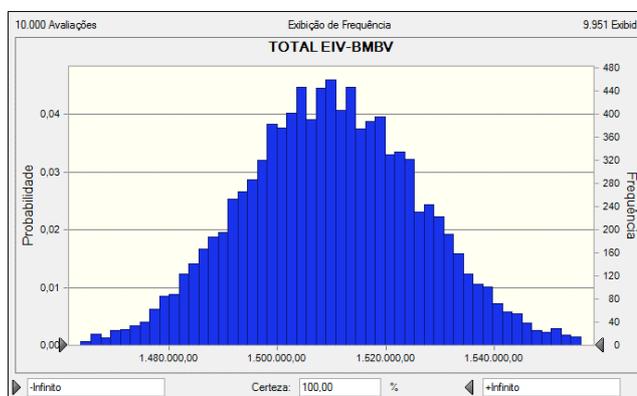
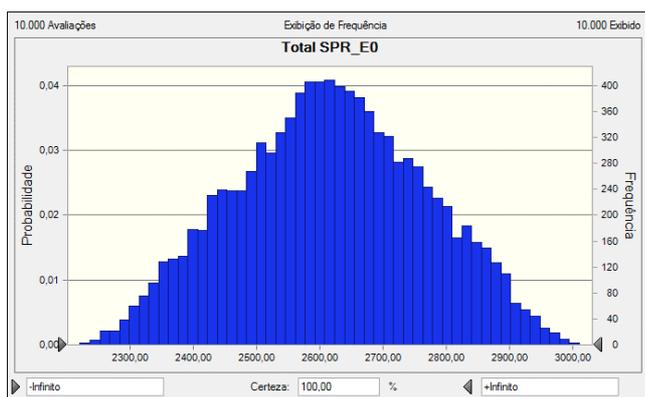


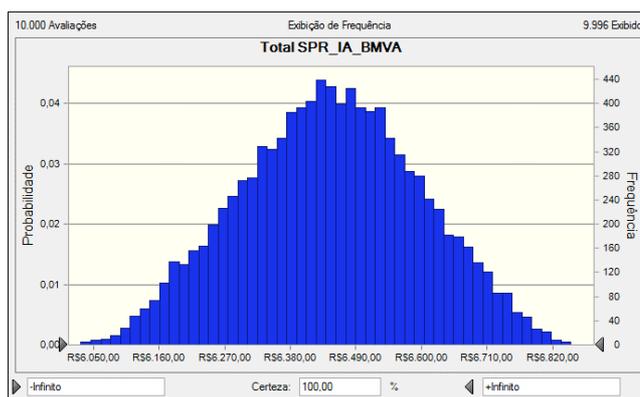
Figura 31: Carga econômica modelada pelo software Oracle Crystal Ball® com variação superior de 20% para mais ou para menos referente ao paciente com melanoma *BRAF* mutado e baixo volume de doença tratado no sistema privado de saúde com seis diagnósticos iniciais distintos

A carga econômica total de um paciente BMAV no SPR pela previsão de custo no software Oracle Crystal Ball® com variação para mais ou para menos de até 20% é R\$2.616,96±149,23 (de R\$2.221,36 a R\$3.010,16) no estágio 0, R\$6.447,99±149,63 (de R\$6.023,99 a R\$6.880,76) no estágio IA, R\$23.181,75±301,54 (de R\$22.010,62 a R\$24.189,54) no estágio IB, R\$68.343,34±577,73 (de R\$66.121,24 a R\$70.533,58) no estágio II, R\$426.301,49±4.360,78 (de R\$409.634,06 a R\$442.601,78) no estágio IIIr e, por fim, R\$1.425.308,04±16.151,31 (de R\$1.369.351,36 a R\$1.481.970,61) no estágio IIIr+IV. Estas informações encontram-se detalhadas na Figura 32.

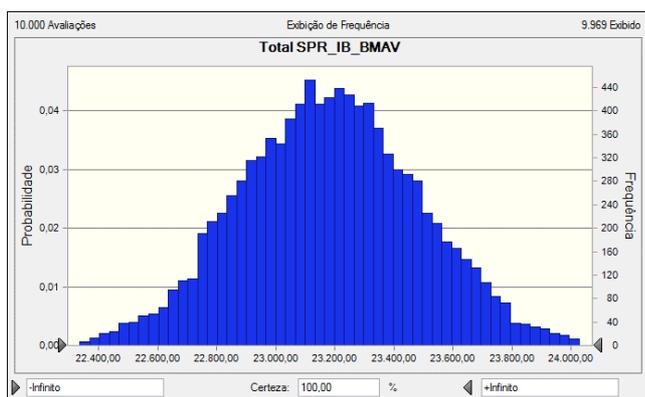
Estágio 0: R\$2.616,96±149,23



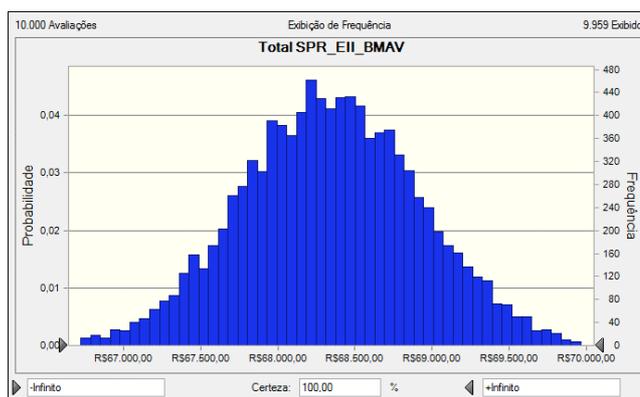
Estágio IA: R\$6.447,99±149,63



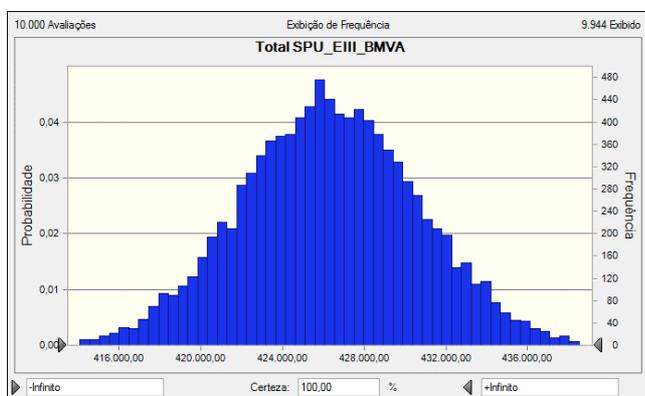
Estágio IB: R\$23.181,75±301,54



Estágio II: R\$68.343,34±577,73



Estágio IIIr: R\$426.301,49±4.360,78



Estágio IIIr+IV: R\$1.425.308,04±16.151,31

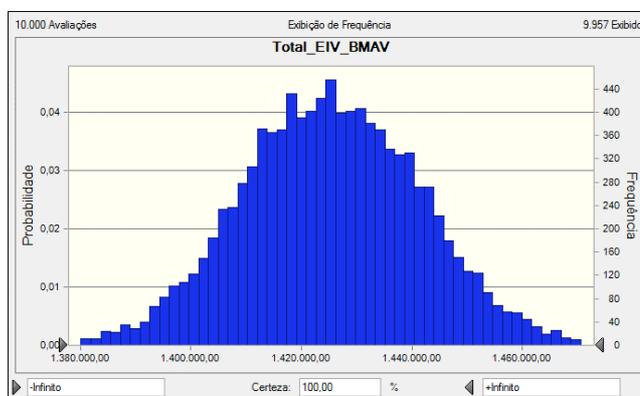
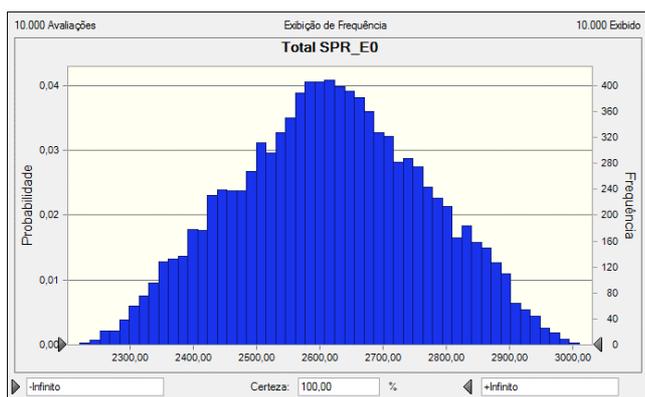


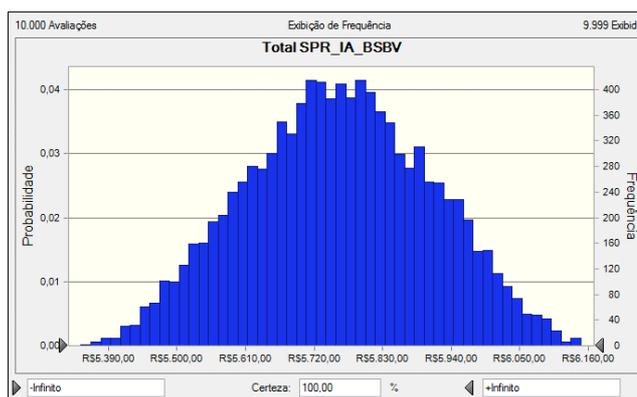
Figura 32: Carga econômica modelada pelo software Oracle Crystal Ball® com variação superior de 20% para mais ou para menos referente ao paciente com melanoma *BRAF* mutado e alto volume de doença tratado no sistema privado de saúde com seis diagnósticos iniciais distintos

No paciente BSBV tratado no SPR, a carga econômica de melanoma pela previsão de custo no software Oracle Crystal Ball® com variação para mais ou para menos de até 20% é R\$2.616,96±149,23 (de R\$2.221,36 a R\$3.010,16) no estágio 0, R\$5.758,99±147,41 (de R\$5.341,32 a R\$6.147,41) no estágio IA, R\$18.386,20±280,67 (de R\$17.445,10 a R\$19.345,11) no estágio IB, R\$60.357,81±514,65 (de R\$58.399,17 a R\$62.370,84) no estágio II, R\$374.443,34±3.881,50 (de R\$360.462,34 a R\$388.617,57) no estágio IIIr e, por fim, R\$828.210,93±9.938,26 (de R\$794.089,84 a R\$865.185,90) no estágio IIIr+IV. Estas informações encontram-se ilustradas na Figura 33.

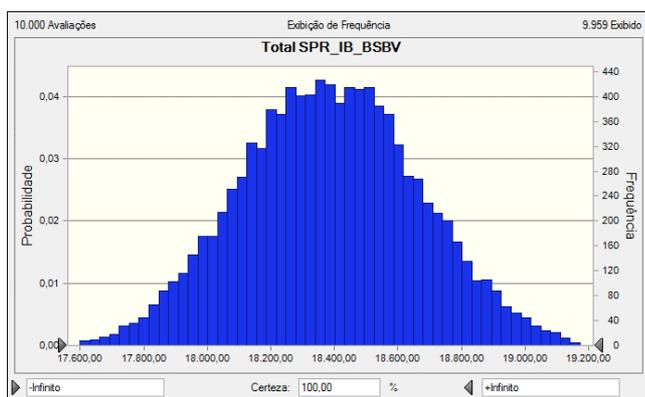
Estágio 0: R\$2.616,96±149,23



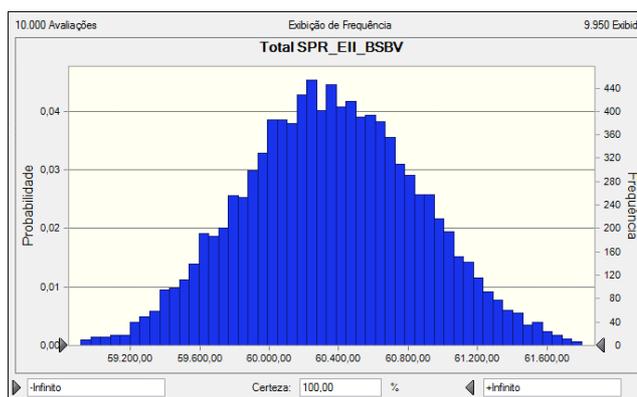
Estágio IA: R\$5.758,99±147,41



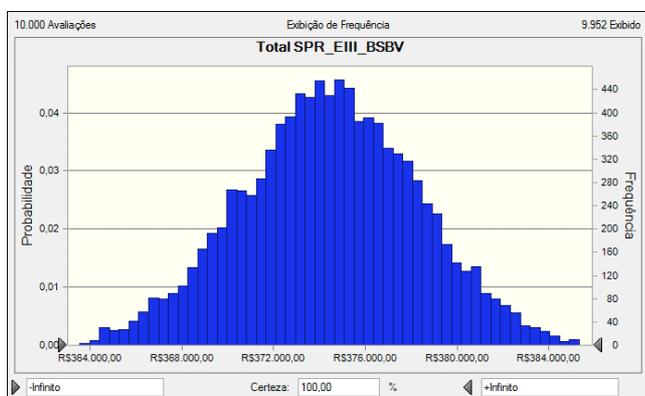
Estágio IB: R\$18.386,20±280,67



Estágio II: R\$60.357,81±514,65



Estágio IIIr: R\$374.443,34±3.881,50



Estágio IIIr+IV: R\$828.210,93±9.938,26

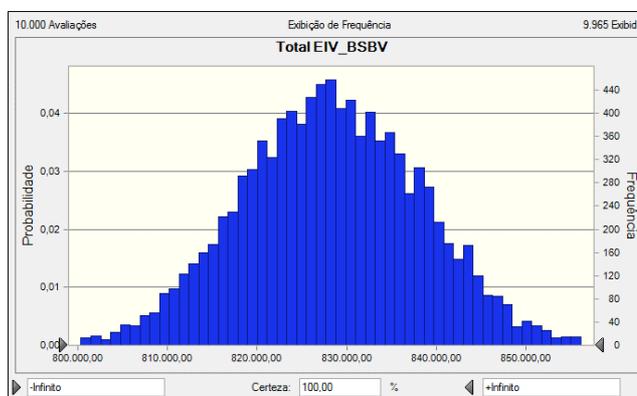
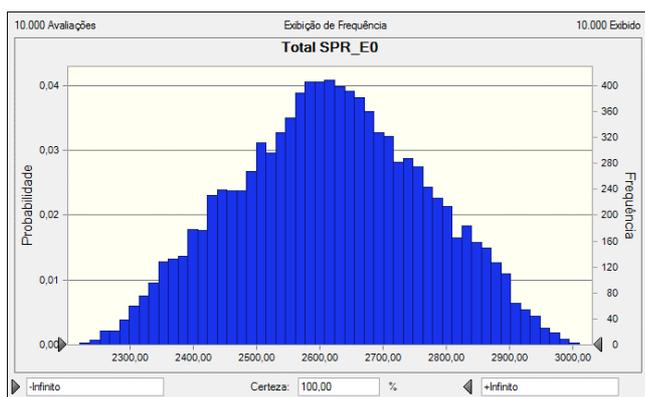


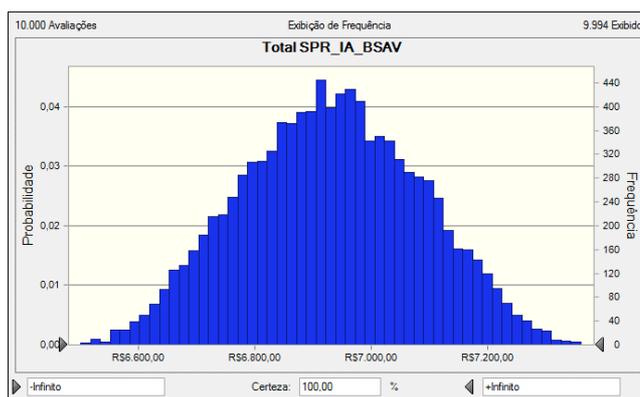
Figura 33: Carga econômica modelada pelo software Oracle Crystal Ball® com variação superior de 20% para mais ou para menos referente ao paciente com melanoma *BRAF* selvagem e baixo volume de doença tratado no sistema privado de saúde com seis diagnósticos iniciais distintos

Por fim, para o paciente BSAV tratado no SPR, a carga econômica de melanoma pela previsão de custo no software Oracle Crystal Ball® com variação para mais ou para menos de até 20% é R\$2.616,96±149,23 (de R\$2.221,36 a R\$3.010,16) no estágio 0, R\$6.930,02±153,18 (de R\$6.448,42 a R\$7.365,34) no estágio IA, IB R\$23.967,62±331,68 (de R\$22.730,19 a R\$25.286,67) no estágio IB, R\$76.177,05±778,64 (de R\$73.308,11 a R\$79.124,62) no estágio II, R\$445.149,54±5.476,23 (de R\$425.059,92 a R\$464.137,33) no estágio IIIr e R\$1.210.298,20±21.717,84 (de R\$1.139.852,95 a R\$1.286.334,00) no estágio IIIr+IV. Estas informações encontram-se ilustradas na Figura 34.

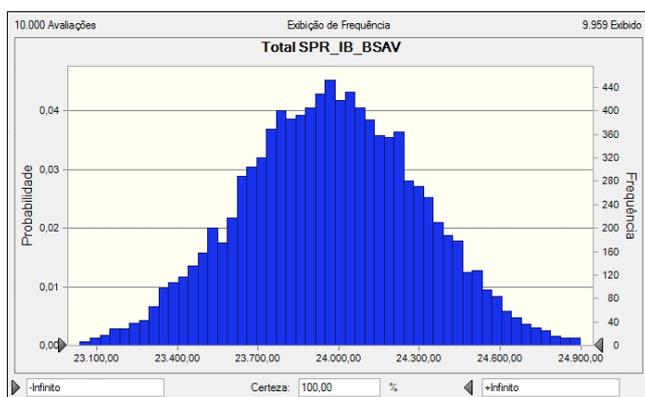
Estágio 0: R\$2.616,96±149,23



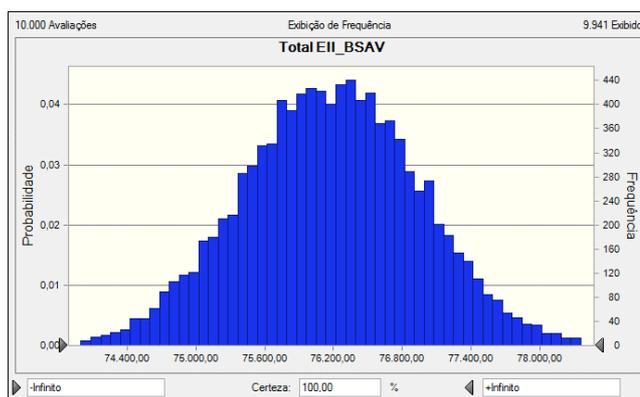
Estágio IA: R\$6.930,02±153,18



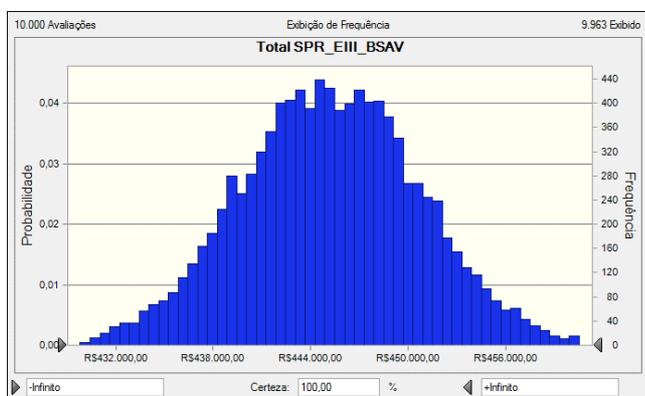
Estágio IB: R\$23.967,62±331,68



Estágio II: R\$76.177,05±778,64



Estágio IIIr: R\$445.149,54±5.476,23



Estágio IIIr+IV: R\$1.210.298,20±21.717,84

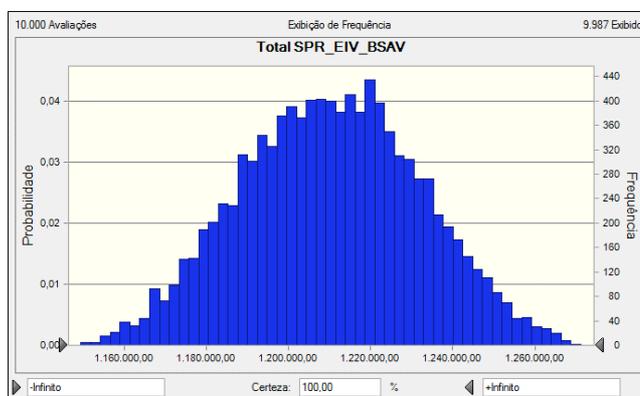


Figura 34: Carga econômica modelada pelo software Oracle Crystal Ball® com variação superior de 20% para mais ou para menos referente ao paciente com melanoma *BRAF* selvagem e alto volume de doença tratado no sistema privado de saúde com seis diagnósticos iniciais distintos

6.4 GESTÃO ESTRATÉGICA DE CUSTOS PARA O MELANOMA NOS SISTEMAS PÚBLICO E PRIVADO DE CUIDADOS EM SAÚDE

A parte final do trabalho envolve avaliar, no âmbito da gestão estratégica de custo, estratégias sustentáveis de redução de custo que permitam acesso às intervenções médicas essenciais para o paciente brasileiro diagnosticado com melanoma em diferentes estágios da doença

e tratado pelo sistema público ou privado de cuidados de saúde. Os custos dos sistemas de saúde têm crescido de forma acelerada na última década e despertam preocupação pelo subfinanciamento no setor público e pela perda de eficiência e de sustentabilidade no setor privado. Seja no sistema público ou privado de saúde, enquanto a população envelhece e os custos em saúde são cada vez mais altos, os recursos disponíveis para trata-los não crescem de forma proporcional e coordenada a fim de atender, de um lado, a uma demanda cada vez mais exigente dos pacientes e, de outro, aos limites da regulamentação pública.

