



**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO  
FIGUEIRA- IMIP**

**Programa de Pós-graduação *stricto sensu* em Saúde Integral**

**Doutorado em Saúde Integral**

**Candice Amorim de Araújo Lima Santos**

**CUSTO DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO DE  
ÚTERO SOB DIFERENTES MÉTODOS DE CUSTEIO**

**Orientadoras:**

Suely Arruda Vidal

Ariani Impieri de Souza

**Recife  
2017**



**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO  
FIGUEIRA- IMIP**

**Programa de Pós-graduação *stricto sensu* em Saúde Integral**

**Doutorado em Saúde Integral**

**Candice Amorim de Araújo Lima Santos**

**CUSTO DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO DE  
ÚTERO SOB DIFERENTES MÉTODOS DE CUSTEIO**

Tese apresentada ao Instituto de  
Medicina Integral Prof. Fernando Figueira  
(IMIP) para obtenção grau de  
Doutor em Saúde Integral

**Orientadoras:**

Suely Arruda Vidal

Ariani Impieri de Souza

**Recife  
2017**



**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO  
FIGUEIRA- IMIP**

**Programa de Pós-graduação *stricto sensu* em Saúde Integral**

**Doutorado em Saúde Integral**

**Candice Amorim de Araújo Lima Santos**

**CUSTO DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO DE  
ÚTERO SOB DIFERENTES MÉTODOS DE CUSTEIO**

**Orientadoras:**

Suely Arruda Vidal

Ariani Impieri de Souza

Aprovada em: 06/10/2017

**EXAMINADORES:**

Prof. Dr. Adriana Falangola

Prof. Dr. Fernando Gusmão Filho

Prof. Dr. Guilherme Costa

Prof. Dr. José Eulálio Cabral

Prof. Dr. Jurema Telles Oliveira Lima Sales

Prof. Dr. Luís Claudio Santos Thuler

**Recife  
2017**

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP  
Ficha Catalográfica BAB-018/2018  
**Elaborada por Túlio Revoredo CRB-4/2078**

---

S237c Santos, Candice Amorim de Araújo Lima

Custo do tratamento do câncer de colo de útero sob diferentes métodos de custeio / Candice Amorim de Araújo Lima Santos. Orientadoras: Sucly Arruda Vidal; Ariani Impieri de Souza – Recife: Do Autor, 2017.

104 f.: il.

Tese (Doutorado em Saúde Integral) – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, 2017.

1. Custo da doença. 2. Neoplasias cervicais uterinas. 3. Revisão sistemática. I. Vidal, Sucly Arruda, Orientadora. II. Souza, Ariani Impieri de, Orientadora. III. Título.

CDD 338.47610

---

## **RESUMO**

**Introdução:** O câncer do colo do útero é a terceira neoplasia mais comum na população feminina no Brasil e seu tratamento vem ocasionando um impacto econômico cada vez maior na sociedade. Os custos com câncer apresentam uma distribuição heterogênea nos diversos países. Os métodos de custeio podem ser diferentes, sendo o microcusteio mais trabalhoso, contudo mais preciso e o macrocusteio menos exato, porém mais simples de ser conduzido.

**Objetivos:** realizar uma revisão sistemática de estudos sobre os métodos de custeio utilizados no tratamento do câncer do colo de útero invasivo (CCU) no mundo, apurar os custos do tratamento anual por paciente com CCU, sob diferentes métodos, em um centro de oncologia no Brasil e estimar os custos deste tratamento para o Brasil.

**Métodos:** foi realizada uma revisão sistemática de estudos publicados sobre os métodos de custeio utilizados para apurar os custos do tratamento do CCU, em diversas regiões. Em seguida foi conduzido um estudo prospectivo de análise de custos, em uma amostra constituída por 134 mulheres diagnosticadas com CCU, acompanhadas entre maio de 2014 e julho de 2016 em um hospital terciário em Recife, Brasil. Os custos diretos médicos, diretos não médicos e indiretos foram coletados, durante o período do estudo, sob a perspectiva da sociedade. O custo anual por paciente foi descrito em dólar internacional (I\$) para a revisão sistemática e em dólar americano (US\$) para a análise de custos, ambos ajustados ao ano de 2016. A partir do caso base foram realizadas estimativas para o Brasil.

**Resultados:** A revisão sistemática revelou que o custo médio do tratamento do CCU entre os países estudados foi I\$ 16,390.15, representando uma mediana de 61,4% do Produto Interno Bruto (PIB) per capita de cada país onde o estudo foi realizado. O percentual que o custo do tratamento do CCU representou ao PIB per capita destes países não variou de

acordo com os métodos de custeio ( $p=0,522$ ), mas encontramos que em países de renda média o custo do tratamento do CCU foi proporcionalmente maior do que nos países de renda alta ( $p=0,032$ ). Na análise de custo foram apurados os custos diretos registrados nos prontuários das mulheres e os custos indiretos por meio de entrevistas face a face no momento da consulta no ambulatório e durante o internamento. O custo anual do tratamento do CCU por paciente foi de US\$ 2,219.73 (ou I\$ 3,591.72). Os custos médicos diretos foram responsáveis por 81,2% destes e os custos indiretos 15,3%. Dentre as modalidades terapêuticas, 38,2% dos custos foram alocados na radioterapia e 27,4% na quimioterapia ambulatorial. Encontramos diferença entre as metodologias de custeio empregadas e deste modo ao utilizar o microcusteio (que representou os custos para a instituição (IMIP)) os custos do tratamento foram maiores do que quando aplicamos o macrocusteio (que representou como proxy, os custos para o pagador Sistema Único de Saúde (SUS)) (US\$ 581,985.75 vs. US\$ 523.218,22,  $p=0,0237$ ). O custo estimado para o Brasil para um ano de tratamento do CCU na população atendida pelo SUS utilizando o caso base, foi de US\$ 25,954,195.04.

**Conclusões:** os custos do tratamento do CCU encontrados na revisão sistemática, representaram uma parcela maior do produto interno bruto (PIB) per capita nos países mais pobres quando comparados aos países mais ricos e as diferentes metodologias de custeio não interferiram nos resultados. Os custos médicos diretos encontrados na análise de custos revelaram subfinanciamento do SUS no tratamento do CCU pela perspectiva de um centro de oncologia público. Estas estimativas poderiam ser aplicadas em estudos de custo efetividade relacionados ao tratamento e prevenção do CCU.

**Palavras-chave:** Custo da doença; Custos e análise de custos; Neoplasias cervicais uterinas; Revisão sistemática

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Uterine cervical cancer is the third most common neoplasm in the female population in Brazil and its treatment is leading to increased economic impact on society. Cancer costs have a heterogeneous distribution across countries and the costing methods may be different with microcosting more laborious yet more accurate and macrocosting less accurate but simpler to conduct.

**Objectives:** To conduct a systematic review of studies on the costing methods used in the treatment of invasive cervical cancer (ICC) in the world, to determine the annual ICC treatment costs per patient under different methods in an oncology center in Brazil and to estimate the costs of this treatment for Brazil.

**Methods:** A systematic review of published studies on costing methods used to determine the ICC treatment costs in several regions was carried out. A prospective cost-analysis study was conducted, in a sample of 134 women diagnosed with ICC, followed between May 2014 and July 2016 at a tertiary hospital in Recife, Brazil. Direct medical, non-medical and indirect costs were collected during the study period from a societal perspective. The annual cost per patient was described in I\$ for the systematic review and in US\$ for the cost analysis, both adjusted for the year 2016. From the base case estimates were made for Brazil.

**Results:** The systematic review revealed that the mean ICC treatment cost among the countries studied was I\$ 16,390.15, representing a median of 61,4% of the Gross Domestic Product (GDP) *per capita* of each country where the study was conducted. The percentage that the ICC treatment costs represented to the per capita GDP of these countries did not vary according to the costing method ( $p=0.522$ ), but we found that in the middle-income countries the ICC treatment cost was proportionally higher than in

high-income countries ( $p = 0.032$ ). In the cost analysis, direct costs were collected from the patients records and indirect costs were obtained through face-to-face interviews at the time of the outpatient medical appointments and during hospitalization. The annual ICC treatment cost per patient was US\$ 2,219.73 (or I\$ 3,591.72). Direct medical costs accounted for 81.2% of these and indirect costs 15.3%. Among the therapeutic modalities, 38.2% of the costs were allocated to radiotherapy and 27.4% to outpatient chemotherapy. We found a difference between the costing methodologies employed and therefore when using microcosting (which represented the costs to the institution (IMIP)) the treatment costs were higher than when applying the macrocosting (which represented as proxy, costs for the payer (Unified Health System (SUS)) (US\$ 581,985.75 vs. US\$ 523,218.22,  $p = 0.0237$ ). The estimated cost for Brazil for one year of ICC treatment in the population covered by SUS using the base case was US\$ 25,954,195.04.

**Conclusions:** The ICC treatment costs found in the systematic review represented a larger share of the GDP per capita in the poorest countries, and the different costing methodologies did not interfere in the results. The direct medical costs found in the cost analysis revealed underfunding of the SUS in the ICC treatment from the perspective of a public oncology center. These estimates could be applied in cost-effectiveness studies related to the treatment and prevention of ICC.

**Keywords:** Cost of illness; Costs and cost analysis; Systematic review; Uterine cervical neoplasms



## DEDICATÓRIA

A Adelaide, minha mãe.

Extraordinária em tantos sentidos... você me ensina tanto... seu amor incansável trouxe  
paz na minha vida inteira.

A Rogerio, meu marido.

Um milhão de vidas que eu viva, que todas elas sejam com você. Meu amor.

A Amanda, Beatriz e Fernanda, minhas filhas.

Vocês são toda a recompensa de um grande amor... vocês são o melhor de mim.

A Geraldo (*in memoriam*), meu pai.

A você dedico tudo, meu maior amigo... minha maior saudade.

## **AGRADECIMENTOS**

A todos os caminhos que me trouxeram até aqui, repetiria todos, os bons e os ruins, pois aqui é exatamente onde quero estar.

A todos os meus pacientes, por toda compreensão e apoio na minha ausência, mesmo sendo o momento mais difícil da vida de muitos vocês.

Às famílias Ònkos, IMIP, NeOH e a minha de sangue, pelos mesmos motivos acima.

A Suely e Ariani, minhas orientadoras, pela dedicação, amizade e confiança. Vocês são um grande presente na minha vida.

A Karina, Ana Paula, Ayrllane, João Paulo, João Carlos, Nathallie, Luiz Eduardo, Lais e Sofia, alunos do PIBIC, pela paciência e dedicação. Impossível sem vocês.

A Rosângela, Mércia, Vera, Claudia e Leo, assessores de toda vida, pelo apoio diário e inestimável.

A Babi, Roberto e Leandro, meus amigos, por este último mês... e por tantos outros. Saber que os meus pacientes estavam sob seus cuidados deixou minha vida mais leve.

A Jurema e Carla, minhas amigas, por acreditarem na vida e em mim... mesmo quando lhes faltavam as forças. Vocês são uma fonte infindável de inspiração.

“For myself I am an optimist –  
it does not seem to be much use being anything else.”

Sir Winston Churchill

## LISTA DE QUADRO E TABELAS

<b>Quadro 1.</b> Síntese dos diferentes tipos de avaliação econômica .....	11
<b>Artigo 1. Table 1.</b> Annual inflation rate between 2006 and 2016 .....	34
<b>Artigo 1. Table 2.</b> Economic characteristics by country .....	36
<b>Artigo 1. Table 3.</b> Study characteristics .....	36
<b>Artigo 1. Table 4.</b> Uterine cervical cancer: annual cost per patient treatment in 2016 I\$ and percentage ratio between per capita gross domestic product and treatment cost.....	38
<b>Artigo 2. Table 1.</b> Sociodemographic and clinical characteristics .....	52
<b>Artigo 2. Table 2.</b> Surgical procedures .....	53
<b>Artigo 2. Table 3.</b> Total cost of ICC treatment by perspective and Costing approach. ....	54
<b>Artigo 2. Table 4.</b> Direct medical cost from different perspectives in US\$.....	54
<b>Artigo 2. Table 5.</b> Distribution of expenditures from the IMIP's perspective .....	55

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Incidência do câncer e gastos relacionados de acordo com a renda média per capita em países de alta e baixa renda.....	7
<b>Figura 2.</b> Custo mensal para pacientes com neoplasia colorretal pelo tempo de sobrevivida.....	8
<b>Figura 3.</b> Características dos estudos de avaliação econômica.....	10
<b>Figura 4.</b> Custo médio por absorção vs. custo marginal .....	15
<b>Artigo 1. Figure 1.</b> Data collecting synthesis .....	35
<b>Artigo 2. Figure 2.</b> Cost percentage distribution according to gross National income .....	39
<b>Artigo 2. Figure 3.</b> Cost percentage distribution according to costing method ...	39

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABC:	do inglês, <i>Activity Based Costing</i>
AIH:	Autorização de internação hospitalar.
ANVISA:	Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
APAC:	Autorização de procedimentos de alta complexidade.
BRL:	Real.
BU:	do inglês, <i>Bottom-up</i> .
CBHPM:	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CCU:	Câncer de colo de útero.
CD:	Custo direto.
CDM:	Custo direto médico.
CDNM:	Custo direto não médico.
CEC:	Carcinoma escamo celular
CI:	Custo indireto.
DALY:	do inglês, <i>Disability Adjusted Lyfe Years</i> .
ECOG:	do inglês, <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> .
FIGO:	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia.
HIV:	do inglês, <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPV:	do inglês, <i>Human Papilloma Virus</i> .
IGP-M:	Índice Geral de Preços do Mercado.
IMIP:	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.
INCA:	Instituto Nacional de Câncer.
ISPOR:	do inglês, <i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> .
I\$:	Dólar internacional.

LDP:	Limiar de disposição a pagar.
LY:	do inglês, <i>life-year</i> .
OMS:	Organização Mundial da Saúde.
OR:	do inglês, <i>odds ratio</i> .
PIB:	Produto Interno Bruto.
PPP:	do inglês, <i>purchasing power parity</i> .
QALY:	do inglês, <i>quality adjusted life-year</i> .
RCEI:	Razão de custo efetividade incremental.
RNB:	Renda nacional bruto.
RR:	Risco relativo.
R\$:	Real.
SUS:	Sistema Único de Saúde.
TCLE:	Termo de consentimento livre e esclarecido.
TD:	do inglês, <i>top-down</i> .
USD:	Dólar americano.
US\$:	Dólar americano.

# SUMÁRIO

## Capítulo 1

1.1.	Introdução .....	1
1.1.1.	Câncer de colo de útero .....	1
1.1.1.1.	Epidemiologia e fatores de risco .....	1
1.1.1.2.	Prevenção .....	3
1.1.1.3.	Tratamento.....	5
1.1.2.	Avaliação econômica em saúde.....	7
1.1.2.1.	Importância e conceitos básicos.....	7
1.1.2.2.	Metodologia de custeio .....	14
1.1.3.	Impacto econômico do câncer de colo de útero no Brasil .....	18
1.2.	Objetivos .....	20
1.2.1.	Geral.....	20
1.2.2.	Específicos.....	20

## Capítulo 2

2.1.	Procedimentos metodológicos.....	22
2.1.1.	Estudo 1 – Revisão Sistemática.....	22
2.1.2.	Estudo 2 – Estudo de análise de custo. ....	23
2.1.2.1.	Local e população.....	23
2.1.2.2.	Tipo de estudo.....	24
2.1.2.3.	Descrição da metodologia de custeio. ....	24
2.1.2.4.	Custos diretos médicos pelo método BU.....	24
2.1.2.5.	Custos diretos médicos pelo método TD .....	26
2.1.2.6.	Custos diretos não médicos.....	26



2.1.2.7.	Custos indiretos .....	27
2.1.2.8.	Estratégias de tratamento.....	27
2.1.2.9.	Referências econômicas.....	28
2.1.2.10.	Análise dos dados .....	29
2.1.2.11.	Comitê de Ética.....	29

### **Capítulo 3**

3.1.	Resultados .....	31
3.1.1.	Artigo 1 - Treatment Costs of Invasive Cervical Cancer: A Systematic Review .....	31
3.1.2.	Artigo 2 - Estimation of the costs of invasive cervical cancer treatment in Brazil: a micro-costing study 45	

### **Capítulo 4**

4.1.	Considerações finais .....	65
4.2.	Conclusões .....	69

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....**

70

### **Apêndice**

A1.	Questionário dirigido às pacientes .....	85
A2.	Termo de consentimento livre e esclarecido.....	97

### **Anexo**

Anexo 1 – Estadiamento da FIGO.....	100
Anexo 2 – Escala de desempenho do ECOG .....	101
Anexo 3 – Comprovante de aprovação pelo CEP.....	102

## CAPÍTULO 1

### 1.1 Introdução

#### 1.1.1 Câncer de colo de útero

##### 1.1.1.1. Epidemiologia e fatores de risco

No mundo inteiro são estimados 14 milhões de novos casos de câncer anualmente<sup>1</sup> sendo o câncer de colo de útero (CCU) o quarto mais comum, com 528.000 novos casos e 266.000 mortes estimadas para 2012.<sup>2</sup> Contudo, há uma distribuição global muito heterogênea e 84% dos casos de CCU ocorrem nos países menos desenvolvidos. Para os países mais desenvolvidos o CCU é a décima primeira neoplasia maligna mais comum em mulheres. As regiões de alto risco têm taxas de incidência anual estimadas acima de 30 por 100.000 e incluem África Oriental (42,7) e Central (33,3).<sup>3</sup> No Brasil, o CCU é a terceira neoplasia maligna mais comum entre as mulheres e em 2016 foram estimados 16.340 novos casos (15,85 por 100.000 mulheres). A distribuição no Brasil varia de acordo com a região, sendo a neoplasia maligna mais comum em mulheres na região Norte e a segunda mais comum na região Nordeste. Em Recife, para este mesmo ano foi estimada que a incidência seria de 17,74 por 100.000 mulheres.<sup>4</sup>

Em 2012, para as mulheres com até 74 anos, o risco cumulativo de desenvolver CCU era de 0,9% nos países desenvolvidos e de 1,6% nos países em desenvolvimento.<sup>3</sup> Nos Estados Unidos, o risco cumulativo de desenvolver CCU baseado em dados entre 2000 e 2004 foi de 0,76% e a mediana de idade ao diagnóstico foi de 48 anos.<sup>5</sup> No Brasil, o risco cumulativo de desenvolver CCU até os 74 anos é de 2,57%.<sup>6</sup>

Nos países menos desenvolvidos, além da maior incidência do CCU, o seu diagnóstico também costuma ser em estádios clínicos mais avançados.<sup>7,8</sup> No Brasil, em um estudo de base secundária com 77.317 pacientes diagnosticadas com CCU entre 2000 e 2009, foi demonstrado que a média de idade ao diagnóstico foi de 49,2 anos sendo a

maioria das pacientes com baixa escolaridade (69,9% das pacientes tinham ensino fundamental incompleto ou nenhuma escolaridade) e a maioria das pacientes se apresentaram com estadiamento inicial avançado, nos quais 58,3% era estadiamento clínico II, III ou IV.<sup>9</sup>

O Papiloma Vírus Humano (do inglês, HPV) é fundamental para o desenvolvimento do CCU e pode ser detectado em 99,7% dos casos.<sup>10</sup> A persistência da infecção pelo HPV pode desencadear alterações citopatológicas no epitélio cervical que são precursoras do CCU.<sup>11</sup> Os fatores de risco relacionados ao aparecimento do CCU estão intimamente relacionados aos que aumentam o risco de exposição ao HPV ou que interferem com a resposta imunológica do hospedeiro a esta infecção.<sup>12</sup> Portanto, a multiplicidade de parceiros, idade precoce da primeira relação sexual, paridade e uso de anticoncepcional oral são conhecidos fatores de risco para o desenvolvimento do CCU.<sup>13</sup> Em 2007, foi publicado estudo com 9471 pacientes demonstrando que mulheres com seis ou mais parceiros tiveram três vezes mais risco de desenvolver CCU quando comparadas às que tiveram apenas um parceiro.<sup>14</sup> Uma revisão sistemática que incluiu 12 estudos de mulheres com CCU descobriu que, naqueles que se sabe serem HPV positivos, o aumento da duração do uso de anticoncepcionais orais foi associado a um aumento na taxa de câncer cervical. A incidência de CCU foi maior nas usuárias por mais de 10 anos, com razão de probabilidade (do inglês, OR) de 4,03 quando comparada com as usuárias de cinco a nove anos com OR de 2,82.<sup>15</sup>

Para as pacientes com imunodeficiência foi demonstrado que após transplante renal, as mulheres tiveram risco 15 vezes maior de desenvolver CCU.<sup>16</sup> Também as pacientes infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês, HIV) apresentam risco elevado de CCU, tendo sido publicado em 2013, um estudo de caso controle, no qual pacientes portadoras do HIV com nadir do CD4+ de 50 células/ $\mu$ L

tiveram um OR 11,10 (IC 95%: 1,24, 100) quando comparadas com as pacientes com nadir do CD4+ maior que 350 células/ $\mu$ L.<sup>17</sup>

O baixo índice sócio econômico é também associado com aumento da incidência do CCU e quanto melhor o índice de desenvolvimento humano (IDH) menor o risco de CCU.<sup>18</sup> Mesmo em países desenvolvidos, a incidência é maior na parcela da população menos favorecida. Nos Estados Unidos, entre 1988 e 1992, a incidência de CCU nas mulheres vivendo em mais de 20% abaixo da linha de pobreza foi de 19.2 casos por 100.000 mulheres, enquanto que a incidência foi de 8.8 casos por 100.000 nas mulheres vivendo em menos de 10% abaixo da linha de pobreza.<sup>19</sup>

### **1.1.1.2 Prevenção**

As alterações citopatológicas no epitélio cervical provocadas pela infecção pelo HPV podem ser detectadas por meio do exame do esfregaço cérvico vaginal (exame de Papanicolaou) sendo esta a forma mais difundida do rastreamento do CCU.<sup>20</sup> Os países que implementaram o rastreio do CCU conseguiram reduzir a sua incidência e mortalidade, como foi demonstrado em 2014 em estudo no qual mais de 60.000 casos de CCU (41 - 49% dos casos esperados) foram evitados nos países Nórdicos pela introdução deste rastreio no final da década de 1960.<sup>21</sup> Entretanto, a cobertura insuficiente, a baixa qualidade do exame de Papanicolaou e do tratamento das lesões pré-malignas, além das dificuldades em financiamento e em infraestrutura adequada limitaram o controle do CCU em países menos desenvolvidos.<sup>22</sup> No Brasil é recomendado que o exame seja feito nas mulheres entre 25 e 64 anos, que têm ou já tiveram atividade sexual. Os dois primeiros exames devem ser feitos com intervalo de um ano e, se os resultados forem normais, o exame passará a ser realizado a cada três anos.<sup>23</sup>

A outra forma de prevenção do CCU é a vacinação contra o HPV. Múltiplos estudos epidemiológicos nas últimas três décadas confirmaram o papel etiológico de cerca de pelo menos 15 sorotipos do HPV no câncer cervical; destes, o HPV 16 e 18 são encontrados em cerca de 70% dos tumores.<sup>24</sup> Estudos sobre a eficácia da vacinação contra o HPV começaram a ser publicados em 2002.<sup>25</sup> Avanços tecnológicos demonstraram que a vacina previne o aparecimento de lesões precursoras do CCU,<sup>26</sup> que consequentemente, têm o potencial de reduzir a incidência da doença invasiva.<sup>27</sup>

Existem três vacinas atualmente disponíveis que previnem infecções pelo HPV. A primeira delas é a vacina bivalente com ação contra os sorotipos 16 e 18.<sup>28</sup> A segunda é a quadrivalente que também previne infecções pelos tipos 6 e 11.<sup>29</sup> Mais recentemente foi desenvolvida a vacina nonavalente que tem como alvo os sorotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58.<sup>30,31,32</sup> Os ensaios clínicos demonstraram que essas vacinas apresentam excelentes perfis de imunogenicidade com grande potencial para ajudar a reduzir a incidência do CCU.<sup>28,29</sup>

No Brasil, desde 2014 está disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a vacina quadrivalente para meninas de 9 a 13 anos de idade. A partir de 2017, o Ministério da Saúde estendeu esta vacina para meninas de até 14 anos e meninos de 11 a 14 anos de idade. A recomendação brasileira é que a vacinação, em conjunto com o exame preventivo (Papanicolaou), se complementam como ações de prevenção deste câncer e mesmo as mulheres vacinadas, quando alcançarem a idade preconizada (a partir dos 25 anos), deverão fazer o exame preventivo periodicamente.<sup>33</sup>

Foi demonstrado que se a vacina atingir 70% da população alvo mundial a estimativa da redução da incidência seria de 344.520 casos além da redução de 178.182 mortes ao ano relacionadas ao CCU.<sup>34</sup> No Brasil, do início da vacinação para as meninas, em 2014, até agora, 5,3 milhões receberam as duas doses, isso representa 45,1% do

público-alvo. E de janeiro até junho de 2017, menos de 600 mil meninos tomaram a primeira dose da vacina, ou seja, apenas 16,5% do público-alvo.<sup>35</sup> Mesmo que a vacinação abranja a cobertura ideal, os seus benefícios provavelmente só irão acontecer em algumas décadas.

