

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE –  
UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Aline Marli Wagner**

**Avaliação de Custos de Pacientes  
Transplantados Renais pós  
Diagnóstico de Câncer de Pele Não  
Melanoma sob a Perspectiva SUS em  
Hospital Filantrópico**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Porto Alegre

2019

**Aline Marli Wagner**

**Avaliação de Custos de Pacientes  
Transplantados Renais pós  
Diagnóstico de Câncer de Pele Não  
Melanoma sob a Perspectiva SUS em  
Hospital Filantrópico**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Airton Tetelbon Stein  
Coorientadora: Dra. Alice de Medeiros Zelmanowicz

**Porto Alegre**

**2019**

#### Catlogação na Publicação

Wagner, Aline Marli

Avaliação de Custos de Pacientes Transplantados  
Renais pós Diagnóstico de Câncer de Pele Não Melanoma sob  
a Perspectiva SUS em Hospital Filantrópico / Aline Marli  
Wagner. -- 2019.

66 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2019.

Orientador(a): Airton Tetelbon Stein ;  
coorientador(a): Alice de Medeiros Zelmanovicz.

1. Câncer de pele não melanoma. 2. Transplante renal.  
3. Custos e análise de custos. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a).

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Airton Tetelbon Stein, por aceitar a orientação da presente dissertação e conduzi-la de forma tão disponível, dedicada e empática. Agradeço imensamente a oportunidade de aprendizado, sua convivência sempre foi motivadora e me deixa o exemplo, és uma referência na Academia para mim.

À Prof. Dra. Alice de Medeiros Zelmanowicz, pela co-orientação nesta dissertação, por ter sido sempre uma grande incentivadora da carreira acadêmica, desde a preceptoria na residência médica de Oncologia Clínica e principalmente por sempre sublinhar a importância de nossa vida pessoal caminhar junto a profissional. Minha sincera gratidão.

Ao colega Oncologista e grande amigo Dr. Rafael José Vargas Alves pela enorme contribuição para o desenvolvimento deste projeto, por ser um incentivador aos estudos de economia da saúde e parceiro incansável para a concretização deste desafio desde o princípio.

Ao Dr Carlos Eugênio Santiago Escovar, Chefe da Oncologia Clínica e Diretor Médico do Hospital Santa Rita, por além de abrir caminhos em minha carreira profissional, sempre ressaltar a importância da formação acadêmica, tornando-se um grande incentivador para esta conquista. Muito obrigada.

À Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) por ser sempre uma apoiadora de trabalhos acadêmicos em prol do desenvolvimento da ciência.

Ao Serviço de transplante renal da ISCMPA nas pessoas da Dra. Elizete Keitel e Dr. Valter Garcia Duro, por me permitirem e facilitarem o acesso ao banco de dados de transplantes renais da ISCMPA.

À doutoranda Daniele Schneider pela contribuição imprescindível na alimentação do banco de dados de transplantes renais com os casos de câncer.

Às acadêmicas Thais Zilles e Daniela Carazai pela essencial contribuição na coleta de dados secundários.

Por fim, agradeço àqueles sem os quais nenhuma realização teria sentido. Meus pais Alicínio (*in memoriam*) e Marli e meus irmãos Anilson, Arlene e Rodrigo. Obrigada por me darem o essencial: o amor e serem meu porto seguro. E ao meu noivo Bruno, por ser meu parceiro incondicional, qualquer desafio é possível contigo ao meu lado.

*“Se as coisas são inatingíveis... ora!  
Não é motivo para não querê-las...  
Que tristes os caminhos, se não fora  
A presença distante das estrelas!”*

Mario Quintana

## RESUMO

O estudo teve como objetivo descrever os custos relacionados aos pacientes transplantados renais que desenvolveram câncer de pele não melanoma pós-transplante. Trata-se de uma análise econômica de pacientes adultos submetidos a transplante renal entre janeiro de 2000 e dezembro de 2015, com CPNM diagnosticado após transplante e seguidos até 31 de dezembro de 2017. Foram excluídos pacientes com outras neoplasias concomitantes, diagnóstico de CPNM anterior a setembro de 2012, tratamento em outra instituição ou custeado por saúde suplementar. Utilizou-se a análise de microcusteio “*bottom up*” para examinar custos totais e componentes de custos individuais. A amostra final foi de 23 pacientes. O custo total empregado no tratamento dos transplantados renais após o diagnóstico do primeiro CPNM, foi de R\$ 743.880,17. O custo mensal por paciente transplantado renal foi de R\$ 120,00 pré-diagnóstico de CPNM e R\$ 217,00 após o diagnóstico (p:0,008). Estratificando por setor, os custos foram empregados: 69,86% em internação/emergência, 13,77% em exames, 8,73% em consultas, 6,53% em cirurgias, 0,83% em radioterapia e 0,25% em quimioterapia. Em análise comparativa dos custos pré e pós diagnóstico de CPNM, observou-se que em todos setores o custo mensal aumentou após o diagnóstico de CPNM. Concluiu-se que o diagnóstico de CPNM pós transplante renal pode estar associado ao aumento dos custos na assistência dos pacientes transplantados, o que deve implicar na valorização de iniciativas de prevenção e diagnóstico precoce de CPNM na população de transplantados.