No sistema público de saúde, oferecer saúde universal considerando o aumento dos custos, é uma meta complexa, principalmente em um país de dimensões continentais como o Brasil, no qual o sistema de saúde não é integrado, o financiamento é insuficiente e a gestão dos limitados recursos é inadequada. Por este motivo, ampliar os investimentos no sistema de saúde não necessariamente se traduzirá em melhores condições para a saúde da população. A busca por um sistema público de saúde sustentável extrapola a simples questão de se aumentar o orçamento destinado à assistência em saúde. Um dos principais desafios que precisa ser considerado é a gestão eficiente dos recursos, sem a ruptura causada por mudanças políticas, fraudes e corrupção. Os governos estão cada vez mais cientes de que, ao prover saúde, estão atendendo a um direito moral e social dos cidadãos, ao mesmo tempo em que geram uma vantagem competitiva em termos econômicos e políticos. Em um cenário de demanda crescente por bens e serviços de saúde, é preciso criar mecanismos que estimulem uma utilização racional dos recursos, ao invés de tentar conter os custos pela restrição ao acesso, o que ocasiona falhas e insatisfação na assistência, aumento do custo pelo agravamento do quadro de saúde e processos de judicialização.

Como descrito neste trabalho, o sistema público de saúde possui protocolo clínico e diretrizes terapêuticas bem definidas em oncologia, o que gera uniformização e igualdade de consumo de recursos no paciente com melanoma, mas, em contrapartida, a tomada de decisão é limitada pela restrição do tipo de recurso disponível. A tese confirma a segregação persistente nos cuidados em saúde oferecidos pelo sistema público em comparação ao sistema privado de saúde de forma que muitos recursos disponibilizados por este último não são oferecidos pelo SUS. O acesso aos recursos de saúde diferenciados que proporcionam melhores desfechos clínicos, principalmente nos estágios IIIr e IIIr+IV da doença, permanece indisponível para uma grande parcela da população.

Adicionalmente, é importante ressaltar que os tipos de recursos disponibilizados para tratar o paciente nos estágios mais precoces da doença (0, IA, IB e II) apresentam maior similaridade entre o sistema público e privado de saúde, o que ocasiona menor diferença no desfecho clínico do paciente. Desta forma, pode-se dizer que, além do investimento em prevenção secundária permitir a detecção precoce da doença, proporciona acesso mais igualitário e menos oneroso aos recursos de

saúde utilizados no tratamento e no diagnóstico do melanoma. Entretanto, enquanto esta mudança não ocorre, é preciso tratar os pacientes que não foram atingidos pela medicina preventiva e básica. Nesse sentido, uma solução promissora é apontar atitudes de gestão do setor privado como alternativa de contenção de custo e, ao mesmo tempo, aumentar o financiamento do setor e abrir o mercado para a iniciativa privada capturar o recurso financeiro público aplicado na saúde.

A colaboração entre a iniciativa pública e privada tem sido muito discutido no que se refere à emergência das parcerias público-privadas (PPPs), tema que domina as discussões nos sistemas de saúde há tempos. As PPPs tornaram-se um mecanismo-chave para a implementação das políticas sociais, como parte das estratégias de consolidação da “nova ordem econômica neoliberal global”. Constituem novas formas de privatização, com consequências na provisão de serviços como bens públicos. Os distintos tipos de interação e a complexidade de sua implementação exigem um Estado forte e capacitado para atuar ativa e energicamente em todas as etapas de sua implementação e avaliação, de forma que o subfinanciamento setorial não configure essas práticas como genuínas delegações (ALMEIDA, 2017).

Nesse cenário vigente, com poucas perspectivas de incorporação de novas tecnologias pelo SUS, uma mudança cultural sobre a forma de cuidar da saúde assume papel vital para melhorar o acesso e a qualidade da assistência à saúde. O modelo atual de atenção à saúde prestigia o tratamento da doença, e não o cuidado, a prevenção e a promoção da saúde. No Brasil, a ineficiência do sistema público de saúde também é resultado da falta de acesso. Sem o acesso da população a um conjunto de iniciativas de incentivo à saúde com o objetivo de estimular hábitos de vida saudáveis, não haverá prevenção das doenças e de suas complicações. Sem o acesso da população à atenção primária, somente a doença avançada será diagnosticada e tratada. É importante também organizar o fluxo dos pacientes de forma a reservar o acesso aos níveis de atenção de maior complexidade para aqueles que realmente dele necessitam. Os problemas de fluxo são interpretados pelo usuário como ineficiência e o induzem a não procurar diretamente a assistência básica. Além disso, a desorganização da jornada do paciente aumenta o consumo de recursos e eleva as taxas de diagnóstico de câncer em estágio avançado (SALDIVA, VERAS, 2018).

Finalmente, é relevante considerar que, no sistema público de saúde, os cargos de gestão são definidos por indicação política, o que pode representar, em muitos casos, em falta de qualificação necessária e risco de descontinuidade de processos. A posição de ministro da Saúde não deveria ser objeto de acordos de coalizção partidária e os recursos em saúde não deveriam ser canalizados para favorecimento de território eleitoral específico como uma retribuição de favores. Além disso, a falta de uso da tecnologia da informação e a dificuldade de gerenciar um banco de dados centralizado impedem estudos, análises e planejamento nacional em saúde pública (SALDIVA,

VERAS, 2018). A melhoria da gestão e redução dos custos requer a introdução de tecnologias em saúde.

Seja no sistema público ou privado de saúde, o uso de tecnologia de *big data* e a análise de custo efetividade de intervenções médicas devem ser objeto de análise contínua, orientando sobre como o sistema de saúde deve se organizar para o futuro. A ausência desse tipo de análise proporciona uma gestão exclusivamente reativa em detrimento do planejamento de longo prazo. O uso da tecnologia da informação nas operadoras de saúde também pode auxiliar na qualidade dos serviços prestados e na redução de custo dos sistemas privados de saúde. Essa integração efetiva é uma ferramenta poderosa na melhoria de qualidade da assistência e permite, entre outras coisas, compartilhamento de melhores práticas em tempo real, com dados sobre acesso, experiência dos pacientes e custos.

O uso da tecnologia da informação em saúde é um facilitador crucial para as mudanças fundamentais, emergentes e necessárias para o futuro econômico e social dos sistemas de saúde (PAYNE et al., 2013). Apesar da limitação de perspectiva sistêmica e de ações conjuntas e coordenadas entre diferentes instâncias decisórias, a telemedicina tem o potencial de democratizar o acesso aos serviços de saúde no Brasil. Do ponto de vista econômico, a telemedicina é uma área estratégica que agrega eficiência e redução de custos, com potencial de promover uma maior integração do sistema de saúde e, desta forma, superar a fragmentação deletéria para a efetivação do direito integral à saúde. Do ponto de vista social, a telemedicina permite a ampliação da atenção primária e o acesso a serviços de saúde em regiões remotas do país (MALDONADO, MARQUES, CRUZ, 2016). A Resolução nº 2.227/18 do Conselho Federal de Medicina, estabelece critérios para a telemedicina e entrará em vigor à partir de maio de 2019 no Brasil.

Ao contrário do sistema público de cuidados em saúde, no sistema privado, custo é uma questão de escolha dos tomadores de decisão, o que implica em diferentes perspectivas quanto ao tipo de recurso e à frequência com que os mesmos são consumidos. Apesar dos múltiplos tomadores de decisão, o modelo de atenção à saúde vigente no Brasil é centrado na figura do médico, como profissional central na lógica vigente, na doença como foco das intervenções e do consumo de recursos. Atualmente, no Brasil, o Código de Ética Médica adota o modelo principalista norte-americano como referencial ético, universalista e baseado na autonomia do profissional. Desta forma, no sistema privado de saúde, cabe ao profissional médico a tomada de decisão sobre o procedimento adequado ao paciente, observadas as práticas cientificamente reconhecidas e respeitada a legislação vigente (Código de Ética Médica, 2009). Por outro lado, dada a velocidade e a diversidade do novo conhecimento científico, assim como à diferente acessibilidade a este conteúdo e aos recursos, é preciso considerar a pluralidade de visões e concepções que convivem na sociedade para uma mesma temática.

Os dados primários obtidos pelo questionário embutiram riqueza potencial no entendimento da realidade e permitiram discutir as múltiplas maneiras como dermatologistas, cirurgiões e oncologistas compreendem e explicam a jornada do paciente com melanoma. Por outro lado, a otimização da utilização de recursos no sistema privado de saúde pode ser alcançada pela criação de protocolos de melhores práticas que considerem as evidências empíricas de alta qualidade, pela incorporação da relação custo-benefício na tomada de decisão e pela criação de equipes multidisciplinares. Este trabalho não sugere a utilização exclusiva do critério custo para limitar o acesso de pacientes à recursos de alto custo, mas ao estabelecimento de um padrão de uso dos recursos que proporcione acesso igualitário aos pacientes e que considere o impacto orçamentário no sistema de saúde ao longo do tempo, a carga de doença do paciente, o valor social, os dados empíricos disponíveis sobre as vantagens e as desvantagens de cada procedimento assim como outras informações contexto-específicas de diferentes tipos de pacientes e instituições.

Dada a revolução na terapêutica em oncologia nos últimos anos, não basta que um sistema de saúde se mantenha sustentável, ele precisa atender as necessidades em evolução de suas populações por meio da alocação eficiente dos recursos existentes. Na mesma proporção em que se amplia a capacidade da medicina de combater o melanoma, os sistemas de saúde em todo o mundo lutam para oferecer acesso aos novos recursos e a seus benefícios. Um dos temas mais polêmicos relacionados aos custos da saúde é a incorporação de novas tecnologias. No sistema privado de saúde, o principal direcionador de custo são os novos medicamentos recentemente aprovados pela agência regulatória no Brasil. Neste contexto, soluções potenciais de redução sustentável de custo e ampliação de acesso às intervenções médicas essenciais precisam ser discutidas com múltiplos tomadores de decisão no sistema de saúde privado.

O paciente precisa ser conscientizado sobre o uso adequado dos recursos de saúde. Trabalhos sobre o modelo de coparticipação nas operadoras de saúde, ou seja, tipo de plano de saúde que considera um valor pago à parte pelo beneficiário pela utilização de um procedimento, mostram redução no consumo de recursos do sistema de saúde (KILL, HOULBERG, 2014). O oncologista, por sua vez, assume papel fundamental na comunicação com o paciente e na escolha adequada da melhor terapia disponível. Trabalhos científicos encorajam os oncologistas a discutirem farmacoeconomia com seus pacientes e familiares (CHERNY et al., 2015). É importante prover o paciente de informações a fim de que ele tenha autonomia para escolher como gastar seus recursos financeiros e o seu tempo nas decisões de fim de vida (RIAZ, BAL, WISE-DRAPER, 2016). A análise em uma operadora de saúde de São Paulo demonstrou que 0,5% do número de vidas da operadora que faleceu de 2007 a 2009 representaram 22,4% dos recursos totais consumidos no período (SANTOS et al., 2019). Esta informação mostra a necessidade de se aumentar os investimentos em cuidados paliativos para os pacientes em fase final de vida.

Quanto ao profissional de saúde que está na ponta do sistema, é importante que este receba formação continuada e apoio para desempenhar suas atividades de forma adequada, mesmo diante da revolução de informação em oncologia. Parcerias consistentes entre as universidades e o sistema de saúde brasileiro devem ser objeto de contínuo investimento, principalmente na atenção básica. A saúde coletiva e a medicina preventiva são opções promissoras na meta de elevar o sistema de saúde do Brasil a um patamar de qualidade próximo ao dos países de primeiro mundo, desde que se estabeleça políticas consistentes e contínuas. Os desafios fundamentais a serem enfrentados na saúde básica: educação da população nos fatores de risco e na prevenção secundária; aprimoramento da capacitação dos gestores e profissionais de saúde; maior valorização do serviço público através do estabelecimento de vínculos formais de trabalho e do oferecimento de salários mais justos e condizentes com as responsabilidades exigidas; e, finalmente, investimento na estruturação dos demais níveis de atenção à saúde, afim de garantir a criação de uma rede de atenção integral e contínua.

O atual modelo de remuneração das operadoras de saúde também precisa ser considerado na discussão sobre redução sustentável de custo e ampliação de acesso às intervenções médicas. O modelo vigente de *fee for service*, em que os provedores de saúde são incentivados a maior volume de serviço prestado, estimula o desperdício uma vez que alguns elos do sistema de saúde podem ser incentivados a realizar exames e a utilizar medicamentos desnecessários. Adicionalmente, este modelo de remuneração das operadoras de saúde não promove incentivos para o cuidado preventivo e para a coordenação dos cuidados entre os vários provedores. Estudos acadêmicos já têm demonstrado os benefícios econômicos e de desfecho para o paciente nos modelos de remuneração prospectivos, baseados em grupos de diagnóstico, que considerem a eficiência e a qualidade em detrimento ao volume de serviço em saúde (DAVIS, RHODES, 1988).

Com relação à indústria farmacêutica, a pesquisa e o desenvolvimento (P&D) de um novo medicamento demanda tempo e custo elevado (DIMASI, GRABOWSKI, HANSEN, 2016). Entretanto, o aumento do custo dos medicamentos oncológicos não é ocasionada pelos custos elevados de P&D ou pelo benefício clínico proporcionado pelo produto (LIGHT, KARTARJIAN, 2013). A margem de lucro das empresas farmacêuticas varia de país para país, o que indica que o preço não é dependente do custo de P&D e menores preços podem ser aceitáveis dependendo da negociação (SLEIJFER, VERWEIJ, 2016). Uma política governamental clara de custos máximos aceitáveis por ganho de ano de vida ajustado pela qualidade, assim como uma negociação com os produtores farmacêuticos sobre o custo das novas drogas durante o processo regulatório de aprovação do produto, são fundamentais para um maior controle no custo de cuidados da saúde (CARRERA, IJZERMAN, 2016; SLEIJFER, VERWEIJ, 2016).

Outra questão regulatória importante para o custo no sistema de saúde se refere à lei de propriedade intelectual. O monopólio temporal concedido por lei em razão dos direitos de propriedade intelectual concede ao titular da patente o direito de usar e gozar de sua invenção pelo período em que vigorar sua patente, com exclusividade no respectivo território. A lei de diversos países permite a postergação deste período e a extensão de duração da patente interfere diretamente nos custos do sistema de saúde (TARTARI et al., 2016) uma vez que não postergar o preço de monopólio ocasionaria a economia de US\$80 bilhões a US\$100 bilhões anuais (LIGHT, KARTARJIAN, 2013) para o sistema de saúde.

Por outro lado, ao contrário de medicamentos genéricos, os novos medicamentos aprovados para melanoma são agentes biológicos com um custo de desenvolvimento mais elevado na produção do biossimilar e uma necessidade de alta qualificação tecnológica, o que reduz o número de empresas que competem neste segmento específico. Por este motivo, após a expiração da patente, espera-se que a redução no preço dos agentes biológicos não seja significativa, com uma previsão de redução de apenas 20% do valor atual (GOLDSTEIN, STEMMER, GORDON, 2016). Neste contexto, a extensão de duração da patente poderia ser vantajosa se a redução de preço da medicação fosse negociada individualmente com cada governo de forma a assegurar uma análise positiva de custo-efetividade para a incorporação da tecnologia no sistema de cuidado de saúde (KELLY, SMITH, 2016).

Ainda sobre a indústria farmacêutica, os ensaios clínicos representam uma ferramenta importante para conhecimento sobre a doença e sobre novos tratamentos com a finalidade de melhorar os resultados de saúde nos pacientes. Os ensaios clínicos permitem o acesso do paciente a medicamentos que de outra forma não estariam disponíveis devido ao custo ou ao acesso (ARAÚJO et al., 2018). Trabalhos científicos que analisam custo em cuidados de saúde demonstraram que os ensaios clínicos podem compensar significativamente os gastos com tratamentos para hospitais, provedores de saúde do Estado e seguradoras de saúde (GREENE et al., 2016) ao transferir a responsabilidade pelo paciente para a provedora da pesquisa clínica.

A indústria farmacêutica também pode contribuir com a pesquisa clínica em farmacogenômica, que envolve a descoberta de novos fatores preditivos para a seleção de pacientes que se beneficiarão das novas drogas de alto custo (TARTARI et al., 2016; SLEIJFER, VERWEIJ, 2016). A farmacogenômica no tratamento do câncer habilita os oncologistas a antecipar a resposta, a resistência, a eficácia e a toxicidade de um tratamento específico, ou seja, guia a terapêutica no sentido de aumentar a sobrevivência dos pacientes ao mesmo tempo em que evita os custos desnecessários da toxicidade de um tratamento não-responsivo (ZHANG et al., 2016a). Na realidade brasileira, testes biomarcadores preditores de resposta com alta sensibilidade e

especificidade podem melhorar a eficácia do tratamento e otimizar o uso de recursos em saúde (SANTOS et al., 2019).

Finalmente, há um crescente interesse entre os provedores de saúde do sistema privado em compartilhamento de risco (*risk-sharing*) na incorporação de novas tecnologias. Trata-se de um acordo no qual a fonte pagadora concorda com a incorporação temporária de novo medicamento enquanto a Indústria Farmacêutica aceita um preço que será determinado conforme o desempenho do medicamento em reais condições de uso. Esses contratos podem usar diversos mecanismos para tratar da incerteza sobre o desempenho da tecnologia, para maximizar seu uso ou, ainda, minimizar seu impacto financeiro. O objetivo do contrato é permitir aos pacientes o acesso a determinadas tecnologias sem comprometer a sustentabilidade do sistema de saúde (SANTOS et al. 2019). Os contratos de compartilhamento de risco representam iniciativas incipientes no Brasil e, em algumas situações, não promoveram o acesso esperado a intervenções médicas de alto custo. Por outro lado, principalmente no sistema público de saúde, tais contratos podem promover uma nova forma de interação entre o Estado e a indústria farmacêutica, substituindo o desgastado modelo de regulação verticalizada por uma forma de relação cooperativa e horizontal (HAUEGEN, 2014).

Enquanto o acesso regular a novas intervenções médicas não ocorre, muitos profissionais de saúde se utilizam do recurso de judicialização da saúde. Este fenômeno foi iniciado há aproximadamente 30 anos atrás no Brasil, organizado por instituições não governamentais que buscavam o fornecimento de medicamentos antiretrovirais pelo sistema público de saúde (SANTOS et al., 2019). Atualmente, a judicialização da saúde também abrange a saúde suplementar e o direito à saúde é percebido como direito social fundamental, de eficácia imediata. Na oncologia, em especial, a solução de conflitos é considerada emocionalmente difícil, além de envolver carência de conhecimento técnico dos magistrados, desconhecimento da limitação do orçamento público e do impacto para a coletividade (NEVES, PACHECO, 2017).

Apesar de todo brasileiro ter direito à saúde, não é possível que o sistema de saúde financie excessos e abusos que comprometem os recursos em saúde na busca por este direito. Uma pesquisa realizada pela Fiocruz (OLIVEIRA-SANTOS, 2018) demonstrou a existência de fraudes em vários processos, tais como a alteração no Código Internacional da Doença a que se refere o pedido durante os trâmites processuais, bem como uso de medicamentos em fase de pesquisa e pedidos de auxílio inclusive para a saúde de animais domésticos, ou procedimentos estéticos. Se por um lado existem questionamentos sobre a legitimidade do acesso a intervenções médicas por meios judiciais, por outro lado, é preciso reconhecer as omissões e as carências enfrentadas pela população no sistema público e privado de saúde. A judicialização em saúde tem sido muito discutida e requer uma visão multidisciplinar, mas a efetivação de potenciais soluções encontra-se em estágio embrionário no Brasil. É possível, por exemplo, criar espaços para diálogos com a

sociedade assim como intensificar a criação de órgãos técnicos capacitados para dar apoio ao sistema Judiciário, com conseqüente capacitação de todos os atores envolvidos e definição de parâmetros mais concretos para as decisões judiciais. Estes processos seriam facilitados se existissem estruturas específicas para atender as demandas que envolvem exclusivamente os sistemas de saúde de forma a institucionalizar as experiências e os dados.