### **1.1.1.3 Tratamento**

O tratamento do CCU é recomendado de acordo com o estadiamento da doença. O mais utilizado é o proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO – Anexo 1) no qual as pacientes com estadiamento IA ou IB1 devem ser encaminhadas para histerectomia radical modificada com linfadenectomia pélvica com excelentes resultados. Em uma série retrospectiva 1253 pacientes tratadas desta forma, em um seguimento de 12 anos o risco de recidiva foi de 0,1% para pacientes com estágio IA e de 5% para pacientes IB1.<sup>36</sup> Para as mulheres nas quais o exame histopatológico da peça cirúrgica apresenta invasão vascular, invasão de estroma cervical ou tumor maior que 4 cm, é recomendado o tratamento de radioterapia adjuvante. Os benefícios da radioterapia adjuvante neste contexto foram demonstrados em uma metanálise publicada em 2012 que comparou radioterapia adjuvante com observação em 397 mulheres com estadiamento IB a IIA e resultou em significativa redução do risco de progressão de doença (risco relativo (RR) 0,58 95% IC 0,37-0,91).<sup>37</sup> Caso o exame histopatológico revele margens cirúrgicas positivas, nódulos pélvicos patologicamente acometidos ou envolvimento dos paramétrios, a paciente deve ser encaminhada para quimioterapia e radioterapia associadas. Esta conduta se baseia em estudo no qual 268 mulheres com CCU operadas com algum dos fatores de alto risco descritos acima foram submetidas a radioterapia apenas ou ao tratamento combinado. Os resultados revelaram aumento em sobrevida global de 71% para 81% (p=0,007) para o grupo de tratamento combinado.<sup>38</sup>

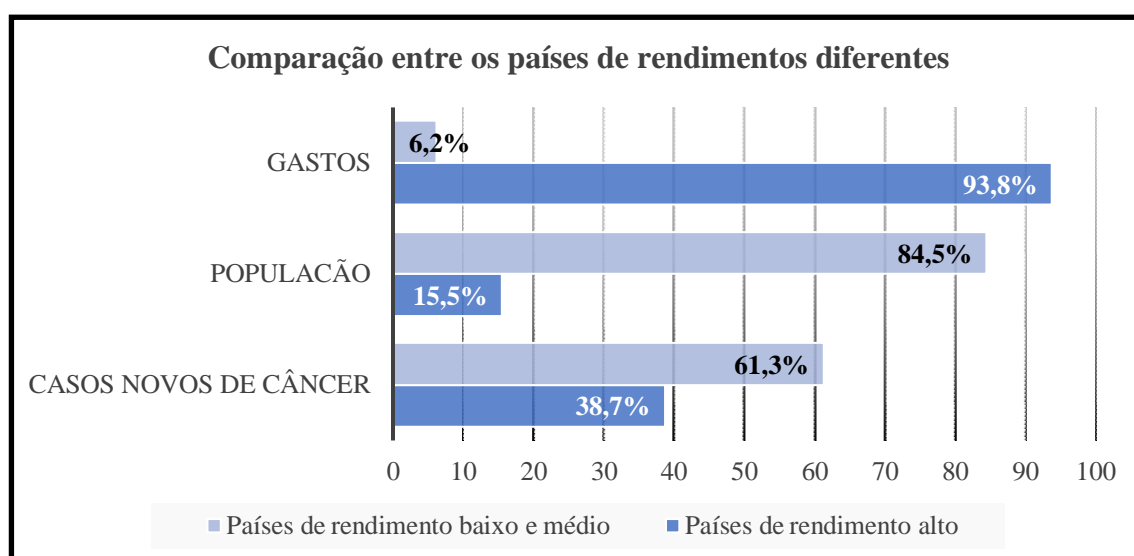
Para as pacientes com doença avançada, definidos como estadiamento IB2, II, III ou IVA, é recomendado o uso de quimioterapia e radioterapia associadas. O benefício desta estratégia para estes pacientes foi consolidado em metanálise publicada em 2010 na qual a adição de quimioterapia a radioterapia resultou em redução do risco de morte (HR 0,69 IC 0,61-0,77) que se traduziu em um ganho absoluto de 10% em sobrevida global.<sup>39</sup> A realização de histerectomia após o tratamento de quimioterapia e radioterapia combinados não é bem estabelecida embora possa ser avaliada caso a lesão cervical seja inicialmente grande (maior que 7 cm), haja envolvimento menor do segmento uterino ou um volume tumoral elevado residual após o final do tratamento.<sup>40</sup>

Após o tratamento inicial, metástases à distância ou múltiplos locais de recorrência se desenvolvem em 15 a 61 % dos casos, geralmente nos primeiros dois anos após o término do tratamento.<sup>41</sup> Para pacientes selecionadas a ressecção cirúrgica pode ser uma opção em caso de recidiva local, ou em metástases isoladas ou de pequeno volume.<sup>42</sup> Aquelas com metástases irresssecáveis têm doença incurável e devem ser submetidas a tratamento sistêmico com quimioterapia combinada a base de platina.<sup>43</sup> Em 2014 foi publicado estudo associando o bevacizumabe (anticorpo monoclonal com atividade antiangiogênica) à quimioterapia para as pacientes com CCU metastático em primeira linha. Este estudo demonstrou ganho em sobrevida global de 3,7 meses (HR 0,71 98% IC 0,54-0,95)<sup>44</sup> e levou a sua aprovação em diretrizes internacionais.<sup>45,46</sup> Porém a associação do bevacizumabe ao tratamento do CCU aumentou em 13,2 vezes o custo do tratamento<sup>47</sup> e em 2015 foi publicado estudo que demonstrou que esta combinação não foi custo efetiva para os Estados Unidos.<sup>48</sup> Em 2015 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a indicação do bevacizumabe para o tratamento do CCU<sup>49</sup> contudo, seu custo elevado limita sua utilização no SUS.

## 1.1.2 Avaliação econômica em saúde

### 1.1.2.1 Importância e conceitos básicos

Os custos relacionados aos cuidados com a saúde vêm aumentando na maioria dos países e grande parte deste fenômeno se dá pelos recentes desenvolvimentos em tecnologias da saúde.<sup>50</sup> Estas tecnologias novas tendem a ser mais caras que as anteriores e frequentemente não são substitutivas.<sup>51</sup> Em 2010, o custo da prevenção e tratamento do câncer foi estimado em aproximadamente US\$ 1,16 trilhões ao ano, que equivale a mais de 2% do Produto Interno Bruto (PIB) mundial.<sup>1</sup> Em 2011 o Banco Mundial classificou os países como de rendimento baixo se sua renda *per capita* anual fosse inferior a US\$ 1.026,00, e de rendimento médio se estivesse entre US\$ 1.026,00 e 12.475,00, os países de rendimento alto são aqueles com renda *per capita* superior a US\$ 12.475,00.<sup>52</sup> Das despesas utilizadas para prevenção e tratamento do câncer apenas 6,2% destas despesas ocorrem em países de rendimento baixo ou médio, apesar destes países representarem 84,7% da população mundial e 61,3% da incidência anual de câncer.<sup>53</sup> Estas diferenças na distribuição dos recursos estão representadas na Figura 1.

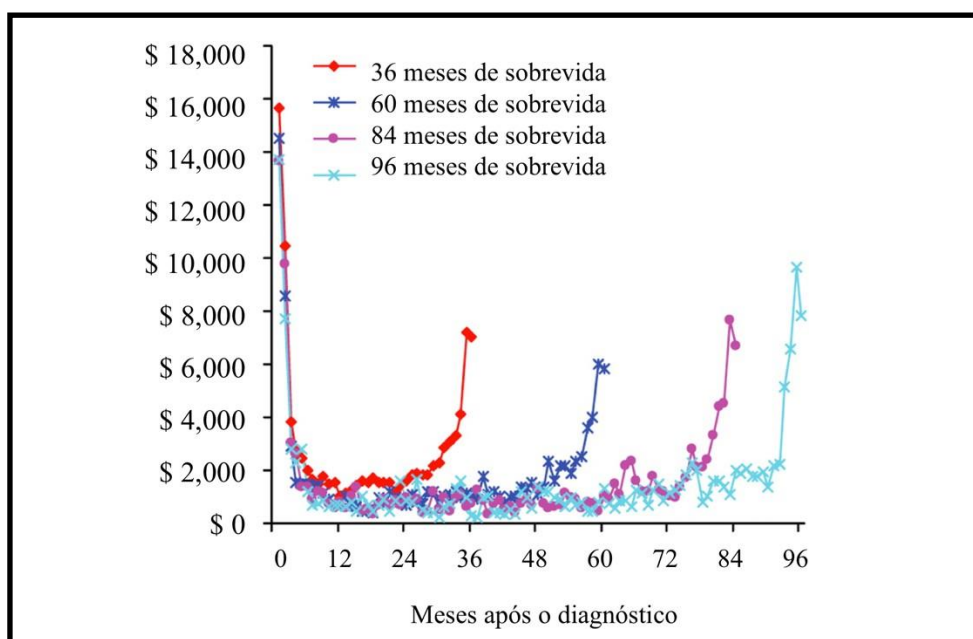


Fonte: o autor, 2017.

**Figura 1. Incidência do câncer e gastos relacionados de acordo com o rendimento médio *per capita* em países de alta e baixa renda.**



Os custos com câncer além de apresentarem uma distribuição heterogênea nos diversos países também apresentam uma distribuição irregular durante o tempo de evolução da doença, na qual os gastos no primeiro e último ano de vida representam a maior parcela, assumindo uma curva em formato de “U”. Este padrão foi demonstrado em uma coorte de pacientes com câncer colorretal mesmo com diferentes períodos de sobrevivida.<sup>54</sup> Esta distribuição pode ser vista na figura 2.



**Figura 2. Custo mensal para pacientes com neoplasia colorretal pelo tempo de sobrevivida. Adaptado de Yabroff KR, Cancer Epi Biom & Prev. 2011.<sup>54</sup>**

Em um cenário de recursos limitados saber onde melhor alocar estes recursos representa um grande desafio aos tomadores de decisão.

A economia da saúde visa realizar avaliações de políticas, serviços ou intervenções alternativas com o objetivo de melhorar a saúde. Escolher um curso de ação sobre outro, trará efeitos sobre a saúde e também sobre os recursos que estarão deixando de ser utilizados para outra intervenção. Portanto, quando proceder com estudos de

avaliação econômica completa será necessário considerar custos e consequências.<sup>51</sup> As consequências de diferentes alternativas de saúde são obtidas nos estudos clínicos randomizados. Quando elas são equivalentes a comparação dos custos será direta e pode ser escolhida a alternativa de menor custo. Porém quando as consequências são diferentes são necessários os estudos de avaliação econômica nos quais métodos formais e quantitativos comparam dois ou mais tratamentos, programas ou estratégias em relação aos recursos utilizados e benefícios obtidos.<sup>55</sup>

O primeiro conceito fundamental à compreensão dos estudos de avaliação econômica é o conceito da perspectiva. A perspectiva em última instância representa que de onde virão os recursos para cada alternativa e é imprescindível para a identificação dos custos a serem considerados na análise. Para o Brasil, dentre as perspectivas existentes, podem-se mencionar as seguintes como mais relevantes: a perspectiva do SUS como órgão comprador de serviços, a perspectiva de um órgão público ou privado prestador de serviços de saúde e a perspectiva da sociedade como um todo.<sup>56</sup>

Outro conceito indispensável em análises econômicas é o horizonte temporal que é determinado pelo período de seguimento dos pacientes em estudo tendo como base o curso natural da condição e o provável impacto que a intervenção tem sobre ele.<sup>51</sup> A decisão do horizonte temporal da análise deve ser capaz de capturar todas as consequências e os custos relevantes para a medida de resultado escolhida. Para doenças crônicas, os estudos devem considerar a expectativa de vida dos pacientes como horizonte temporal prioritário.<sup>56</sup> A comparabilidade apenas será assegurada se os custos forem mensurados no mesmo período de tempo e convertidos ao mesmo ano.<sup>57</sup>

Os estudos de avaliação econômica surgiram como um instrumento importante no cuidado com a saúde. Podem ser divididas entre avaliações econômicas completas (custo efetividade, custo utilidade e custo benefício) nos quais os custos e as consequências de

duas ou mais alternativas são estudadas e avaliações econômicas parciais, quando apenas os custos ou as consequências são analisados.<sup>58</sup>

Tanto os custos quanto as consequências da alternativa foram examinadas?				
Há uma comparação entre duas ou mais alternativas?	Não	Não		Sim
		Analisa apenas as consequências	Analisa apenas os custos	
	<b>Avaliação Parcial</b> Estudo clínico	<b>Avaliação Parcial</b> Descrição de custo	<b>Avaliação Parcial</b> Descrição de custo e consequência	
	Sim	<b>Avaliação Parcial</b> Estudo de Eficácia ou de Eficiência	<b>Avaliação Parcial</b> Análise de custo	<b>Avaliação Econômica Completa</b> Custo efetividade Custo utilidade Custo benefício

**Figura 3. Características dos estudos de avaliação econômica em saúde**  
Adaptado de Drummond M, em *Methods for the Economic Evaluation in Health Care Programmes*<sup>51</sup>

Para encontrar a melhor alternativa deve ser realizada uma comparação entre os custos e as consequências de duas intervenções representada pela fórmula abaixo:

$$\text{Razão de custo efetividade incremental} = \frac{\text{Custo da alternativa A} - \text{Custo da alternativa B}}{\text{Benefício da alternativa A} - \text{Benefício da alternativa B}}$$

Nesta fórmula o custo é medido em unidades monetárias e o benefício em unidades naturais que são medidas relevantes para a condição do estudo. Exemplos de unidades naturais incluem mortalidade, dias de internação, anos de vida salvos (do inglês, LY) ou anos de vida ajustados por incapacidade (do inglês, DALY). Outro tipo de análise frequentemente realizada é custo utilidade que é uma variante da relação de custo efetividade e muitas vezes é referida como tal. A única diferença é que se usa como medida de consequência, anos de vida ajustados por qualidade (do inglês, QALY) para refletir não apenas o prolongamento da vida, mas também a qualidade de vida associada

a esses anos. A qualidade é representada pelo conceito de utilidade, sendo a utilidade medida em uma escala de 0 a 1 no qual 0 representa morte e 1 saúde plena. Por último, o conceito de estudos de custo benefício corresponde a análises na qual as consequências também são expressas em valores monetários. Este tipo de análise tem longo histórico em áreas como transporte e meio ambiente, porém é pouco utilizado em economia da saúde.<sup>51</sup> Uma síntese dos tipos de estudos de avaliação econômica está demonstrada no Quadro 1.

<b>Tipos de avaliação econômica</b>	<b>Custo benefício</b>	<b>Custo efetividade</b>	<b>Custo utilidade</b>
<b>Consequência</b>	Várias consequências podem ser consideradas	Uma única consequência: a principal	Anos de vida ajustados pela qualidade de vida (QALY)
<b>Medida das consequências</b>	Unidades monetárias	Unidades naturais	QALY
<b>Medida dos custos</b>	Unidade monetária	Unidade monetária	Unidade monetária
<b>Resultado da análise</b>	Benefício social	Custo/unidade natural	Custo por QALY
<b>Vantagens</b>	As externalidades das intervenções podem ser integradas	Utiliza resultados clínicos disponíveis	Comparar intervenções com consequências diferentes
<b>Limites</b>	Dificuldades metodológicas e éticas importantes	Limita-se a um só tipo de efeito. Não há indicação do custo por unidade natural aceitável	Dificuldade relativa à medida da utilidade

**Quadro 1 - Síntese dos diferentes tipos de avaliação econômica. Adaptado de Champagne F, em *Concepts et méthodes d'évaluation des interventions*<sup>59</sup>**

O resultado final encontrado nos estudos de custo efetividade é definido como a razão de custo efetividade incremental (RCEI) e é dado em por exemplo: a intervenção A, quando comparada à intervenção B resultou em um RCEI de 10.000,00 reais por anos de vida ajustados por qualidade. Este valor é comparado com o quanto de recursos cada

jurisdição está disposta a alocar na saúde.

O quanto de recursos cada jurisdição está disposta a alocar em cada alternativa de saúde é definido como limiar de disposição a pagar (LDP). Para os Estados Unidos o limiar de 50.000,00 a 100.000,00 dólares por QALY é frequentemente mencionado na literatura médica, apesar de não se basearem em evidências científicas claras.<sup>60</sup> Este valor historicamente foi derivado de associação ao RCEI da hemodiálise no tratamento da insuficiência renal crônica que naquele país está entre 60.000,00 a 128.000,00 dólares.<sup>61</sup> No Reino Unido o limiar de disposição a pagar para o sistema de saúde britânico (NHS, do inglês, *National Health System*), considerado o seu orçamento anual seria entre 20.000,00 e 30.000,00 libras.<sup>56</sup> Para os países que não definiram seu LDP a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que se utilize uma relação entre o RCEI e o PIB *per capita*. Deste modo, estratégias com RCEI (unidade monetária/QALY evitado) menores que até três vezes o PIB *per capita* seriam consideradas custo efetivas e as estratégias até uma vez o PIB *per capita* seriam consideradas muito custo efetivas.<sup>62</sup> O Brasil não tem estabelecido o quanto a sociedade está disposta a pagar pela saúde, sendo provavelmente decorrente do momento ainda jovem do país em análises econômicas em saúde.<sup>56</sup> Tomando como base a recomendação da OMS, para 2016, o LDP do Brasil esteve entre 8.649,90 e 25.949,70 dólares.<sup>63</sup>

Apesar das críticas a esta metodologia de atribuição de valor, foi realizado um inquérito no qual 83% dos especialistas presentes na reunião da Sociedade Internacional de Pesquisa em Farmacoeconomia e Desfechos (do inglês, ISPOR), em maio de 2017 respondeu que a análise de custo efetividade é uma metodologia válida para atribuir valor às intervenções em saúde.<sup>64</sup>

Os custos podem ser fixos ou variáveis. Os custos fixos são aqueles que não variam com nível de atividade ou volume de trabalho durante um período de tempo. Tomando como base um serviço de saúde, são exemplos de custos fixos os salários com pessoal, aluguel, contratos de manutenção e seguros. Estes custos são constantes independentemente da quantidade de serviços realizados. Já os custos variáveis são aqueles que mudam de acordo com o volume de atividades totais (por exemplo, pacientes tratados). Exemplos de custos variáveis incluem medicamentos, serviços de diagnóstico, descartáveis, transporte, alimentos para pacientes e contratos temporários de agências locais para cobrir picos de curto prazo.<sup>65</sup>

Os custos, que estão presentes no numerador da fórmula da RCEI, se referem a todas as despesas relacionadas a uma intervenção, incluindo o próprio tratamento, efeitos colaterais e complicações agudas ou tardias.<sup>66</sup> Estes custos podem ser diretos ou indiretos. Os custos diretos (CD) são custos médicos que surgem diretamente como resultado da doença, podem ser custos diretos médicos (custo das consultas, medicamentos, exames e internações) ou não médicos (custos com transporte, alimentação ou alojamento decorrente da doença ou do tratamento). Os custos indiretos (CI) são custos de oportunidade perdidos como resultado de doença ou morte.<sup>61</sup> O custo da mortalidade é o resultado entre o número de mortes em decorrência da doença e o rendimento que deixou de ser recebido que poderia ter sido obtido no futuro se a morte não tivesse ocorrido.<sup>67</sup> Os custos indiretos são relevantes para a política de saúde, desde que as estimativas de custos indiretos reflitam as mudanças reais de produção devido a condição estudada. Os custos indiretos nas avaliações econômicas devem, de preferência, ser apresentados separadamente dos custos diretos, dos efeitos sobre a saúde e dos outros resultados do estudo.<sup>68</sup>

A metodologia do cálculo dos custos indiretos pode ser dividida em duas formas mais comumente usadas: a do Capital Humano e ao Método de Fricção. No primeiro, os dias de ausência no trabalho, seja por doença seja por falecimento, se transformam em unidades monetárias por meio da aplicação de remunerações médias. Este método é criticado por não incluir a população que não está integrada ao mercado de trabalho.<sup>56</sup> No Método de Fricção a quantidade de produção perdida por doença depende do período em que as organizações precisam para restaurar o nível de produção inicial. Este período de fricção provavelmente diferirá por localização, indústria, empresa e categoria de trabalhador<sup>51</sup>.