**Palavras chave: câncer de pele não melanoma, transplante renal, custos e análise de custos**

## ABSTRACT

This study aimed to describe the costs related to kidney transplant recipients who developed non-melanoma skin cancer (NMSC) after transplantation. This was an economic analysis of adult patients submitted to kidney transplantation between January 2000 and December 2015 with NMSC diagnosed after transplantation and followed up until December 31, 2017. Patients with other concomitant neoplasms, diagnosis of NSCLC prior to September of 2012, treatment in another institution or funded by supplementary health were excluded. Microcosting analysis bottom up was used to examine total costs and individual costs components. The final sample consisted of 23 patients. The total cost of treatment of renal transplant recipients after diagnosis of the first NMSC was R\$ 743,880.17. The monthly cost per renal transplant recipient was R\$ 120.00 pre-diagnosis of NMSC and R\$ 217,00 after diagnosis (p: 0.008). Stratifying by sector, costs were employed: 69.86% in hospital stay/emergency, 13.77% in exams, 8.73% in consultations, 6.53% in surgeries, 0.83% in radiotherapy and 0.25% in chemotherapy. Comparative cost analysis between pre and post NMSC diagnosis, demonstrated increased in monthly costs in all sectors post NMSC period. In conclusion, the diagnosis of NMSC after renal transplantation may be associated with increased costs in the transplant patients care, which should imply the valuation of prevention initiatives and early diagnosis of NMSC in the transplant population.

**Keywords: non-melanoma skin cancer, kidney transplantation, costs of care**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC	Carcinoma Espinocelular
CBC	Carcinoma Basocelular
CPNM	Câncer de Pele Não Melanoma
UV	Ultravioleta
RTO	Receptor de Transplante de Órgão
IRODaT	<i>International Registry of Organ Donation and Transplantation</i>
ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
ISCOMPA	Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
HHV 8	Herpes Vírus Humano 8
HPV	Papiloma Vírus Humano
EBV	Epstein Barr Vírus
mTOR	<i>Mammalian Target Of Rapamycin</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>11</b>
2.1	TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS E TRANSPLANTE RENAL.....	11
2.2	INCIDÊNCIA DE CÂNCER PÓS-TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS	12
<b>2.2.1</b>	<b>Neoplasias com aumento na incidência pós-transplante de órgãos .....</b>	<b>13</b>
2.3	CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA EM RTOS.....	14
<b>2.3.1</b>	<b>Fatores de risco para câncer de pele não melanoma pós-transplante..</b>	<b>15</b>
<b>2.3.2</b>	<b>Manejo do CPNM em transplantados.....</b>	<b>19</b>
2.4	DESFECHOS DO CÂNCER PÓS-TRANSPLANTE ÓRGÃOS SÓLIDOS....	20
<b>2.4.1</b>	<b>Mortalidade do câncer pós-transplante de órgãos sólidos .....</b>	<b>21</b>
<b>2.4.2</b>	<b>Custos do câncer pós-transplante de órgãos sólidos .....</b>	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIAS PARA ESTUDOS DE CUSTOS DA DOENÇA .....</b>	<b>24</b>
3.1	TIPOS DE CUSTOS EM SAÚDE .....	24
<b>3.1.1</b>	<b>Custos diretos médicos .....</b>	<b>24</b>
<b>3.1.2</b>	<b>Custos diretos não médicos.....</b>	<b>24</b>
<b>3.1.3</b>	<b>Custos indiretos .....</b>	<b>25</b>
<b>3.1.4</b>	<b>Custos intangíveis.....</b>	<b>25</b>
3.2	TÉCNICAS PARA MENSURAR OS CUSTOS EM SAÚDE.....	25
<b>3.2.1</b>	<b>Técnica “bottom-up”/Técnica “de baixo para cima” .....</b>	<b>26</b>
<b>3.2.2</b>	<b>Técnica “top-down”/Técnica “de cima para baixo” .....</b>	<b>27</b>
<b>3.2.3</b>	<b>Técnica mista.....</b>	<b>27</b>
3.3	CUSTOS FINANCEIROS VERSUS CUSTOS ECONÔMICOS .....	27
3.4	PERSPECTIVA DA ANÁLISE .....	28