A gestão estratégica de custos deve envolver todos os elos do sistema de saúde uma vez que todos tem responsabilidade de promover a eficiência e a melhor alocação de recursos em saúde. Como discutido previamente, mesmo com a ampliação do repasse financeiro para o sistema de saúde, não há recurso para ofertar tudo, o tempo todo, para todos. Todas as possíveis soluções envolvem comprometimento dos múltiplos tomadores de decisão do sistema de saúde e devem ser trabalhadas em conjunto. A atual situação em oncologia prevê a necessidade de uma ação urgente e coletiva para garantir que os pacientes possam manter o acesso aos recursos de que necessitam. Entretanto, nenhuma estratégia se transformará em ação até que todos vislumbrem que a acessibilidade e sustentabilidade dos sistemas de saúde é uma responsabilidade compartilhada da sociedade, dos políticos, das empresas farmacêuticas, dos provedores de saúde, dos médicos, dos pesquisadores e de todos os demais múltiplos tomadores de decisão envolvidos.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um cuidado que pretenda produzir saúde para a população no nosso contexto precisa ter como meta a integralidade em saúde. Esta depende de um trabalho interdisciplinar que considere os diversos contextos socioculturais dos que demandam cuidado e tenha em seu núcleo o trabalho vivo, ou seja, as relações e o vínculo entre profissionais e usuários/pacientes (RIBEIRO, FERLA, 2016).

O objetivo deste trabalho foi avaliar, no âmbito da gestão estratégica de custo, estratégias sustentáveis de redução de custo que permitam acesso às intervenções médicas essenciais para o paciente brasileiro diagnosticado com melanoma e tratado pelo sistema público ou privado de cuidados de saúde. A assistência em saúde não é um produto qualquer, seja porque envolve bens e serviços de primeira necessidade ou porque podem ser indispensáveis e inadiáveis ao paciente. Entretanto, ao contrário de outras cadeias de bens e serviços, a entrega de cuidados em saúde é complexa, atua em um mercado fragmentado, interdependente e com assimetria de informações entre os múltiplos tomadores de decisão.

Neste contexto de complexidade, a primeira contribuição deste trabalho é demonstrar a relação entre a estratégia adotada pelos sistemas de saúde e o estabelecimento de uma estrutura de custos específica. No sistema público de saúde, a carga econômica do melanoma reflete uma restrição imposta pelo subfinanciamento e pelos protocolos e diretrizes de cada patologia, os quais conferem limites ao rol de opções estratégicas (BISPO, ALMEIDA, SOUZA, 2008). Algumas alterações podem existir entre instituições públicas devido a disponibilização de recursos próprios e acesso a pesquisa clínica.

No sistema privado de saúde, por sua vez, a carga econômica da doença é uma questão de escolha dos tomadores de decisão, o que implica em diferentes perspectivas quanto ao tipo de recurso e a frequência com que os mesmos são consumidos. Nesse sentido, a estrutura de custo do sistema de saúde responde à necessidade de gerenciar a crescente complexidade da estratégia (CHANDLER, 1962). As novas evidências científicas disponíveis, novas aprovações regulatórias e modificações nas diretrizes de prática clínica para o manejo da doença ocasionaram mudanças nos recursos disponíveis para diagnosticar e tratar o paciente com melanoma no sistema privado. Em função disso, nos últimos anos, a saúde suplementar no Brasil tem vivido um período de crise

econômica causado pelo descompasse entre a evolução das despesas com saúde e a capacidade de pagamento da população, com consequente perda de eficiência e de sustentabilidade.

Este trabalho demonstra que as escolhas tomadas pelos profissionais de saúde impactam no resultado final de sobrevivência do paciente e esta questão é definida previamente por aspectos sociais e de acessibilidade do paciente ao sistema de saúde. Fundamentados e legitimados os princípios da responsabilidade social e da atenção à saúde no sistema público e privado de saúde, permanece o desafio da definição do que é aceitável e factível e, por isso, deve estar disponível. Sendo a dignidade um direito universal, cabe à todos os múltiplos decisores da sociedade buscar meios de ampliar, constantemente, o acesso à saúde por meio da criação de um sistema eficiente de alocação de recursos e de limites (justos) para tornar os sistemas de saúde eficazes, financiáveis e sustentáveis ao longo do tempo.

A segunda contribuição deste trabalho é a construção inédita de modelos de probabilidades de transição que simulam a carga de doença e a evolução do paciente de acordo com a história natural do melanoma. Para tanto, este trabalho mapeou processos que cruzam as fronteiras organizacionais estratégicas do sistema de saúde. A diferença dos modelos de probabilidades de transição entre o sistema público e o sistema privado envolveu mudanças de desfecho ocasionados por tratamentos adjuvante e sistêmico distintos. Além disso, no sistema privado, o modelo também considerou diferenças de conduta de acordo com a carga tumoral do paciente e o status de mutação *BRAF* da doença. Esta customização dos modelos de probabilidades de transição avaliados de forma mensal possibilitou capturar os benefícios clínicos da nova geração de tratamentos em comparação com a quimioterapia convencional, único tratamento paliativo oferecido pelo sistema público de saúde.

Por outro lado, na realidade, a evolução do paciente com melanoma é mais complexa e envolve outras variáveis não contempladas nos modelos desenvolvidos, incluindo os custos com o manejo de eventos adversos do paciente e de alterações de qualidade de vida variáveis de acordo com a terapia selecionada e com a evolução da doença. Apesar dos modelos representarem uma simplificação da realidade, todos tomaram como base estudos clínicos de alta qualidade para definir as probabilidades de transição e a sua aplicação em uma análise de gestão estratégica de custos representa uma inovação. O modelo utilizado neste trabalho também é inovador por avaliar o ciclo completo de entrega de cuidados em saúde durante 3 anos após o diagnóstico do paciente considerando seis diagnósticos iniciais distintos. Adicionalmente, apesar de existir trabalho que compare a carga econômica de melanoma entre os sistemas público e privado de saúde no Brasil (SOUZA et al., 2009), o modelo é inovador por incorporar novas variáveis, por abranger as mudanças que ocorreram após 2010 para tratar e diagnosticar melanoma e pela metodologia adotada.

Por fim, a terceira contribuição deste trabalho é referente aos resultados alcançados. É importante destacar três pontos principais. O primeiro ponto é a diferença considerável de custo entre o paciente tratado no sistema público e privado de saúde que varia de acordo com o estadiamento no diagnóstico inicial: tratar o paciente no sistema privado de saúde é mais oneroso em 386%, 597%, 1.217%, 2.152%, 2.985% e 16.781% respectivamente para os estágios 0, IA, IB, II, IIIr e IIIr+IV em comparação ao sistema público de saúde. No estágio 0, a diferença entre os dois sistemas de saúde é decorrente exclusivamente dos valores de custo distintos utilizados em cada procedimento por cada sistema. Nos estágios subsequentes de evolução da doença, além de se considerar esta questão, a incorporação dos custos decorrentes do tratamento sistêmico de acordo com o modelo de probabilidades de transição, torna a diferença de carga econômica do melanoma mais acentuada entre os sistemas público e privado de saúde.

O segundo ponto de destaque dos resultados trata da definição dos principais direcionadores de custo no diagnóstico e no tratamento do paciente com melanoma. Um maior conhecimento sobre a origem dos custos avaliadas pelo ciclo completo de entregas em cuidados de saúde permite conhecer os direcionadores de custo, assim como incentiva os debates sobre a eficácia da gestão de limitados recursos e a ampliação do acesso. No sistema público de saúde, o principal direcionador de custo foi o procedimento cirúrgico nos estágios precoces da doença (0, IA e IB), procedimentos cirúrgicos e ambulatoriais no estágio II e, nos estágios avançados da doença (IIIr e IIIr+IV), procedimentos ambulatoriais e exames de imagem. No sistema privado de saúde, os custos com procedimentos ambulatoriais são direcionadores da carga econômica total com melanoma desde o estágio IA. Em um estágio mais precoce da doença, também há uma participação importante dos procedimentos cirúrgicos (0, IA) e em estágios mais avançados da doença (IB, II, IIIr e IIIr+IV), soma-se a participação dos exames de imagem.

Cada elo dos sistemas de saúde lida com diferentes pressões de custos e pode ser impactado de diferentes formas por estratégias de redução de custo. Certamente, melhores resultados ocorrerão pela associação de um sistema preciso de mensuração de custos aliado à medida sistemática dos resultados no ciclo completo de entrega de cuidados em saúde e ao orçamento disponível para atender a demanda. O conhecimento obtido por este processo, permitirá o desenvolvimento de estratégias mais customizadas e assertivas evitando a eliminação/redução arbitrária de intervenções e processos. Como descrito na seção 6.4, todas as partes do sistema de saúde têm responsabilidade de promover a eficiência e a melhor alocação de recursos em saúde, principalmente em um ambiente de recursos finitos e demandas crescentes.

O terceiro e último ponto de destaque dos resultados trata da diferença de carga econômica do paciente com melanoma de acordo com o tipo de procedimento ambulatorial de escolha. A maioria dos trabalhos de farmacoeconomia publicados na literatura científica de oncologia

demonstra o custo-benefício, o custo-eficácia ou o custo-utilidade de uma opção terapêutica sobre a outra. Nenhum deles tem avaliado o impacto dos custos ambulatoriais sobre toda a carga econômica envolvida no paciente oncológico ou a probabilidade de ocorrência do custo mediante a história natural da doença. Neste contexto, enquanto no sistema público de saúde, os custos ambulatoriais contribuem respectivamente com 6%, 23%, 35%, 62% e 48% da carga econômica total dos estágios IA, IB, II, IIIr e IIIr+IV, no sistema privado, a participação desse direcionador de custo é maior: 52%, 68%, 83%, 90% e 91%, respectivamente.

Na Europa, as despesas relacionadas apenas com a aquisição de medicamentos para tratar câncer aumentaram de €7,6 bilhões em 2005 para €19,1 bilhões em 2014 (JÖNSSON et al., 2016). Esta nova realidade de recursos limitados e de aumento dos custos associados aos cuidados com o câncer tem forçado médicos e pacientes a tomarem decisões de tratamento com base na acessibilidade e na disponibilidade de pagar por melhores resultados (MEROPOL, 2013). Certamente, o atual problema econômico dos sistemas de saúde possui causas multifatoriais, mas é liderado pelo crescente custo das novas gerações de drogas (TARTARI et al., 2016). Para evitar tomadas de decisão pautadas em custo e o grande consumo de recursos do sistema de saúde, o ideal seria que o paciente com melanoma fosse diagnosticado em estágios precoces da doença por meio da educação permanente de médicos na atenção primária, bem como educação da população nos fatores de risco e na identificação da lesão primária de pele.

Algumas limitações deste trabalho encontram-se detalhadas nos capítulos metodologia e apresentação dos resultados em função da aplicação do modelo de probabilidades de transição, do tipo e frequência de recurso utilizado e do custo selecionado nas tabelas CBHPM e SIGTAP. Adicionalmente, é importante ressaltar que mudanças de conduta clínica para o diagnóstico e o tratamento do melanoma requerem a realização de mudanças no modelo de probabilidades de transição e reforçam a versatilidade e a importância dos tomadores de decisão em saúde na estrutura de custo gerada para cada conduta estratégica escolhida. Equilibrar a pressão crescente de custos da saúde assim como garantir a sustentabilidade dos sistemas de saúde e uma assistência de qualidade ao paciente oncológico representa um dos grandes desafios dos próximos anos. Nesse sentido, existe um vasto campo de pesquisa a ser explorado, seja no desenvolvimento de modelos que incorporem novas variáveis, seja na singularidade de cada tipo de neoplasia ou de outras patologias, ou até mesmo na incorporação de novos recursos/custos pelos sistemas de saúde. A gestão estratégica de custos em saúde é um tema pouco estudado pela literatura científica e está longe de ter seu potencial totalmente explorado. Este trabalho não teve a pretensão de esgotar uma temática tão complexa, mas de criar um espaço para debates e reflexão.

REFERÊNCIAS

- ABRANGE, Associação Brasileira de Planos de Saúde. *Visão Saúde: a revista dos planos de saúde*, ano 3, n.7, 2018.
- AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial (Brasil - 2006-2016). Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais#sthash.hoA0TUdH.dpuf>. Acesso em 26 de setembro de 2016.
- AITKEN, J. F. Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. **International Journal of Cancer**, v. 126, n. 2, p. 450-548, 2010.
- ALEXANDRESCU, D. T. Melanoma costs: a dynamic model comparing estimated overall costs of various clinical stages. **Dermatology Online Journal**, v. 15, n. 11, p. 1, 2009.
- ALMAZÁN-FERNÁNDEZ, F.; SERRANO-ORTEGA, S.; MORENO-VILLALONGA, J. Descriptive study of the costs of diagnosis and treatment of cutaneous melanoma. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 100, n. 9, p. 785–791, 2009.
- ALMEIDA, C. Public-private partnerships (PPPs) in the health sector: global processes and national dynamics. **Cadernos de Saúde Pública** (Reports in Public Health), v. 33, Sup 2, p. e00197316, 2017.
- AMANCIO, C. T.; NASCIMENTO, L. F. Cutaneous melanoma in the State of São Paulo: a spatial approach. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 3, p. 442-446, 2014.
- AMANN, E. et al. Infrastructure and its role in Brazil's development process. **Quarterly Review of Economics and Finance**, v. 62, p. 66-73, 2016.
- American Academy of Dermatology Ad Hoc Task force for the ABCDEs of melanoma, et al. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 72, n. 4, p. 717-723, 2015.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer statistics center. Melanoma of the skin. Atlanta, GA. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/skin-cancer-melanoma>. Acesso em 23 de setembro de 2017.
- ANDRADE, A.; JOIA, L. A. Organizational structure and ICT strategies in the Brazilian Judiciary System. **Government Information Quarterly**, v. 29, Supl. 1, p. S32-S42, 2012.
- ANGER, M. et al. Primary cutaneous melanoma: an 18-Year Study. **Clinics** (São Paulo), v. 65, n. 3, p. 257-263, 2010.
- ANJOS, C. H.; MUNHOZ, R. R. Melanoma. In: SANTOS, M. et al. *Diretrizes oncológicas*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 626p.
- ARAÚJO, L. H. et al. Câncer de pulmão no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 1, p. 55-64, 2018.
- ARCHER, S.; OTLEY, D. Strategy, structure, planning and control systems and performance evaluation- Rumenco Ltd. **Management Accounting Research**, v. 2, n. 4, p. 263-303, 1991.

- ARONDEKAR, B. et al. PCN52: Economic burden associated with adverse events in patients with metastatic melanoma. **Value in Health**, v. 16, n. 3, p. a137, 2013.
- ASCIERTO, P. A. et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced *BRAF*V600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. **Lancet Oncology**, v. 17, n. 9, September p.1248-1260, 2016.
- ASCIERTO, P. A. et al. Phase II Trial (BREAK-2) of the *BRAF* Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Metastatic Melanoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 26, p. 3205-3211, 2013.
- ASHTON-PROLLA, P. et al. Clinical and molecular characterization of patients at risk for hereditary melanoma in southern Brazil. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 128, n. 2, p. 421-425, 2008.
- AZEVEDO, G.; MENDONÇA, S. Risco crescente de melanoma de pele no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 26, n. 4, p. 290-294, 1992.
- BACIC, M. J. **Gestão de Custos: uma abordagem sob o enfoque do processo competitivo e da estratégia empresarial**. Curitiba: Juruá Editora, 2008.
- BAKER, J. J. **Activity-based Costing and Activity-based Management for Health Care**. Gaithersburg: Aspen Publishers, 1998.
- BAKOS, L. et al. A melanoma risk score in a Brazilian population. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 2, p. 226-232, 2013.
- BAKOS, L. et al. European ancestry and cutaneous melanoma in Southern Brazil. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 23, n. 3, p. 304-307, 2009.
- BAKOS, L. et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. **International Journal of dermatology**, v. 41, n. 9, p. 557-562, 2002.
- BALCH C. M. et al. Melanoma of the skin In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC (eds), **AJCC Cancer Staging Manual 7th**. New York: Springer, 2009, p. 325–344.
- BALCH, C. M. et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. **Annals of Surgical**, v. 218, n. 3, p. 262-267, 1993.
- BATTISTI, R. et al. Evaluation of the epidemiological profile and the mortality rate of the patients with primary cutaneous melanoma in Florianopolis - SC, Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 4, p. 335-352, 2009.
- BENTER, U.; AMONKAR, M.; VOUK, K. PCN78: cost burden of adverse effects associated with metastatic melanoma (mm) therapies in Australia. **Value in Health**, v. 17, n. 3, p. a81, 2014.
- BENVEGNÚ, L. A. et al. Cutaneous melanoma in Rio Grande do Sul's central region: an analysis of 79 cases. **Revista Associação Médica do Rio Grande do Sul**, v. 41, n. 4, p. 208-212, 1997.
- BERNARD, D. S.; FARR, S. L.; FANG, Z. National estimates of out-of-pocket health care expenditure burdens among nonelderly adults with cancer: 2001 to 2008. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 20, p. 2821-2826, 2011.

- BERWICK, D. M.; NOLAN, T. W., WHITTINGTON, J. The triple aim: care, health, and cost. **Health Affairs**, v. 27, n. 3, p. 759-769, 2008.
- BIEHL, J. et al. Between the court and the clinic: lawsuits for medicines and the right to health in Brazil. **Health and Human Rights**, v. 14, n. 1, p. 36-52, 2012.
- BILIR, S. P. et al. PCN79: Economic burden of toxicities associated with advanced melanoma treatments in France, Italy, the Netherlands, and Spain. **Value in Health**, v. 16, n. 7, p. a405-406, 2013a.
- BILIR, S. P. et al. PCN81: Economic burden of toxicities associated with advanced melanoma treatments in the United States. **Value in Health**, v. 16, n. 7, p. a406, 2013.
- BISPO, C. M.; ALMEIDA, L. B.; SOUZA, A. Artefatos de custos e estratégia: um ensaio buscando a demarcação do conceito de gestão estratégia de custos. In: XII Congresso Internacional de Custos, 2010, Punta del Este, Uruguay. XII Congresso Internacional de Custos, 2010.
- BLISS, J. M. et al. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: systematic overview of 10 case-control studies. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). **International Journal of Cancer**, v. 62, n. 4, p. 367-376, 1995.
- BONFÁ, R. et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: an observation in southern Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 215-221, 2011.
- BORGES, S. Z. et al. Distribution of clinical-pathological types of cutaneous melanomas and mortality rate in the region of Passo Fundo, RS, Brazil. **International Journal of dermatology**, v. 46, n. 7, p. 679-686, 2007.
- BOUBAKRI, N.; EL GHOUL, S.; SAFFAR, W. Firm growth and political institutions. **Journal of Multinational Financial Management**, v. 31, p. 104-125, 2015.
- BOZKURT, Ö. Ç.; KALKAN, A.; ARMAN, M. The relationship between structural characteristics of organization and followed business strategy: an application in Denizli. **Procedia - Social and Behavioral Sciences**, v. 150, p. 222-229, 2014.
- BRANDÃO, F. V. et al. Epidemiological aspects of melanoma at a university hospital dermatology center over a period of 20 years. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 3, p. 344-353, 2013.
- BRANDÃO, M. et al. Melanoma cutâneo. Grupo Brasileiro de Melanoma. **Boletim Informativo do GBM**, Ano I, n. 1, 1998.
- BREITBART E. W. et al. Benefits and risks of skin cancer screening (PRO). **Oncology Research and Treatment**, v. 37, n. 3, p. 38-47, 2014.
- BREITBART E. W. et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 66, n. 2, p. 201-211, 2012.
- BRESLOW, A. MACHT, S. D. Optimal size of resection margins for thin cutaneous melanoma. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**, v. 145, n. 5, p. 691-692, 1977.
- Bulário da Anvisa. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em 12 de janeiro de 2018.