A mensuração e utilização de custos indiretos é válida apenas para os estudos que utilizam a perspectiva da sociedade. Para a Europa as diretrizes diferem entre os países. Assim, é recomendado um relatório separado dos custos de produtividade para Finlândia, França, Noruega, Polônia e Portugal (pelo método do Capital Humano) e para Holanda (Método de Fricção). Por outro lado, algumas diretrizes recomendam que os custos de produtividade sejam incluídos no caso base como na Alemanha e Itália (método do Capital Humano).<sup>57</sup>

Para o Brasil o Ministério da Saúde recomenda que se use a perspectiva do SUS. E assim os custos indiretos não deveriam ser incluídos. Porém, ao se utilizar, secundariamente, a perspectiva da sociedade, é necessário considerar os custos indiretos associados à perda de produtividade e morte prematura dos pacientes. Para isso, o método que deverá ser utilizado para se medir a perda de produtividade será preferencialmente o do Capital Humano. O custo dessa perda será então avaliado medindo-se o número de horas de trabalho ou de dias perdidos devido à doença, multiplicado, preferencialmente, pela renda *per capita* do Brasil.<sup>56</sup>

Os estudos que levam em consideração apenas os custos (e não as consequências) são estudos econômicos parciais. Estes estudos são chamados de estudos de análise de custo, descrição de custo ou custo da doença e podem ser conduzidos por métodos diferentes.<sup>51</sup>

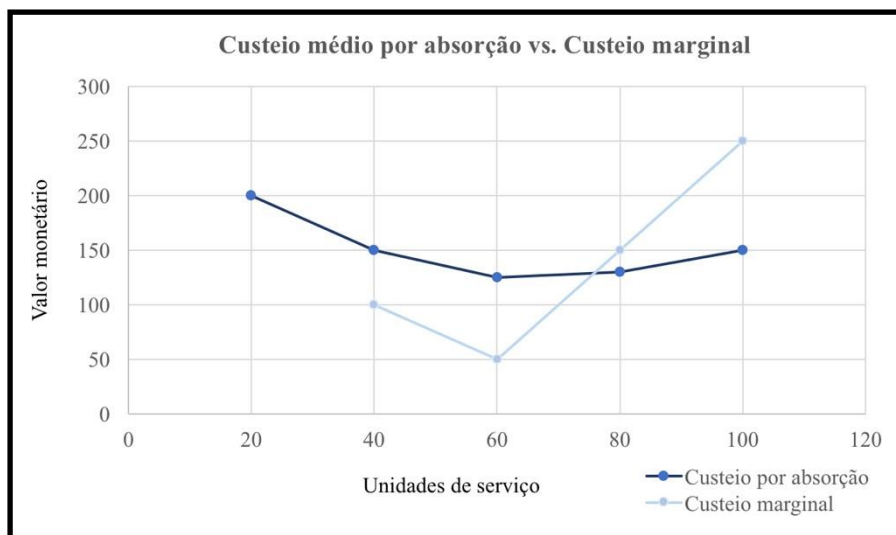
### **1.1.2.2 Metodologia de custeio**

Dentre as técnicas de custeio, as mais utilizadas no setor de saúde são: custeio por absorção e custeio marginal.

A técnica de custeio por absorção vem sendo mais utilizada em estudos de custos em saúde.<sup>69,70</sup> Custeio por absorção significa que todos os custos relacionados à prestação de um determinado serviço estão incluídos no cálculo do custo e também os gastos relativos à execução da mesma.<sup>71</sup> Idealmente, os custos devem ser rastreados diretamente se for possível de uma maneira economicamente viável. As despesas gerais também devem ser atribuídas às áreas de serviço com base na utilização real ou nas bases de causa e efeito. Este sistema é amplamente utilizado para avaliar os custos dos setores de serviços.<sup>57</sup>

O cálculo de custos marginais usa uma abordagem diferente em relação ao custeio por absorção. A técnica de custeio marginal é usada para calcular o custo de uma unidade de serviço adicional. Os economistas argumentam que os custos marginais em um intervalo de tempo curto podem ser iguais aos custos variáveis. Em um determinado intervalo de volume de serviços, os custos fixos são constantes, portanto os custos marginais tornam-se iguais aos custos variáveis.<sup>72</sup>





**Figura 4. Custo médio por absorção vs. custo marginal. Adaptado de Haddix A, em *Prevention Effectiveness*.<sup>73</sup>**

Um dos refinados sistemas de cálculo de custo por absorção é chamado de sistema de cálculo de custos baseado em atividades (do inglês, ABC). O ABC baseia-se no paradigma de que as atividades consomem recursos, e os serviços ou produtos são o resultado de atividades (como dispensar um medicamento, administrar uma transfusão ou colocar um curativo). Portanto, se o consumo de recursos de qualquer atividade pode ser medido com mais precisão, uma estimativa de custo mais precisa pode ser calculada por meio de direcionadores específicos.<sup>74</sup>

Um sistema de cálculo de custos baseado em atividades tenta usar atividades individuais com um propósito específico como objetos de custo. O próximo passo do ABC é o cálculo dos custos de cada atividade e a atribuição de custos aos objetos de custo, como os serviços, com base nas atividades necessárias para entregar cada serviço. Desta forma, o ABC segue os princípios das metodologias de redução de microcusteio. Por outro lado, as metodologias tradicionais de cálculo de custos aplicam uma abordagem de cima para baixo ou mista.<sup>75</sup>

Dentro da técnica de custeio por absorção os métodos de custeio podem variar podendo ser estimados utilizando uma abordagem de cima para baixo (do inglês, TD), ou

de baixo para cima (do inglês, BU). No método TD todo o orçamento de um departamento específico de um serviço de saúde é obtido dos dados de cobrança dos serviços de saúde e a partir daí são ajustados pelas regras de alocação predeterminadas que em geral é razão entre o custo e o preço. Esta abordagem pode ser menos precisa que a BU, porém é mais rápida e mais barata. O método TD também pode ser chamado de macrocusteio.<sup>76,77</sup> A abordagem BU, é referida como microcusteio e refere-se à medida detalhada da utilização dos recursos. Neste método as estimativas são obtidas em um processo de duas etapas. Primeiro a frequência de utilização dos recursos individuais (por exemplo, medicamentos, exames, procedimentos intervencionistas, cirurgias, consultas e visitas hospitalares) é obtida e em seguida as frequências são multiplicadas pelo custo de cada unidade sendo a partir daí somadas para obter o custo total.<sup>61</sup>

O método BU é visto por alguns como o padrão para o cálculo dos custos sendo particularmente útil quando os dados de custo não estão disponíveis em outras fontes confiáveis.<sup>78</sup> Este método tem a vantagem de ser mais abrangente e preciso do que o método TD, contudo pode ser especialmente demorado e dispendioso se aplicado a serviços complexos, também tem validade limitada se os bancos de dados em que os cálculos se baseiam forem inadequados.<sup>57</sup> O método TD e o BU não são métodos mutuamente excludentes e podem ser usados em conjunto no mesmo estudo.<sup>79</sup>

Em 1996 foi realizado, nos Estados Unidos, um Painel de Consenso com especialistas em economia da saúde com a finalidade de padronizar a metodologia das avaliações econômicas.<sup>80</sup> Uma variável importante nestas análises foi a estimativa do custo. Em 1999 foi publicado estudo o qual comparou as abordagens TD e BU para tratamento e prevenção do CCU. Neste estudo a abordagem TD superestimou os custos da prevenção e subestimou os custos do tratamento.<sup>81</sup>

Embora a abordagem BU e sua variante ABC seja teoricamente a modalidade mais correta de estimar os custos em saúde, essa abordagem pode não ser prática em todos os casos, e os recursos necessários para o cálculo de custos podem superar o benefício de um custeio mais preciso. Portanto, mais recentemente vem sendo sugerido que para estudos comparativos internacionais a abordagem TD seja utilizada.<sup>57</sup>

Os estudos de avaliação econômica podem apoiar decisões de políticas sólidas para tecnologias de saúde somente quando executadas adequadamente e relatadas com clareza e precisão. A qualidade metodológica deficiente é frequentemente citada como uma barreira à utilidade das avaliações econômicas, o que é particularmente relevante nos países de rendimento médio e baixo, nos quais as orientações metodológicas para a avaliação econômica da saúde não podem ser estabelecidas ou existe uma escassez de fontes de dados confiáveis. Além disso, os pesquisadores podem não ter experiência suficiente em realizar avaliações econômicas, ou a falta de orientação metodológica pode significar que a avaliação econômica seja realizada ou relatada de forma inconsistente.<sup>82</sup> A análise econômica do câncer é uma área emergente de pesquisa que até agora se concentrou em países de alta renda.<sup>1</sup> O Brasil tem feito progresso em pesquisa em economia da saúde através da criação do Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS), um instituto que inclui mais de 80 colaboradores em 10 universidades de diferentes regiões.<sup>53</sup>

Uma metodologia padronizada de custeio é essencial para que os tomadores de decisão estejam bem informados. Custear com precisão pode contribuir para a alocação eficiente de recursos dentro do sistema de saúde e identificar onde a redução de custos é viável e justificável. Por outro lado, dados de custos enganosos ou inexistentes podem levar a comparações injustas e escolhas de políticas sociais equivocadas.<sup>57,81</sup>

### **1.1.3. Impacto econômico do câncer de colo de útero no Brasil**

A literatura sobre o impacto econômico do tratamento do CCU no Brasil é escassa com apenas duas publicações (MEDLINE, SciELO, LILACS) nos últimos 10 anos.<sup>83,84</sup>

A primeira delas ocorreu em 2010 na qual se buscou os prontuários de 90 pacientes com diagnóstico recente de CCU no estado de Roraima. Foram identificados todos os procedimentos terapêuticos e diagnósticos ocorridos em 2009 e o custo de cada um foi registrado na tabela de repasse de verbas de procedimentos de média e alta complexidade do Ministério da Saúde, versão de dezembro de 2008. Os custos com os procedimentos diagnósticos e terapêuticos destas pacientes foram de 609.782,00 reais o que correspondeu a um custo médio por paciente de 8.711,00 reais anuais. Estes resultados são referentes às setenta pacientes assistidas nos hospitais que integram o SUS do estado de Roraima e apenas custos diretos contribuíram para o resultado.<sup>83</sup>

No segundo estudo, publicado em 2015, foram descritos os custos diretos e indiretos da prevenção e do tratamento do CCU no Brasil. Para obter as estimativas dos custos, os autores se basearam em publicações especializadas e diretrizes clínicas oriundas do Instituto Nacional de Câncer (INCA). O método de custeio utilizado foi o TD. Foram utilizadas as perspectivas do pagador e da sociedade e todos os custos foram ajustados ao dólar de 2006. Neste estudo foi estimado que o custo da prevenção e do tratamento do CCU no Brasil foi de 538.709.332,00 de dólares, destes 82.768.409,00 foram utilizados no tratamento do CCU propriamente dito. O estudo discriminou os custos para o sistema de saúde público e privado e encontrou que os gastos no sistema público foram distribuídos entre prevenção, tratamento das lesões precursoras e tratamento do CCU em 46%, 12% e 42%, enquanto no sistema de saúde privado a distribuição foi de 85%, 9% e 6%, respectivamente.<sup>84</sup>

Anteriormente a essas duas publicações descritas acima as estimativas do custo do tratamento do CCU publicadas eram derivadas das análises de tabelas do sistema de saúde complementar estimados a partir de tabelas da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM)<sup>85</sup> ou adaptados de outros países, como Índia, Peru, Nigéria, Tailândia e África do Sul<sup>86</sup> por falta de dados específicos calculados para a nossa população.

As tabelas do SUS e CBHPM são elaboradas a partir de contabilização de custo histórico, quando se estima previamente o que será gasto. O custo histórico pode ser diferente do custo real que corresponde ao somatório dos custos que efetivamente são utilizados na produção de um bem ou serviço.<sup>87</sup> A falta de atualização periódica destas tabelas pode levar a discrepâncias entre o custo real e o valor reembolsado às unidades prestadoras de serviços de saúde.

A recente aprovação pela ANVISA para o uso do bevacizumabe no tratamento das pacientes portadoras de CCU metastático levou a preocupação com o acesso que as pacientes do SUS terão a esta medicação e o impacto econômico que esta ou qualquer outra nova intervenção igualmente dispendiosa poderá trazer à sociedade.

Com a finalidade de apurar os custos atualizados do tratamento do CCU e comparar os gastos da instituição (IMIP) com os valores reembolsados pelo SUS foi conduzido este estudo, através da técnica de custeio por absorção, usando as metodologias TD e BU. Estes resultados podem auxiliar os tomadores de decisão sobre a incorporação de tecnologias de alto custo neste setor da saúde.

## **1.2 Objetivos**

GERAL

- Analisar o custo de tratamento do câncer de colo de útero sob diferentes métodos de custeio.

## ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão sistemática da literatura analisando as metodologias de custeio comparando com as economias locais.
- Analisar os custos do tratamento do CCU invasivo pela perspectiva da sociedade, das pacientes atendidas no IMIP e comparar com os gastos do SUS.
- 
- Estimar o impacto econômico do tratamento do CCU para Brasil a partir do caso base.
- Estimar modificações no caso base e seu impacto para o IMIP e para o Brasil.

## CAPÍTULO 2

### 2.1 Procedimentos metodológicos

Esta tese envolveu dois estudos com diferentes metodologias que serão descritas abaixo.

#### Estudo 1

##### 2.1.1 Revisão Sistemática

Foram incorporados estudos nos quais os métodos de cálculo de custos do tratamento do CCU foram descritos.

Os estudos foram identificados nos bancos de dados eletrônicos MEDLINE, LILACS e SciELO publicados entre 01 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2016. A estratégia de busca incluiu os seguintes termos: "*uterine cervical neoplasms*", "*cervical cancer*", "*costs and cost analysis*", "*drug costs*", "*cost of illness*", "*cost-benefit analysis*", "*economics*", "*direct service costs*" e "*hospital costs*". Também foi realizada uma busca livre nas referências de estudos considerados relevantes, sem restrição de idioma.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: 1) pesquisa primária; 2) descrição do custo direto anual do CCU invasivo; e 3) descrição detalhada do método de cálculo de custos. As avaliações econômicas completas, que incluíram custo-efetividade, custo-benefício e custo-utilidade foram excluídas. Uma seleção inicial de títulos e resumos foi realizada por dois pesquisadores independentes. Os casos discordantes foram avaliados em uma reunião de consenso. Posteriormente, os artigos foram lidos na íntegra para garantir que preenchessem os critérios de inclusão.

Os dados foram coletados usando uma planilha que continha informações sobre o autor, localização, ano de publicação, método de cálculo de custos, custo anual total e

custo anual por paciente. Para comparação, buscamos dados econômicos e demográficos referentes a cada país discutido nesta análise. Com base no seu RNB, os países foram divididos em países de renda média (RNB *per capita* entre US\$ 1.026- e US\$ 12.475) ou países de alta renda (RNB *per capita* maiores que US\$ 12.476 ou mais).<sup>52</sup>

Todos os custos foram inflacionados para 2016 e em seguida, convertidos para dólar internacional 2016 (I\$) usando a paridade de poder de compra (do inglês, PPP) dos preços ao consumidor recomendada pelo Banco Mundial.<sup>88,89</sup> A teoria da PPP surgiu como uma alternativa a taxa de câmbio, uma vez que essa tende a se desvalorizar na mesma proporção que aumenta o nível dos preços em um determinado país. Portanto mede o quanto uma moeda pode comprar em termos internacionais, já que bens e serviços têm diferentes preços de um país para outro.<sup>90</sup>

Foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (no programa STATA, versão 12.1 SE) para comparar as medianas do percentual do custo anual total *per capita* em relação ao PIB *per capita* entre países de renda média e alta. E também entre as metodologias de custeio BU e TD. Na realização deste teste foi adotado um nível de significância de 5%.

## **Estudo 2**

### **2.1.2 Estudo de análise de custo**

#### **2.1.2.1 Local e população**

Foi realizado um estudo prospectivo entre maio de 2014 e julho de 2016 para determinar o custo do tratamento do CCU em mulheres atendidas no IMIP utilizando a técnica de custeio por absorção com a metodologia de microcusteio (BU) e macrocusteio (TD).



O IMIP é responsável pelo atendimento de 27% dos casos de câncer em Pernambuco,<sup>91</sup> um estado com 8.796.448 habitantes, dos quais 2.066.249 são mulheres entre 25 e 59 anos de idade.<sup>92</sup>

O microcusteio foi realizado em conjunto com os procedimentos médicos para minimizar o risco de perda de informação. Para comparabilidade com o reembolso do SUS também foi utilizada a metodologia TD.

Os critérios de inclusão foram pacientes com confirmação histopatológica de CCU, tratadas exclusivamente no IMIP, com idade superior a 18 anos.

### **2.1.2.2 Tipo de estudo**

Estudo de avaliação econômica parcial tipo análise de custos. Utilizamos a perspectiva da sociedade e o horizonte temporal do período do estudo.

### **2.1.2.3 Descrição da metodologia do custeio**

Os custos do tratamento (CT) do CCU incluíram os custos diretos (CD) e os custos indiretos (CI). Os custos diretos foram representados pela soma dos custos diretos médicos (CDM) e dos custos diretos não médicos (CDNM). Os itens dos CDM incluídos na análise foram: cirurgia, quimioterapia, radioterapia, internação hospitalar, exames laboratoriais e exames de imagem. Para os itens do CDNM foram incluídas as despesas com alimentação, transporte e alojamento decorrentes da doença ou do tratamento.

Sendo, portanto, representados pela seguinte fórmula:

$$CT = CD (CDM + CDN M) + CI$$

Os custos indiretos foram calculados de duas maneiras que serão descritas mais adiante. Neste estudo não foram incluídos os custos intangíveis nem os da mortalidade.

#### **2.1.2.4 Custos diretos médicos pelo método BU**

Para a apuração dos custos diretos médicos pelo método BU obtivemos dos prontuários das pacientes, informações sobre a realização de quimioterapia, radioterapia, cirurgia, exames laboratoriais, exames de imagem e internação. Na internação foram apurados os custos com o tempo de permanência, os medicamentos administrados, exames laboratoriais, exames de imagem e procedimentos intervencionistas realizados. Para as pacientes atendidas no ambulatório os prontuários foram revisados a cada seis meses. Para as pacientes que estavam internadas os prontuários foram revisados semanalmente. Todas as medicações que as pacientes receberam foram contabilizadas em frequência e em seguida multiplicadas pelo valor de cada item. Todos os preços das medicações e materiais foram fornecidos pela Controladoria do Hospital que recebe as planilhas da Gerência da Farmácia. No Departamento de Recursos Humanos obtivemos informações sobre as remunerações dos médicos, enfermeiros e técnicos de enfermagem referentes ao Departamento de Oncologia Clínica do IMIP (ambulatório e enfermaria) que para setembro de 2015 somaram R\$ 355.086,55 (ou US\$ 110.275,33). A este valor foram acrescentadas as obrigações trabalhistas estimadas em 30,19%. Deste valor encontrado foi calculada a fração mensal correspondente a cada paciente (média de 2000 pacientes atendidos por mês no Departamento de Oncologia Clínica do IMIP). Este valor final foi multiplicado por 26 meses (tempo de acompanhamento destas pacientes).

Os custos com a radioterapia foram obtidos contabilizando os gastos com pessoal, insumos, serviços de manutenção e fonte de energia. A partir destes valores foram estimados os custos de um tratamento de radioterapia externa para CCU e, em separado, os valores de cada inserção de braquiterapia.

Para os custos relacionados aos exames de imagem foram contabilizados os salários dos profissionais, insumos e as despesas com a manutenção do serviço. A partir daí foi obtido o valor unitário de Tomografia Computadorizada, Ressonância Nuclear Magnética e PET-CT e estes valores foram multiplicados pela frequência individual de utilização por paciente.

Os exames laboratoriais foram realizados por laboratório externo com tabela fixa do SUS.

### **2.1.2.5 Custos diretos médicos pelo método TD**

No método de TD para determinar os custos diretos médicos gastos pelo SUS com as pacientes recrutadas, buscamos no Departamento de Contas Médicas os espelhos das autorizações de internações hospitalares (AIH), ocorridos no período do estudo, relacionados aos registros daquelas pacientes. Cada conta é composta de descritores onde o valor total é o somatório de: “Serviço hospitalar direto próprio”; “Serviço hospitalar direto terceiro”; “Serviço profissional direto próprio”; “Serviço profissional direto terceiro”; “Serviço profissional rateado próprio” e “Serviço profissional rateado terceiro”. Para os custos diretos médicos relacionados a quimioterapia, radioterapia, tomografias computadorizadas, ressonâncias magnéticas e PET-CT obtivemos no Departamento de Contas Médicas a relação das autorizações de procedimentos de alta complexidade (APAC) para cada item para cada paciente.

### **2.1.2.6 Custos diretos não médicos**

Também foi realizada uma entrevista entre os investigadores e as pacientes. Nesta entrevista as pacientes eram questionadas sobre gastos realizados em decorrência da doença ou de seu tratamento durante o período do estudo. Foram questionadas sobre

alimentação, alojamento e transporte realizados pelas pacientes ou seus acompanhantes. Todos os valores obtidos foram registrados em planilhas eletrônicas utilizando o programa Excel da Microsoft®, versão para Mac15.30.

### **2.1.2.7 Custos indiretos**

Os custos indiretos foram obtidos por dois métodos diferentes. Primeiro, foi realizado cálculo na abordagem do capital humano, como recomendado pelas diretrizes brasileiras<sup>56</sup>, onde os dias de ausência no trabalho devido a doença foram multiplicados pela renda *per capita* de Pernambuco, que para 2016 foi de R\$ 872,00 (US\$ 270,81).<sup>93</sup> O tempo de ausência ao trabalho foi estimado em cento e oitenta dias para as pacientes que precisaram ser submetidas a quimioterapia e radioterapia associadas. Para as pacientes que foram operadas ou internadas por qualquer motivo também foi contabilizado como tempo de perda de produção os dias de internamento hospitalar.