<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>29</b>
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>37</b>
4.1 OBJETIVO GERAL.....	37
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	37
<b>5 ARTIGO CIENTÍFICO .....</b>	<b>38</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>533</b>
<b>ANEXO A - CERTIFICADO DE APROVAÇÃO NO CEP .....</b>	<b>54</b>
<b>ANEXO B - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO CADERNO DE SAÚDE PÚBLICA .</b> <b>.....</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

A possibilidade de transplantar um órgão foi um grande avanço para o tratamento de doenças terminais. No caso do transplante renal, proporciona ao receptor uma melhor qualidade de vida e, à sociedade, uma grande economia no custo total do tratamento(1-3). Contudo o processo tem limitações, e a maior incidência de câncer em pacientes transplantados comparados à população geral tem-se mostrado uma delas (4-12), desse modo, atenuando os benefícios clínicos e econômicos do transplante(13).

A pele é o local mais comum para o desenvolvimento de malignidades(6)(14)(12)(10); em particular, os carcinomas cutâneos de células escamosas (CECs) e os carcinomas basocelulares (CBCs) são os mais frequentemente detectados (15,16), os chamados câncer de pele não melanoma (CPNM). A gênese dessa neoplasia é multifatorial e combina, entre outros, o principal fator de risco conhecido na população geral, a exposição à radiação ultravioleta (UV) (17,18) com o principal fator de risco associado ao aumento de incidência de câncer em transplantados, a imunossupressão(19).

Já, quanto ao comportamento, diferindo da população geral, receptores de transplantes de órgãos (RTOs) apresentam maior tendência a ter diagnósticos múltiplos de CPNM e formas mais agressivas da neoplasia, incluindo extensas lesões locais, metástases linfonodais e para órgãos a distância(20). Quanto à mortalidade, recente estudo americano, publicado em 2017, relatou um aumento de 33% no risco de morte tardio em RTOs que diagnosticaram câncer de pele(13), no entanto, nessa análise, estavam inclusos pacientes com todos os tipos de câncer de pele, incluindo melanoma, não sendo possível avaliar particularmente o peso do CPNM na mortalidade desses pacientes.

Este comportamento certamente adiciona custos ao diagnóstico e ao tratamento do CPNM no transplantado, porém isso é pouco conhecido. Estudar melhor esse cenário é fundamental para a compreensão do papel do CPNM nessa população particular e o desenvolvimento de políticas públicas.

Dois estudos avaliaram custos do CPNM em RTOS. Um estudo suíço que analisou os custos dos cuidados dermatológicos em transplantados de órgãos sólidos e encontrou uma mediana de custo por caso de CEC invasivo maior que o custo por caso CEC *in situ*(21). E um grande estudo americano, publicado em abril

de 2017, que avaliou o custo de diversas neoplasias em transplantados renais e, para CPNM, encontrou impacto somente nos custos ambulatoriais(13).

Se no contexto mundial já foi apontada essa escassez de dados, no contexto nacional, isso é ainda mais desconhecido, visto que não há publicações avaliando os custos do câncer pós-transplante no Brasil. Nesse sentido, buscando reunir informações que contribuam para melhorar o conhecimento desta realidade, foram avaliados os custos envolvidos no câncer de pele não melanoma após transplante renal sob a perspectiva SUS de um hospital filantrópico.

Conhecer bem tal cenário é de suma importância para melhorar a compreensão do papel das malignidades nessa população particular e entender as necessidades quanto ao rastreamento e ao seguimento dessa população.

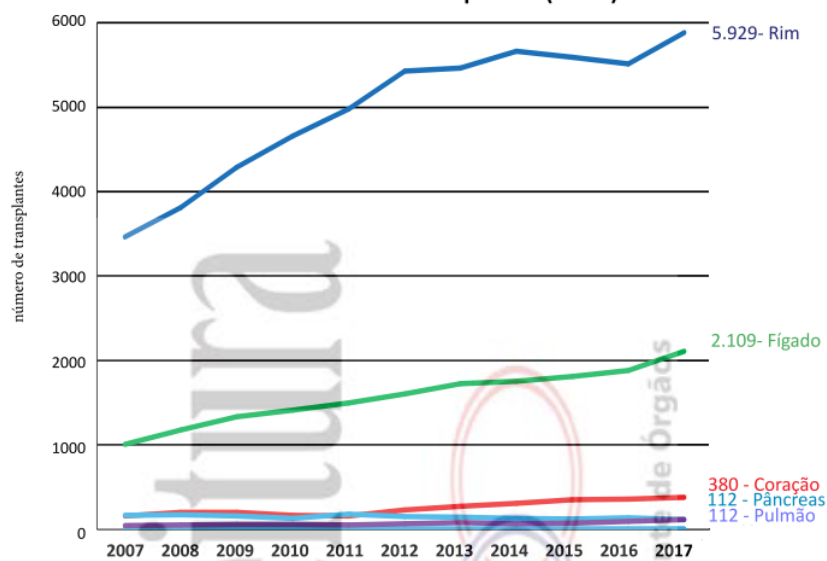
## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS E TRANSPLANTE RENAL

O transplante de órgãos sólidos proporciona uma terapia de salvamento para os pacientes com órgãos doentes em fase terminal(1).