- BUZAID, A. C. Management of metastatic cutaneous melanoma. **Oncology**, v. 18, n. 11, p. 1443-50, 2004.
- BUZAID, A. C. et al. Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 11, n. 4, p. 638-643, 1993.
- CARLI, P. et al. Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. **Archives of Dermatology**, v. 139, n. 5, p. 607-612, 2003.
- CARRERA, P.; IJZERMAN, M. J. Are current ICER thresholds outdated? Valuing medicines in the era of personalized healthcare. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 16, n. 4, p. 435-437, 2016.
- CARSON, L.; PRADO, M. M. Using institutional multiplicity to address corruption as a collective action problem: lessons from the Brazilian case. **Quarterly Review of Economics and Finance**, v. 62, p. 56-65, 2016.
- CASTRO, L. G. M. et al. Diretrizes brasileiras para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de melanoma cutâneo primário - Parte II. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 1, p. 51-60, 2016.
- CASTRO, L. G. M. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Dermatologia para diagnóstico, tratamento e acompanhamento do melanoma cutâneo primário - Parte I. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 90, n. 6, p. 851-861, 2015.
- CBHPM-2016. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Associação Médica Brasileira. Barueri, São Paulo: Editora Manole, 2016. Disponível em: https://amb.org.br/_arquivos/_downloads/CBHPM-2016.pdf. Acesso em 26 de dezembro de 2017.
- CHAN, Y. C. Improving hospital cost accounting with activity-based costing. **Health Care Manage Review**, v. 18, n. 1, p. 71-77, 1993.
- CHANDLER, A. D. **Strategy and structure**: chapters in the history of the american industrial enterprise. Cambridge: MIT Press, 1962.
- CHANDRA, A.; SHAFRIN, J.; DHAWAN, R. Utility of cancer value frameworks for patients, payers, and physicians. **Journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 19, p. 2069-70, 2016.
- CHAPMAN, P. B. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with *BRAF* V600E mutation. **New England Journal of Medicine**. v. 364, n. 26, p. 2507-2516, 2011.
- CHAPMAN, P. B. et al. Vemurafenib in patients with *BRAF*V600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. **Annals of Oncology**, v. 28, n. 10, p. 2581-2587, 2017.
- CHEN, P. L. et al. Diagnostic utility of neural stem and progenitor cell markers nestin and SOX2 in distinguishing nodal melanocytic nevi from metastatic melanomas. **Modern Pathology**, v. 26, n. 1, p. 44-53, 2013.
- CHERNY, N. I. et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for

Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). **Annals of Oncology**, v. 26, p. 1547–1573, 2015.

CHEVALIER, J.; BONASTRE, J.; AVRIL, M. F. The economic burden of melanoma in France: assessing healthcare use in a hospital setting. **Melanoma Research**, v. 18, n. 1, p. 40–46, 2008.

CHIARAVALLI, A. J.; LADUCA, J. R. Melanoma Screening by Means of Complete Skin Exams for All Patients in a Dermatology Practice Reduces the Thickness of Primary Melanomas at Diagnosis. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 7, n. 8, p. 18-22, 2014.

CHIBA, F. B. et al. Clinical and epidemiological profile of cutaneous malignant melanomas in two referral institutions in the city of Manaus, Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 6, p. 1239-1241, 2011.

CHRISTENSEN, C. M.; GROSSMAN, J. H.; HWANG, J. The innovator's prescription: a disruptive solution for health care. New York: McGraw Hill, 2009.

CLAVER-CORTÉS, E.; PERTUSA-ORTEGA, E. M.; MOLINA-AZORÍN, J. F. Characteristics of organizational structure relating to hybrid competitive strategy: Implications for performance. **Journal of Business Research**, v. 65, n. 7, p. 993-1002, 2012.

CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmed/apresentacao>. Acesso em 12 de dezembro de 2017.

CÓDIGO DE ÉTICA MÉDICA. Resolução CFM Nº1931/2009. Publicada no D.O.U. de 24 de setembro de 2009, Seção I, p. 90. Retificação publicada no D.O.U. de 13 de outubro de 2009, Seção I, p.173.

COIT, D. G. et al. Melanoma, version 1.2017, NCCN practice guidelines in oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, 2017.

COLTRO, A. Gestão do risco político: algumas considerações teóricas. **Caderno de Pesquisa em Administração**, v. 7, n. 3, p. 59-80, 2000.

Constituição Da República Federativa Do Brasil. Disponível em: <http://www.senado.gov.br/legislacao/const/con1988/con1988_05.10.1988/con1988.pdf>. Acesso em 04 de julho de 2014.

COORAY, A.; DZHUMASHEV, R.; SCHNEIDER, F. How does corruption affect public debt? An empirical analysis. *World Development*, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.worlddev.2016.08.020>.

COSTA, N. F.; FERNANDES, N. C.; BORGES, M. R. Study of the histopathological types of cutaneous melanoma in Palmas (TO) from 2001 to 2011. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 90, n. 5, p. 638-645, 2015.

COTTER, M. A.; McKENNA, J. K.; BOWEN, G. M. Treatment of lentigo maligna with imiquimod before staged excision. **Dermatologic Surgery**, v. 34, n. 2, p. 147-151, 2008.

CRESWELL, J. W. **Research design**: qualitative, quantitative and mixed methods approaches. Thousand Oaks, CA: Sage, 2003.

CRIADO, P. R. et al. Melanoma maligno cutâneo primário: estudo retrospectivo de 1963 a 1997 no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 45, n. 2, p. 157-162, 1999.

CURADO, M. P.; DE SOUZA, D. L. B. Cancer burden in Latin America and the Caribbean. **Annals of Global Health**, v. 80, n. 5, p. 370-377, 2014.

DATASUS. Ministério da Saúde. Informações de Saúde. Disponível em: www.tabnet.datasus.gov.br. Acesso em 20 de março de 2018.

DAVID, F. R.; DAVID, F. R. **Strategic management**: a competitive advantage approach, concepts. 16a. ed. England: Pearson Education Limited, 2017. 425p.

DAVIS, C. K.; RHODES, D. J. The impact of DRGs on the cost and quality of health care in the United States. **Health Policy**, v. 9, n. 2, p.117-131,1988.

DAVIS, K. L. et al. Direct economic burden of high-risk and metastatic melanoma in the elderly: evidence from the SEER-Medicare linked database. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 7, n. 1, p. 31–41, 2009.

DAVIS, K. L.; MITRA, D.; KOTAPATI, S. PCN51: Direct economic burden of high risk and metastatic melanoma: evidence from the SEER-Medicare linked database. **Value in Health**, v. 11, n. 3, p. a69-a70, 2008.

De SÁ, B. C. et al. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: retorspective study of 32 patients. **Melanoma Research**, v. 14, n. 6, p. 487-492, 2004.

DEMEEREC, N.; STOUTHUYSENA, K.; ROODHOOFTB, F. Time-driven activity-based costing in an outpatient clinic environment: Development, relevance and managerial impact. **Health Policy**, v. 92, p. 296-304, 2009.

DEPATHY, J.; STEPHAN, A. Staging, workup, and surveillance. In: ARIYAN, S.; KLUGER, H. (Editors). **The Melanoma Handbook**. New York: Demos, 2017. 282p.

DIMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G.; HANSEN, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. **Journal of Health Economics**, v.47, p. 20-33, 2016.

DIMATOS, D. C. et al. Melanoma cutâneo no Brasil. **Arquivos Catarinense de Medicina**, v. 38, supl. 1, p. 14-19, 2009.

DORAN, C. M. et al. Estimating the economic costs of skin cancer in New South Wales, Australia. **BMC Public Health**, v. 15, p. 952, 2015.

EATON, K., D.; JAGELS, B.; MARTINS, R. G. Value-based care in lung cancer. **The Oncologist**, v. 21, p. 1-4, 2016.

EDELMAN, L. F.; BRUSH, C. G.; MANOLOVA, T. Co-alignment in the resource–performance relationship: strategy as mediator. **Journal of Business Venturing**, v. 20, n. 3, p. 359-383, 2005.

EGGERMONT, A. M. M. et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 378, p. 1789-1801, 2018.

- EGGERMONT, A. M. M. et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon Alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 31, p. 3810-3818, 2012.
- EGGERMONT, A. M. M. et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 375, p. 1845-1855, 2016.
- EIGENTLER, T. K. et al. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncology*, v. 4, n. 12, p. 748-759, 2003.
- EISENHAUER, E. A. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). **European Journal of Cancer**, v. 45, p. 228-247, 2009.
- EKWUEME, D. U. et al. The health burden and economic costs of cutaneous melanoma mortality by race/ethnicity- U.S., 2000 to 2006. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 65, n. 5S1, p. S133-S143, 2011.
- FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International journal of cancer**, v. 136, n. 5, p. 359-386, 2015.
- FERNANDES, J. Is this skin cancer? Northwest Surgical Clinic, 2016. Disponível em: <http://northwestsurgicalclinic.com/2016/07/is-this-a-cancer-on-my-skin/>. Acesso em 07 de outubro de 2017.
- FERNANDES, N. C. et al. Cutaneous melanoma: prospective study of 65 cases. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 1, p. 25-34, 2005.
- FERNANDES, N. C. et al. Melanoma: retrospective study of a 47 cases. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 71, n. 5, p. 381-385, 1996.
- FERRARI JÚNIOR, N. M. et al. Cutaneous melanoma: descriptive epidemiological study. **São Paulo Medical Journal**, v. 126, n.1, p. 41-47, 2008.
- FERRAZ, O. L. M. The right to health in the courts of Brazil: worsening health inequities? **Health and Human Rights**, v. 11, n. 2, p. 33-45, 2009.
- FERREIRA, F. R.; NASCIMENTO, L. F. C. Mortality due to cutaneous melanoma in south region of Brazil: a spatial approach. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 4, p. 437-441, 2016.
- FERREIRA, F. R.; NASCIMENTO, L. F. C. Skin cancer in Taubaté (SP) - Brazil, from 2001 to 2005: a prevalence study. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, n. 4, p. 317-322, 2008.
- FLAHERTY, K. T. et al. Improved survival with MEK inhibition in *BRAF*-mutated melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 2, p. 107-114, 2012.
- FONSECA, E. M. Reforming pharmaceutical regulation: a case study of generic drugs in Brazil. **Policy and Society**, v. 33, n. 1, p. 65-76, 2014.
- FORGATY, G. B. et al. Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. **British Journal of Dermatology**, v. 170, n. 1, p. 52-58, 2014.
- FREEDBERG, K. A. et al. Screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 41, n. 5, p. 738-745, 1999.
- FREGA, J. R. et al. Revisiting Chandler: does the cost information system also follow the strategy?

Revista Brasileira de Estratégia, v. 1, n. 2, p. 169-183, 2008.

FUSI, S.; ARIYAN, S.; STERNLICHT, A. Data on first recurrence after treatment for malignant melanoma in a large patient population. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 91, n. 1, p. 94-98, 1993.

GALAN, A. Pathology and molecular features of melanocytic nevi and melanoma. In: ARIYAN, S.; KLUGER, H. (Editors). **The Melanoma Handbook**. New York: Demos, 2017. 282p.

GANDINI, S. et al. (a) Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. common and atypical naevi. **European Journal of Cancer**, v. 41, n. 1, p. 28-44, 2005.

GANDINI, S. et al. (b) Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. sun exposure. **European Journal of Cancer**, v. 41, n. 1, p. 45-60, 2005.

GARCIA, J. B. S.; RODRIGUES, R. F.; LIMA, S. F. Structuring a palliative care service in Brazil: experience report. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 64, n. 4, p. 286-291, 2014.

GELLER, A. C. et al. The first years of the American Academy of Dermatology skin cancer screening programs: 1985-1999. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 48, n.1, p. 34-41, 2003.

GERSHENWALD, J. E. et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. **CA Cancer Journal for Clinicians**, 2017. DOI: 10.3322/caac.21409.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002. 175p.

GIRGIS, A. et al. Screening for melanoma by primary health care physicians: a cost-effectiveness analysis. **Journal of Medical Screening**, v. 3, n. 1, p. 47-53, 1996.

Global Burden of Disease Health Financing Collaborator Network. Future and potential spending on health 2015-40: development assistance for health, and government, prepaid private, and out-of-pocket health spending in 184 countries. **Lancet**, v. 389, n. 10083, p. 2005-2030, 2017.

GOLDSTEIN, D. A.; STEMMER, S. M.; GORDON, N. The cost and value of cancer drugs - are new innovations outpacing our ability to pay? **Israel Journal Of Health Policy Research**, v. 5, n. 40, p. 1-4, 2016.

GON, A. S.; MINELLI, L.; GUEMBAROVSKI, A. L. Primary cutaneous melanoma in Londrina. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 76, n. 4, p. 413-426, 2001.

GONÇALVES, F. T. et al. European ancestry and polymorphisms in DNA repair genes modify the risk of melanoma: a case-control study in a high UV index region in Brazil. **Journal of Dermatological Science**, v. 64, n. 1, p. 59-66, 2011.

GORDON, L. G. et al. Modelling the healthcare costs of skin cancer in South Africa. **BMC Health Services Research**, v. 16, p. 113, 2016.

GOSS, P.E. et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. **Lancet Oncology**, v. 14, p. 391-436, 2013.

GOVINDARAJAN, B. et al. Malignant transformation of melanocytes to melanoma by constitutive activation of mitogen activated protein kinase kinase (MAPKK) signaling. **Journal of Biological**

Chemistry, v. 278, n. 11, p. 9790-9795, 2003.

GRANT, R. M.; CIBIN, R. Strategy, structure and market turbulence: The international oil majors, 1970–1991. **Scandinavian Journal of Management**, v. 12, n. 2, p.165-188, 1996.

GREENE, J. P. et al. Cost effectiveness of therapeutic clinical trials for the Irish Health Service Executive: a single centre analysis of hospital and state budget cost saving. **Journal of Clinical Oncology**, 34, Supplement 15, 2016;

GRØGAARD, B. Alignment of strategy and structure in international firms: An empirical examination. **International Business Review**, v. 21, n. 3, p. 397-407, 2012.

GRÜNHAGEN, D. J.; VERHOEF, C. Isolated limb perfusion for stage III melanoma: does it still have a role in the present era of effective systemic therapy? **Oncology** (Williston Park), v. 30, n. 12, p. 1045-1052, 2016.

GUIMARÃES, R. B. M. et al. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS: trajetórias e perspectivas do SIGTAP. In: GIANNOTTI, E. M.; FONSECA, F. C. S; PANITZ, L. M. (org.) Sistemas de informação da atenção à saúde: contextos históricos, avanços e perspectivas no SUS. Brasília: Cidade Gráfica e Editora Ltda, 2015. 166p. Disponível em: http://www.escoladesaude.pr.gov.br/arquivos/File/sistemas_informacao_atencao_saude_contextos_historicos.pdf. Acesso em 12 de dezembro de 2017.

GURIANOVA, E.; MECHTCHERIAKOVA, S. Design of organizational structures of management according to strategy of development of the enterprises. **Procedia Economics and Finance**, v. 24, p. 395-401, 2015.

GUTWIN, C.; PINELLE, D. Loose coupling and healthcare organizations: deployment strategies for groupware. **Journal Computer Supported Cooperative Work Archive**, v. 15, n. 5-6, p. 537 - 572, 2006.

GUY JR, G. P. et al. Melanoma treatment costs: a systematic review of the literature, 1990–2011. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 43, n. 5, p. 537–545, 2012.

GUY JR, G. P. et al. Prevalence and Costs of Skin Cancer Treatment in the U.S., 2002–2006 and 2007–2011. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 48, n. 2, p. 183-187, 2015.

GUY JR, G. P.; EKWUEME, D. U. Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics*, v. 29, n. 10, p. 863–874, 2011.

GUY, G. P. et al. The potential impact of reducing indoor tanning on melanoma prevention and treatment costs in the United States: An economic analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 2, p. 226-233, 2017.

GWATKIN, D. R.; BHUIYA, A.; VICTORA, C. G. Making health systems more equitable. **Lancet**, v. 364, p. 1273-80, 2004.

HAENSSLE, H. A. et al. Association of patients risk factor and frequency of nevus-associated cutaneous melanomas. **JAMA Dermatology**, v. 152, v. 3, p. 291-298, 2016.

HAMEL, G.; PRAHALAD, C. K. **Competing for the future**. Boston: Harvard Business School Press, 1994. p. 01-25.

- HAMID, O. et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *European Journal of Cancer*, v. 86, p. 37-45, 2017.
- HANDLEY, W. S. The pathology of melanocytic growths in relation to their operative treatment. *Lancet*, v. 1, p. 927-33, 1907.
- HAUCK, F. et al. Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, In Press, 2017.
- HAUEGEN, R. C. Risk Sharing Agreements: acordos de partilha de risco e o sistema público de saúde no Brasil - oportunidades e desafios – Rio de Janeiro: UFRJ/IE, 2014. XXI, 202. Tese (doutorado) – UFRJ/IE/Programa de Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, 2014.
- HAUSCHILD, A. et al. Dabrafenib in *BRAF*-mutated metastatic melanoma: a multicentric, open label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, v. 380, n. 9839, p. 358-365, 2012.
- HERSH, E. M. et al. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Annals of Oncology*, v. 26, n. 11, p. 2267-74, 2015.
- HILLNER, B. E.; KIRKWOOD, J. M.; AGARWALA, S. S. Burden of illness associated with metastatic melanoma: an audit of 100 consecutive referral center cases. *Cancer*, v. 91, n. 9, p. 1814–1821, 2001.
- HODI, F. S. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 363, n. 8, p. 711-723, 2010.
- IESS, Instituto de Estudos de Saúde Suplementar. Combate à fraude, 10/04/2018. Disponível em <https://www.iess.org.br/?p=blog&id=642>. Acesso em 10 de abril de 2018.
- IGNATEVA, V. et al. PCN49: Economic burden of melanoma in Russia. *Value in Health*, v. 15, n. 7, p. a417, 2012.
- IGNATYEVA, V. I. et al. The cost of melanoma and kidney, prostate, and ovarian cancers in Russia. *Value in Health Regional Issues*, v. 4, p. 58-65, 2014.
- INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2017.128p
- IVES, N. J. et al. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2.621 patients. *Journal of Clinical Oncology*, v. 25, n. 34, p. 5426-5434, 2007.
- JOHNSON, D. B. et al. Combined *BRAF* (dabrafenibe) e *MEK* inhibition (trametinibe) in patients with *BRAF* V600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent *BRAF* inhibitor. *Journal of Clinical Oncology*, v. 32, n. 33, p. 3697-3704, 2014.
- JOHNSTON, K. et al. Economic impact of healthcare resource utilisation patterns among patients diagnosed with advanced melanoma in the United Kingdom, Italy, and France: Results from a retrospective, longitudinal survey (MELODY study). *European Journal of Cancer*, v. 48, n. 14, p. 2175-2182, 2012.

- JÖNSSON, B. et al. The cost and burden of cancer in the European Union 1995-2014. **European Journal of Cancer**, v. 66, p. 162-170, 2016.
- JORDAN, E.; TRICKER, B. Information strategy: alignment with organization structure. **Journal of Strategic Information Systems**, v. 4, n. 4, p. 357-382, 1995.
- KANDEL, M. et al. PCN89: Estimation of The Cost of Metastatic Melanoma in France Using Melbase Data. **Value in Health**, v. 20, n. 9, p. a427-a428, 2017.
- KAPLAN, R. S. Improving value with TDABC. **Healthcare Financial Management**, v. 68, n. 6, p. 76-83, 2014.
- KAPLAN, R. S., ANDERSON, S. R. Time-driven activity-based costing. **Harvard Business Review**, v. 82, n. 11, p. 131-138, 2004.
- KAPLAN, R. S., ANDERSON, S. R. **Time-driven activity-based costing**: a simpler and more powerful path to higher profits. Boston: Harvard Business Review Press, 2007.
- KAPLAN, R. S.; COOPER, R. **Cost and effect**: using integrated cost systems to drive profitability and performance. Boston: Harvard Business School Press, 1998.
- KAPLAN, R. S.; PORTER, M. E. The big idea: how to solve the cost crisis in health care. **Harvard Business Review**, v. 89, n. 9, p. 46-52, 2011.
- KATALINIC, A. et al. Does skin cancer screening save lives? An observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. **Cancer**, v. 118, n. 21, p. 5395-5402, 2012.
- KEARNEY, L. et al. High-risk cutaneous malignancies and immunosuppression: challenges for the reconstructive surgeon in the renal transplant population. **Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery**, v. 70, n. 7, p. 922-930, 2017.
- KEEL, G. et al. Time-driven activity-based costing in health care: A systematic review of the literature. **Health Policy**, v. 121, n. 7, p. 755-763, 2017.
- KEILHOLZ, U. Benefits and risks of skin cancer screening (COMMENT). **Oncology Research and Treatment**, v. 37, n. 3, p. 38-47, 2014.
- KELLY, R. J.; SMITH, T. J. Checkpoint inhibitors in lung cancer are not immune from cost-effectiveness analysis. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 11, n. 11, p. 1814-16, 2016.
- KENADY, D. E.; BROWN, B. W.; MCBRIDE, C. M. Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates. **Surgery**, v. 92, n. 4, p. 615-618, 1982.
- KERLINGER, F. N. **Metodologia da pesquisa em ciências sociais**: um tratamento conceitual. São Paulo: EPU-EDUSP, 1996. 378 p.
- KILL, A.; HOULBERG, K. How does copayment for health care services affect demand, health and redistribution? A systematic review of the empirical evidence from 1990 to 2011. **European Journal of Health Economics**, v. 15, n. 8, p. 813-828, 2014.

KIM, S.; ARIYAN, S.; NARAYAN, D. Surgical management - lentigo maligna and invasive melanoma. In: ARIYAN, S.; KLUGER, H. (Editors). **The Melanoma Handbook**. New York: Demos, 2017. 282p.

KIRKWOOD, J. M. et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. **Clinical Cancer Research**, v. 10, n. 5, p. 1670-1677, 2004.

KONRAD, P. et al. Histopathological and epidemiological profile of cases of primary cutaneous melanoma diagnosed in Criciúma-SC between 2005 and 2007. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 3, p. 457-461, 2011.