Paralelamente, por meio das entrevistas, foram obtidas informações sobre a redução de rendimentos das pacientes em consequência da doença ou do seu tratamento. Por estes resultados calculamos a renda *per capita* diária das pacientes do estudo e multiplicamos pelos dias de ausência no trabalho devido a doença. Nós acreditamos que esta abordagem poderia representar de fato a perda de produtividade destas mulheres e poderíamos compará-la com a abordagem do capital humano.

### **2.1.2.8 Estratégias de tratamento**

As pacientes foram tratadas de acordo com a padronização do Serviço de Oncologia do IMIP. Inicialmente são classificadas pelo estadiamento clínico (EC) da FIGO<sup>94</sup> e também pela condição clínica, determinada pelo índice de desempenho do ECOG (do inglês, *Eastern Cooperative Oncology Group*.)<sup>95</sup>. Pacientes com EC IA ou

IB1 são recomendadas para histerectomia radical modificada com linfadenectomia pélvica. As pacientes com EC IB2 até IVA recebem tratamento de radioterapia concomitante a quimioterapia com cisplatina semanal. As pacientes que recidivam localmente são avaliadas quanto a possibilidade de cirurgia de resgate. Para as pacientes com doença metastática é recomendada uma combinação de quimioterapia baseada em platina. Bevacizumabe não é disponível rotineiramente para o serviço público no Brasil. As pacientes que recidivam após a quimioterapia de primeira linha para doença metastática recebem monoquimioterapia, desde que mantenham boa condição de desempenho. Radioterapia paliativa é oferecida para tratamento de dor, sangramento tumoral ou síndrome de compressão medular. As pacientes que apresentavam o estado geral muito comprometido receberam tratamento paliativo exclusivo.

### **2.1.2.8 Referências econômicas**

Este estudo foi apresentado sob a perspectiva da sociedade. Todos os custos foram ajustados para o ano de 2016. A unidade monetária utilizada foi o Dólar americano (US\$) convertido do Real (R\$) pela taxa de câmbio de US\$ 1.00 = R\$ 3,22.<sup>96</sup> Os custos diretos médicos obtidos pelo método de TD e os indiretos obtidos pelo método capital humano não foram corrigidos pela inflação, uma vez que não houve reajuste dos reembolsos do SUS aos hospitais durante os anos do estudo e a renda *per capita* utilizada para o cálculo do custo indireto foi a de 2016. Os CDM obtidos pelo método de BU, os CDN e os CI obtidos pelas entrevistas que ocorreram em 2014 e 2015 foram corrigidos pela taxa de inflação. Foi utilizado o índice IGP-M (Índice Geral de Preços do Mercado) de 3,69% para 2014 e de 10,54% para 2015 uma vez que é um dos índices aceitos pelo Banco Central do Brasil.<sup>97,98</sup> Não foi aplicada taxa de desconto uma vez que não houve estimativa para custos futuros.

### 2.1.2.9 Análise dos dados

Os dados demográficos foram analisados utilizando o programa Epi Info versão 3.5.3. Estes dados foram descritos em média, mediana, desvio padrão e intervalo interquartil. O custo total do tratamento do CCU foi obtido pelo somatório dos CDM, CDNM e CI. Os dados monetários foram processados e analisados em planilhas do programa Excel da Microsoft®, versão para Mac15.30.

Para testar as diferenças das médias de custo entre os valores gastos pelo IMIP com os reembolsados pelo SUS foi utilizado o teste *t* de *Student* pareado no programa STATA, versão 12.1 SE. Na realização deste teste foi adotado nível de significância de 5%.

Após estabelecido o caso base foram explorados outros cenários. Primeiro, para estimar o custo do tratamento do CCU no Brasil, decidimos aplicar o valor anual por paciente do tratamento encontrado neste estudo à população brasileira, uma vez que o tratamento oncológico e o pagamento em instituições públicas brasileiras são semelhantes e que 75% da nossa população é atendida unicamente pelo SUS.<sup>99</sup> Os dados de incidência utilizados foram oriundos da estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA).<sup>100</sup> Em seguida, para estimar o impacto econômico de acrescentar o bevacizumabe ao tratamento de quimioterapia de primeira linha para doença metastática, nós agregamos aos custos do tratamento encontrado o valor de sete ciclos de bevacizumabe em pacientes de 40, 60 e 80 kg (pelo fato de sete ciclos ser a mediana de ciclos utilizados no estudo que levou a aprovação da medicação pela ANVISA, e porque a dose recomendada é 15 mg/Kg, portanto, o valor poderá ser sensível a modificações importantes do peso).<sup>44</sup>

### 2.1.2.10. Comitê de Ética

Este estudo segue às recomendações da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética do IMIP (documento de número 27419614.2.0000.5201). Todas as pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

## CAPÍTULO 3

### 3.1 Resultados

#### Artigo 1 – Treatment Costs of Invasive Cervical Cancer: A

##### Systematic Review

###### ABSTRACT

**Background:** Uterine cervical cancer (UCC) represents a public health problem in many parts of the world. The use of new technologies is leading to increased treatment costs, resulting in a substantial economic impact worldwide. Standardization of economic evaluation methods is needed to improve comparisons between jurisdictions.

**Objective:** To identify the methods used to measure the cost of treating invasive UCC, and to search for correlations between cancer treatment expenditures and local economies.

**Methods:** We searched articles in MEDLINE, LILACS, and SciELO with no language restrictions, and included publications from January 01, 2007 to December 31, 2016. Studies were included if they described the annual direct cost of invasive cervical cancer and detailed the costing method. Complete economic evaluations were excluded. Results were described in 2016 international dollars.

**Results:** Of 1581 studies initially reviewed, 13 articles were included in the analysis. Six articles used a bottom-up, six used a top-down approach and one used both. Annual cost per patient varied from IS\$ 2,146.22 (Poland) to 34,351.54 (Sweden). Middle-income countries (MIC) spent median 72.52% of its GDP per capita on the treatment of invasive cervical cancer, while high-income countries (HIC) spent median 30.12% ( $p=0.032$ ). No significant difference was found when separated by costing method.

**Conclusions:** We found that the treatment costs of invasive UCC, expressed as percentage of GDP per capita, were statistically higher in MIC than in HIC. However, no significant difference was found between costing methods; the top-down approach, which is preferable in international comparative studies, could be used.



## INTRODUCTION

Uterine cervical cancer (UCC) is the fourth most common malignant neoplasia in women worldwide [1]. It has a heterogeneous distribution, with 84% of cases occurring in less developed regions [2]. Cancer treatment costs are increasing as a result of new medications, innovative surgical procedures, radiotherapy, and technologies related to diagnosis and treatment, thereby resulting in a substantial economic impact for those who pay for healthcare in most countries. The estimated 14 million new cases of cancer annually worldwide lead to significant economic costs, and the total annual economic cost of cancer in 2010 was estimated at approximately US\$ 1.16 trillion. Although impressively high, this figure is underestimated and not equally distributed across all nations [3]. Even though low and middle-income countries represent 84.5% of the world population and 61.3% of new cancer cases globally, these areas account for only 6.2% of financial expenditures on cancer [4]. Middle-income countries (MICs) are defined as having a per capita gross national income (GNI) of US\$1,026 to \$12,475 (2011) [5].

Since resources are limited, economic evaluations have emerged as an important tool in evaluating healthcare [6]. Complete or full economic evaluation refers to the costs and consequences associated with some medical conditions. Studies that do not consider the consequences and contain only cost descriptions represent partial economic evaluations. These studies are defined as cost analysis, cost descriptions, cost of illness, or burden of illness, and can be conducted using different costing methods [7].

Costs refer to all expenditures related to an intervention, including the treatment itself, adverse effects, and acute or late complications [8]. These costs may be direct or indirect. Direct costs are related to spending on medical (physician time, tests, and drugs) and non-medical treatment (food, transport, accommodation, and home aides). Indirect costs refer to lost productivity resulting from absence from work or loss of life due to disease or treatment [9].

The cost of an intervention can be estimated by means of a top-down (TD) or a bottom-up (BU) method. In a TD approach, an adequate population is identified and their aggregated economic or resource costs of a particular health intervention is extracted from the health services billing data. It is then adjusted by cost

to charge ratios. In a BU method, estimates are obtained in a two-step process. First, the utilization frequency of individual resources is obtained, after which the frequencies are multiplied by each unit's cost and summed to yield a total cost. A full assessment of the costs is described by some as micro costing, where details of additional costs are provided—such as the contribution of the care provided by health workers, supplies, or ancillary services [9]. However, this nomenclature is unclear and some authors use BU as a synonym of micro costing and TD as a synonym of macro costing or gross costing [10,11]. In addition, there are controversies about the ideal costing method. When different costing methods are used, different cost estimates are frequently reached [9].

Conducting cost description studies may be a difficult task, mainly for low and middle-income countries. Another major point of discussion is transferability of health economic data between jurisdictions; the results of cost evaluations may vary from place to place because of differences in the severity of the disease, the availability of health care resources, clinical practice patterns, and prices [12].

All over the world, and especially in developing countries, strong economic health policies are necessary and economic evaluation studies are essential in order to identify the best action for each situation. Thus, the aim of this review is to identify the methods used to measure the cost of treating invasive UCC, and to search for correlations between cancer treatment expenditures and local economies, in articles published in the last ten years.

## METHODS

This systematic review incorporated studies where costing methods of invasive UCC treatment costs were described.

Studies were identified by searching MEDLINE, LILACS, and SciELO from January 01, 2007 to December 31, 2016. The search strategy included the following query: “uterine cervical neoplasms”, “cervical cancer”, “costs and cost analysis”, “drug costs”, “cost of illness”, “cost-benefit analysis”, “economics”, “direct service costs” and “hospital costs”. A free search was also conducted in the references of studies considered relevant. No language restriction was applied.

Studies were included if they met the following criteria: 1) was primary research; 2) described the annual direct cost of invasive UCC; and 3) described a detailed costing method. An initial selection of titles and abstracts was conducted by two independent researchers. Discordant cases were evaluated at a consensus meeting. Thereafter, articles were read in full to ensure that they met the inclusion criteria. Complete economic evaluations, which comprised “cost-effectiveness, cost-benefit, and cost-utility analysis,” were excluded.

Data were collected using a spreadsheet that contained information about the author, location, year of publication, costing method, total annual cost, and annual cost per patient. For comparison, we searched economic and demographic data referent to each country discussed in this analysis. Based on their GNI, countries were divided into MIC and high-income countries (HIC).

All costs were inflated for 2016 and then converted to 2016 International dollar (\$) using purchasing power parities (PPP) from the World Bank consumer prices (Table 1) [13,14].

In order to test the differences in costs, statistical analysis was done using a non-parametric Kruskal-Wallis test in STATA, version 12.1 SE.

Table 1. Annual inflation rate between 2006 and 2016

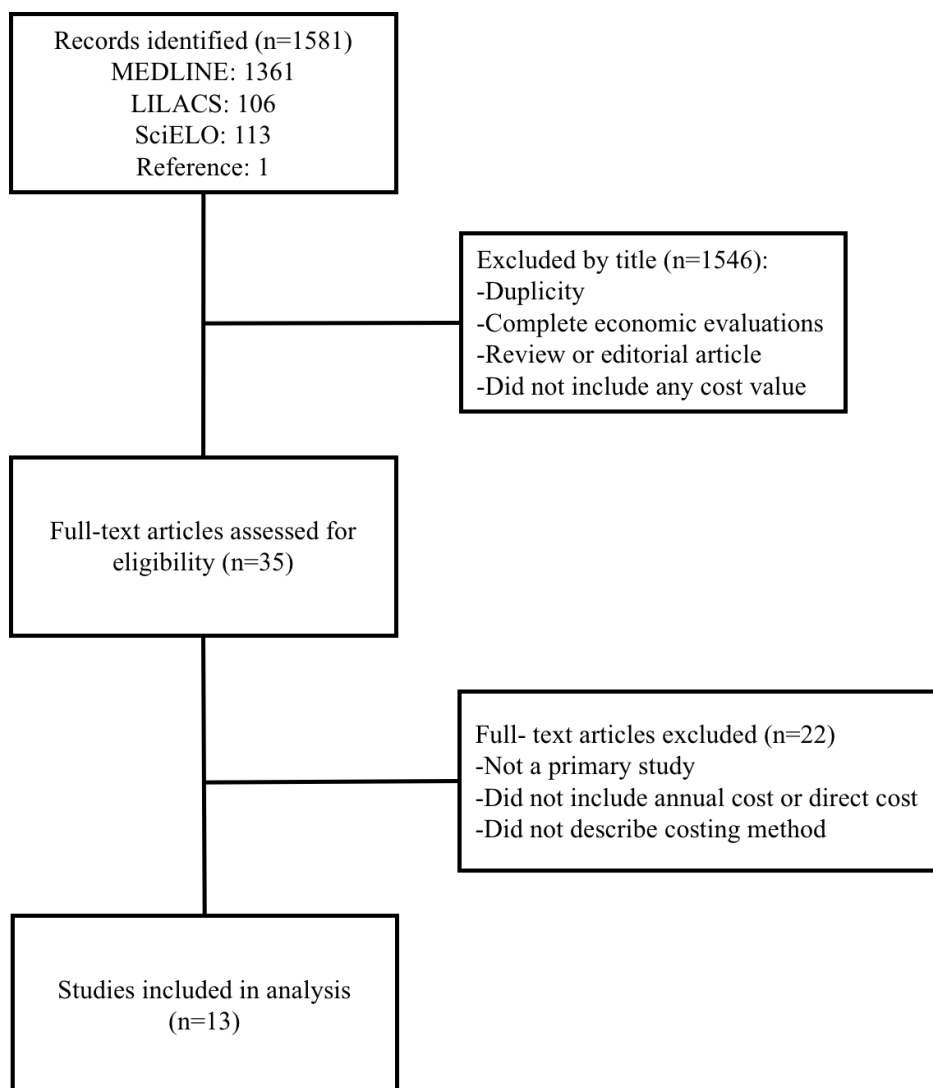
Country	Inflation rate per year (%)										
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Belgium</b>	4.487	5.345	8.95	3.044	3.513	5.000	3.852	2.784	2.762	1.595	1.614
<b>Brazil</b>	4.184	3.637	5.663	4.886	5.038	6.636	5.402	6.202	6.332	9.028	8.739
<b>Canada</b>	2.002	2.138	2.370	0.299	1.777	2.912	1.516	0.938	1.907	1.125	1.429
<b>Italy</b>	2.070	1.821	3.375	0.750	1.540	2.741	3.041	1.220	0.241	0.039	-0.100
<b>Japan</b>	0.249	0.060	1.380	-1.353	-0.720	-0.268	-0.052	0.346	2.762	0.790	-0.117
<b>Mexico</b>	3.629	3.967	5.125	5.297	4.157	3.407	4.112	3.806	4.019	2.721	2.821
<b>Morocco</b>	3.285	2.042	3.707	0.995	0.987	0.922	1.279	1.888	0.435	1.558	1.635
<b>Poland</b>	1.115	2.388	4.349	3.826	2.707	4.258	3.557	1.034	0.107	-0.991	-0.610
<b>Sweden</b>	1.360	2.212	3.437	-0.494	1.158	2.961	0.888	-0.044	-0.18	-0.047	0.984

<b>Tunisia</b>	4.491	3.417	4.921	3.525	4.416	3.544	5.138	5.799	4.938	4.857	3.711
<b>USA</b>	3.226	2.853	3.839	-0.356	1.640	3.157	2.069	1.465	1.622	0.119	1.262

\*Source: The World Bank, 2017 [15]

This article is part of a PhD Thesis, which was approved by the Ethics Committee at IMIP (document number 4026-14). As secondary published data were analyzed, no informed consent was needed.

The selection algorithm is described in Figure 1.



**Figure 1. Data collecting synthesis.**

## RESULTS

The initial search retrieved 1581 references. Among these, 1546 articles were excluded by title and

another 22 were excluded because of eligibility criteria. The remaining 13 articles were included in the analysis.

The economic characteristics of the countries referred to in this review are outlined in Table 2.

Table 2. Economic characteristics by country

<b>Local</b>	<b>GDP (2016)</b> <b>(USD million)</b> <b>[16]</b>	<b>GDP (2016)</b> <b>per capita</b> <b>USD [17]</b>	<b>GDP (2016)</b> <b>per capita I\$</b> <b>[18]</b>	<b>GNI per</b> <b>capita in</b> <b>USD (2011)</b> <b>[19]</b>	<b>Local currency</b>	<b>PPP</b> <b>(2016)</b> <b>[13]</b>
<b>Belgium</b>	466,365.73	41,096.20	46,383.20	47,070.00	EUR	0.80
<b>Tunisia</b>	42,062.55	3,688.6	11,598.50	3,690.00	TND	0.68
<b>Morocco</b>	101,445.00	2,832.40	7,837.90	3,000.00	MAD	3.54
<b>Brazil</b>	1,796,186.59	8,649.90	15,127.80	11,010.00	BRL	1.99
<b>Japan</b>	4,939,383.91	38,894.50	41,469.90	46,880.00	JPY	102.04
<b>Canada</b>	1,529,760.49	42,157.90	44,025.20	47,060.00	CND	1.27
<b>Sweden</b>	510,999.80	51,599.90	49,174.90	55,660.00	SEK	8.98
<b>Italy</b>	1,849,970.46	30,527.30	38,160.70	37,680.00	EUR	0.72
<b>USA</b>	18,569,100.00	57,466.80	57,466.80	50,460.00	USD	1
<b>Poland</b>	469,508.68	12,372.40	27,810.50	12,900.00	PLN	1.75
<b>Mexico</b>	1,045,998.07	8,201.30	17,861.60	9,170.00	MXN	8.57

GDP: gross domestic product; GNI: gross national income; PPP: purchasing power parity; USD: United States dollar (US\$); I\$: International Dollar; EUR: Euro (€); TND: Tunisian dinar; MAD: Moroccan dirham; BRL: Real (R\$); JPY: Yen (¥); CND: Canadian Dollar; SEK: Swedish krona;); PLN: Zloty; MXN: Mexican Peso.

Ten studies used the payer perspective and included only direct costs. Four studies used the societal perspective, where direct and indirect costs were calculated. For these articles, indirect costs represented between 14.11% (only morbidity costs) and 80.50% (morbidity and mortality costs included) of the total costs. Nine studies did not name the costing method, although they detailed how costs were derived. In this review, the costing method (CM) of each article was classified into TD and BU; these methodologies were used in seven articles each, with one article using both (see Table 3). Only four studies specified that

the cost referred to the first year of diagnosis [20,21,22,23]

Table 3. Study characteristics

Author	Location/Year	Perspective	CM by author	CM by reviewer	Annual cost total	Indirect and Total Costs Rate (%)
<b>Annemans et al. [24]</b>	Belgium/2008	Payer & Societal	NN	TD	8.4 million -12.3 million (total costs) 6,5 million (5.8 million - 7.9 million) (direct costs) (EUR)	33.82
<b>Ben Gobrane et al. [25]</b>	Tunisia/2009	Payer	NN	BU	486,847.00 (EUR)	NA
<b>Berraho et al. [20]</b>	Morocco/2012	Payer	NN	BU	13,589,360.00 (USD)	NA
<b>Cheikh et al. [21]</b>	Morocco/2016	Payer	Micro-costing	BU & TD	1,429,673.00 (USD)	NA
<b>Fonseca et al. [26]</b>	Roraima (Brazil)/2010	Payer	NN	BU	609,782.00 (BRL)	NA
<b>Hayata et al. [27]</b>	Japan/2015	Societal	Cost of illness	TD	159,000,000,000.00 (total costs) 31,000,000,000.00 (direct costs) (JPY)	80.50
<b>Liu et al. [28]</b>	Ontario (Canada)/2016	Payer	Cost of illness	BU	62,888,000.00 (CND)#	NA
<b>Novaes et al. [29]</b>	Brazil/2015	Societal	Gross-costing	TD	82,768,409.00 (total costs) 71,086,509.00 (direct costs) (USD)	14.11
<b>Östensson et al. [30]</b>	Sweden/2015	Societal	NN	TD	15,830,004.00 (total costs) 12,220,541.00 (direct costs) (EUR)	22.80
<b>Ricciardi et al. [22]</b>	Italy/2009	Payer	NN	BU	19,210,075.00 (EUR)	NA
<b>Insinga et al. [23]</b>	USA/2008	Payer	NN	TD	129,038,950.00 (USD)#	NA
<b>Holecki et al. [31]</b>	Poland/2015	Payer	NN	TD	8,766,547.00 (PLN)	NA
<b>Sanchez-Roman et al. [32]</b>	Mexico/2012	Payer	NN	BU	5,190,800.00 (MXN)	NA

CM: costing method; NN: not named; TD: top-down; EUR: euro; BU: bottom-up; NA: not applicable;

USD: United States dollars; JPY: yen; CND: Canadian dollar; PLN: zloty; MXN: Mexican peso.

#Not described in the article, value calculated by this reviewer based on data in the article

The annual per patient invasive UCC treatment cost, considering only direct costs, were inflated to the 2016 local currency and then converted to International dollar (I\$). Results varied from I\$ 2,146.22

(Poland) to 34,351.54 (Sweden), mean of I\$ 16,390.15 ( $\pm$  9,566.20). For comparison, we obtained the ratio between gross domestic product (GDP) per capita (in 2016 I\$) and the annual cost per patient, results ranged from 7.71% to 241.63% (median 61.36%). Final costs are outlined in Table 4.