KONTOUDIS, I. et al. PCN69: Economic burden of melanoma in three European countries: a retrospective observational study. **Value in Health**, v. 17, n. 7, p. a626, 2014.

KUBICA, A. W.; BREWER, J. D. Melanoma in immunosuppressed Patients. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 87, n. 10, p. 991-1003, 2012.

KUCHENBECKER, R.; POLANCZYK, C. A. Institutionalizing health technology assessment in Brazil: challenges ahead. **Value in Health Regional Issues**, v. 1, p. 257-61, 2012.

KUTZ, J. et al. Surveillance strategies in the follow-up of melanoma patients: too much or not enough? **Journal of Surgical Research**, v. 214, p. 32-37, 2017.

KYLE, J. W. et al. Economic evaluation of the U.S. Environmental Protection Agency's SunWise program: sun protection education for young children. **Pediatrics**, v. 121, n. 5, p. e1074-e1084, 2008.

LAGES, R. B. et al. Detecção precoce do câncer de pele: experiência de campanha de prevenção no Piauí - Brasil. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 25, n. 2, p. 221-227, 2012.

LAGES, R. B. et al. Sentinel lymph node biopsy in cases of skin melanoma: initial experiences at a center in northeastern Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 379-382, 2011.

LANGFIELD-SMITH, K. Strategic management accounting: how far have we come in 25 years? **Accounting, Auditing & Accountability Journal**, v. 2, n. 2, p. 204-228, 2008.

LAPA, M. S. et al. Cutaneous malignant melanomas treated at the Hospital do Cancer in São Paulo: retrospective study for the evaluation of distribution, prognostic factors and survival. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 73, n. 3, p. 313-320, 2002.

LARKIN, J. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. **New England of Medicine**, v. 373, n. 1, p. 23-34, 2015.

LARKIN, J. et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in *BRAF*-mutated melanoma. **New England of Medicine**, v. 371, n. 20, p. 1867-1876, 2014.

LASITHIOTAKIS, K. et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. **Cancer**, v. 112, n. 8, p. 1795-1804, 2008.

LAVIANA, A. A. et al. Utilizing time-driven activity-based costing to understand the short- and long-term costs of treating localized, low-risk prostate cancer. **Cancer**, v. 122, n. 3, p. 447-455, 2016.

- LINOS, E. et al. Increasing burden of melanoma in the United States. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 129, n. 7, p. 1666-1674, 2009.
- LIPSCOMB, J. et al. Health care costing: data, methods, current applications. *Medical Care*, v. 47, n. 7 (Suppl 1), 2009.
- LIVINGSTONE, E. et al. A first prospective population-based analysis investigating the actual practice of melanoma diagnosis, treatment and follow-up. *European Journal of Cancer*, v. 47, n. 13, p. 1977-1989, 2011.
- LONG, G. V. et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 377, p. 1813-1823, 2017a.
- LONG, G. V. et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 *BRAF*-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, v. 386, n. 9992, p. 444–51, 2015.
- LONG, G. V. et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys *BRAF* mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open label, phase 2 trial. *Lancet Oncology*, v. 13, n. 11, p. 1087-1095, 2012.
- LONG, G. V. et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic *BRAF* V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Annals of Oncology*, v. 28, n. 7, p. 1631–1639, 2017b.
- LONG, G. V. et al. (a) Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncology*, v. 18, n. 9, p.1202–1210, 2017c.
- LONG, G. V. Factors predictive of response, disease progression Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncology*, v. 17, n. 12, p. 1743-1754, 2016.
- LUCAS, E. A. et al. Malignant melanoma: retrospective study in the period 1982-1992, in the University Hospital of UFES. *Arquivos Brasileiros de Medicina*, v. 68, n. 2, p. 67-70, 1994.
- LUI, P. et al. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treatment Reviews*, v. 33, n. 8, p. 665-680, 2007.
- LUIZ, O. C. et al. Ethnicity and Cutaneous Melanoma in the City of Sao Paulo, Brazil: A Case-Control Study. *PLoS ONE*, v. 7, n. 4, p. e36348, 2012.
- MAIA, M. et al. Reflections regarding the epidemiology of cutaneous melanoma in Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 77, n. 2, p. 163-170, 2002.
- MAIO, M. et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, v. 19, p. 510, 2018.
- MAIO, M. et al. The cost of unresectable stage III or stage IV melanoma in Italy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 31, n. 1, p. 91, 2012.

- MALDONADO, J. M. S. V.; MARQUES, A. B.; CRUZ, A. Telemedicine: challenges to dissemination in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, Sup 2, p.e00155615, 2016.
- MARABONDO, S.; KAUFMAN, H. L. High-dose interleukin-2 (IL-2) for the treatment of melanoma: safety considerations and future directions. **Expert Opinion on Drug Safety**, doi: 10.1080/14740338.2017.1382472, 2017.
- MARIOTTO, A. B. et al. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 103, n. 2, p. 117-128, 2011.
- MCCARRON, C. E. et al. Population-based estimates of survival and cost for metastatic melanoma. **Current Oncology**, v. 22, n. 5, p. 326–332, 2015.
- MCMASTERS, K. M. et al. Final results of the sunbelt melanoma trial: a multi-institutional prospective randomized phase iii study evaluating the role of adjuvant high-dose interferon alfa-2b and completion lymph node dissection for patients staged by sentinel lymph node biopsy. **Journal of Clinical Oncology** v. 34, n. 10, p. 1079-1086, 2016.
- MELANOMA RESEARCH FOUNDATION. Understand melanoma. Diagnosing melanoma. Disponível em: <https://www.melanoma.org/understand-melanoma/diagnosing-melanoma>. Acesso em 14 de outubro 2017.
- MELLMAN, I.; COUKOS, G.; DRANOFF, G. Cancer immunotherapy comes of age. **Nature**, v. 480, n. 7378, p. 480-489, 2011.
- MENDES, G. L. Q.; KOIFMAN, S. Socioeconomic status as a predictor of melanoma survival in a series of 1083 cases from Brazil: just a marker of health services accessibility? **Melanoma Research**, v. 23, p. 199-205, 2013.
- MENDES, G. L.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN S. Mortality frequency and trends attributed to melanoma in Brazil from 1980-2005. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, n. 73, n. 13-14, p. 850-857, 2010.
- MENDES, S. B. P. Sustentabilidade e os planos de saúde: a busca do equilíbrio. Plurale em Revista, 29 de março de 2018. Disponível em: http://fenasaude.org.br/data/files/EC/F6/17/C8/B1372610195CF226F98AA8A8/solange_beatriz_plurale_mar_2018.pdf. Acesso em 30 de março 2018.
- MENDONÇA, A. P. Saúde pública e saúde privada. **O Estado de São Paulo**, 12 Janeiro 2015. Disponível em <http://economia.estadao.com.br/noticias/geral,saude-publica-e-saude-privada,161863>. Acesso em 04 de janeiro de 2017.
- MENDONÇA, G. A. Increasing risk of skin melanoma in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 26, n. 4, p. 290-294, 1992.
- MEROPOL, N. J. The imperative to address the cost of oncology care. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 105, n. 23, p. 1771-1772, 2013.
- MIDDLETON, M. R. et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 18, n. 10, p. 158-166, 2000.
- MILGROM, P.; ROBERTS, J. Complementarities and fit strategy, structure, and organizational change in manufacturing. **Journal of Accounting and Economics**, v. 19, n 2–3, p. 179-208, 1995.

- MINELLI, L.; PEREIRA, V. L. Melanoma - casuistry study in the Cancer Institute of Londrina. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 58, n. 2, p. 81-84, 1983.
- MOINGEON, B. et al. Another look at strategy–structure relationships: the resource-Based view. **European Management Journal**, v. 16, n. 3, p. 297-305, 1998.
- MORENO-RAMIREZ, D. et al. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. **Oncologist**, v. 15, n. 4, p. 416–427, 2010.
- MORENO, B. H.; RIBAS, A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. **British Journal of Cancer**, v. 112, p. 1421-1427, 2015.
- MORENO, M. et al. Epidemiological Profile of Patients with Cutaneous Melanoma in a Region of Southern Brazil. **Journal of Skin Cancer**, v. 2012, p. 917346, 2012.
- MORENO, M. Perfil dos pacientes com melanoma cutâneo no oeste de Santa Catarina, Brasil. **Boletim informativo do GBM**, ano VIII, n. 31, 2005.
- MORTON D. L. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. **Archives of Surgery**, v. 127, p. 392-399, 1992.
- NASCIMENTO, L. N.; CALIL, S. J. A Method to Create Resource Consumption Profiles for Biomedical Equipment. In: DÖSSEL O., SCHLEGEL W.C. (eds). **World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering**, September 7-12, 2009, Munich, Germany. IFMBE Proceedings, vol 25/7. Springer, Berlin, Heidelberg, 2009a.
- NASCIMENTO, L. N.; CALIL, S. J. Allocation of medical equipment costs to medical procedures. In: VANDER SLOTEN J.; VERDONCK, P.; NYSSSEN, M.; HAUEISEN J. (eds). **4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering**. IFMBE Proceedings, v. 22. Springer, Berlin, Heidelberg, P. 1730–3, 2009.
- NASER, N. Cutaneous melanoma: a 30-year-long epidemiological study conducted in a city in southern Brazil, from 1980-2009. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 5, p. 932-941, 2011.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) with NCCN evidence blocks. Disponível em: <https://www.nccn.org/evidenceblocks>. Acesso em 29 de setembro de 2016.
- NEVES, M. Alocação de recursos em saúde: considerações éticas. **Revista Bioética**, v. 7, n. 2, p. 1-4, 1999.
- NEVES, P. B. P.; PACHECO, M. A. B. Public health and judiciary: perceptions of some judges of the state of Maranhão. **Revista Direito GV**, v. 13, n. 3, p. 749-768, 2017.
- NEWTON-BISHOP, J. A. et al. Relationship between sun exposure and melanoma risk for tumours in different body sites in a large case-control study in a temperate climate. **European Journal of Cancer**, v. 47, n. 5, p. 732-741, 2011.
- NILSSON, G. H. et al. Skin diseases caused by ultraviolet radiation: the cost of illness. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 19, n. 4, p. 724–730, 2003.

OLIVEIRA-COSTA, M. Estudo traça panorama da judicialização da saúde no Brasil. Agência Fiocruz de Notícias, 2018. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/estudo-traca-panorama-da-judicializacao-da-saude-no-brasil>. Acesso em 06 de março de 2019.

ORTON, J. D.; WEICK, K. Loosely coupled systems: a reconceptualization. **Academy of Management Review**, v. 15, n. 2, p. 203-223, 1990.

OSTER, G. et al. PSS28 Economic burden of advanced melanoma: findings from a large US health insurance database. **Value in Health**, v.14, n. 7, p. a507, 2011.

PADDOCK, L. E. et al. Skin self-examination and long-term melanoma survival. **Melanoma Research**, v. 26, n. 4, p. 401-408, 2016.

PAIM, J. et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778–97, 2011.

PAIM, J. et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778–97, 2011.

PARDOLL, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 12, n. 4, p. 252-264, 2012.

PAVLICK, A. C. et al. Extended follow-up results of phase Ib study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in *BRAF*-mutant melanoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 15, suppl (May 2015), p. 9020, 2015.

PAYNE, R. et al. Durable responses and reversible toxicity of high-dose interleukin-2 treatment of melanoma and renal cancer in a Community Hospital Biotherapy Program. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 2, p. 3-10, 2014.

PAYNE, T. H. et al. Healthcare information technology and economics. **Journal of the American Medical Informatics Association**, v. 20, n. 2, p. 212-217, 2013.

PEREIRA, F. B. C.; AGUINAGA, F.; AZULAY, D. R. Neoplasias melanocíticas e dermatoscopia. In: AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R.; AZULAY-ABULAFIA, L. **Dermatologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011 (5a. ed).

PEREIRA, S.; CURADO, M. P.; RIBEIRO, A. M. Multiple skin neoplasms in subjects under 40 years of age in Goiania, Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, n. 64, p. 1-8, 2015.

PESQUISA NACIONAL POR AMOSTRAS DE DOMICÍLIO, PNAD. Suplemento 2008. Um panorama de saúde no Brasil. Acesso e utilização dos serviços. Condições de saúde, fatores de risco e proteção à saúde. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/panorama_saude_brasil_2003_2008/PNAD_2008_saude.pdf. Acesso em 26 de setembro de 2016.

PIL, L. et al. Burden of skin cancer in Belgium and cost-effectiveness of primary prevention by reducing ultraviolet exposure. **Preventive Medicine**, v. 93, p. 177-182, 2016.

PINHEIRO, A. M. C. et al. Cutaneous melanoma: clinical epidemiological and histopathological characteristics at the University Hospital of Brasilia between January 1994 and April 1999. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 78, n. 2, p. 179-186, 2003.

Portaria nº 3.916 de 30 de outubro de 1998. Dispõe de política devidamente expressa relacionada à questão de medicamentos. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html. Acesso em 26 de setembro de 2016.

PORTER, M. E. **Estratégia competitiva: técnicas para análise de indústrias e da concorrência**. 7a. ed. Rio de Janeiro: Editora Campus, 1986.

PORTER, M. E. What is value in health care? **New England Journal of Medicine**, v. 363, p. 2477-2481, 2010.

PORTO, D.; GARRAFA, V. Bioética e intervenção: considerações sobre a economia de mercado. **Revista Bioética**, v. 13, n. 1, p. 13, 2005.

PRIETO, V. G.; SHEA, C. R. Use of immunohistochemistry in melanocytic lesions. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 35(Suppl 2):1-10, 2008.

Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia (PDCT). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Suporte técnico, operacional e financeiro, no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde – PROADI-SUS. Brasília, Distrito Federal, 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas-em-oncologia>. Acesso 31 de março de 2018.

RANSOHOFF, K. J. et al. Familial skin cancer syndromes: increased melanoma risk. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 74, n. 3, p. 423-434, 2016.

RAO, R. D. et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. **Cancer**, v. 106, n. 2, p. 375-382, 2006.

READ, R. L. et al. In-transit melanoma metastases: incidence, prognosis, and the role of lymphadenectomy. **Annals of Surgical Oncology**, v. 22, n. 2, p. 475-81, 2015.

Resolução nº 238 de 06/09/2016. Dispõe sobre a criação e manutenção, pelos Tribunais de Justiça e Regionais Federais de Comitês Estaduais da Saúde, bem como a especialização de vara em comarcas com mais de uma vara de fazenda Pública.. Disponível em: <http://www.cnj.jus.br/busca-atos-adm?documento=3191>. Acesso em 12 de janeiro de 2018.

Resolução CFM nº 2.227/2018. Define e disciplina a telemedicina como forma de prestação de serviços médicos mediados por tecnologias. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/images/PDF/resolucao222718.pdf>. Acesso em 06 de março de 2019.

REZENDE, G. et al. Burden on family caregivers of the elderly in oncologic palliative care. **European Geriatric Medicine**, v. 8, n. 4, p. 337-341, 2017.

RIAZ, M. K.; BAL, S.; WISE-DRAPER, T. The impending financial healthcare burden and ethical dilemma of systemic therapy in metastatic cancer. **Journal of Surgical Oncology**, v. 114, n. 3, p. 323-328, 2016.

RIBAS, A. et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced *BRAF*(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. **Lancet Oncology**, v. 15, n. 9, p. 954-65, 2014.

RIBAS, A. et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. **Lancet Oncology**, v. 16, n. 8, p. 908-918, 2015.

- RIBEIRO, A. C. L.; FERLA, A. A. How physicians become gods: reflections on medical power today. **Psicologia em Revista**, v. 22, n. 2, p. 294-314, 2016.
- RINGBORG, U. et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0,8 to 2 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. **Cancer**, v. 77, n. 9, p. 1809-1814, 1996.
- ROBERT, C. et al. (a) Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 1, p. 30-39, 2015.
- ROBERT, C. et al. (b) Nivolumab in previously untreated melanoma without *BRAF* mutation. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 4, p. 320-330, 2015.
- ROBERT, C. et al. (c) Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 26, p. 2521-2532, 2015.
- ROBERT, C. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 26, p. 2517-2526, 2011.
- ROSLENDER, R.; HART, S. J. Integrating management accounting and marketing in the pursuit of competitive advantage: the case for strategic management accounting. **Critical Perspectives on Accounting**, v. 13, n. 2, p. 255-77, 2002.
- ROSS T. Analyzing health care operations using ABC. **Journal of Health Care Finance**, v. 30, n. 3, p. 1-20, 2004.
- RUMELT, R. R. Avaliando a estratégia empresarial. In: MINTZBERG, H.; QUINN, J. B. **O processo da estratégia: conceitos, contextos e casos selecionados**. Porto Alegre: Bookman, 2006. p. 84-90.
- SALDIVA, P. H. N.; VERAS, M. Gastos públicos com saúde: breve histórico, situação atual e perspectivas futuras. **Estudos Avançados**, vol. 32, n. 92, p. 47-61, 2018.
- SALERNI, G. et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 67, n. 1, p. e17-e27, 2012.
- SANCHEZ, P. C. et al. Melanoma in children, adolescents, and young adults: a clinical pathological study in a Brazilian populations. **American Journal of Dermatopathology**, v. 36, n. 8, p. 620-628, 2014.
- SANTOS, M. et al. New Challenges in Oncology for the Brazilian Private Health Sector: Specialists' Concerns After the ISPOR International Congress in Boston, Massachusetts, 2017. **Value in Health Regional**, v. 20, p. 12-18, 2019.
- SANTOS, M. Justiça e alocação de recursos escassos em oncologia. In: SANTOS, M. (org). **Bioética e humanização em oncologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 168p.
- SCHACHTER, J. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). **Lancet**, v. 390, n. 10105, p. 1853-1862, 2017.
- SCHINDLER, J. Rising Oncology Medication Costs and the Impact on Patients. **Marketing Health Services**, 2016. Disponível em:

<https://www.ama.org/publications/MarketingHealthServices/Pages/rising-oncology-medication-costs-and-the-impact-on-patients.aspx>. Acesso em 22 de dezembro 2017.

SCHMERLING, R. A. et al. Cutaneous melanoma in Latin America: the need for more data. **Pan American Journal of Public Health**, v. 30, n. 5, p. 431-438, 2011.

SCHMIDT M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9857, p. 1949–1961, 2011.

SCHNEIDER, J. S.; MOORE, D. H. 2nd; MENDELSON, M. L. Screening program reduced melanoma mortality at the Lawrence Livermore National Laboratory, 1984 to 1996. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 58, n. 5, p. 741-749, 2008.

SEIDLER, A. M. et al. Economic burden of melanoma in the elderly population: population-based analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare Data. **Archives of Dermatology**, v. 146, n. 3, p. 249, 2010.

SHAH, R. et al. PHS71: Burden of melanoma among adults enrolled in Medicaid program. **Value in Health**, v. 18, n. 3, p. a259, 2015.

SHANK, J. K. Strategic Cost management: new wine, or just new bottles? **Management Accounting Research**, v. 1, n. 1, p. 47-65, 1989.

SHANK, J. K. Strategic cost management: upsizing, downsizing, and right(?) sizing. In: BHIMANI, A. **Contemporary issues in management accounting**. New York: Oxford University Express, 2006. 464p.

SHANK, J.; GOVINDARAJAN, V. **A revolução dos custos: como reinventar e redefinir sua estratégia de custos para vencer em mercados crescentemente competitivos**. São Paulo: Editora Campus, 1997.

SHIH, S. et al. Economic evaluation of skin cancer prevention in Australia. **Preventive Medicine**, v. 49, n. 5, p. 449–453, 2009.

SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - Competência 02/2018. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index>. Acesso em 12 Fevereiro de 2018.

SLAVOV, T. N. B. **Gestão estratégica de custos: uma contribuição para a construção de sua estrutura conceitual**. 2013. Tese (Doutorado em Controladoria e Contabilidade) - Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. doi:10.11606/T.12.2013.tde-02052013-135506. Acesso em 29 de out de 2017.

SLEIJFER, S.; VERWEIJ, J. Affordability of drugs used in oncology health care. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 13, p. 331-332, 2016;

SOARES JÚNIOR, J. et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET/CT in Oncology. Consensus between the Brazilian Society of Cancerology and the Brazilian Society of Biology, Nuclear Medicine and Molecular Imaging. **Revista Radiologia Brasileira**, v.43, n.4, p. 255-259, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Data analysis of the Brazilian Society of Dermatology skin cancer prevention campaign, 1999 to 2005. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 6, p. 533-539, 2006.

- SORTINO-RACHOU, A. M.; CURADO, M. P.; LATORRE, M. R. D. O. Cutaneous melanoma: population-based study in Goiania, Brazil, from 1988 to 2000. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 5, p. 449-455, 2006.
- SOSMAN, J. A. et al. Survival in *BRAF* V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 8, p. 707-714, 2012.
- SOUZA, A.; CLEMENTE, A. **Gestão de Custos: aplicações operacionais e estratégicas: exercícios resolvidos e propostos com utilização do Excel**. São Paulo: Atlas, 2007.
- SOUZA, R. et al. An estimate of the cost of treating melanoma disease in the state of Sao Paulo-Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 3, p. 237-243, 2009.
- SPARANO, J. A. et al. Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 11, n. 10, p. 1969-77, 1993.
- SPRANGER, S.; GAJEWSKI, T. Rational combinations of immunotherapeutics that target discrete pathways. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 1, n. 16, p. 1-14, 2013.
- STANG, A. et al. Nationwide hospitalization costs of skin melanoma and non-melanoma skin cancer in Germany. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 22, n. 1, p. 65-72, 2008.
- STAUBUS, G. J. **Activity costing and input-output accounting**. Illinois: Homewood, 1971. 147p.
- STERNQUIST, B.; RUNYAN, R. C.; CHEN, Z. The use of buying committees by Chinese retailers: The effects of environment and strategy upon structure. **Journal of Retailing and Consumer Services**, v. 15, n. 2, p. 93-103, 2008.
- STEVENS, G.; McKAY, M. J. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. **Lancet Oncology**, v. 7, n. 7, p. 575-83, 2006.
- STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Ed). **World Cancer Report 2014**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=76&codcch=31>. Acesso em 17 de setembro de 2017.
- STODELL, M. et al. Melanoma patient imaging in the era of effective systemic therapies. **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, v. 43, n. 8, p. 1517-1527, 2017.
- SWETTER, S. M. et al. Behavioral determinants of successful early melanoma detection: role of self and physician skin examination. **Cancer**, v.118, n. 15, p. 3725-3734, 2012.
- TACKE, J. Benefits and risks of skin cancer screening (CONTRA). **Oncology Research and Treatment**, v. 37, n. 3, p. 38-47, 2014.
- TADIPARTHI, S.; PANCHANI, S.; IQBAL, A. Biopsy for malignant melanoma – are we following the guidelines? **Annals of the Royal College of Surgeons of England**, v. 90, n. 4, p. 322-5, 2008
- TAPLIN, S. H. et al. Reviewing cancer care team effectiveness. **Journal of Oncology Practice**, v. 11, n. 3, p. 239-246, 2015.

TARHINI, A. A. et al. A phase III randomized study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon alfa-2b for resected high-risk melanoma (U.S. Intergroup E1609): Preliminary safety and efficacy of the ipilimumab arms. *Journal of Clinical Oncology*, v. 35, n. 15, suplemento 9500, 2017.

TARTARI, F. et al. Economic sustainability of anti-PD-1 agents nivolumab and pembrolizumab in cancer patients: recent insights and future challenge. *Cancer Treatment Reviews*, v. 48, p. 20-24, 2016.

THE WORLD BANK. World Bank health nutrition and population statistics database. Last updated 06/07/2016. Disponível em: <http://data.worldbank.org/data-catalog/health-nutrition-and-population-statistics>. Acesso em 26 de setembro de 2016.

THOMAS, D. C.; HAN, D. Sentinel lymph node biopsy. In: ARIYAN, S.; KLUGER, H. (Editors). **The Melanoma Handbook**. New York: Demos, 2017. 282p.

TINGHOG, G. et al. Societal cost of skin cancer in Sweden in 2005. *Acta Dermato-Venereologica*, v. 88, n. 5, p. 467-473, 2008.

TSAO, H.; ROGERS, G. S.; SOBER, A. J. An estimate of the annual direct cost of treating cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 38, n. 5, p. 669-680, 1998.

TUCKER, H. et al. NICE Guidance on Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAFV600 mutation-positive melanoma. *Lancet Oncology*, v. 15, n. 13, p. 1425-1426, 2014.

UDPA S. Activity-based costing for hospitals. *Health Care Management Review*, v. 21, n. 3, p. 83-96, 1996.

UNESCO, 2005. Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos. Disponível em: <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180por.pdf>. Acesso em 26 de setembro de 2016.

US Preventive Services Task Force. Screening for skin cancer: US preventive services task force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, v. 150, n. 3, p. 188-193, 2009.

VALLARELLI, A. F.; HARRISON, S. L.; SOUZA, E. M. Melanocytic nevi in a Brazilian community of a predominantly Dutch descendent (1999-2007). *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 85, n. 4, p. 469-477, 2010.

VAZQUEZ, V. L. et al. Melanoma characteristics in Brazil: demographics, treatment, and survival analysis. *BMC Research Notes*, v. 8, n. 4, p. 1-9, 2015.

VEIGA, C. R. P. et al. A dinâmica da inovação tecnológica: papel da demanda puxada, da tecnologia empurrada e dos incentivos governamentais na indústria farmacêutica brasileira. *REGE*, v. 19, n. 4, p. 515-34, 2012.

VEIGA, C. R. P.; VEIGA, C. P.; DRUMMOND, A. P. Concern over cost of and access to cancer treatments: A meta-narrative review of nivolumab and pembrolizumab studies. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, 2018 (under review).

VENEGAS, L. F. P. et al. Melanoma maligno cutâneo no Rio Grande do Sul: estudo de 101 casos. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 38, n. 3, p. 122-126, 1992.

VERSTIJNEN, J. et al. Practice variation in Sentinel Lymph Node Biopsy for melanoma patients in different geographical regions in the Netherlands. **Surgical Oncology**, v. 26, n. 4, p. 431- 437, 2017.

VILANOVA, C. M. A. et al. Epidemiological and histopathological profile of cutaneous melanoma at a center in northeastern Brazil from 2000 to 2010. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 4, p. 545-553, 2013.

VOENA, C.; CHIARLE, R. Advances in cancer immunology and cancer immunotherapy. **Discovery Medicine**, v. 21, n. 114, p. 125-33, 2016.

VOLPE, V. V. et al. The new paradigm of systemic therapies for metastatic melanoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 77, n. 2, p. 356-368, 2017.

VOUK, K. et al. PCN77: Economic burden of adverse effects associated with metastatic melanoma (mm) treatments in the United Kingdom. **Value in Health**, v. 17, n. 3, p. a81, 2014.

VOUK, K.; AMONKAR, M.; BENTER, U. PCN74: Assessing the Economic Burden of Adverse Effects (AES) Associated with Metastatic Melanoma (MM) Treatments in Germany. **Value in Health**, v. 17, n. 3, p. a80, 2014.

VRIESA, E. et al. The burden of cutaneous melanoma and status of preventive measures in Central and South America. **Cancer Epidemiology**, v. 44, Sppl 1, p. S100-S109, 2016.

VROUENRAETS, B. C.; NIEWEG, O. E.; KROON, B. B. Thirty-five years of isolated limb perfusion for melanoma: indications and results. **British Journal of Surgery**, v. 83, n. 10, p. 1319-1328, 1996.

WAINSTEIN, A. et al. Melanoma early detection and awareness: how countries developing melanoma awareness programs could benefit from melanoma-proficient countries. **American Journal of Therapeutics**, v. 22, p. 37-43, 2015.

WAINSTEIN, A. J. A.; BELFORT, F. A. Management of cutaneous melanoma. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 31, n. 3, p. 204-214, 2004.

WANG, C-Y; BRODLAND, D. G.; SU, W. P. D. Skin cancer associated with acquired immunodeficiency syndrome. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 70, n. 8, p. 766-772, 1995.

WEBER, J. et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 377, p. 1824-1835, 2017.

WEBER, A. L. Assessment of 496 pathological reports of melanoma diagnosed in the city of Florianopolis, SC, Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 3, p. 227-232, 2007.

WEBER, J. S. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. **Lancet Oncology**, v. 16, n. 4, p. 375-384, 2015.

WOLCHOK, J. D. et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 377, p. 1345-1356, 2017.

WRUBEL, F; et al. Uma Proposta para a Validação de Categorias sobre Gestão Estratégica de Custos. **Revista Brasileira de Gestão de Negócios**. v. 13, n. 40, p. 332-348, 2011.

XAVIER, M. H. S. B. et al. Delay in cutaneous melanoma diagnosis: sequence analyses from suspicion to diagnosis in 211 patients. **Medicine**, v. 95, n. 31, p. e4396, 2016.

XIE, L. et al. PCN67: Assessing the economic burden and health care utilization of U. S. Medicare patients diagnosed with melanoma. **Value in Health**, v. 17, n. 7, p. a625, 2014.

YAGERMAN, S. MARGHOOD, A. Melanoma patient self-detection: a review of efficacy of the skin self-examination and patient-directed educational efforts. **Expert Review Anticancer Therapy**, v. 13, n. 12, p. 1423-1431, 2013.

YARAK, S. et al. Prevalence of acquired melanocytic naevi in Brazilian schoolchildren. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 35, n. 6, p. 581-587, 2010.

ZHANG, L. et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. **New England Journal of Medicine**, v.348, p. 203-13, 2003.

ZHANG, T. et al. The genomic landscape of cutaneous melanoma. **Pigment Cell Melanoma Research**, v. 29, n. 3, p. 266-283, 2016.

ZHANG, Y. et al. (a) Therapeutic application of pharmacogenomics in oncology. **APPS J**, v. 18, n. 4, p. 819-29, 2016.

ZHU, X. et al. Risk of renal cancer in liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 25, p. 128-133, 2016.

ANEXO 1 – QUESTIONÁRIOS

Jornada do paciente com melanoma - Questionário do Dermatologista

Prezado(a) Dermatologista,

Primeiramente agradecemos sua participação neste estudo sobre a jornada do paciente com melanoma. O objetivo é avaliar as intervenções médicas envolvidas na cadeia de valor do paciente com melanoma e a conduta das diferentes especialidades envolvidas no diagnóstico e no tratamento desta patologia.

O questionário conta com até 32 seções e é direcionado de acordo com as suas respostas. A sua conclusão demanda um tempo máximo de 10 minutos.

Esta pesquisa faz parte de uma tese de doutorado e envolve pesquisadores da PUCPR e da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Obrigado por sua contribuição!

* Required

1. Como você define a sua prática médica: *

Mark only one oval.

- Integralmente no sistema público de saúde *Skip to question 3.*
- Integralmente no sistema privado de saúde *Skip to question 3.*
- Dividido entre sistema público e privado de saúde *Skip to question 2.*

Seção 2: Sistema público e privado de saúde

2. Qual o percentual do seu tempo é destinado ao sistema público de saúde? *

Mark only one oval.

- 10%
- 20%
- 30%
- 40%
- 50%
- 60%
- 70%
- 80%
- 90%

Seção 3: Informações gerais

3. Qual o seu Estado Federativo? *

Mark only one oval.

- Acre
- Alagoas
- Amapá
- Amazonas
- Bahia
- Ceará
- Distrito Federal
- Espírito Santo
- Goiás
- Maranhão
- Mato Grosso
- Mato Grosso do Sul
- Minas Gerais
- Pará
- Paraíba
- Paraná
- Pernambuco
- Piauí
- Rio de Janeiro
- Rio Grande do Norte
- Rio Grande do Sul
- Rondônia
- Roraima
- Santa Catarina
- São Paulo
- Sergipe
- Tocantins

4. Como você define o foco principal das suas atividades como dermatologista? *

Mark only one oval.

- Dermatologia clínica
- Dermatologia estética *Skip to "Agradecemos a sua participação!"*

Seção 4: Paciente com baixa suspeição de melanoma

5. **No caso de uma lesão pigmentada com baixa suspeição de melanoma, qual a sua conduta geral? ***

Mark only one oval.

- Encaminho o paciente para dermatologista especialista em lesões pigmentadas
Skip to question 9.
- Encaminho o paciente para o cirurgião geral ou oncológico *Skip to question 9.*
- Encaminho o paciente para o oncologista clínico *Skip to question 9.*
- Faço apenas acompanhamento clínico periódico para verificar a evolução da lesão
Skip to question 6.
- Faço acompanhamento com exames laboratoriais e de imagem *Skip to question 7.*
- Realizo biópsia e envio para análise histopatológica *Skip to question 9.*
- Other: _____ *Skip to question 9.*

Seção 5: Periodicidade de acompanhamento clínico

6. **Qual a periodicidade de acompanhamento clínico para um paciente com baixa suspeição? ***

Mark only one oval.

- Mensalmente *Skip to question 9.*
- Semestralmente *Skip to question 9.*
- Anualmente *Skip to question 9.*
- Other: _____ *Skip to question 9.*

Seção 6: Periodicidade de acompanhamento por exames laboratoriais e de imagem

7. **Marque todas as opções de exames laboratoriais e de imagem que você julga importante para o paciente com baixa suspeição de melanoma: ***

Check all that apply.

- Hemograma completo
- Eletrólitos
- Glicemia
- Função hepática
- Função renal
- LDH
- Função tireoidiana
- Raio X
- Tomografia computadorizada
- Ressonância Magnética
- PET Scan
- Ultrassom
- Other: _____

8. Qual a periodicidade de acompanhamento por exame laboratorial e de imagem para um paciente com baixa suspeição de melanoma? *

Mark only one oval.

- Mensalmente *Skip to question 9.*
- Semestralmente *Skip to question 9.*
- Anualmente *Skip to question 9.*
- Other: _____ *Skip to question 9.*

Seção 7: Paciente com alta suspeição de melanoma

9. No caso de uma lesão pigmentada com alta suspeição de melanoma, qual a sua conduta geral? *

Mark only one oval.

- Encaminho o paciente para dermatologista especialista em lesões pigmentadas *Skip to question 13.*
- Encaminho o paciente para o cirurgião geral ou oncológico *Skip to question 13.*
- Encaminho o paciente para oncologista clínico *Skip to question 13.*
- Faço apenas acompanhamento clínico periódico para verificar a evolução da lesão *Skip to question 10.*
- Faço acompanhamento com exames laboratoriais e de imagem *Skip to question 11.*
- Realizo biópsia e envio para análise histopatológica *Skip to question 13.*
- Other: _____ *Skip to question 13.*

Seção 8: Periodicidade de acompanhamento clínico

10. Qual a periodicidade de acompanhamento clínico para um paciente com alta suspeição? *

Mark only one oval.

- Mensalmente *Skip to question 13.*
- Semestralmente *Skip to question 13.*
- Anualmente *Skip to question 13.*
- Other: _____ *Skip to question 13.*

Seção 9: Periodicidade de acompanhamento por exames laboratoriais e de imagem

11. **Marque todas as opções de exames laboratoriais e de imagem que você julga importante para o paciente com alta suspeição de melanoma: ***

Check all that apply.

- Hemograma completo
- Eletrólitos
- Glicemia
- Função hepática
- Função renal
- LDH
- Função tireoidiana
- Raio X
- Tomografia computadorizada
- Ressonância Magnética
- PET Scan
- Ultrassom
- Other: _____

12. **Qual a periodicidade de acompanhamento por exame laboratorial e de imagem para um paciente com alta suspeição de melanoma? ***

Mark only one oval.

- Mensalmente *Skip to question 13.*
- Semestralmente *Skip to question 13.*
- Anualmente *Skip to question 13.*
- Other: _____ *Skip to question 13.*

Seção 10: Conduta clínica do dermatologista

13. **Qual a sua conduta em relação ao exame de pele na primeira consulta de um paciente com suspeita de melanoma? (Marque todas as alternativas aplicáveis) ***

Check all that apply.

- Realizo exame completo de pele para pacientes de baixa e alta suspeição de melanoma
- Realizo dermatoscopia para pacientes de baixa e alta suspeição de melanoma
- Realizo apalpação de linfonodo para pacientes de baixa e alta suspeição de melanoma
- Realizo exame completo de pele somente para pacientes de alta suspeição de melanoma
- Realizo dermatoscopia somente para pacientes de alta suspeição de melanoma
- Realizo apalpação de linfonodo somente para pacientes de alta suspeição de melanoma

14. **Normalmente para o paciente diagnosticado com melanoma, o motivo da primeira consulta foi: (Marque até duas alternativas mais representativas): ***

Check all that apply.

- Por outras queixas e você diagnostica o melanoma no exame de rotina
- Porque o paciente fez auto-exame de pele e busca confirmação diagnóstica do melanoma
- Porque o paciente possui muitos fatores de risco relacionados ao melanoma
- Estimulado por campanhas de prevenção de câncer de pele
- Estimulado por casos de melanoma em familiares/amigos
- Other: _____

15. **Qual o seu volume de novos pacientes com melanoma em 1 mês de trabalho: ***

Mark only one oval.

- 1-3 pacientes por mês
- 4-5 pacientes por mês
- 6 a 10 pacientes por mês
- Mais de 10 pacientes por mês

16. **Normalmente, os pacientes com melanoma chegam ao consultório com o(s) seguinte(s) estadiamento(s): (Marque até duas alternativas mais representativas)**

Check all that apply.

- Estadio 0
- Estadio I
- Estadio II
- Estadio III
- Estadio IV

17. **Marque as análises histopatológicas que você julga importante para casos de suspeita de melanoma: (Marque todas as alternativas aplicáveis) ***

Check all that apply.

- Histologia
- Profundidade Breslow
- Status de ulceração
- Taxa mitótica
- Status da margem periférica
- Status de microssateliteose
- Nível Clark
- Status do linfócito tumoral infiltrante
- Status de invasão angiolinfática
- Status BRAF
- Other: _____

Seção 11: Diagnóstico de melanoma - Menor que 0,8mm e não ulcerado (estádios 0-IA)

18. No caso da confirmação do diagnóstico de melanoma menor que 0,8mm e não ulcerado (estádio 0-IA), qual a sua conduta? *

Mark only one oval.

- Encaminho o paciente para dermatologista especialista em lesões pigmentadas
Skip to question 23.
- Encaminho o paciente para o cirurgião geral ou oncológico *Skip to question 23.*
- Encaminho o paciente para oncologista clínico *Skip to question 23.*
- Verifico as margens da biópsia e caso sejam positivas, sugiro o tratamento cirúrgico
Skip to question 23.
- Faço tratamento farmacológico tópico e/ou sistêmico do paciente *Skip to question 22.*
- Faço acompanhamento clínico do paciente *Skip to question 19.*
- Faço acompanhamento laboratorial e de imagem do paciente *Skip to question 20.*
- Dentro de uma equipe multidisciplinar, participo do estadiamento, do tratamento e do acompanhamento do paciente juntamente com outras especialidades *Skip to question 23.*
- Other: _____ *Skip to question 23.*

Seção 12: Periodicidade de acompanhamento clínico

19. Qual a periodicidade de acompanhamento clínico para um paciente com melanoma menor que 0,8mm e não ulcerado (estádio 0-IA)? *

Mark only one oval.

- Mensalmente *Skip to question 23.*
- Semestralmente *Skip to question 23.*
- Anualmente *Skip to question 23.*
- Other: _____ *Skip to question 23.*

Seção 13: Periodicidade de acompanhamento por exames laboratoriais e de imagem

20. **Marque todas as opções de exames laboratoriais e de imagem que você julga importante para o paciente com melanoma menor que 0,8mm e não ulcerado (estadio 0-IA): ***

Check all that apply.

- Hemograma completo
- Eletrólitos
- Glicemia
- Função hepática
- Função renal
- LDH
- Função tireoidiana
- Raio X
- Tomografia computadorizada
- Ressonância Magnética
- PET Scan
- Ultrassom
- Other: _____

21. **Qual a periodicidade de acompanhamento por exame laboratorial e de imagem para um paciente com melanoma menor que 0,8mm e não ulcerado (estadio 0-IA)? ***

Mark only one oval.

- Mensalmente *Skip to question 23.*
- Semestralmente *Skip to question 23.*
- Anualmente *Skip to question 23.*
- Other: _____ *Skip to question 23.*

Seção 14: Tratamento tópico e/ou sistêmico

22. **Qual o principal tratamento tópico e/ou sistêmico de escolha para o paciente com melanoma menor que 0,8mm e não ulcerado (estadio 0-IA)?**

Seção 15: Diagnóstico de melanoma ulcerado - 0,8-1,0mm (estadio IA)

23. **No caso da confirmação do diagnóstico de melanoma ulcerado entre 0,8-1,0mm (estadio IA), qual a sua conduta geral? ***

Mark only one oval.

- Encaminho o paciente para dermatologista especialista em lesões pigmentadas
Skip to question 28.
- Encaminho o paciente para o cirurgião geral ou oncológico *Skip to question 28.*
- Encaminho o paciente para oncologista clínico *Skip to question 28.*
- Verifico as margens da biópsia e caso sejam positivas, sugiro o tratamento cirúrgico
Skip to question 28.
- Faço tratamento farmacológico tópico e/ou sistêmico do paciente *Skip to question 27.*
- Faço acompanhamento clínico do paciente *Skip to question 24.*
- Faço acompanhamento laboratorial e de imagem do paciente *Skip to question 25.*
- Dentro de uma equipe multidisciplinar, participo do estadiamento, do tratamento e do acompanhamento do paciente juntamente com outras especialidades *Skip to question 28.*
- Other: _____ *Skip to question 28.*

Seção 16: Periodicidade de acompanhamento clínico

24. **Qual a periodicidade de acompanhamento clínico para um paciente com melanoma ulcerado entre 0,8-1,0mm (estadio IA)? ***

Mark only one oval.