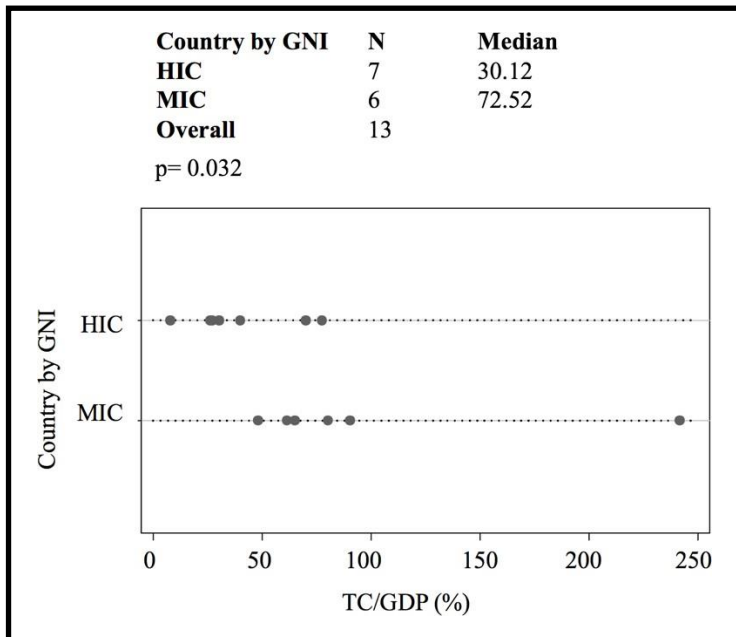
Table 4. Uterine cervical cancer: annual cost per patient treatment in 2016 I\$ and percentage ratio between per capita gross domestic product and treatment cost

<b>Local/Year</b>	<b>Annual cost per patient extracted in the article</b>	<b>Annual cost per patient in local currency inflated to 2016</b>	<b>GDP per capita I\$ 2016<sup>19</sup></b>	<b>Annual cost per patient in 2016 I\$</b>	<b>ICC treatment cost and GDP rate (%)</b>
<b>Belgium/2008</b>	9,716.00 (EUR)	14,777.35 (EUR)	46,383.20	18,471.69	39.82
<b>Tunisia/2009</b>	1,766.00 (EUR)	5,120.71 (TND)	11,598.50	7,530.45	64.93
<b>Morocco/2012</b>	6,899.91(EUR)*	67,043.51 (MAD)	7,837.90	18,938.84	241.63
<b>Morocco/2016</b>	2,599.00 (USD)	25,022.68 (MAD)	7,837.90	7,068.55	90.18
<b>Roraima (Brazil)/2010</b>	8,711.00 (BRL)	14,441.25 (BRL)	15,127.80	7,256.91	47.97
<b>Japan/2015</b>	3,165,203.19 (JPY)	3,275,312.27 (JPY)	41,469.90	32,098.32	77.40
<b>Ontario (Canada)/2016</b>	15,722.00 (CND)	16,839.21 (CND)	44,025.20	13,259.22	30.12
<b>Brazil/2015</b>	4,559.75 (USD)*	18,472.94 (BRL)	15,127.80	9,282.88	61.36
<b>Sweden/2013</b>	27,710.98 (EUR)*	308,476.87 (SEK)	49,174.90	34,351.54	69.86
<b>Italy/2009</b>	6,536.06 (EUR)	7,177.92 (EUR)	38,160.70	9,969.33	26.12
<b>USA/2008</b>	11,573.00 (USD)	15,441.89 (USD)	57,466.80	15,441.89	26.87
<b>Poland/2015</b>	3,408.46 (PLN)*	3,755.88 (PLN)	27,810.50	2,146.22	7.72
<b>Mexico/2012</b>	91,064.00 (MXN)	122,624.74 (MXN)	17,861.60	14,308.60	80.11

\*Not explicit in the article; data were calculated by the reviewer using data from the article

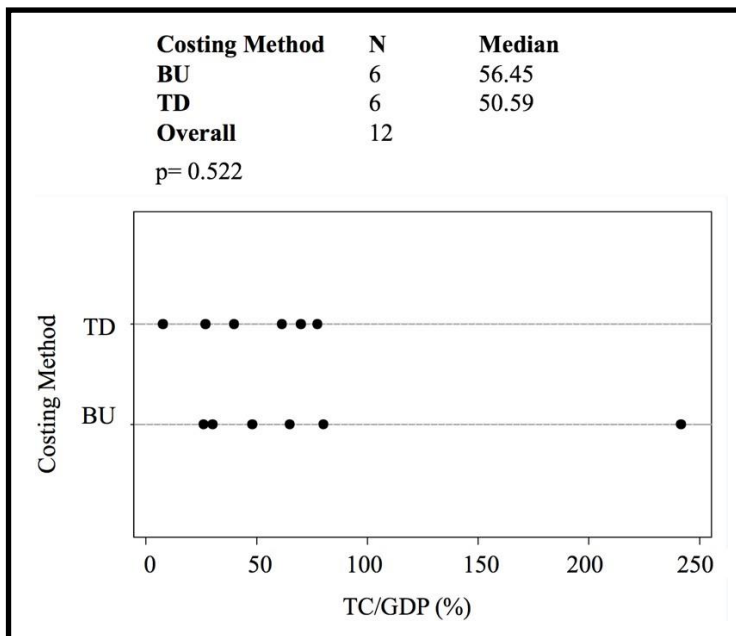
GDP: gross domestic product; GNI: gross national income; PPP: purchasing power parity; USD: United States dollar (US\$); I\$: International Dollar; EUR: Euro (€); TND: Tunisian dinar; MAD: Moroccan dirham; BRL: Real (R\$); JPY: Yen (¥); CND: Canadian Dollar; SEK: Swedish krona; PLN: Zloty; MXN: Mexican peso

Based on 2011 per capita GNI, Tunisia, Morocco, Brazil, and Mexico are defined as MIC by the World Bank [5]. The Kruskal-Wallis test revealed that MIC spent proportionally more than HIC ( $p = 0.032$ ), as illustrated in Figure 2.



**Figure 2. Costs percentage distribution according to gross national income.**  
**GNI: gross national income; HIC: high income countries; MIC: middle income countries; TC: total ICC treatment costs per patient per year; GDP: gross domestic product per patient.**

However, when separated by costing method, no difference was found ( $p=0.522$ ).



**Figure 3. Costs percentage distribution according to costing method.**  
**TD: top-down; BU: bottom-up; TC: total ICC treatment costs per patient per year; GDP: gross domestic product per patient.**



## DISCUSSION

This review compared results by relating the adjusted cost of invasive UCC in 2016 I\$ in different countries with each country's GDP per capita, thus accommodating for the huge economic differences across jurisdictions.

Most studies used the payer perspective, where only direct costs were included. Indirect costs were described when the societal perspective was used. Although the societal perspective has the stronger claim to be the basis for comparison across studies [33], only one article incorporated the ratio of the mortality cost to the total cost, besides the morbidity cost. The mortality cost was calculated by summing the income that could have been earned in future if death had not occurred; the indirect cost in this article represented 80.5% of the total costs [27]. Because of this discrepancy, and to make values comparable, we have excluded indirect costs from the statistical analysis.

We found no significant difference in the results derived by different costing methods. Actually, most articles did not name the costing method. However, they did describe how costs were calculated, and could therefore be separated into studies using TD and BU methods. Although BU is the theoretically correct way to estimate service cost, this approach may not be practical in all cases; the resources required for the BU costing could outweigh the benefit of more accurate costing [11]. Experience shows that the TD approach could be useful and reasonably accurate in cases where marketed health technologies (expensive drugs and medical devices) are responsible for most of the resource costs. In these cases, the BU approach may yield a very similar result, but could be more expensive and time consuming. For international comparative studies, the use of the TD approach is recommended [34].

In this review, MIC had a relatively higher expenditure as percentage of per capita GDP than HIC on the treatment of invasive UCC. This is in some respects different from what was demonstrated in earlier studies, where Latin America spent 7.7% of its GDP on health, while the USA and Canada spent approximately 18% and 12%, respectively [4]. This difference can be explained by the lower incidence of invasive UCC in HIC when compared to MIC [1]. Even though HIC had a superior percentage of GDP expenditure on health as a whole, it probably was not relevant to invasive UCC.

This study has limitations. First, only four studies specified that the treatment costs were related to the first year after diagnosis. It has been demonstrated that costs may change depending on the time since diagnosis, and costs are the lowest in the period between the initial and end-of-life phase, following a “U-shaped” curve [35]. In fact, costs can be higher when only the cost of the first year of treatment is included, compared to the inclusion of the costs for all phases. In this review, we found two articles referring to Morocco, in which the cost in one study, based on data from the first year of treatment, was more than twice the cost calculated by the other [20, 21]. Second, two articles did not refer to the entire country’s population and data were extrapolated [26, 28]. Finally, the lack of clarity in cost concepts and differences in the inclusion and exclusion of cost items made these comparisons problematic. Consequently, the findings should be interpreted carefully.

However, because all costs were adjusted to one common currency and correlated to each country’s GDP, we were able to determine the cost of invasive UCC treatment relative to the health budget of each evaluated country. Economic evaluations are important tools to guide decision makers with respect to appropriate resource allocation. The methodology of these studies is heterogeneous, but forms of equivalency should always be sought.

Although we recognize many caveats, this is to our knowledge the only study that has tried to determine a parallel between invasive UCC treatment costs across different regions. The intent is that this would contribute to the continued efforts of policy makers to standardize and develop reproducible economic studies, especially in low and middle-income countries.

## CONCLUSION

We found that, for the treatment costs of invasive UCC, the percentages of GDP per capita were statistically higher in MIC than in HIC. However, no significant difference was found between costing methods, and the top-down approach could be used.

## REFERENCES

1. World Health Organization IA for R on C. Estimated incidence, mortality and prevalence

- worldwide in 2012. 2012. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). [Accessed February 25, 2017].
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA a cancer J Clin* 2015;65(2):87-108. doi:10.3322/caac.21262.
  3. Stewart BW, Wild CP, IARC, Cancer IA for R on. World Cancer Report 2014. In: Stewart BW, Wild CP, eds, *World Heal Organ* 2014:1-2. doi:9283204298.
  4. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol* 2013;14(5):391-436. doi:10.1016/S1470-2045(13)70048-2.
  5. The World Bank. The World Bank in Middle Income Countries. Available from: <http://www.worldbank.org/en/country/mic/overview>. 2016. [Accessed July 12, 2017].
  6. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA J Am Med Assoc* 1996;276:1253-1258.
  7. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (4th ed). Oxford: Oxford University Press, 2015.
  8. Weinstein MC, Stason W. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977;296(13):716.
  9. Wong JB, Rind DM. A short primer on cost-effectiveness analysis. Available from: [papers2://publication/uuid/ECEE2DB3-400C-4BF1-AFC6-DBA6D2FE33E3](https://publication/uuid/ECEE2DB3-400C-4BF1-AFC6-DBA6D2FE33E3). 2016. [Accessed September 21, 2016].
  10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes Metodológicas: Diretrizes de Avaliação Econômica (2nd ed). In: Carlan A, Rippel J, Ronconi J, eds, Brasília DF, Ministério da Saúde, 2014.
  11. Mogyorosy Z, Smith P. The Main Methodological Issues in Costing Health Care Services A Literature Review. York, UK: Centre for Health Economics, 2005. Available from: [www.york.ac.uk/inst/che/pubs](http://www.york.ac.uk/inst/che/pubs).
  12. Drummond M, Barbieri M, Cook J, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR good research practices task force report. *Value Heal* 2009;12(4):409-418. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00489.x.
  13. PPP conversion factor, GDP (LCU per international \$). World Bank, International Comparison

- Program database. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP>. Published 2016. [Accessed July 5, 2015].
14. Historical Inflation Rates: 1914-2017. US Inflation Calculator. Available from: <http://www.usinflationcalculator.com/inflation/historical-inflation-rates/>. Published 2017. [Accessed June 22, 2017].
  15. The World Bank. Inflation, consumer prices (annual %). Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/FP.CPI.TOTL.ZG>. Published 2017. [Accessed July 6, 2017].
  16. The World Bank. GDP (current US\$). Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD>. Published 2017. [Accessed July 5, 2017].
  17. The World Bank. GDP per capita (current US\$).
  18. The World Bank. GDP per capita, PPP (current international \$).
  19. The World Bank. GNI per capita, Atlas method (current US\$).
  20. Berraho M, Najdi A, Mathoulin-Pelissier S, et al. Direct Costs of Cervical Cancer Management in Morocco. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012;13(7):3159-3163. doi:10.7314/APJCP.2012.13.7.3159.
  21. Cheikh A, Majjaoui S El, Ismaili N, et al. Evaluation of the cost of cervical cancer at the national institute of oncology, Rabat. *Pan Afr Med J* 2016;23:1-5. doi:10.11604/pamj.2016.23.209.7750.
  22. Ricciardi A, Largeron N, Giorgi Rossi P, et al. Incidence of invasive cervical cancer and direct costs associated with its management in Italy. *Tumori* 2009;95(2):146-152. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19579858>.
  23. Insinga RP, Ye X, Singhal PK, Carides GW. Healthcare resource use and costs associated with cervical, vaginal and vulvar cancers in a large U.S. health plan. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):188-196. doi:10.1016/j.ygyno.2008.07.032.
  24. Annemans L, Rémy V, Lamure E, et al. Economic burden associated with the management of cervical cancer, cervical dysplasia and genital warts in Belgium. *J Med Econ* 2008;11(1):135-150. doi:10.3111/13696990801961611.
  25. Gobrane H Ben, Aounallah-Skhiri H, Oueslati F, Frikha H, Achour N, Hsairi M. Estimated cost of managing invasive cervical cancer in Tunisia. *Sante Publique (Paris)* 2009;21(6):561-569. Available from: <http://www.cairn.info/revue-sante-publique-2009-6-page-561.htm>.

26. Fonseca AJ, Ferreira LP, Dalla-Benetta AC, Roldan CN, Ferreira MLS. Epidemiologia e impacto econômico do câncer de colo de útero no estado de Roraima: a perspectiva do SUS. *Rev Bras Ginecol e Obstet* 2010;32(8):386-392. doi:10.1590/S0100-72032010000800005.
27. Hayata E, Seto K, Haga K, Kitazawa T, Matsumoto K, Morita M. Cost of illness of the Cervical Cancer of the uterus in Japan - a time trend and future projections. *BMC Health Serv Res* 2015;15:1-9. doi:10.1186/s12913-015-0776-5.
28. Liu N, Mittmann N, Coyte PC, Hancock-Howard R, Seung SJ, Earle CC. Phase-specific healthcare costs of cervical cancer: Estimates from a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(5):615.e1-615.e11. doi:10.1016/j.ajog.2015.11.021.
29. Novaes HMD, Itria A, Silva GA, et al. Annual national direct and indirect cost estimates of the prevention and treatment of cervical cancer in Brazil. *Clinics* 2015;70(4):289-295. doi:10.6061/clinics/2015(04)12.
30. Östensson E, Fröberg M, Leval A, et al. Cost of preventing, managing, and treating human papillomavirus (HPV)-related diseases in Sweden before the introduction of quadrivalent HPV vaccination. *PLoS One* 2015;10(9):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0139062.
31. Holecki T, Sobczyk K, Nawrocki S, Woźniak-Holecka J, Skrzypek M, Bocionek A. Costs of malignant cervical cancer curing in Poland in the years 2011-2012 the case of the Silesian Voivodeship. *Polish Gynaecol* 2015;86(11):849-855. doi:10.17772/gp/57862.
32. Sánchez-Román FR, Carlos-Rivera F de J, Guzmán-Caniupan JA, Escudero-De Los Ríos P, Juárez-Pérez CA, Aguilar-Madrid G. Costos de atención médica por cáncer cervicouterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012;50(1):99-106.
33. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996;276(14):1172-1177. doi:10.1001/jama.276.14.1172.
34. Negrini D, Kettle a, Sheppard L, Mills GH, Edbrooke DL. The cost of a hospital ward in Europe: is there a methodology available to accurately measure the costs? *J Health Organ Manag* 2004;18(3):195-206. doi:10.1108/14777260410548437.
35. Yabroff KR, Lund J, Kepka D, Mariotto A. Economic burden of cancer in the United States: Estimates, projections, and future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(10):2006-2014. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0650.

## **Artigo 2 - Estimation of the costs of invasive cervical cancer treatment in Brazil: a micro-costing study**

### **ABSTRACT**

**Background:** Invasive cervical cancer (ICC) is the second most common neoplasia in the female population in Brazil. Cancer treatment has an important economic impact. The primary outcome of this study was an estimate of the annual per patient ICC treatment costs at an oncology center in Brazil from a societal perspective by considering direct medical, direct non-medical, and indirect costs.

**Methods:** A cost analysis prospective study, in which direct medical, direct non-medical, and indirect costs were collected using a micro-costing approach, was conducted between May 2014 and July 2016 from a societal perspective. The study population was women diagnosed with ICC admitted to a tertiary hospital in Recife, Brazil. The annual per patient cost was estimated in terms of 2016 US\$.

**Results:** From a societal perspective, the annual ICC treatment cost per patient was US\$ 2,219.73. Direct medical costs were responsible for 81.2% of the total value of which radiotherapy and outpatient chemotherapy had the largest share. Under the base-case assumption, the estimated cost to the national budget of a year of ICC treatment in the Brazilian population was US\$ 25,954,195.04. If bevacizumab were used for metastatic patients as a first-line treatment, the annual per patient cost of ICC treatment would be US\$ 4,279.61, which would represent a total economic impact of US\$ 50,039,339.93.

**Conclusions:** We found a high economic impact of health care systems treating ICC in a poor region of Brazil. These estimates could be applicable to further evaluations of the cost-effectiveness of preventing and treating ICC.

**Keywords:** Costs and cost analysis; Uterine cervical neoplasms; Cost of illness

### **BACKGROUND**

Cancer of the uterine cervix is the fourth most common malignant neoplasia in women worldwide,<sup>1</sup> but it has a heterogeneous distribution, with 84% of cases occurring in less developed regions.<sup>2</sup> In Brazil, invasive cervical cancer (ICC) is the second most common cancer in the female population, and, in 2014, there were an estimated 15,590 new cases (15.33 per 100,000 women). Recife, a city located in the Northeast Region of Brazil, has one of the highest incidences of ICC (21.25 per 100,000 women) in the country.<sup>3</sup>

Cervical cancer screening and the treatment of precancerous lesions have successfully reduced the incidence and mortality rates of ICC in many high-income countries, but in low and middle-income countries, infrastructure weaknesses and financing difficulties for this strategy have limited cervical cancer control.<sup>4</sup> In addition, vaccination against the *human papillomavirus* (HPV), the etiologic agent for ICC, has been available at the Brazilian Public Health System (SUS) since 2014 for girls<sup>5</sup> and since 2017 for boys.<sup>6</sup> Unfortunately, even if the vaccination program covered the entire target population, the benefits of HPV vaccination might not occur for many years.

The estimated 14 million new cases of cancer annually worldwide lead to enormous economic costs, and the total annual economic cost of cancer in 2010 was estimated at approximately US\$ 1.16 trillion. Although impressively high, this figure is underestimated.<sup>7</sup>

Costing can take considerable time, and analysts need to judge how accurate cost estimates need to be for a given study.<sup>8</sup> The estimation of costs can be done using a top-down or a bottom-up approach. In a top-down analysis, an appropriate clinical cohort is identified, and its aggregated economic or resource costs are obtained from patient-specific medical billing data, usually in the form of charges, which are then adjusted using cost-to-charge ratios. In a bottom-up approach, estimates are obtained in a two-step

process. First, the frequency of utilization of individual resources is obtained. Subsequently, the frequencies are multiplied by each unit's cost and then summed to yield a total cost. A complete assessment of costs may also involve micro-costing, in which additional costs, such as the contributions of nursing care, supplies, or ancillary services to specific costs, are detailed.<sup>9</sup> A major determining factor in the accuracy of costing is the likely quantitative importance of each category in the evaluation. For example, in an evaluation comparing two drug therapies, it is likely that the study result will be sensitive to the costs of the drugs themselves. Therefore, it will be important to record details to facilitate micro-costing.<sup>8</sup>

The standard treatment strategy for locally advanced ICC is concomitant chemoradiation. Despite this treatment, many patients will relapse, and some women also have metastatic disease at diagnosis and are treated with palliative chemotherapy. Recently, the addition of a molecular therapy (bevacizumab) to palliative chemotherapy in patients with recurrent, persistent, or metastatic ICC was associated with an improvement of 3.7 months in overall survival.<sup>10</sup> However, two studies demonstrated that adding bevacizumab to chemotherapy would not be cost-effective in the United States if the current drug price and dose was maintained.<sup>11,12</sup>

There are few Brazilian cost studies related to the treatment of cervical cancer and none using the micro-costing methodology. We developed this study in a tertiary hospital in Recife to obtain accurate data to assist decision makers in public policies.

## **METHODS**

### **Study objective and population**



A prospective study was conducted between May 2014 and July 2016 to determine the cost of ICC treatment for women at the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

IMIP is a general hospital responsible for 27% of cancer care in Recife,<sup>13</sup> a city with 1,537,704 inhabitants, of which 409,798 are women between 25 and 59 years old,<sup>14</sup> with a monthly per capita income of US\$ 270.81.<sup>15</sup>

The inclusion criteria were ICC patients with a confirmed histopathological diagnosis treated exclusively at IMIP and aged 18 years or older.

### **Main outcome**

The primary outcome was to obtain the annual per patient cost of ICC treatment at our institution from a societal perspective by considering direct medical, direct non-medical, and indirect costs.

### **Overview of costing methodology**

Direct medical, direct non-medical, and indirect costs were collected in this study using a micro-costing approach.<sup>8</sup>

Direct medical costs were collected using two different approaches: top-down and bottom-up. First, to determine the direct medical costs to SUS related to the enrolled patients during the study period, hospital and medical bills were retrieved from the Medical Billing Department. Second, administrative files were also analyzed to obtain cost data for each patient in the study period. All of the medical procedures, medications, and supplies were priced based on the financial control obtained from the purchasing sector at the institution. Information on health professional wages in the human resources department as well as additional hospital expenses, such as the fractions of cleaning, water, and electrical bills, were also covered. The costs of surgical treatment using the

bottom-up method could not be ascertained as a result of institutional policies during the study period.

Some information was also extracted from medical records, such as age, diagnosis, staging, image studies performed (computed tomography scans, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography), laboratorial tests performed, length of hospitalization, chemotherapy, and radiotherapy.

The micro-costing approach was performed jointly with clinical pathways to reduce missing data.

Furthermore, interviews were conducted with the patients by the investigators to retrieve information about expenses incurred due to medical care before the hospital admission, such as medical appointments, exams, or medications.

Direct non-medical costs were extracted from the patients' questionnaires, which asked about their (and their companion's) two-way transportation costs (from their home to the hospital and back), food costs, and costs of accommodations while waiting for medical procedures or appointments.

Indirect costs were obtained using two different methods. First, the Human Capital approach, as recommended by the Brazilian guidelines<sup>16</sup>, obtained the number of non-working days caused by ICC and multiplied this result by *per capita* income. In parallel, we used the information obtained in the questionnaire regarding informal and formal jobs, social welfare, and wages. We believe this kind of approach could represent the real productivity losses of these subjects, and we can compare this result with that of the Human Capital approach.

### **Treatment strategies**

Our treatment decisions are based on FIGO stage<sup>17</sup> and ECOG Performance Status (PS) scores.<sup>18</sup> Patients in FIGO stage IA or IB1 are referred for a modified radical

hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. Those in FIGO stage IB2 up to IVA are recommended for primary chemoradiation with weekly cisplatin during radiotherapy. For first-line treatment of metastatic disease, we indicate the use of cisplatin or carboplatin-based chemotherapy since bevacizumab is not available for public health care in Brazil. Single agent second and third-line chemotherapies are offered for ECOG PS 0-2 and some PS 3 patients (those who recovered with the best supportive care). Local recurrences are considered for resection. Palliative radiotherapy is offered mainly in cases of hemorrhage, pain, or epidural spinal cord compression. Patients with ECOG PS 4 are referred to palliative care.