- Mensalmente *Skip to question 28.*
- Semestralmente *Skip to question 28.*
- Anualmente *Skip to question 28.*
- Other: _____ *Skip to question 28.*

Seção 17: Periodicidade de acompanhamento por exames laboratoriais e de imagem

25. **Marque todas as opções de exames laboratoriais e de imagem que você julga importante para o paciente com melanoma ulcerado entre 0,8-1,0mm (estadio IA): ***

Check all that apply.

- Hemograma completo
- Eletrólitos
- Glicemia
- Função hepática
- Função renal
- LDH
- Função tireoidiana
- Raio X
- Tomografia computadorizada
- Ressonância Magnética
- PET Scan
- Ultrassom
- Other: _____

26. **Qual a periodicidade de acompanhamento por exame laboratorial e de imagem para um paciente com melanoma ulcerado entre 0,8-1,0mm (estadio IA)? ***

Mark only one oval.

- Mensalmente *Skip to question 28.*
- Semestralmente *Skip to question 28.*
- Anualmente *Skip to question 28.*
- Other: _____ *Skip to question 28.*

Seção 18: Tratamento tópico e/ou sistêmico

27. **Qual o principal tratamento tópico e/ou sistêmico de escolha para o paciente com melanoma ulcerado entre 0,8-1,0mm (estadio IA)?**

Seção 19: Diagnóstico de melanoma - maior que 1,0-2,0mm sem ulceração (estadio IB) ou com ulceração (estadio IIA)

28. **No caso da confirmação do diagnóstico de melanoma maior que 1,0-2,0mm (estádios IB-IIA), qual a sua conduta geral? ***

Mark only one oval.

- Encaminho o paciente para dermatologista especialista em lesões pigmentadas
Skip to question 33.
- Encaminho o paciente para o cirurgião geral ou oncológico *Skip to question 33.*
- Encaminho o paciente para oncologista clínico *Skip to question 33.*
- Verifico as margens da biópsia e caso sejam positivas, sugiro o tratamento cirúrgico
Skip to question 33.
- Faço tratamento farmacológico tópico e/ou sistêmico do paciente *Skip to question 32.*
- Faço acompanhamento clínico do paciente *Skip to question 29.*
- Faço acompanhamento laboratorial e de imagem do paciente *Skip to question 30.*
- Dentro de uma equipe multidisciplinar, participo do estadiamento, do tratamento e do acompanhamento do paciente juntamente com outras especialidades *Skip to question 33.*
- Other: _____ *Skip to question 33.*

Seção 20: Periodicidade de acompanhamento clínico

29. **Qual a periodicidade de acompanhamento clínico para um paciente com melanoma maior que 1,0-2,0mm (estádios IB-IIA)? ***

Mark only one oval.

- Mensalmente *Skip to question 33.*
- Semestralmente *Skip to question 33.*
- Anualmente *Skip to question 33.*
- Other: _____ *Skip to question 33.*

Seção 21: Periodicidade de acompanhamento por exames laboratoriais e de imagem

30. **Marque todas as opções de exames laboratoriais e de imagem que você julga importante para o paciente com melanoma maior que 1,0-2,0mm (estádios IB-IIA): ***

Check all that apply.

- Hemograma completo
- Eletrólitos
- Glicemia
- Função hepática
- Função renal
- LDH
- Função tireoidiana
- Raio X
- Tomografia computadorizada
- Ressonância Magnética
- PET Scan
- Ultrassom
- Other: _____

31. **Qual a periodicidade de acompanhamento por exame laboratorial e de imagem para um paciente com melanoma maior que 1,0-2,0mm (estádios IB-IIA)? ***

Mark only one oval.

- Mensalmente *Skip to question 33.*
- Semestralmente *Skip to question 33.*
- Anualmente *Skip to question 33.*
- Other: _____ *Skip to question 33.*

Seção 22: Tratamento tópico e/ou sistêmico

32. **Qual o principal tratamento tópico e/ou sistêmico de escolha para o paciente com melanoma maior que 1,0-2,0mm (estádios IB-IIA)? ***

Seção 23: Diagnóstico de melanoma - maior que 2,0mm (estádios IIA-IIB) até maior que 4,0mm (estádio IIB-IIC), sem ulceração (estádio IIA-IIB) ou com ulceração (estádios IIB-IIC)

33. **No caso da confirmação do diagnóstico de melanoma maior que 2,0 até maior que 4,0mm (estádios IIA-IIC), qual a sua conduta? ***

Mark only one oval.

- Encaminho o paciente para dermatologista especialista em lesões pigmentadas
Skip to question 38.
- Encaminho o paciente para o cirurgião geral ou oncológico *Skip to question 38.*
- Encaminho o paciente para oncologista clínico *Skip to question 38.*
- Verifico as margens da biópsia e caso sejam positivas, sugiro o tratamento cirúrgico
Skip to question 38.
- Faço tratamento farmacológico tópico e/ou sistêmico do paciente *Skip to question 37.*
- Faço acompanhamento clínico do paciente *Skip to question 34.*
- Faço acompanhamento laboratorial e de imagem do paciente *Skip to question 35.*
- Dentro de uma equipe multidisciplinar, participo do estadiamento, do tratamento e do acompanhamento do paciente juntamente com outras especialidades *Skip to question 38.*
- Other: _____ *Skip to question 38.*

Seção 24: Periodicidade de acompanhamento clínico

34. **Qual a periodicidade de acompanhamento clínico para um paciente com melanoma maior que 2,0 até maior que 4,0mm (estádios IIA-IIC)? ***

Mark only one oval.

- Mensalmente *Skip to question 38.*
- Semestralmente *Skip to question 38.*
- Anualmente *Skip to question 38.*
- Other: _____ *Skip to question 38.*

Seção 25: Periodicidade de acompanhamento por exames laboratoriais e de imagem

35. **Marque todas as opções de exames laboratoriais e de imagem que você julga importante para o paciente com melanoma maior que 2,0 até maior que 4,0mm (estádios IIA-IIC): ***

Check all that apply.

- Hemograma completo
- Eletrólitos
- Glicemia
- Função hepática
- Função renal
- LDH
- Função tireoidiana
- Raio X
- Tomografia computadorizada
- Ressonância Magnética
- PET Scan
- Ultrassom
- Other: _____

36. **Qual a periodicidade de acompanhamento por exame laboratorial e de imagem para um paciente com melanoma maior que 2,0 até maior que 4,0mm (estádios IIA-IIC)? ***

Mark only one oval.

- Mensalmente *Skip to question 38.*
- Semestralmente *Skip to question 38.*
- Anualmente *Skip to question 38.*
- Other: _____ *Skip to question 38.*

Seção 26: Tratamento tópico e/ou sistêmico

37. **Qual o principal tratamento tópico e/ou sistêmico de escolha para o paciente com melanoma maior que 2,0 até maior que 4,0mm (estádios IIA-IIC)? ***

Seção 27: Diagnóstico de melanoma com comprometimento linfonodal e/ou metastático (estádios III e IV)

38. No caso da confirmação do diagnóstico de melanoma com comprometimento linfonodal e/ou metastático (estadio III ou IV), qual a sua conduta geral? *

Mark only one oval.

- Encaminho o paciente para dermatologista especialista em lesões pigmentadas
Skip to question 43.
- Encaminho o paciente para o cirurgião geral ou oncológico *Skip to question 43.*
- Encaminho o paciente para oncologista clínico *Skip to question 43.*
- Verifico as margens da biópsia e caso sejam positivas, sugiro o tratamento cirúrgico
Skip to question 43.
- Faço tratamento farmacológico tópico e/ou sistêmico do paciente *Skip to question 42.*
- Faço acompanhamento clínico do paciente *Skip to question 39.*
- Faço acompanhamento laboratorial e de imagem do paciente *Skip to question 40.*
- Dentro de uma equipe multidisciplinar, participo do estadiamento, do tratamento e do acompanhamento do paciente juntamente com outras especialidades *Skip to question 43.*
- Other: _____ *Skip to question 43.*

Seção 28: Periodicidade de acompanhamento clínico

39. Qual a periodicidade de acompanhamento clínico para um paciente com melanoma com comprometimento linfonodal e/ou metastático (estadio III ou IV)? *

Mark only one oval.

- Mensalmente *Skip to question 43.*
- Semestralmente *Skip to question 43.*
- Anualmente *Skip to question 43.*
- Other: _____ *Skip to question 43.*

Seção 29: Periodicidade de acompanhamento por exames laboratoriais e de imagem

40. **Marque todas as opções de exames laboratoriais e de imagem que você julga importante para o paciente com melanoma com comprometimento linfonodal e/ou metastático (estadio III ou IV): ***

Check all that apply.

- Hemograma completo
- Eletrólitos
- Glicemia
- Função hepática
- Função renal
- LDH
- Função tireoidiana
- Raio X
- Tomografia computadorizada
- Ressonância Magnética
- PET Scan
- Ultrassom
- Other: _____

41. **Qual a periodicidade de acompanhamento por exame laboratorial e de imagem para um paciente com melanoma com comprometimento linfonodal e/ou metastático (estadio III ou IV)? ***

Mark only one oval.

- Mensalmente *Skip to question 43.*
- Semestralmente *Skip to question 43.*
- Anualmente *Skip to question 43.*
- Other: _____ *Skip to question 43.*

Seção 30: Tratamento tópico e/ou sistêmico

42. **Qual o principal tratamento tópico e/ou sistêmico de escolha para o paciente com melanoma com comprometimento linfonodal e/ou metastático (estadio III ou IV)? ***

Seção 31: Informações adicionais

43. **Alguma observação sobre o papel do dermatologista no diagnóstico e no tratamento do melanoma que não foi contemplado neste questionário?**

Agradecemos a sua participação!

Powered by
 Google Forms

Jornada do paciente com melanoma - Questionário do Cirurgião

Prezado(a) Cirurgião(ã),

Primeiramente agradecemos sua participação neste estudo sobre a jornada do paciente com melanoma. O objetivo é avaliar as intervenções médicas envolvidas na cadeia de valor do paciente com melanoma e a conduta das diferentes especialidades envolvidas no diagnóstico e no tratamento desta patologia.

O questionário conta com até 8 seções e é direcionado de acordo com as suas respostas. A sua conclusão demanda um tempo máximo de 10 minutos.

Esta pesquisa faz parte de uma tese de doutorado e envolve pesquisadores da PUCPR e da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Obrigado por sua contribuição!

*** Required**

1. Como você define a sua prática médica: *

Mark only one oval.

- Integralmente no sistema público de saúde *Skip to question 3.*
- Integralmente no sistema privado de saúde *Skip to question 3.*
- Dividido entre sistema público e privado de saúde *Skip to question 2.*

Seção 2: Sistema público e privado de saúde

2. Qual o percentual do seu tempo é destinado ao sistema público de saúde? *

Mark only one oval.

- 10%
- 20%
- 30%
- 40%
- 50%
- 60%
- 70%
- 80%
- 90%

Seção 3: Aspectos gerais

3. Qual a sua especialidade geral na cirurgia? *

Mark only one oval.

- Cirurgião geral
- Cirurgião oncológico
- Cirurgião plástico
- Other: _____

4. Qual o seu Estado Federativo? *

Mark only one oval.

- Acre
- Alagoas
- Amapá
- Amazonas
- Bahia
- Ceará
- Distrito Federal
- Espírito Santo
- Goiás
- Maranhão
- Mato Grosso
- Mato Grosso do Sul
- Minas Gerais
- Pará
- Paraíba
- Paraná
- Pernambuco
- Piauí
- Rio de Janeiro
- Rio Grande do Norte
- Rio Grande do Sul
- Rondônia
- Roraima
- Santa Catarina
- São Paulo
- Sergipe
- Tocantins

5. **Você normalmente recebe pacientes para avaliações relacionados ao melanoma cutâneo? ***

Mark only one oval.

- Sim Skip to question 6.
- Não Skip to "Agradecemos a sua participação!"

Seção 4: Pacientes com melanoma

6. **Qual o seu volume de novos pacientes com melanoma em 1 mês de trabalho? ***

Mark only one oval.

- 1-3 pacientes por mês
- 4-5 pacientes por mês
- 6 a 10 pacientes por mês
- Mais de 10 pacientes por mês

7. **No geral, qual a origem dos pacientes com suspeita de melanoma? (Marque até duas alternativas mais representativas) ***

Check all that apply.

- Procura espontânea do paciente
- Encaminhamento do dermatologista
- Encaminhamento do oncologista
- Encaminhamento de outra especialidade
- Other: _____

8. **Normalmente, os motivos da primeira consulta são: (Marque até duas alternativas mais representativas) ***

Check all that apply.

- Biópsia para fins de diagnóstico histopatológico
- Ampliação de margens cirúrgicas
- Biópsia de linfonodo sentinela para auxiliar no estadiamento
- Linfadenectomia de linfonodo clinicamente positivo
- Tratamento cirúrgico curativo após estadiamento estabelecido
- Tratamento cirúrgico para controle de doença ou alívio de sintomas
- Segunda opinião de um especialista
- Other: _____

9. Normalmente, os pacientes com melanoma chegam ao consultório com o seguinte estadiamento ou são estadiados na primeira consulta com: (Marque até duas alternativas mais representativas) *

Check all that apply.

- Estadio 0
 Estadio I
 Estadio II
 Estadio III
 Estadio IV

Seção 5: Procedimento cirúrgico para o paciente com melanoma

10. A escolha do tipo de procedimento cirúrgico para o paciente com melanoma ocorre mediante: (Marque até duas alternativas mais representativas) *

Check all that apply.

- Espessura do tumor
 Tamanho do tumor
 Localização do tumor
 Custo do procedimento e possibilidade de acesso do paciente
 Tipo histológico
 Estadiamento do paciente
 Estado geral do paciente
 Other: _____

Seção 6: As próximas perguntas consideram os pacientes diagnosticados com melanoma cutâneo divididos em 4 grupos de acordo com a classificação de estadiamento TNM. Indique se os procedimentos listados a seguir são de rotina para cada estadiamento de acordo com a sua experiência clínica:

Estádios 0-IA = Melanoma in situ até 1,0mm de profundidade, com ou sem ulceração

Estádios IB-II = Melanoma com profundidade maior que 1,0mm até maior que 4,0mm, com ou sem ulceração

Estadio III ressecável = Melanoma com comprometimento linfonodal, localmente avançado mas ressecável

Estádios III irressecável ou Estadio IV = Melanoma localmente avançado irressecável ou metastático

11. Você realiza biópsia para diagnóstico?

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Qual(is) informação(ões) você julga importante(s) no exame patológico? (Marque todas as opções aplicáveis)

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Histologia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Profundidade Breslow	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Status de ulceração	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taxa mitótica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Status da margem periférica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Status de microsatelitose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nível Clark	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Status do linfócito tumoral infiltrante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Status de invasão angiolinfática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Você solicita exame para status BRAF no estadiamento?

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. Você solicita exame para status PD-L1 no estadiamento?

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Normalmente, você solicita revisão de lâmina?

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16. Você solicita exame laboratorial pré-cirurgia?

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17. No geral e se aplicável, qual(is) exame(s) laboratorial(is) você julga importante(s) para cada estadiamento? (Marque todas as opções aplicáveis)

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Hemograma completo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eletrólitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glicemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Função hepática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Função renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LDH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Função tireoidiana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não aplicável	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18. Você solicita exame de imagem na pré-cirurgia?

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

19. No geral e se aplicável, indique qual(is) exame(s) de imagem você julga importante(s) para cada estadiamento na pré-cirurgia: (Marque todas as opções aplicáveis)

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Raio X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tomografia computadorizada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ressonância Magnética	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PET Scan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ultrassom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não aplicável	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20. **Indique qual(is) o(s) procedimento(s) de rotina por estadiamento na cirurgia: (Marque todas as opções aplicáveis)**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estadio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Uso de anestesia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Medicação pré-cirúrgica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ampliação de margem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biópsia do linfonodo sentinela	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Linfadenectomia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

21. **Você solicita exame laboratorial depois da conduta cirúrgica?**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estadio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

22. **No geral e se aplicável, qual(is) exame(s) laboratorial(is) você julga importante(s) depois da conduta cirúrgica? (Marque todas as opções aplicáveis)**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estadio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Hemograma completo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eletrólitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glicemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Função hepática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Função renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LDH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Função tireoidiana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não aplicável	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

23. **Você solicita exame de imagem depois da conduta cirúrgica?**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estadio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

24. **No geral e se aplicável, qual(is) exame(s) de imagem você julga importante(s) depois da conduta cirúrgica? (Marque todas as opções aplicáveis)**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Raio X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tomografia computadorizada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ressonância Magnética	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PET Scan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ultrassom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não aplicável	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

25. **Após o procedimento cirúrgico, qual o destino do paciente? (Marque a alternativa mais representativa por estadiamento)**

Check all that apply.

	Estádios 0-Ia	Estádios Ib-II	Estádio III	Estádio IV
O paciente é encaminhado para o dermatologista	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
O paciente é encaminhado para o oncologista clínico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
O paciente é encaminhado para outra especialidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
O cirurgião faz o acompanhamento do paciente e o tratamento, se necessário	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
O cirurgião atua em uma equipe multidisciplinar, participa do diagnóstico, do estadiamento, do tratamento e do acompanhamento do paciente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 7: Informações adicionais

26. **Alguma observação sobre o papel do cirurgião no diagnóstico e no tratamento do melanoma que não foi contemplado neste questionário?**

Agradecemos a sua participação!

Powered by



Jornada do paciente com melanoma - Questionário do Oncologista (Sistema Público de Saúde)

Prezado(a) Oncologista,

Primeiramente agradecemos sua participação neste estudo sobre a jornada do paciente com melanoma. O objetivo é avaliar as intervenções médicas envolvidas na cadeia de valor do paciente com melanoma e a conduta das diferentes especialidades envolvidas no diagnóstico e no tratamento desta patologia.

Os recursos disponíveis para diagnosticar e tratar o paciente com melanoma são distintos no sistema público e privado de saúde. Por este motivo, se você atua em instituição pública e privada, pedimos a sua atenção para responder à dois questionários, um específico para cada sistema de cuidados em saúde. Este questionário deve ser respondido exclusivamente para a sua atuação no sistema público de saúde.

Cada questionário conta com até 7 seções e é direcionado de acordo com as suas respostas. A sua conclusão demanda um tempo máximo de 10 minutos. Esta pesquisa faz parte de uma tese de doutorado e envolve pesquisadores da PUCPR e da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Obrigado por sua contribuição!

* Required

1. Qual o seu Estado Federativo? **Mark only one oval.*

- Acre
- Alagoas
- Amapá
- Amazonas
- Bahia
- Ceará
- Distrito Federal
- Espírito Santo
- Goiás
- Maranhão
- Mato Grosso
- Mato Grosso do Sul
- Minas Gerais
- Pará
- Paraíba
- Paraná
- Pernambuco
- Piauí
- Rio de Janeiro
- Rio Grande do Norte
- Rio Grande do Sul
- Rondônia
- Roraima
- Santa Catarina
- São Paulo
- Sergipe
- Tocantins

2. Como você define a sua prática médica: **Mark only one oval.*

- Integralmente no sistema público de saúde
- Dividido entre sistema público e privado de saúde

3. Qual o percentual do seu tempo é destinado ao sistema público de saúde?

Mark only one oval.

- 0%
- 10%
- 20%
- 30%
- 40%
- 50%
- 60%
- 70%
- 80%
- 90%
- 100%

Seção 1: Paciente com melanoma

Sobre a sua atuação no sistema público de saúde:

4. Você normalmente recebe pacientes para diagnóstico e/ou tratamento do melanoma cutâneo? *

Mark only one oval.

- Sim
- Não *Skip to "Agradecemos a sua participação."*

Seção 2: Origem do paciente com melanoma

Sobre a sua atuação no sistema público de saúde:

5. Qual o seu volume de novos pacientes com melanoma em 1 mês de trabalho: *

Mark only one oval.

- 1-3 pacientes por mês
- 4-5 pacientes por mês
- 6 a 10 pacientes por mês
- Mais de 10 pacientes por mês

6. No geral, qual a principal origem destes pacientes? (Marque até duas alternativas mais representativas) *

Check all that apply.

- Procura espontânea do paciente
- Encaminhamento do dermatologista
- Encaminhamento do cirurgião
- Encaminhamento de outro oncologista
- Encaminhamento de outra especialidade
- Other: _____

7. Normalmente, na primeira consulta: (Marque até duas alternativas mais representativas) *

Check all that apply.

- O paciente possui apenas suspeita de melanoma cutâneo
- O paciente já possui diagnóstico clínico
- O paciente já possui diagnóstico patológico (exames histopatológicos disponíveis)
- O paciente já possui estadiamento (exames de imagem disponíveis)
- O paciente já iniciou algum tipo tratamento

8. Normalmente, os pacientes com melanoma chegam ao consultório com o seguinte estadiamento: (Marque até duas alternativas mais representativas) *

Check all that apply.

- Estadio 0
- Estadio I
- Estadio II
- Estadio III
- Estadio IV

Seção 3: As próximas perguntas consideram os pacientes diagnosticados com melanoma cutâneo divididos em 4 grupos de acordo com a classificação de estadiamento TNM. Indique se os procedimentos listados a seguir são de rotina para cada grupo de acordo com a sua experiência clínica:

Sobre a sua atuação no sistema público de saúde:

Estádios 0-IA = Melanoma in situ até 1,0mm de profundidade, com ou sem ulceração

Estádios IB-II = Melanoma com profundidade maior que 1,0mm até maior que 4,0mm, com ou sem ulceração

Estadio III ressecável = Melanoma com comprometimento linfonodal, localmente avançado mas ressecável

Estádios III irressecável ou Estadio IV = Melanoma localmente avançado irressecável ou metastático

9. Você solicita biópsia para diagnóstico?

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estadio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. **No geral, qual(is) informação(ões) você julga importante(s) no exame patológico?**
(Marque todas as opções aplicáveis)

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Histologia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Profundidade Breslow	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Status de ulceração	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taxa mitótica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Status da margem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Status de microsatelitose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nível Clark	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Status do linfócito tumoral infiltrante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Status de invasão angiolímfática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. **Você solicita exame para status BRAF no estadiamento?**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. **Você solicita exame para status PD-L1 no estadiamento?**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. **Normalmente, você solicita revisão de lâmina?**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. **Você solicita exames laboratoriais no momento do estadiamento?**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. **No geral e se aplicável, indique qual(is) exame(s) de laboratório você julga importante(s) no momento do estadiamento: (Marque todas as opções aplicáveis)**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irresssecável ou IV
Hemograma completo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eletrólitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glicemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Função hepática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Função renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Função tireoidiana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LDH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não aplicável	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

16. **Você solicita exames de imagem no momento do estadiamento?**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irresssecável ou IV
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17. **No geral e se aplicável, indique qual(is) exame(s) de imagem você julga importante(s) no momento do estadiamento: (Marque todas as opções aplicáveis)**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irresssecável ou IV
Raio X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tomografia computadorizada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ressonância magnética	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ultrassom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PET CT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não aplicável	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

18. **Após estadiamento e início de tratamento, o acompanhamento do paciente envolve: (Marque todas as opções aplicáveis)**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irresssecável ou IV
Exame físico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exame laboratorial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exame de imagem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

19. **No geral e se aplicável, qual a frequência do exame físico no acompanhamento do paciente, após estadiamento e início do tratamento?**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estadio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Semanalmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mensalmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Semestralmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anualmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não aplicável	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20. **No geral e se aplicável, qual a frequência de exame laboratorial no acompanhamento do paciente, após estadiamento e início do tratamento?**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estadio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Semanalmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mensalmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Semestralmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anualmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não aplicável	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

21. **No geral e se aplicável, indique qual(is) exame(s) de laboratório você julga importante(s) no acompanhamento do paciente, após estadiamento e início do tratamento: (Marque todas as opções aplicáveis)**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estadio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Hemograma completo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eletrólitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glicemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Função hepática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Função renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LDH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Função tireoidiana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não aplicável	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

22. **No geral e se aplicável, qual a frequência de exame de imagem no acompanhamento do paciente, após estadiamento e início do tratamento?**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estadio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Semanalmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mensalmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Semestralmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anualmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não aplicável	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

23. **No geral e se aplicável, indique qual(is) exame(s) de imagem você julga importante(s) no acompanhamento do paciente, após estadiamento e início do tratamento: (Marque todas as opções aplicáveis)**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádios III irressecável ou IV
Raio X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tomografia computadorizada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ressonância Magnética	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PET Scan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ultrassom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não aplicável	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção 4: Linfonodo sentinela e tratamento adjuvante no paciente com melanoma

Sobre a sua atuação no sistema público de saúde:

Estádios 0-IA = Melanoma in situ até 1,0mm de profundidade, com ou sem ulceração

Estádios IB-II = Melanoma com profundidade maior que 1,0mm até maior que 4,0mm, com ou sem ulceração

Estádio III ressecável = Melanoma com comprometimento linfonodal, localmente avançado mas ressecável

Estádios III irressecável ou Estádio IV = Melanoma localmente avançado irressecável ou metastático

24. **Você solicita biópsia do linfonodo sentinela e linfocintilografia?**

Check all that apply.

	Estádios 0-IA	Estádios IB-II	Estádio III ressecável	Estádio III irressecável ou IV
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

25. **Para um paciente linfonodo sentinela negativo, você realiza tratamento adjuvante?**

Mark only one oval.

- Sim
 Não
 Não aplicável

26. **No geral e se aplicável, qual(is) sua(s) escolha(s) de terapia adjuvante para o paciente linfonodo sentinela negativo? (Selecione as suas 3 opções de uso rotineiro por ordem de importância)**

Check all that apply.

	Primeira opção terapêutica	Segunda opção terapêutica	Terceira opção terapêutica
Observação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interferon Alfa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bioquimioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-CTLA-4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-PD-1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Terapia-alvo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

27. **Se linfonodo sentinela negativo, o acompanhamento do paciente envolve: (Marque todas as opções aplicáveis) ***

Check all that apply.

- Alta do paciente e retorno apenas na recorrência
- Consulta médica (periodicidade definida por estadiamento)
- Exame de imagem para rastreamento assintomático
- Exame de imagem para rastreamento sintomático
- Exame laboratorial para rastreamento assintomático
- Exame laboratorial para rastreamento sintomático
- Other: _____

28. **Qual a sua conduta na recorrência da doença? (Marque todas as opções aplicáveis) ***

Check all that apply.

- Biópsia
- Nova excisão cirúrgica
- Exame de imagem
- Exame laboratorial
- Teste para avaliar status BRAF
- Teste para avaliar status PD-L1
- Tratamento locorregional ou sistêmico (dependendo do estadiamento)
- Other: _____

29. **Se o paciente é linfonodo sentinela positivo, você realiza tratamento adjuvante? ***

Mark only one oval.

- Sim
- Não

30. **No geral e se aplicável, qual(is) sua(s) escolha(s) de terapia adjuvante para o paciente linfonodo sentinela positivo? (Marque as suas 3 opções de uso rotineiro por ordem de importância)**

Check all that apply.

	Primeira opção terapêutica	Segunda opção terapêutica	Terceira opção terapêutica
Observação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interferon Alfa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bioquimioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-CTLA-4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-PD-1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Terapia-alvo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

31. **Se o paciente é linfonodo sentinela positivo, qual a sua conduta em relação à linfadenectomia? ***

Mark only one oval.

- Sim, solicito a linfadenectomia
- Não solicito a linfadenectomia
- Discuto com o paciente para tomar minha decisão
- Particularizo a decisão caso a caso

Seção 5: Tratamento sistêmico no paciente com melanoma metastático

Sobre a sua atuação no sistema público de saúde:

32. **Quais critérios são utilizados para seleção da terapia sistêmica na doença metastática: (Marque os seus 3 principais critérios) ***

Check all that apply.

- Volume de doença do paciente
- PS do paciente
- Metástase cerebral
- Status BRAF
- Resultados de sobrevida global do produto
- Resultado de sobrevida livre de progressão do produto
- Tolerabilidade do produto
- Melhora da qualidade de vida proporcionada pelo produto
- Posologia
- Acesso à terapia
- Custo da terapia
- Other: _____

33. **Assinale as opções de terapia para melanoma disponíveis na instituição onde você trabalha: (Marque todas as opções aplicáveis) ***

Check all that apply.

- Radioterapia
- Bioquimioterapia
- Quimioterapia
- Interleucina alta dose
- Inibidor de BRAF
- Inibidores de BRAF + MEK
- Anti-PD-1
- Anti-CTLA-4
- Anti-PD-1 + Anti-CTLA4
- Cuidados paliativos
- Other: _____

34. **Assinale as ocasiões em que o uso de radioterapia pode ser indicado na sua prática clínica: (Marque todas as opções aplicáveis) ***

Check all that apply.

- Adjuvância primeira margem acometida ou irressecável
- Adjuvância na doença regional dependendo da topografia
- Tratamento paliativo na doença regional
- Na metástase cerebral
- Na metástase óssea
- Na metástase de tecido mole
- Other: _____

35. **Você considera a cirurgia uma opção terapêutica para o paciente com estadio IV?**

Mark only one oval.

- Sim
- Não
- Talvez, depende de avaliação individual do paciente
- Other: _____

38. Considerando as terapias sistêmicas disponíveis na instituição onde trabalha, numere as 3 primeiras opções de tratamento sistêmico por ordem de sequência para o paciente com melanoma metastático ou irressecável BRAF selvagem (baixo volume de doença):
Check all that apply.

	Primeira opção terapêutica	Segunda opção terapêutica	Terceira opção terapêutica
Radioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bioquimioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quimioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interleucina alta dose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inibidor de BRAF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inibidores de BRAF + MEK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-PD-1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-CTLA4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-PD-1 + Anti-CTLA4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cuidados paliativos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

39. Considerando as terapias sistêmicas disponíveis na instituição onde trabalha, numere as 3 primeiras opções de tratamento sistêmico por ordem de sequência para o paciente com melanoma metastático ou irressecável BRAF selvagem (alto volume de doença):
Check all that apply.

	Primeira opção terapêutica	Segunda opção terapêutica	Terceira opção terapêutica
Radioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bioquimioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quimioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interleucina alta dose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inibidor de BRAF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inibidores de BRAF + MEK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-PD-1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-CTLA4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-PD-1 + Anti-CTLA4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cuidados paliativos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

40. **Considerando as terapias sistêmicas disponíveis na instituição onde trabalha, numere as 3 primeiras opções de tratamento sistêmico por ordem de sequência para o paciente com melanoma metastático ou irresssecável BRAF selvagem com metástase cerebral ativa:**

Check all that apply.

	Primeira opção terapêutica	Segunda opção terapêutica	Terceira opção terapêutica
Radioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bioquimioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quimioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interleucina alta dose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inibidor de BRAF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inibidores de BRAF + MEK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-PD-1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-CTLA4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-PD-1 + Anti-CTLA4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cuidados paliativos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

41. **Considerando as terapias sistêmicas disponíveis na instituição onde trabalha, numere as 3 primeiras opções de tratamento sistêmico por ordem de sequência para o paciente com melanoma metastático ou irresssecável BRAF mutado com metástase cerebral ativa:**

Check all that apply.

	Primeira opção terapêutica	Segunda opção terapêutica	Terceira opção terapêutica
Radioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bioquimioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quimioterapia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interleucina alta dose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inibidor de BRAF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inibidores de BRAF + MEK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-PD-1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-CTLA4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-PD-1 + Anti-CTLA4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cuidados paliativos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

42. Em relação ao uso sistêmico da imunoterapia nos pacientes com melanoma: **Mark only one oval.*

- Finalizo o tratamento sistêmico imediatamente após a resposta tumoral completa
- Finalizo o tratamento sistêmico 3 meses após a resposta tumoral completa
- Finalizo o tratamento sistêmico 6 meses após a resposta tumoral completa
- Finalizo o tratamento sistêmico 12 meses após a resposta tumoral completa
- Mantenho o paciente sob tratamento sistêmico independentemente da resposta tumoral completa
- A imunoterapia não está disponível na instituição onde trabalho
- Other: _____

43. Em relação ao uso sistêmico de terapia-alvo nos pacientes com melanoma: **Mark only one oval.*

- Aguardo a progressão de doença para iniciar a segunda linha de tratamento
- Aguardo 1 mês para iniciar a segunda linha de tratamento
- Aguardo 3 meses para iniciar a segunda linha de tratamento
- Início a segunda linha de tratamento concomitantemente com a administração da terapia-alvo
- Interrompo o uso de terapia-alvo após redução da carga de doença e início a segunda linha de tratamento
- A terapia-alvo não está disponível na instituição onde trabalho
- Other: _____

44. Qual a sua conduta para avaliar a progressão de doença e/ou desenvolvimento de evento adverso das drogas sistêmicas? (Marque todas as opções aplicáveis) **Check all that apply.*

- Exame físico
- Exame de imagem
- Exame laboratorial
- Other: _____

45. No geral e se aplicável, qual a frequência do exame físico para avaliar a progressão de doença e/ou desenvolvimento de evento adverso das drogas sistêmicas? **Mark only one oval.*

- Semanalmente
- Mensalmente
- Semestralmente
- Anualmente
- Não se aplica

46. **No geral e se aplicável, qual a frequência do exame de laboratório para avaliar a progressão de doença e/ou desenvolvimento de evento adverso das drogas sistêmicas? ***

Mark only one oval.

- Semanalmente
- Mensalmente
- Semestralmente
- Anualmente
- Não se aplica

47. **No geral e se aplicável, indique qual(is) exame(s) de laboratório você julga importante(s) para avaliar a progressão de doença e/ou desenvolvimento de evento adverso das drogas sistêmicas? (Marque todas as opções aplicáveis) ***

Check all that apply.

- Hemograma completo
- Eletrólitos
- Glicemia
- Função hepática
- Função renal
- LDH
- Função tireoidiana
- Não se aplica
- Other: _____

48. **No geral e se aplicável, qual a frequência do exame de imagem para avaliar a progressão de doença e/ou desenvolvimento de evento adverso das drogas sistêmicas? ***

Mark only one oval.

- Semanalmente
- Mensalmente
- Semestralmente
- Anualmente
- Não se aplica

49. **No geral e se aplicável, indique qual(is) exame(s) de imagem você julga importante(s) para avaliar a progressão de doença e/ou desenvolvimento de evento adverso das drogas sistêmicas? (Marque todas as opções aplicáveis) ***

Check all that apply.

- Raio X
- Tomografia computadorizada
- Ressonância Magnética
- PET Scan
- Ultrassom
- Não se aplica
- Other: _____

Seção 6: Pesquisa clínica e judicialização da saúde

Sobre a sua atuação no sistema público de saúde:

50. **Você costuma buscar protocolos de pesquisa clínica em recrutamento no Brasil para inserir o paciente com melanoma? ***

Mark only one oval.

- Sim
- Não

51. **Se aplicável, onde você costuma buscar informações dos protocolos de pesquisa clínica no Brasil?**

52. **Se aplicável, já conseguiu inserir algum paciente com melanoma em protocolo de pesquisa clínica? ***

Mark only one oval.

- Sim
- Não
- Não aplicável

53. **Em relação ao acesso às novas terapias e ao processo de judicialização da saúde: ***

Mark only one oval.

- Utilizo a judicialização com alta frequência para obter terapias de alto custo
- Utilizo a judicialização com frequência moderada para obter terapias de alto custo
- Utilizo a judicialização, mas com baixa frequência e em casos específicos, para obter terapias de alto custo
- Nunca utilizo a judicialização para obter terapias de alto custo

ANEXO 2 – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA – CONEP

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DE MINAS GERAIS -
FCM-MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARGA ECONÔMICA DO MELANOMA NOS SISTEMAS PÚBLICO E PRIVADO DE CUIDADOS EM SAÚDE

Pesquisador: Ana Paula Drummond Lage Wainstein

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 86219418.4.0000.5134

Instituição Proponente: CPG - CENTRO DE POS GRADUACAO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.596.884

Apresentação do Projeto:

Este trabalho irá avaliar a jornada do paciente com melanoma e posteriormente irá avaliar a carga econômica da doença. Inicialmente iremos utilizar dados primários sobre o consumo de recursos e sobre a jornada do paciente com melanoma.

Esta etapa visa aplicar questionários distintos, desenvolvidos pelos pesquisadores, para os profissionais envolvidos no tratamento e no diagnóstico

do paciente com melanoma (dermatologista, cirurgião e oncologista). O objetivo dos questionários é avaliar as intervenções médicas envolvidas na cadeia de valor do paciente com melanoma ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde para três diagnósticos iniciais distintos: (i) doença local (estágios 0-IA), (ii) doença regional (estágios IB-II) (iii) Estágio III ressecável e (iii) estágio III irresssecável/estágio IV. Adicionalmente, o questionário possibilitará comparar as diferenças de conduta e de consumo de recursos na cadeia de valor do paciente brasileiro com melanoma tratado no sistema público e no sistema privado de cuidados em saúde

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Esta pesquisa tem como objetivo geral aplicar a gestão estratégica de custos por meio da construção de cenários prospectivos para o manejo do paciente diagnosticado com melanoma ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde, tanto no sistema público quanto no

Endereço: Alameda Ezequiel Dias N° 275

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3248-7100

E-mail: cep@feluma.org.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DE MINAS GERAIS -
FCM-MG



Continuação do Parecer: 2.596.884

sistema privado de saúde no Brasil.

Objetivo Secundário:

a) Por meio da aplicação de questionários, avaliar as intervenções médicas envolvidas na cadeia de valor do paciente brasileiro com melanoma ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde para três distintos diagnósticos iniciais: (i) doença local, (ii) doença regional ou estágio III ressecável e (iii) estágio III irressecável/estágio IV.

b) Comparar as diferenças de conduta e de consumo de recursos na cadeia de valor do paciente brasileiro com melanoma tratado no sistema público e no sistema privado de cuidados em saúde.

c) Desenhar a cadeia de valor referente ao sistema público e sistema privado de cuidados em saúde do paciente brasileiro diagnosticado com melanoma detalhando todos os recursos necessários para manejar três distintos diagnósticos iniciais: (i) doença local, (ii) doença regional ou estágio III ressecável e (iii) estágio III irressecável/estágio IV.

d) Aplicar o custeio baseado em atividade e dirigido pelo tempo para avaliar o custo individual de cada intervenção detalhada na cadeia de valor.

Determinar a carga econômica do paciente brasileiro com melanoma ao final do primeiro ano após três distintos diagnósticos iniciais: (i) doença local, (ii) doença regional ou estágio III ressecável e (iii) estágio III irressecável/estágio IV.

e) Desenvolver cenários alternativos da cadeia de valor dentro de um processo iterativo e exploratório que permitam analisar cenários futuros para oferecer as melhores oportunidades de redução de custo ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde para o paciente com melanoma.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não esperamos riscos à saúde ou integridade física dos participantes da pesquisa. Pode ser que alguma pergunta formulada cause algum embaraço ou desconforto, sendo garantido o direito do paciente de não responder.

Benefícios:

Não são esperados benefícios diretos aos participantes da pesquisa, mas o resultado do estudo poderá fornecer subsídios para um uso mais racional dos recursos no diagnóstico e tratamento do melanoma.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Após a aplicação dos questionários e análise da cadeia de valor do paciente com melanoma e da

Endereço: Alameda Ezequiel Dias N° 275

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3248-7100

E-mail: cep@feluma.org.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DE MINAS GERAIS -
FCM-MG



Continuação do Parecer: 2.596.884

determinação dos recursos necessários para diagnóstico e tratamento em três estágios da doença, através de dados da CBHPM (Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos) e DATASUS, o estudo propõe aplicar o custeio baseado em atividade e dirigido pelo tempo para determinar a carga econômica do paciente brasileiro com melanoma ao final do primeiro ano e 3 anos após o diagnóstico inicial, tanto no sistema público quanto no sistema privado de saúde no Brasil. Este modelo permitirá desenvolver cenários alternativos da cadeia de valor dentro de um processo interativo e exploratório que permita analisar cenários futuros para oferecer as melhores oportunidades de redução de custo ao longo de um ciclo completo de entrega de cuidados em saúde para o paciente com melanoma.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo

Recomendações:

TCLE: substituir "cópias" por "vias"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

No momento não foi encontrado óbice ético para a condução da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto preenche os requisitos fundamentais da Resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde.

Diante do exposto, a Comitê de Ética em Pesquisa Ciências Médicas, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1083967.pdf	28/02/2018 19:27:23		Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	28/02/2018 19:26:55	Ana Paula Drummond Lage	Aceito

Endereço: Alameda Ezequiel Dias N° 275

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3248-7100

E-mail: cep@feluma.org.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DE MINAS GERAIS -
FCM-MG



Continuação do Parecer: 2.596.884

Folha de Rosto	FR.pdf	28/02/2018 19:26:55	Wainstein	Aceito
Outros	Oncologista_Privado.pdf	27/02/2018 22:59:22	Ana Paula Drummond Lage Wainstein	Aceito
Outros	Oncologista_SUS.pdf	27/02/2018 22:58:55	Ana Paula Drummond Lage Wainstein	Aceito
Outros	Cirurgiao.pdf	27/02/2018 22:58:09	Ana Paula Drummond Lage Wainstein	Aceito
Outros	Dermatologista.pdf	27/02/2018 22:56:50	Ana Paula Drummond Lage Wainstein	Aceito
Outros	termo_responsabilidade.pdf	27/02/2018 22:55:54	Ana Paula Drummond Lage Wainstein	Aceito
Outros	Encaminhamento.docx	27/02/2018 22:55:34	Ana Paula Drummond Lage Wainstein	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	27/02/2018 22:55:05	Ana Paula Drummond Lage Wainstein	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo.doc	27/02/2018 22:54:46	Ana Paula Drummond Lage Wainstein	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 12 de Abril de 2018

Assinado por:

**Pollyana Anício Magalhães Gontijo
(Coordenador)**

Endereço: Alameda Ezequiel Dias N° 275

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3248-7100

E-mail: cep@feluma.org.br