### **Economic references**

This study is presented from a societal perspective. All costs were adjusted to the year 2016. The monetary unit used was United States Dollars (US\$) converted from Brazilian Real (R\$) at the exchange rate of US\$1 = R\$3.22.<sup>19</sup> Costs incurred in 2014 and 2015 were inflated as recommended by the Brazilian guidelines.<sup>16</sup> We used the General Market Price Index as one of the inflation indexes accepted by the Brazilian Central Bank.<sup>20,21,22,23</sup> Because future costs were not evaluated in this analysis, we did not apply a discount rate.

### **Data analysis**

Demographic parameters were analyzed with Epi Info version 3.5.3 and described in terms of means, medians, standard deviations, and interquartile ranges. The total ICC treatment costs were obtained by adding direct medical, direct non-medical, and indirect costs. Monetary data were processed and analyzed using Microsoft® Excel for Mac version 15.30.

To test the differences in the mean cost between the IMIP and SUS expenses we used the paired T-test in the STATA program, version 12.1 SE.

Under the base case assumption, specific scenarios were explored. First, since management and reimbursements are comparable between public institutions in Brazil and 75% of our population is assisted exclusively by SUS,<sup>24</sup> we decided to apply the annual per patient cost results found in this study to the Brazilian population, based on the incidence data provided by the National Cancer Institute,<sup>3</sup> to estimate ICC treatment costs for Brazil. Second, bevacizumab was included as an ICC chemotherapy for inoperable, recurrent, and metastatic patients in order to estimate the resulting economic burden.

### **Ethical approval**

This project was approved by the Ethics Committee at IMIP (document number 4026-14), and the patients agreed to provide written informed consent.

## **RESULTS**

One hundred and forty patients were assessed for eligibility. There were six exclusions due to unconfirmed diagnosis, including ovarian cancer (n=1), endometrial cancer (n=2), and non-invasive cervical cancer (n=3), resulting in 134 patients for analysis.

The median age was 49.8 years, with a range from 20 to 81 years old. Most patients (55.2%) reported having up to three sexual partners, the mean parity number was 4.5 children per woman, mean schooling was 5.1 years, and 29.9% of patients had never been to school. 38.1% of patients were without a partner at the time of diagnosis, 56.0% were not involved in cervical cancer screening programs, and 40.3% lived less than 60 km from the IMIP Hospital. The predominant histological type was squamous cell carcinoma (81.3%), and most patients had advanced disease at diagnosis, with only 7.5% at FIGO Stage I. The median follow-up was 19.4 months, and, at the time of follow-up,

83 (62%) patients had recurred, and 45 (33.6%) had died as a consequence of ICC. Most women were housewives (38.1%) or outside domestic workers (22.4%). The monthly mean family income was US\$ 359.80. (Table 1)

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics

<b>Characteristics</b>	<b>n (%)</b>	<b>Characteristics</b>	<b>n (%)</b>
<b>Age group (years)</b>		<b>Schooling years</b>	
20-40	36 (26.9)	0-3	50 (37.3)
41-60	73 (54.5)	4-8	52 (38.8)
61-81	25 (18.7)	8+	32 (23.9)
Mean ( $\pm$ SD*): 49.8 ( $\pm$ 12.8)		Mean ( $\pm$ SD*): 5.09 ( $\pm$ 4.43)	
<b>FIGO staging at diagnosis</b>		<b>Histological type</b>	
Stage I	10 (7.5)	Squamous cell carcinoma	109 (81.3)
Stage II	53 (39.6)	Adenocarcinoma	17 (1.7)
Stage III	46 (34.3)	Undifferentiated carcinoma	7 (5.2)
Stage IV	25 (18.7)	Undifferentiated neoplasia	1 (0.8)
<b>Occupation</b>		<b>Monthly family income in US\$</b>	
Housewife	51 (38.1)	<1 MW**	44 (32.84)
Domestic worker	30 (22.4)	1MW- 2 MW	53 (39.55)
Merchant	14 (10.4)	>2 MW	23 (17.16)
Farmer	13 (9.7)	No information	14 (10.45)
Government employee	11 (8.2)	Mean ( $\pm$ SD*): 359.80	
Private employee	8 (6.0)	( $\pm$ 324.31)	
Retired	7 (5.2)		
<b>Marital status</b>		<b>Cervical cancer screening in the past two years</b>	
Married/Stable Union	83 (61.9)	Yes	59 (44.0)
Single/Divorced/Widowed	51 (38.1)	No	75 (56.0)

\*SD – standard deviation

\*\*MW – minimum wage (US\$ 244,41)

One hundred and two patients required hospital admission (76.12%). The median hospitalization was 7 days (IQR 3-10), and a total of 10,944 working days were lost due to illness, treatment, or death (mean  $81.7 \pm 76.8$ ).

There were 44 surgical procedures performed in 34 patients. Only six (13.7%) procedures had curative intent. The most common surgical requirement was abdominal emergencies, and colostomy was necessary in 34.1% of the cases (Table 2).

Table 2. Surgical procedures

<b>Procedure</b>	<b>N (%)</b>
<b>Abdominal emergency</b>	24 (54.6)
<b>Thoracic procedures*</b>	7 (15.9)
<b>Modified radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy</b>	5 (11.4)
<b>Pelvic exenteration</b>	1 (2.3)
<b>Urinary deviation</b>	3 (6.8)
<b>Others</b>	4 (9.1)

\*Tracheostomy (n=3), pleurectomy decortication (n=2), and thoracostomy tubes (n=2)

One hundred and two patients (76.1%) were treated with chemotherapy, and 89 (66.4%) required radiotherapy.

From a societal perspective, the total cost was US\$ 644,461.66. This total represents an annual per patient cost of US\$ 2,219.73. If the calculated loss of production based on data provided in the interviews were used instead of the Human Capital approach, the total cost would have been US\$ 584,048.99 and would represent an annual cost of US\$ 2,011.65 per patient (Table 3).

Table 3. Total cost of ICC treatment by perspective and costing approach

Cost category		Costs US\$ (%)		
		Top down & Human Capital	Top down & Interview	Bottom up & Interview
<b>Direct Medical Cost</b>	Perspective of SUS*	523218.22 (81.2)	523218.22 (89.6)	----
	Perspective of IMIP**	---	----	581965.75 (90.5)
<b>Direct Non-Medical Cost</b>	Perspective of Patients	22455.60 (3.5)	22455.60 (3.8)	22455.60 (3.5)
	Interviews	----	38375.17 (6.6)	38375.17 (6.0)
<b>Indirect Cost</b>	Human Capital	98787.84 (15.3)	----	----
<b>Total Cost</b>		644461.66 (100)	584048.99 (100)	642796.52 (100)
<b>Annual cost per patient</b>		2219.73	2011.65	2213.99

\*SUS - Public Health System of Brazil.

\*\*IMIP – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

From the patients' perspective, there were irrelevant direct medical costs, but patients had direct non-medical out-of-pocket expenses, even though these costs represent only 3.5% of the total cost. These costs were related mainly to transportation (US\$91.71 per patient) and food (US\$67.44 per patient). Accommodation cost only US\$ 8.43 per patient.

Considering the payer's perspective (SUS), radiotherapy was the most expensive strategy, responsible for 38.2% of the total cost, followed by outpatient chemotherapy (27.4%). From IMIP's perspective, the most resources were used for hospitalization (41.7%), followed by outpatient chemotherapy (31.3%) and radiotherapy (16.6%). Direct medical costs related to surgical procedures were not counted from IMIP's perspective. The estimated cost for one year of ICC treatment in the study population if seven cycles of bevacizumab were added to chemotherapy in stage IV patients would be an additional US\$ 598,052.70.

Table 4. Direct medical cost from different perspectives in US\$

Cost of Items (mean)	Direct Medical Costs				p value
	Payer's Perspective	%	IMIP's Perspective	%	
<b>Hospitalization</b>	116009.49 (1197.32)	22.2	242776.25 (1811,76)	41.7	<0.00001
<b>Radiotherapy</b>	199794.32 (1491.00)	38.2	96503.26 (720.17)	16.6	<0.00001
<b>Outpatient Chemotherapy</b>	143268.17 (1069.16)	27.4	182401.07 (1361.20)	31.3	0.0002
<b>Image Studies</b>	13191.16 (98.44)	2.5	53761.52 (401.21)	9.2	<0.00001
<b>Laboratorial tests<sup>&amp;</sup></b>	6523.65	1.2	6523.65	1.1	-
<b>Surgery</b>	44431.43	8.5	NA*		
<b>Total</b>	523218.22 (3904.61)	100.0	581965.75 <sup>#</sup> (4343,03)		0.0237

\* NA – not available

<sup>#</sup> excluded surgery

<sup>&</sup> t test not performed because those are prices applied by an external laboratory

As can be seen in Table 5, from the IMIP's perspective, the staff wages (health and administrative) were responsible for the largest share of the total cost, representing 58,1% of the total.

Table 5. Distribution of expenditures from the IMIP's perspective

Cost of Items	IMIP's Perspective in US\$	%
<b>Staff wages (health and administrative)</b>	338354.89	58.1
<b>Overheads</b>	139613.58	24.0
<b>Medications &amp; supplies</b>	103997.28	17.9
<b>Total</b>	<b>581965.75</b>	<b>100</b>

A year of ICC treatment for the Brazilian population covered only by SUS (75% of the total population)<sup>24</sup>, considering the base case, would represent an estimated



financial burden of US\$ 25,954,195.04 to the SUS budget. Considering that bevacizumab would be used at a dose of 15 mg/kg for seven cycles (the median number of cycles in the phase III randomized study of bevacizumab in first-line metastatic ICC treatment)<sup>10</sup> for first-line metastatic patients of SUS, based on 2016 prices (3.8 US\$ per mg)<sup>25</sup> and the estimated metastatic population, the annual per patient cost of ICC treatment including bevacizumab for metastatic patients would be US\$ 4,279.61, which would represent an economic impact of US\$ 50,039,339.93 to the SUS budget. The annual per patient cost including bevacizumab for metastatic patients is sensitive to drug price and weight variations. Thus, if there was an 80% reduction in the price of bevacizumab and the patients weighed 40 kg, the annual cost of treating a patient with ICC would be US\$ 2,494.38. However, if the full price of the medication in question were used and the patients weighed 80 kg, the annual cost per patient would be US\$ 4,966.24.

## **DISCUSSION**

In our study, we found an annual cost of US\$ 2,219.73 per ICC patient from a societal perspective. Applying this annual per patient cost to the estimated incidence of ICC in Brazil in 2014,<sup>3</sup> the total annual cost of treating ICC in the SUS population would be US\$25,954,195.04. These results were lower than those reported in another study that estimated the costs of preventing and treating cervical cancer in Brazil using a gross costing methodology. This other study found a total annual cost of US\$ 36,448,391.83 for clinical treatment and of US\$ 7,650,810.48 for surgical treatment at SUS in 2006 dollars.<sup>5</sup> Other previously published studies have reported different annual per patient costs for treating ICC in Brazil, ranging from US\$ 3,170.85<sup>26</sup> in 2006 to US\$ 17,517.70<sup>27</sup> in 2008. This discrepancy may be due to differences in costing methodologies, differences in time references, or the great economic disparities between the regions in Brazil.<sup>28</sup>

Radiotherapy expenditures accounted for the largest share of total costs (38.2%), followed by outpatient chemotherapy (27.4%). When our study considered the possibility of incorporating bevacizumab in ICC outpatient chemotherapy for metastatic patients, the annual cost of treating the Brazilian population that uses SUS would be 100% higher, corresponding to an annual per patient cost of US\$ 4,416.94. As new drugs in cancer care are often expensive and are not available through SUS, many patients turn to the courts to try to receive these new drugs. In 2016, US\$ 3,167,701.86 were spent on using the legal process to receive new cancer drugs in Brazil.<sup>29</sup> It is important to determine where the resources to cover the costs of these medications obtained through the courts will come from, and, therefore, authorities in Brazil have been trying to reach an agreement. This study found that SUS spent US\$ 523,218.22 for treating and following 134 patients with ICC. From IMIP's perspective, the total treatment cost created a budget deficit, and bringing this extra cost to all institutions that treat cancer is unlikely to be sustainable.

The economic burden of cancer care is high worldwide, but it is not equally distributed across all nations. Despite the fact that low and middle-income countries represent 84.5% of the world population and 61.3% of new cancer cases globally, these areas account for only 6.2% of financial expenditures on cancer.<sup>30</sup> The transferability of the findings of economic studies between different settings is widely discussed, and the results of cost evaluations might vary from place to place because of differences in the severity of the disease, the availability of health care resources, clinical practice patterns, and prices.<sup>31</sup> Whenever possible, each jurisdiction should conduct its own economic studies.<sup>16</sup>

This study has limitations. First, direct non-medical costs were obtained via interviews, and no proof of expense was requested. However, direct non-medical costs represented only 3.5% of the total costs, and variation in them would hardly change the

final conclusions. Second, the extrapolation of data from one institution to the entire population of the country leads to approximate results. To accurately measure the cost of ICC treatment for the Brazilian population only covered by SUS, a very precise costing study would need to include all of the institutions that treat cancer in the country in the micro-costing approach, which would probably be unfeasible. Nevertheless, considering that treatment strategies and reimbursements are comparable across institutions for SUS, the cost of ICC treatment would be expected to be similar across these institutions.

Even though our study is subject to underestimation, it reveals the treatment costs of ICC in a poor region of Brazil where there is still a high incidence of advanced cervical cancer. Screening and treatment of precancerous lesions has been insufficient to reduce the ICC incidence to levels found in developed nations, and we hope that vaccination against HPV will succeed.

In an ideal setting, preventive measures would be fully implemented, and patients who nevertheless developed ICC would be treated with the best evidence-based medicine. In a real scenario, where resources are limited and the known preventive measurements are not yet well implemented, great caution should be exercised in diverting resources to expensive palliative treatments.

## **CONCLUSION**

This study is a detailed analysis of ICC treatment costs that revealed a high financial burden to the health care system in a poor region of Brazil. We used a micro-costing approach and a societal perspective to perform a comprehensive evaluation. Our estimates could be applicable to further evaluations of the cost-effectiveness of preventing and treating ICC and could become a tool for decision makers in budget planning.

## **DECLARATIONS SECTION**

### **Ethics approval and consent to participate**

This project was approved by the Ethics Committee in Research Involving Human Beings of the Institute of Integral Medicine Prof. Fernando Figueira (IMIP) (document number 4026-14), and the patients agreed to provide written informed consent.

### **Consent for publication**

Not applicable

### **Availability of data and material**

The datasets analyzed during the current study are not publicly available as they contain personal information that could be used to identify individuals. But costs data are available from the corresponding author on reasonable request.

### **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

### **Funding**

The research was supported by Instituto de Medicina Integral Prof Fernando Figueira (IMIP). No grant number is applicable.

### **Authors' contributions**

CS, AIS and SAV were responsible for the study concept and design. CS collected the data from field studies. CS, AIS, JNF and SAV analyzed and interpreted the data. CLS, AIS and SAV drafted the manuscript. All authors revised, read and approved the final manuscript.

### **Acknowledgements**

We thank Ana Paula B. Coelho, Ayrllane M. M. A. Silva, Karina Cabús, Sofia B. de Macedo, Luiz Eduardo B. R. Freitas, Lais R. Mendonça, João Paulo de M. Barbosa, Nathallie H. Queiroz and João Carlos R. Alves (Medical Students from Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS) for invaluable contribution in collecting the data.

### **REFERENCES**

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. World Health Organization. 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). Accessed 25 Feb 2017
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; doi:10.3322/caac.21262.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
4. Zeferino LC, Derchain SF. Cervical cancer in the developing world. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; doi:10.1016/j.bpobgyn.2006.01.018.
5. Novaes HMD, Itria A, Silva GA, Sartori AM, Rama CH, Soarez PC. Annual national direct and indirect cost estimates of the prevention and treatment of cervical cancer in Brazil. *Clinics (São Paulo)*. 2015;

- doi:10.6061/clinics/2015(04)12
6. Portal Brasil. Tire dúvidas sobre a vacinação contra o HPV para meninos. 2017. <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/01/tire-duvidas-sobre-a-vacinacao-contr-o-hpv-para-meninos>. Accessed 23 Apr 2017.
  7. Stewart BW, Wild CP, IARC, editors. World Cancer Report 2014. Lyon: World Health Organization; 2014.
  8. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation in Health Care Programmes. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
  9. Bonis PA, Wong JB. A short primer on cost-effectiveness analysis. 2015. <http://www.uptodate.com/contents/a-short-primer-on-cost-effectiveness-analysis>. Accessed 21 Sept 2016..
  10. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014; doi:10.1056/NEJMoal309748.
  11. Minion LE, Bai J, Monk BJ, et al. A Markov model to evaluate cost-effectiveness of antiangiogenesis therapy using bevacizumab in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;137(3):490-496. doi:10.1016/j.ygyno.2015.02.027.
  12. Phippen NT, Leath CA, Havrilesky LJ, Barnett JC. Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: Is it cost-effective? *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):43-47. doi:10.1016/j.ygyno.2014.11.003.
  13. Governo do Estado de Pernambuco. Sistema de Informações Hospitalares - SIH. 2016. <http://tabnet.saude.pe.gov.br/>. 2016. Accessed 20 Mar 2017.
  14. Instituto Brasileiro de Geografia Estatística. Indicadores sociais municipais: uma

- análise dos resultados do universo do Censo Demográfico 2010. Rio de Janeiro: IBGE; 2011.
15. Instituto Brasileiro de Geografia Estatística. IBGE divulga o rendimento domiciliar per capita 2016. 2017.  
[ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho\\_e\\_Rendimento/Pesquisa\\_Nacional\\_por\\_Amostra\\_de\\_Domicilios\\_continua/Renda\\_domiciliar\\_per\\_capita/Renda\\_domiciliar\\_per\\_capita\\_2016.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho_e_Rendimento/Pesquisa_Nacional_por_Amostra_de_Domicilios_continua/Renda_domiciliar_per_capita/Renda_domiciliar_per_capita_2016.pdf). Accessed 10 Mar 2017.
  16. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: diretrizes de avaliação econômica. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
  17. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *BJOG*. 1989; doi:10.1111/j.1471-0528.1989.tb03341.x
  18. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; doi:10.1097/00000421-198212000-00014.
  19. Brasil. Taxa de Câmbio. Banco Central. <http://www.bcb.gov.br/pt-br/#!/home>. Published 2016. Accessed August 18, 2016.
  20. Fundação Getúlio Vargas, Instituto Brasileiro de Economia. IGP-M registra variação de 0,49% em dezembro. 2015.  
<http://portalibre.fgv.br/main.jsp?lumPageId=402880811DF9ADC4011E2274DD15152C>. Accessed 3 May 2017.
  21. Fundação Getúlio Vargas, Instituto Brasileiro de Economia. IGP-M registra variação de 0,62% em dezembro. 2014.  
<http://portalibre.fgv.br/main.jsp?lumPageId=402880811DF9ADC4011E2274DD15152C>. Accessed 3 May 2017.

22. Banco Central do Brasil. Índices de preços no Brasil: informações até março de 2016. 2016. [http://www.bcb.gov.br/conteudo/home-ptbr/FAQs/FAQ\\_02-Índices de Preços no Brasil.pdf](http://www.bcb.gov.br/conteudo/home-ptbr/FAQs/FAQ_02-Índices de Preços no Brasil.pdf). Accessed 3 May 2017.
23. Instituto Brasileiro de Geografia Estatística. Séries históricas: IPCA, INPC. 2017. [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/precos/inpc\\_ipca/defaultseriesHist.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/precos/inpc_ipca/defaultseriesHist.shtm). Accessed 3 May 2017.
24. Mendes EV. 25 anos do Sistema Único de Saúde: resultados e desafios. *Estud. Av.* 2013; doi:10.1590/S0103-40142013000200003.
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. 2016. [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE\\_2016-08-19.pdf/260ac1ae-a1c9-4847-9fec-13b98e8e8d6e](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2016-08-19.pdf/260ac1ae-a1c9-4847-9fec-13b98e8e8d6e). Accessed 2 Apr 2017.
26. Colantonio L, Gómez JA, Demarteau N, Standaert B, Pichón-Rivière A, Augustovski F. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. *Vaccine*. 2009; doi:10.1016/j.vaccine.2009.06.097.
27. Vanni T, Luz PM, Foss A, Mesa-Frias M, Legood R. Economic modelling assessment of the HPV quadrivalent vaccine in Brazil: a dynamic individual-based approach. *Vaccine*. 2012; doi:10.1016/j.vaccine.2012.04.087.
28. Andrade MV, Noronha KV, Menezes RM, Souza MN, Reis CB, Martins DR, et al. Desigualdade socioeconômica no acesso aos serviços de saúde no Brasil: um estudo comparativo entre as regiões brasileiras em 1998 e 2008. *Econ. Apl.* 2013; doi:10.1590/S1413-80502013000400005.
29. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Judicialização na saúde cresce mais de 1000% em sete anos. 2017. <http://sboc.org.br/noticias/item/777-judicializacao-de-1000-em-sete-anos>.



- na-saude-cresce-mais-de-1-000-em-sete-anos. Accessed 25 Feb 2017.
30. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, St Louis J, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol.* 2013; doi:10.1016/S1470-2045(13)70048-2.
  31. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR good research practices task force report. *Value Heal.* 2009; doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00489.x.

## CAPÍTULO 4

### 4.1 Considerações finais

O CCU ainda apresenta uma incidência elevada no Brasil e apesar dos órgãos governamentais atualizarem as indicações terapêuticas à medida que novas tecnologias são publicadas e submetidas a análise, poucos estudos sobre a viabilidade econômica destes tratamentos no serviço público são conduzidos. Para proceder com avaliações econômicas completas é necessário que os dados dos custos sejam confiáveis e atualizados.

Em nosso estudo, encontramos um custo anual de US\$ 2,219.73 por paciente, pela perspectiva da sociedade. Aplicando este custo anual por paciente à incidência estimada de CCU no Brasil em 2014,<sup>100</sup> o custo anual total do tratamento do CCU para população atendida no SUS seria de US\$ US\$25,954,195.04. Esses resultados foram inferiores aos publicados anteriormente em estudo que estimou os custos de prevenção e tratamento do câncer cervical no Brasil usando a metodologia TD. Este estudo encontrou um custo anual total de US\$ 36,448,391.83 para tratamento clínico e de US\$ 7,650,810.48 para tratamento cirúrgico no SUS em dólares de 2006.<sup>84</sup> Essa discrepância pode ser devido a diferenças nas metodologias de apuração dos custos, aos diferentes períodos de tempo ou as grandes disparidades econômicas entre as regiões do Brasil.<sup>101</sup>

O custo estimado de incorporar o bevacizumabe ao tratamento desta população, elevaria em quase 100% o custo anual do tratamento do CCU que passaria a ser US\$ 4,279.61. Como novos medicamentos para o tratamento do câncer são frequentemente caros e não estão disponíveis no SUS, muitos pacientes recorrem ao poder judiciário para tentar receber esses novos medicamentos. Em 2016, US\$ 3,167,701.86 foram gastos na judicialização de novos medicamentos contra o câncer no Brasil.<sup>102</sup> Com demanda crescente, será fundamental determinar quais recursos serão usados para cobrir os custos

desses medicamentos com autorização obtida através dos tribunais. Este estudo encontrou que os gastos do IMIP foram significativamente maiores que os valores reembolsados pelo SUS criando um déficit orçamentário. Portanto, é improvável que atualmente trazer esse custo para as instituições que tratam o câncer pelo SUS seja sustentável.

Outros estudos publicados anteriormente relataram diferentes custos anuais por paciente para o tratamento de CCU no Brasil, variando de US\$ 3,170.85<sup>103</sup> em 2006 para US\$ 17,517.70<sup>85</sup> em 2008. As estimativas foram obtidas utilizando metodologias diversas, porém quando os dados não estavam disponíveis para o Brasil, foram utilizados dados já publicados de custos de outros países.<sup>86</sup>

A transferabilidade dos resultados dos estudos econômicos entre diferentes países ou mesmo regiões é amplamente discutida e os resultados das avaliações de custos podem variar de um lugar para outro devido às diferenças na gravidade da doença, na disponibilidade de recursos de cuidados de saúde, nos padrões de prática clínica e preços.<sup>104</sup> Sempre que possível, cada jurisdição deve conduzir seus próprios estudos econômicos.<sup>56</sup> Contudo, especialmente para países de recursos limitados, conduzir estudos de avaliação econômica pode não ser factível e já foi sugerido que se os custos fossem ajustados ao PIB per capita seria possível construir uma faixa de referência de custos expressa em porcentagem (do custo em relação ao PIB per capita) para uma doença de interesse e que esta medida poderia ser utilizada para comparação.<sup>105</sup>

Na nossa revisão sistemática encontramos que os países de rendimento médio apresentaram custos relativamente maiores em relação ao PIB per capita do que os países de rendimento alto para o tratamento do CCU. Este dado difere do que foi demonstrado em estudos anteriores, onde a América Latina utilizou 7,7% de seu PIB em saúde, enquanto para os EUA e o Canadá aproximadamente 18% e 12%, respectivamente.<sup>53</sup> Esta diferença pode ser explicada pela menor incidência de CCU nos países de rendimento

alto quando comparada aos países de rendimento médio<sup>2</sup> e embora os países de rendimento alto utilizem na saúde como um todo um percentual do PIB superior ao utilizado nos demais países, provavelmente o custo do CCU não é relevante pela sua baixa incidência.

Em contrapartida não encontramos diferença significativa nos resultados obtidos pelos diferentes métodos de cálculo de custos. Embora o método BU seja teoricamente o mais adequado para estimar o custo, essa abordagem pode não ser prática em todos os casos. Os recursos necessários para a apuração de custos pela abordagem BU podem superar o benefício de um custeio mais preciso.<sup>57</sup> A experiência mostra que a abordagem TD pode ser útil e razoavelmente precisa nos casos em que as tecnologias de saúde comercializadas (medicamentos caros e dispositivos médicos) são responsáveis pela maior parcela dos custos. Nesses casos, a abordagem BU pode render um resultado muito similar e ser mais dispendiosa e demorada. Sendo recomendado o uso da abordagem TD na maioria das diretrizes internacionais.<sup>106</sup> É possível que no nosso caso, a falta de atualização nas tabelas de reembolso pelo SUS há quase uma década contribuam para o déficit encontrado e que a abordagem BU ainda seja necessária.

Embora a perspectiva da sociedade tenha a reivindicação mais forte de ser a base para a comparação entre estudos<sup>80</sup> ela é desaconselhada pelas diretrizes nacionais.<sup>56</sup> De fato os itens de custos indiretos variam muito entre as publicações podendo atingir até 80,5% dos custos totais.<sup>67</sup> Deste modo, vários países recomendam que para efeitos de comparação eles sejam descritos separadamente dos custos diretos.<sup>57</sup> Devido a essa discrepância, e para tornar os valores comparáveis, excluimos os custos indiretos da análise estatística na nossa revisão. Mas a apuração dos custos indiretos ainda foi obtida no artigo de custeio e também neste encontramos valores significativamente diferentes entre os dois métodos utilizados.

Este estudo tem limitações. Primeiro, os custos diretos não médicos foram obtidos através de entrevistas, e nenhuma comprovação de rendimento foi solicitada. No entanto, os custos diretos não médicos representaram apenas 3,5% dos custos totais, e sua variação dificilmente alteraria as conclusões finais. Em segundo lugar, o custo do tratamento foi coletado de pacientes consecutivas atendidas no hospital que estavam em qualquer fase de seu tratamento ou acompanhamento. O que é diferente dos outros estudos publicados anteriormente que utilizaram os dados do primeiro ano do tratamento<sup>83,84</sup> e no nosso estudo pode levar a dados subestimados. Também o fato de que os CDM referentes ao tratamento cirúrgico não foram apurados pela perspectiva do IMIP aponta para que o déficit institucional é ainda maior do que apresentado. Por último, a extrapolação de dados de uma instituição para toda a população do país leva a resultados aproximados. Para medir com precisão o custo do tratamento do CCU para a população brasileira apenas atendida pelo SUS, um estudo de cálculo de custos muito minucioso precisaria incluir todas as instituições que tratam o câncer no país na abordagem BU, o que provavelmente seria inviável. No entanto, considerando que as estratégias de tratamento e os reembolsos são comparáveis entre as instituições para o SUS, o custo do tratamento do CCU seria similar em todas essas instituições.

Contudo há aspectos importantes neste estudo que merecem ser destacados. Primeiro, uma vez que as pacientes foram acompanhadas prospectivamente, a apuração dos custos foi realizada enquanto elas eram tratadas e, portanto, a perda de dados dos itens de custo foi minimizada. E também o fato de não limitar as pacientes no primeiro ano do tratamento fornece dados mais aproximados do cotidiano das instituições que tratam pacientes com câncer no Brasil.

Este estudo revela os custos de tratamento do CCU em uma região pobre do Brasil, onde ainda existe uma alta incidência de câncer cervical avançado. Infelizmente o rastreamento

e o tratamento de lesões pré-cancerosas foram insuficientes para reduzir a incidência do CCU aos níveis encontrados em países desenvolvidos e apesar da vacina contra o HPV estar disponível para a população alvo a baixa aderência registrada até agora e o longo período até que se perceba os benefícios desta mantém o CCU como um grande problema de saúde pública no Brasil. Em um cenário ideal, as medidas preventivas deveriam ser totalmente implementadas, e as pacientes que, no entanto, desenvolvessem CCU deveriam ser tratadas com a melhor medicina baseada em evidências. Porém, no cenário real, onde os recursos são limitados e as medidas preventivas conhecidas ainda não estão bem implementadas, alocar parte relevante destes recursos restritos em tratamentos paliativos exorbitantes dificilmente se converterá em valor para a sociedade.

## **4.2 Conclusão**

Ao final desta análise encontramos que o custo de tratamento do CCU, em todo o mundo, foi proporcionalmente maior para os países mais pobres quando comparados com os países mais ricos. Porém, utilizar diferentes métodos de custeio não modifica estes resultados.

Os custos do tratamento das pacientes estudadas no IMIP foram significativamente maiores para a instituição do que para o pagador do serviço público, mas independentemente da metodologia utilizada, o custo para a sociedade não diferiu. Utilizando o nosso caso base para a sociedade, no Brasil, a estimativa dos custos com o tratamento do CCU atingiu mais de 25 milhões de dólares ao ano, ou 50 milhões no caso de incorporar um único medicamento de alto custo às pacientes inicialmente metastáticas. Estas estimativas poderiam ser aplicadas em estudos de custo efetividade relacionados ao tratamento e prevenção do CCU.

## REFERÊNCIAS

1. Stewart BW, Wild CP; IARC, editors. World Cancer Report 2014. Lyon: World Health Organization; 2014.
2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. Lyon: World Health Organization; 2012 [cited 2017 Feb 25]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65 (2): 87-108.
4. Ministério da Saúde (BR), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2015 [cited 2017 Sep 1]. 122 p. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>
5. National Cancer Institute (US). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013 [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute (US); 2016 [cited 2017 Jan 12]. Table 15, Cancer of the lung and bronchus (invasive); 39 p. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/results\\_merged/sect\\_15\\_lung\\_bronchus.pdf#search=lung+cancer](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf#search=lung+cancer)
6. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Lyon: IARC; c2017. CI5plus: cancer incidence in five continents time trends; 2014 May [cited 2017 Aug 12]; [about 2 screens]. Available from: <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx>
7. Hailu A, Mariam DH. Patient side cost and its predictors for cervical cancer in Ethiopia: a cross sectional hospital based study. *BMC Cancer*. 2013; 13 (1): 69.
8. Berraho M, Najdi A, Mathoulin-Pelissier S, Salamon R, Nejjari C. Direct costs of cervical cancer management in Morocco. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2012; 13

- (7): 3159-63.
9. Thuler LC, Bergmann A, Casado L. Perfil das pacientes com câncer do colo do útero no Brasil, 2000-2009: estudo de base secundária. *Rev Bras Cancerol.* 2012; 58 (3): 351-7.
  10. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189 (1): 12-9.
  11. Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. *N Engl J Med.* 1996; 334 (16): 1030-8.
  12. Frumovitz M. Invasive cervical cancer: epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis. 2017 Feb 9 [cited 2017 Aug 9]. In: UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer. c2017. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search\\_result&search=cervical cancer&selectedTitle=1~150#topicContent](https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search_result&search=cervical cancer&selectedTitle=1~150#topicContent).
  13. Veldhuijzen NJ, Snijders PJF, Reiss P, Meijer CJ, van de Wijgert JH. Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10 (12): 862-74.
  14. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2007; 120 (4): 885-91.
  15. Gierisch JM1, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery



- WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22 (11): 1931-43.
16. Vegunta S, Files JA, Wasson MN. Screening Women at High Risk for Cervical Cancer: Special Groups of Women Who Require More Frequent Screening. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92 (8): 1272-7.
  17. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, Schöni-Affolter F, Lise M, Dehler S, et al. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: a nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. *Int J Cancer.* 2016; 138 (7): 1732-40.
  18. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012; 30 (Suppl 5): F12-F23.
  19. Singh GK, Miller BA, Hankey BF, Edwards BK. Area socioeconomic variations in U.S. cancer incidence, mortality, stage, treatment, and survival, 1975–1999 [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 2003 [cited 2017 Jan 15]. Available from: [https://seer.cancer.gov/archive/publications/ses/ses\\_monograph.pdf](https://seer.cancer.gov/archive/publications/ses/ses_monograph.pdf)
  20. Feldman S, Annekathryn G, Peipert JF. Screening for cervical cancer 2017 Sep 19 [cited 2017 Aug 8]. In: UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer. c2017. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/screening-for-cervical-cancer?source=search\\_result&search=Screening%20for%20cervical%20cancer&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/screening-for-cervical-cancer?source=search_result&search=Screening%20for%20cervical%20cancer&selectedTitle=1~150).
  21. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lönnberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer

- incidence. *Br J Cancer*. 2014; 111 (5): 965-9.
22. Zeferino LC, Derchain SF. Cervical cancer in the developing world. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20 (3): 339-54.
  23. INCA: tipos de câncer [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (BR); c1996-2017. Colo do útero: HPV e câncer - perguntas mais frequentes; c2017 [cited 2017 Aug 15]; [about 4 screens] Available from:  
[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo\\_uterio/hpv-cancer-perguntas-mais-frequentes](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/hpv-cancer-perguntas-mais-frequentes)
  24. Mosciki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012; 30 (5): F24-F33.
  25. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002; 347 (21): 1645-53.
  26. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369 (9580): 2161-70.
  27. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13 (1): 89-99.
  28. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy

- of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009; 374 (9686): 301-14.
29. FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med*. 2007; 356 (19): 1915-27.
  30. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015; 372 (8): 711-23.
  31. Yang DY, Bracken K. Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention. *Can Fam Physician*. 2016; 62 (5): 399-402.
  32. Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer*. 2012; 7 (1): 38.
  33. INCA: tipos de câncer [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (BR); c1996-2017. Colo do útero: prevenção; c2017 [cited 2017 Jan 12]; [about 1 screens]. Available from: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/colo\\_uterio/prevencao](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/colo_uterio/prevencao)
  34. Van Krieking G, Castellsagué X, Cibula D, Demarteau N. Estimation of the potential overall impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer cases and deaths. *Vaccine*. 2014; 32 (6): 733-9.
  35. G1: Jornal Nacional [Internet]. [Rio de Janeiro]: Globo; 2000-2017. Faixa etária para vacinação contra HPV aumenta, mas procura diminui; 2017 Jun 23 [cited 2017 Aug 15]; [about 2 screens]. Available from: <http://g1.globo.com/jornal->

- nacional/noticia/2017/06/faixa-etaria-para-vacinacao-contrahpv-aumenta-mas-procura-diminui.html.
36. Suprasert P, Srisomboon J, Charoenkwan K, Siriaree S, Cheewakriangkrai C, Kietpeerakool C, et al. Twelve years experience with radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30 (3): 294-8.
  37. Rogers L, Siu SS, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. 2012 May 16 [cited 2017 Aug 15]. In: *Cochrane Database Systematic Reviews* [Internet]. Wiley. c1999-2017. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007583.pub3/full>  
Record No.: CD007583
  38. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy. *J Clin Oncol.* 2000; 18 (8): 1606-13.
  39. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. 2010 Jan 20 [cited 2017 Aug 15]. In: *Cochrane Database Systematic Reviews* [Internet]. Wiley. c1999-2017. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008285/full> . Record No.: CD008285.
  40. Straughn M, Yashar C. Management of locally advanced cervical cancer. 2017 Aug 21 [cited 2017 Sep 10]. In: *UpToDate* [Internet]. Wolters Kluwer. c2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-locally->

- advanced-cervical-cancer?source=search\_result&search=Management%20of%20locally%20advanced%20cervical%20cancer&selectedTitle=1~150.
41. Wright JD. Management of recurrent or metastatic cervical cancer. 2017 Aug 18 [cited 2017 Aug 25]. In UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer. c2017. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-recurrent-or-metastatic-cervical-cancer?source=search\\_result&search=Management%20of%20recurrent%20or%20metastatic%20cervical%20cancer.&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/management-of-recurrent-or-metastatic-cervical-cancer?source=search_result&search=Management%20of%20recurrent%20or%20metastatic%20cervical%20cancer.&selectedTitle=1~150)
  42. Lim MC, Lee HS, Seo SS, Kim MS, Kim JY, Zo JI, et al. Pathologic diagnosis and resection of suspicious thoracic metastases in patients with cervical cancer through thoracotomy or video-assisted thoracic surgery. *Gynecol Oncol.* 2010; 116 (3): 478-82.
  43. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (28): 4649-55.
  44. Tewari K, Sill M, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370 (8): 734-43.
  45. MedlinePlus: trusted health information for you [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine (US); c1997-2007. Medical encyclopedia: cervical cancer; 2017 Sep 5 [cited 2017 Sep 10]; [about 2 screens]. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/article/000893.htm>
  46. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N,

- et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28 (Suppl 4): iv72-iv83.
47. Minion LE, Bai J, Monk BJ, Robin Keller L, Ramez EN, Forde GK, et al. A Markov model to evaluate cost-effectiveness of antiangiogenesis therapy using bevacizumab in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2015; 137 (3): 490-6.
  48. Phippen NT, Leath CA 3rd, Havrilesky LJ, Barnett JC. Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: is it cost-effective? *Gynecol Oncol*. 2015; 136 (1): 43-7.
  49. Roche Brasil: Imprensa [Internet]. [place unknown]: Roche; c2017. Anvisa aprova medicamento para câncer de colo do útero avançado; 2015 Jul 6 [cited 2017 Aug 17]; [about 2 screens]. Available from: <http://www.roche.com.br/home/imprensa/2015/anvisa-aprova-medicamento-para-cancer-de-colo-do-utero-avancado.html>.
  50. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília; 2009.
  51. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4 ed. Oxford: Oxford University Press; 2014.
  52. The World Bank: where we work [Internet]. Washington: The World Bank; c2017. *The World Bank in Middle Income Countries*; [cited 2017 Jul 12]; [about 3 screens]. Available from: <http://www.worldbank.org/en/country/mic/overview>
  53. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, St Louis J, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol*. 2013; 14 (5): 391-436.

54. Yabroff KR, Lund J, Kepka D, Mariotto A. Economic burden of cancer in the United States: estimates, projections, and future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20 (10): 2006-14.
55. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. *Users' Guide to the Medical Literature.* 3 ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
56. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica.* 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde (BR); 2014.
57. Mogyorosy Z, Smith P. The main methodological issues in costing health care services: a literature review. York; University of York; 2005 [cited 2017 Apr 30]. Available from: <https://www.york.ac.uk/che/pdf/rp7.pdf>
58. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA.* 1996; 276 (15): 1253-8.
59. Champagne F, Brousselle A, Hartz Z, Contandriopoulos AP. La modélisation des interventions. In: *Concepts et méthodes D'évaluation des interventions.* Montreal: Les Presses de l'Université de Montréal; 2009. p. 187-224.
60. Shiroywa T, Sung Y-K, Fukuda T, Lang H-C, Bae S-C, Tsutani K. International survey on willingness to pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ.* 2010; 19 (4): 422-37.
61. Bonis PA, Wong JB. A short primer on cost-effectiveness analysis. 2015 Sep 8 [cited 2016 Sep 21]. In: UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer. c2017. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/a-short-primer-on-cost-effectiveness-analysis>
62. Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost –

- effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ.* 2015; 93 (2): 118-24.
63. The World Bank: data [Internet]. [Washington]: The World Bank; c2017. GDP per capita (current US\$); [cited 2017 Jan 21]; [about 16 screens]. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>
  64. Garrison L (OHE Consultant/Professor, University of Washington). Class about: Health Economics Assessment of Value: ISPOR Initiative on U.S. Value Assessment Framework. Chicago; 2017.
  65. Young DW. *Management Accounting in Health Care Organizations*. 3 ed. Boston: Jossey-Bass; 2014.
  66. Weinstein MC, Stason W. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med.* 1977; 296 (13): 716-21.
  67. Hayata E, Seto K, Haga K, Kitazawa T, Matsumoto K, Morita M, et al. Cost of illness of the Cervical Cancer of the uterus in Japan - a time trend and future projections. *BMC Health Serv Res.* 2015; 15: 104.
  68. Koopmanschap MA, Rutten FF. Indirect costs in economic studies - confronting the confusion. *Pharmacoeconomics.* 1993; 4 (6): 446-54.
  69. Castro JD. A utilização do sistema de custeio por absorção para avaliar custos da atenção básica de saúde: reformulações e aprimoramentos metodológicos [tese]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Estadual de Campinas; 2000.
  70. Centers for Disease Control and Prevention. *Assessing the Effectiveness of Disease and Injury Prevention Programs: costs and consequences* [Internet]. Atlanta: Department of Health and Human Service (US); 1995 Aug 18 [cited 2017 Aug 12]. 10 p. (Morbidity and Mortality Weekly Report; vol. 44) Available from:



<https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr4410.pdf>

71. Beuren IM, Schlindwein NF. Uso do custeio por absorção e do Sistema RKW para gerar informações gerenciais: um estudo de caso em hospital. *ABCustos*. 2008; 3 (2): 24-47.
72. Lucey T. *Costing*. 6 ed. London: Thomson; 2002.
73. Haddix A, Corso PS, Gorsky RD. Costs. In: Haddix AC, Teutsch SM, Corso PS, editors. *Prevention effectiveness: a guide to decision analysis and economic evaluation*. 2 ed. New York: Oxford University Press; 2003. p. 53-76.
74. Zelman W, McCue M, Millikan A, Glick ND. Provider cost-finding methods. In: *Financial management of health care organizations: an introduction to fundamental tools, concepts and application*. [place unknown]: Jossey Bass; 2014. p. 551-78.
75. Horngren CT, Datar SM, Foster G, Rajan M, Ittner CM. *Cost accounting. a managerial emphasis*. 13 ed. [place unknown]: Pearson; 2008.
76. Finkler SA, Ward DM, Baker JJ. *Essentials of cost accounting for health care organizations*. 3 ed. Boston: Jones & Bartlett Learning; 2007.
77. Phibbs CS, Bhandari A, Yu W, Barnett PG. Estimating the Costs of VA Ambulatory Care. *Med Care Res Rev*. 2003; 60 (Suppl 3): 54S-73S.
78. Muenning P, Khan K. *Designing and conducting cost effectiveness analysis in medicine and health care*. [place unknown]: Jossey-Bass; 2002.
79. Smith MW, Barnett PG. Direct measurement of health care costs. *Med Care Res Rev*. 2003; 60 (Suppl 3): 74S-91S.
80. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 1996; 276 (14): 1172-7.
81. Helms LJ, Melnikow J. Determining costs of health care services for cost-

- effectiveness analyses: the case of cervical cancer prevention and treatment. *Med Care*. 1999; 37 (7): 652-61.
82. Bill and Melinda Gates Foundation. Methods for economic evaluation project: final report [Internet]. NICE International; 2014 [cited 2017 Aug 12]; 68 p. Available from: <https://www.york.ac.uk/media/che/documents/reports/MEEP-report.pdf>.
83. Fonseca AJ, Ferreira LP, Dalla-Benetta AC, Roldan CN, Ferreira ML. Epidemiologia e impacto econômico do câncer de colo de útero no estado de Roraima: a perspectiva do SUS. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2010; 32 (8): 386-92.
84. Novaes HM, Itria A, Silva GA, Sartori AM, Rama CH, Soárez PC. Annual national direct and indirect cost estimates of the prevention and treatment of cervical cancer in Brazil. *Clinics*. 2015; 70 (4): 289-95.
85. Vanni T, Luz PM, Foss A, Mesa-Frias M, Legood R. Economic modelling assessment of the HPV quadrivalent vaccine in Brazil: a dynamic individual-based approach. *Vaccine*. 2012; 30 (32):4866-71.
86. Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'shea MK, et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*. 2007; 25 (33): 6257-70.
87. Ribeiro OM. Custeio ABC e custo padrão. In: *Contabilidade de custo fácil*. 9 ed. São Paulo: Saraiva; 2014.
88. The World Bank: data [Internet]. [Washington]: The World Bank; c2017. PPP conversion factor, GDP (LCU per international \$): World Bank, International Comparison Program database; [cited 2017 Jul 5]; [about 16 screens]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP>
89. US Inflation Calculator [Internet]. [place unknown]: Coinnews Media Group LLC;

- c2008-2015. Historical inflation rates: 1914-2017; 2017 [cited 2017 Jun 22]; [about 4 screens]. Available from: <http://www.usinflationcalculator.com/inflation/historical-inflation-rates/>
90. Palaia D, Holland M. Taxa de câmbio e paridade de poder de compra no Brasil: análise econométrica com quebra estrutural. *Econ Apl.* 2010; 14 (1): 5-24.
  91. Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (BR). Tabnet: Sistema de Informações Hospitalares SIH [Internet]. [Recife]: Governo do Estado de Pernambuco (BR); 2017 [cited 2017 Mar 20]. Available from: <http://tabnet.saude.pe.gov.br/cgi-bin/dh?tab/tabaih08/rd2008pe1.def>
  92. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão (BR), Instituto Brasileiro de Geografia Estatística, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais. Indicadores sociais municipais: uma análise dos resultados do universo do Censo Demográfico 2010. Rio de Janeiro: IBGE; 2011.
  93. Instituto Brasileiro de Geografia Estatística. IBGE divulga o rendimento domiciliar. [Rio de Janeiro]: IBGE; 2017 Feb 24.
  94. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989; 96 (8): 889-92.
  95. Oken MM, Creech R, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5 (6): 649-56.
  96. Banco Central do Brasil. Taxas de câmbio [Internet]. [Brasília]: Banco Central do Brasil; [cited 2016 Aug 18]. Available from: <http://www.bcb.gov.br/pt-br/#!/n/txcambio>. Accessed August 18, 2016.
  97. IBRE: Sala de imprensa: press releases [Internet]. [Rio de Janeiro]: Fundação Getúlio Vargas, Instituto Brasileiro de Economia; c2017. IGP-M de dezembro de

- 2014; 2014 Dec 29 [cited 2017 Jan 15]; [about 2 screens]. Available from: <http://portalibre.fgv.br/main.jsp?lumPageId=402880811D8E34B9011D9CD2729604BD&lumItemId=8A7C82C549C3707F014A956F5D504CDC>
98. IBRE: Sala de imprensa: press releases [Internet]. [Rio de Janeiro]: Fundação Getúlio Vargas, Instituto Brasileiro de Economia; c2017. IGP-M de dezembro de 2015; 2015 Dec 29 [cited 2017 Jan 15]; [about 2 screens]. Available from: <http://portalibre.fgv.br/main.jsp?lumPageId=402880811D8E34B9011D9CD2729604BD&lumItemId=8A7C82C5519A54780151ED15458F196C>
99. Mendes EV. 25 anos do Sistema Único de Saúde: resultados e desafios. *Estud Av.* 2013; 27 (78): 27-34.
100. Ministério da Saúde (BR), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (BR). *Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro; INCA; 2014.
101. Andrade MV, Noronha KV, Menezes RM, Souza MN, Reis CB, Martins DR, et al. Desigualdade socioeconômica no acesso aos serviços de saúde no Brasil: um estudo comparativo entre as regiões brasileiras em 1998 e 2008. *Econ Apl.* 2013; 17 (4): 623-45.
102. Colantonio L, Gómez JA, Demarteau N, Standaert B, Pichón-Rivière A, Augustovski F. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. *Vaccine.* 2009; 27 (40): 5519-29.
103. SBOC. Notícias [Internet]. [São Paulo]: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; c2017. *Judicialização na saúde cresce mais de 1.000% em sete anos*; 2017 Feb 16 [cited 2017 Mar 14]; [about 5 screens]. Available from: <http://www.sbec.org.br/noticias/item/777-judicializacao-na-saude-cresce-mais-de-1-000-em-sete-anos>

104. Negrini D, Kettle a, Sheppard L, Mills GH, Edbrooke DL. The cost of a hospital ward in Europe: is there a methodology available to accurately measure the costs? *J Health Organ Manag.* 2004; 18 (2-3): 195-206.
105. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Click J, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR good research practices task force report. *Value Heal.* 2009; 12 (4): 409-18.
106. Zhao FL, Xie F, Hu H, Li SC. Transferability of indirect cost of chronic disease: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoeconomics.* 2013; 31 (6): 501-8.

## APÊNDICES

### Apêndice 1

#### Questionários

##### INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

##### Questionário 1 – Custos Indiretos

##### 1º período:

DATA DA ENTREVISTA	
NUMERO DO QUESTIONÁRIO	
NUMERO DO PRONTUÁRIO	
DATA DE NASCIMENTO	
<b>PERFIL CLÍNICO</b>	
Data de diagnóstico	
Estadio clínico ao diagnóstico	
Estadio clínico atual	
Tipo histológico	
Data do último papanicolau antes do diagnóstico	
Resultado do último papanicolau antes do diagnóstico	
<b>ENTREVISTA COM A PACIENTE SOBRE PERFIL SÓCIO-ECONÔMICO E CUSTOS INDIRETOS</b>	
<b>PERFIL SOCIO-ECONÔMICO</b>	
Qual a sua idade? _____ anos	
Onde você mora? Município: 1 - Zona Urbana ( ) 2 - Zona Rural ( )	
Quantos anos a Sra. estudou? (em anos completos de estudo)	
Quantas gestações a Sra. teve? (Inclui aborto e natimorto)	
Quantos filhos nascidos vivos a Sra. teve?	
Qual seu estado civil? 1. Casada / inclui união estável ( ) 2. Solteira ( ) 3. Divorciada ( ) 4. Viúva ( )	
Tem vida sexual ativa atualmente?	
1 - Sim ( ) 2 - Não ( )	
Quantos foram seus parceiros sexuais?	
Qual sua profissão?	

No momento está empregada?	
1 - Sim ( ) 2-Não ( )	
Se sim, seu emprego é registrado em carteira profissional?	
1 - Sim ( ) 2-Não ( )	
Qual o seu salário mensal?	
Qual sua renda familiar (incluindo benefícios assistenciais)?	
Quantas pessoas moram em sua casa?	
RENDIA PER CAPITA	
<b>CUSTOS INDIRETOS</b>	
Quanto gasta com transporte para vir para o hospital?	
<i>Pergunte a paciente quantas vezes ela já veio ao hospital e anote todos os gastos (dela e dos acompanhantes) <b>com transporte</b> de todas as vezes até o momento da entrevista. Em cada entrevista coloque a data em que você está computando os gastos.</i>	
<i>Quanto custou a alimentação no período que esteve fora de sua residência para esta consulta para fazer os exames?</i>	
<i>Pergunte a paciente quantas vezes ela já veio ao ambulatório ou para fazer exames e anote todos os gastos (dela e dos acompanhantes) <b>com alimentação</b> de todas as vezes até o momento da entrevista. Em cada entrevista coloque a data em que você está computando os gastos.</i>	
Quanto custou a estadia no período que esteve fora de sua residência para esta consulta e/ou exames neste período?	
<i>Pergunte a paciente quantas vezes ela já veio ao ambulatório ou para fazer exames e anote todos os gastos (dela e dos acompanhantes) <b>com estadia</b> de todas as vezes até o momento da entrevista. Em cada entrevista coloque a data em que você está computando os gastos.</i>	
Você deixou de receber dinheiro por estar doente?	
1- SIM ( ) 2- NÃO ( )	
Se sim, quanto deixou de receber?	
<i>Pergunte a paciente quanto ela deixou de receber por estar doente até o momento da entrevista. Em cada entrevista coloque a data em que você está computando o valor que ela deixou de receber.</i>	
Você precisa de acompanhante/cuidador?	
1 - SIM ( ) 2-NÃO ( )	
Se sim, quanto custa para a Sra. o acompanhante/ cuidador?	

<i>Pergunte a paciente o custo do cuidador até o momento da entrevista. Em cada entrevista coloque a data em que você está computando estes custos</i>	
Precisou pagar alguém para cuidar da sua casa, dos seus filhos ou para fazer comida para sua família neste período?	
1- SIM ( )                      2-NÃO ( )	
Se sim, quanto gastou com isto até agora? (coloque a data de hoje antes de anotar os gastos)	
A senhora precisou fazer uso de algum medicamento neste período?	
1 - SIM ( )                      2-NÃO ( )	
Se <b>SIM</b> => A senhora gastou dinheiro com medicamentos neste período?	
1 - SIM ( )                      2-NÃO ( )	
Se <b>SIM</b> , quanto gastou com medicamentos neste período?	
<i>(Vá para o <b>ANEXO A</b> e anote o gasto com cada medicamento na tabela)</i>	
Se precisou de medicamento no período e não gastou dinheiro, quem pagou por tais medicamentos até agora? (anote quem pagou, pergunte quais foram os medicamentos e liste abaixo)	
Se recebeu medicamento pela farmácia do estado, vá para tabela <b>AA</b>	
Precisou pagar por alguma consulta médica?	
1- SIM ( )                      2-NÃO ( )	
Se sim, quanto gastou com isto? (coloque a data de hoje antes de anotar os gastos)	
Precisou pagar por algum exame até agora?	
1- SIM ( )                      2-NÃO ( )	
Se sim, quanto gastou com isto? (Anote os gastos no <b>Anexo B (para os exames laboratoriais)</b> , e no <b>Anexo C (para os exames de imagem)</b> conforme o tipo de exame e anote a resposta na tabela) Se for biopsia anote abaixo:	

**Questionário 2 – Custos Diretos – Entrevista com a paciente**  
**1º período:**

<b>ENTREVISTA COM A PACIENTE SOBRE CUSTOS DIRETOS</b>	
<b>CUSTOS DIRETOS TRATAMENTO AMBULATORIAL</b>	
A Sra. teve quantas consultas médicas, aqui no IMIP, relacionadas ao tratamento do câncer de colo de útero, neste período?	



A Sra. teve quantas consultas de nutricionista, aqui no IMIP, relacionadas ao tratamento do câncer de colo de útero, neste período?	
A Sra. teve quantas consultas de psicologia, aqui no IMIP, relacionadas ao tratamento do câncer de colo de útero, neste período?	
A Sra. teve quantas consultas de enfermagem, aqui no IMIP, relacionadas ao tratamento do câncer de colo de útero, neste período?	
A Sra. teve quantas consultas de fisioterapia, aqui no IMIP, relacionadas ao tratamento do câncer de colo de útero, neste período?	
A Sra. recebeu quantas sessões de quimioterapia, aqui no IMIP, relacionadas ao tratamento do câncer de colo de útero, neste período?	
A Sra. recebeu quantas sessões de radioterapia, aqui no IMIP, relacionadas ao tratamento do câncer de colo de útero, neste período?	
Fez algum exame de ultrassonografia neste período?	
1-SIM ( ) – se sim va para tabela <b>BB</b> 2-NÃO ( )	
Fez algum exame de tomografia neste período?	
1-SIM ( ) – se sim va para tabela <b>BB</b> 2-NÃO ( )	
Fez algum exame de ressonância neste período?	
1-SIM ( ) – se sim va para tabela <b>BB</b> 2-NÃO ( )	
Fez alguma a PET-CT neste período?	
1-SIM ( ) – se sim va para tabela <b>BB</b> 2-NÃO ( )	
Fez alguma a Cintilografia Óssea neste período?	
1-SIM ( ) – se sim va para tabela <b>BB</b> 2-NÃO ( )	
Fez alguma biópsia neste período?	
1 -SIM ( )                      2- NÃO ( )	
Se sim, de que local?	
Levou os bloquinhos de parafina (do tumor, da biópsia) para exame? *Esta pergunta se refere análise de imunohistoquímica	
A Sra. fez alguma sessão de diálise neste período?	
1 -SIM ( )                      2- NÃO ( )	
Se sim, quantas?	
A Sra. recebeu transfusão de sangue neste período?	
1 -SIM ( )                      2- NÃO ( )	
Se sim, quantas vezes?	
A Sra. Sabe informar qual o tipo de transfusão?	
1. Concentrado de Hemácias 2. Concentrado de plaquetas 3. Plasma Fresco	

--	--

**Questionário 3 – Custos Diretos – Informações Extraídas dos Prontuários (Ambulatorial)**

**1º período:**

<b>INFORMAÇÕES EXTRAÍDAS DO PRONTUÁRIO</b>	
<b>CUSTOS DIRETOS TRATAMENTO AMBULATORIAL</b>	
Foram realizadas consultas médicas neste período?	
1-SIM ( )	2-NÃO ( )
Se sim, quantas e em quais datas?	
1-SIM ( )	2-NÃO ( )
Se sim, quantas e em quais datas?	
1-SIM ( )	2-NÃO ( )
Se sim, quantas e em quais datas?	
Foram realizadas consultas de fisioterapia neste período?	
1-SIM ( )	2-NÃO ( )
Se sim, quantas e em quais datas?	
Foi realizada quimioterapia?	
1-SIM ( )	2-NÃO ( )
Se sim, vá para a tabela <b>CC</b> ?	
Foi realizada Radioterapia?	
1-SIM ( )	2-NÃO ( )
Se sim, vá para a tabela <b>DD</b> ?	
Foi realizado algum exame de ressonância neste período?	
1-SIM ( )	2-NÃO ( )
Se sim, vá para a tabela <b>BB</b>	
Foi realizado algum exame de tomografia neste período?	
1-SIM ( )	2-NÃO ( )
Se sim, vá para a tabela <b>BB</b>	
Foi realizado algum exame de ultrassonografia neste período?	
1-SIM ( )	2-NÃO ( )









Exames de Imagem									
Ultrassonografia de Abdômen Superior									
Ultrassonografia de Pelve									
Ultrassonografia de Mama									
Ultrassonografia de Tórax									
Ultrassonografia de Partes Moles									
Tomografia de Tórax									
Tomografia de Abdômen Superior									
Tomografia de Pelve									
Tomografia de Crânio									
Ressonância de Abdômen Superior									
Ressonância de Pelve									
Ressonância de Crânio									
PET-CT									
Cintilografia Óssea									
Endoscopia Digestiva Alta									
Colonoscopia									
Colposcopia									
Angiografia									
Rx de tórax									
Rx de abdômen									
Outros:									

TABELA CC

**QUIMIOTERAPIA***Registrar doses aplicadas*

Data Quimioterapia									
Beomicina									
Carboplatina									
Cisplatina									
Docetaxel									
5- Fluorouracil									
Gencitabina									
Ifosfamida									
Paclitaxel									
Vinorelbina									
Outros:									

**TABELA DD****RADIOTERAPIA***Para radioterapia anotar doses e intervalo de realização dos tratamentos*

Data Campos de Radioterapia									
Antialgica									
Antihemorrágica									
Braquiterapia									
Íliaco									
Inguinal									
Ossos									
Paraaorticos									
Pelve									
SNC									
Outros:									

**TABELA EE**





## **Apêndice 2**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE**

#### **TÍTULO**

“Análise exploratória dos custos do tratamento do câncer de colo de útero em unidade de oncologia: comparação com os valores pagos pelos convênios”

#### **JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E PROCEDIMENTOS**

Você está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa: Análise exploratória dos custos do tratamento do câncer de colo de útero em unidade de oncologia: comparação com os valores pagos pelos convênios.

O objetivo desse projeto é definir o custo do tratamento do câncer de colo de útero e se este valor é diferente do estimado previamente. O procedimento de coleta de dados será da seguinte forma: aplicação de um questionário no qual estará especificado todo o tratamento realizado até aquele momento. As participantes serão requisitadas, sempre em dia de algum atendimento ou procedimento no IMIP, uma vez a cada seis meses por dois anos.

#### **DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS**

Existe um desconforto mínimo para você que se submeterá à entrevista, por perda de alguns minutos para responder às perguntas, mas que tentaremos minimizar, aproveitando os momentos que você estará esperando pelo atendimento e garantimos que não lhe faremos perder sua vez. Esta pesquisa se justifica pelo benefício que trará à população.

#### **GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO**

Você será esclarecida sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão e você não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada junto com o pesquisador e outra será fornecida a você.

### **CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS**

A participação no estudo não lhe acarretará custos nem você receberá retorno financeiro pela participação.

### **DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE**

Eu, \_\_\_\_\_ fui informada dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações. A pesquisadora, Candice Amorim de Araújo Lima Santos, certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei ser esclarecido pelo pesquisador responsável: Candice Amorim de Araújo Lima Santos, através do telefone (81) 2122-4100 R- 2145 ou endereço Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista, Recife, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP, sito à Rua dos Coelhos, 300, telefone: (81) 2122-4756 que funciona de segunda

a sexta feira no horário de 7:30 às 11:30 e de 13:30 às 16:00 no prédio administrativo Orlando Onofre, 1º andar e pelo e-mail: comitedeetica@imip.org.br.

O Comitê de Ética e Pesquisa do IMIP objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

---

Nome	Assinatura do Participante	Data
------	----------------------------	------

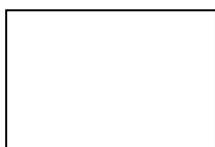
---

Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
------	---------------------------	------

---

Nome	Assinatura da Testemunha	Data
------	--------------------------	------

Impressão digital



## ANEXOS

## Anexo 1. Estadiamento do câncer de colo de útero (FIGO).

Estadiamento	Descrição
<b>I</b>	<b>Carcinoma confinado ao colo sem extensão ao corpo uterino</b>
IA	Carcinoma invasivo diagnosticado somente pela microscopia; a invasão do estroma cervical deve ser $\leq 5$ mm e a extensão $\leq 7$ mm
IA1	Invasão do estroma $\leq 3$ mm e extensão $\leq 7$ mm
IA2	Invasão do estroma $> 3$ e $\leq 5$ mm e extensão $\leq 7$ mm
IB	Lesão clinicamente visível confinada ao colo uterino ou lesão microscópica $>$ estágio IA
IB1	Lesão clinicamente visível $\leq 4$ cm em seu maior diâmetro
IB2	Lesão clinicamente visível $> 4$ cm em seu maior diâmetro
<b>II</b>	<b>Tumor invade além do útero, mas não a parede pélvica ou o terço inferior da vagina</b>
IIA	Sem invasão de paramétrios
IIA1	Lesão clinicamente visível $\leq 4$ cm
IIA2	Lesão clinicamente visível $> 4$ cm
IIB	Com invasão óbvia de paramétrios
<b>III</b>	<b>Tumor estende-se até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante.</b>
IIIA	Envolvimento do terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica
IIIB	Extensão até a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante
<b>IV</b>	<b>Extensão para além da pelve verdadeira ou invasão (confirmada por biópsia) da mucosa da bexiga ou reto. Edema bolhoso vesical apenas não permite que um caso seja alocado no estágio</b>
IVA	Invasão de órgãos adjacentes
IVB	Doença à distância.

**Anexo 2. Escala de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental (ECOG, Zubrod, Organização Mundial da Saúde)**

Escala de desempenho	Definição
0	Totalmente ativo; sem restrições de desempenho.
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; totalmente ambulatorial e capaz de realizar trabalhos leves
2	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho. Mais de 50 % das horas de vigília fora do leito ou cadeira.
3	Capaz de realizar apenas autocuidados limitados; confinado ao leito ou cadeira por mais de 50% das horas de vigília.
4	Completamente incapaz de realizar autocuidados.; totalmente confinado ao leito ou cadeira.
5	Morto

Fonte: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Critérios de toxicidade e resposta do Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5: 649.

Gráfico 72901 Versão 8.0

## Anexo 3. Comprovante de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP

INSTITUTO DE MEDICINA  
INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA -



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE EXPLORATÓRIA DOS CUSTOS DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO EM UMA UNIDADE DE ONCOLOGIA: COMPARAÇÃO COM OS VALORES PAGOS PELOS CONVÊNIOS

**Pesquisador:** CANDICE AMORIM DE ARAUJO LIMA SANTOS

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 27419614.2.0000.5201

**Instituição Proponente:** Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 697.681

**Data da Relatoria:** 12/03/2014

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo desenvolvido com o olhar voltado para os custos do tratamento do câncer de colo uterino, altamente prevalente no Brasil, particularmente na região NE, com diagnóstico geralmente em fases avançada, acarretando altos custos ao sistema de saúde.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os custos diretos e indiretos do tratamento do câncer de colo de útero em uma unidade de referência em Oncologia e compará-los as tabelas de pagamento do Sistema Único de Saúde e da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos.

Objetivo Secundário:

1. Calcular os custos diretos hospitalares do tratamento do CCU. 2. Apurar os custos indiretos das pacientes com o tratamento para o CCU. 3.

Comparar os custos calculados com o valor monetário pago pelo SUS.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

riscos mínimos

**Endereço:** Rua dos Coelhoos, 300

**Bairro:** Boa Vista

**CEP:** 50.070-550

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)2122-4756

**Fax:** (81)2122-4782

**E-mail:** comitedeetica@imip.org.br

INSTITUTO DE MEDICINA  
INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA -



Continuação do Parecer: 697.681

benefícios indiretos relacionados as avaliações de custo

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

trata-se de um projeto bem fundamentado no tema e na importância econômica e de saúde, de relevância para o sistema de saúde

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Pede-se ajuste

Não foi observada assinatura na carta de anuência.

O telefone do CEP não está correto

Não foram observados os currículos dos investigadores

Nos critérios de exclusão deverá constar pacientes em outros protocolos de pesquisa para a doença com tratamento experimental, não habitual

**Recomendações:**

Pede-se ajuste

Não foi observada assinatura na carta de anuência.

O telefone do CEP não está correto

Não foram observados os currículos dos investigadores

Nos critérios de exclusão deverá constar pacientes em outros protocolos de pesquisa para a doença com tratamento experimental, não habitual

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O pesquisador após responder as recomendações solicitadas. O projeto foi Aprovado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Endereço:** Rua dos Coelhos, 300

**Bairro:** Boa Vista

**CEP:** 50.070-550

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)2122-4756

**Fax:** (81)2122-4782

**E-mail:** comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA  
INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA -



Continuação do Parecer: 697.681

RECIFE, 25 de Junho de 2014

Assinado por:

Jose Eulalio Cabral Filho  
(Coordenador)

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-550

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: [comitedeetica@lmp.org.br](mailto:comitedeetica@lmp.org.br)