O número de transplantes de órgão sólidos feitos no Brasil vem aumentando. Segundo a base de dados International Registry of Organ Donation and Transplantation (IRODaT), o país é o segundo em número absoluto de transplantes renais no mundo (5.426 transplantes em 2016), atrás apenas dos americanos, que realizaram 20.130 transplantes nesse período(22). Segundo dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), no ano de 2017, ocorreram 8.642 transplantes de órgãos sólidos no Brasil, sendo 5.929 (68%) renais (Figura 1). O Rio Grande do Sul é o segundo maior transplantador renal dentre os estados brasileiros, considerando o número de transplantes por milhão de população(22). O estado conta com 13 centros transplantadores, um dos principais, a Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), realizou seu primeiro transplante renal em 1977. Desde então, foram mais de 4 mil transplantes renais neste centro, que é referência em todo país.

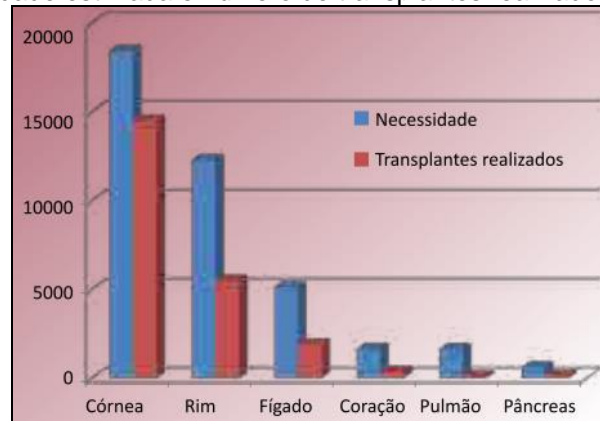
Figura 1 - Número anual de transplantes de 2007 a 2017 no Brasil  
Número absoluto de transplantes (anual)



Fonte: ABTO (2007)

O número de procedimentos de transplantes renais vem aumentando, mas ainda é insuficiente, como apontado na figura 2, dado que a prevalência da doença renal em estágio terminal, no Brasil, também é crescente(23).

Figura 2 - Necessidade estimada e número de transplantes realizados no Brasil, em 2017



Fonte: ABTO (2017)

Comparado à diálise, o transplante renal tem-se mostrado superior tanto em sobrevida(24) quanto em qualidade de vida e custos(1), tornando-se a terapia padrão para doença renal terminal. Estudo canadense avaliou o custo pré-transplante e demonstrou custo similar no primeiro ano pós-transplante e custo 2,9x menor no segundo ano pós-transplante.(1) Corroborando as evidências encontradas no Canadá, estudo brasileiro de custo-utilidade, desenhado sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), encontrou uma razão de custo-utilidade para o transplante renal de R\$ 18.161,00/AVAQ, enquanto que para hemodiálise foi de R\$ 40.872,00/AVAQ, respectivamente. Ou seja, para obter o mesmo resultado em qualidade de vida, um paciente sob tratamento por hemodiálise incorre em um dispêndio superior a duas vezes o gasto de um indivíduo transplantado(3). Contudo, apesar dos benefícios clínicos e econômicos iniciais, o transplante vem sendo associado com aumento de risco para vários eventos adversos de saúde, incluindo o câncer.

## 2.2 INCIDÊNCIA DE CÂNCER PÓS-TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

Câncer é um importante desfecho adverso do transplante de órgãos sólidos(5). Coortes históricas encontraram um aumento na taxa de incidência de câncer, de 2 a 4 vezes, entre (RTOs), comparados à população geral(4-12).

Meta-análise publicada em 2007, no Lancet, comparou a incidência de câncer em estudos de coorte de base populacional, em pessoas com HIV/AIDS e em pessoas imunossuprimidas após o transplante de órgãos sólidos. Houve uma incidência significativamente aumentada, em ambas as populações, para 20 dos 28 tipos de cânceres examinados. A maioria das neoplasias tinha uma causa infecciosa conhecida, sugerindo um papel amplo para a supressão do sistema imunológico na gênese de cânceres relacionados à infecção. A semelhança do padrão de risco de câncer aumentado nas duas populações sugere a imunodeficiência, comum às duas populações, como a principal responsável pelo aumento do risco(19).

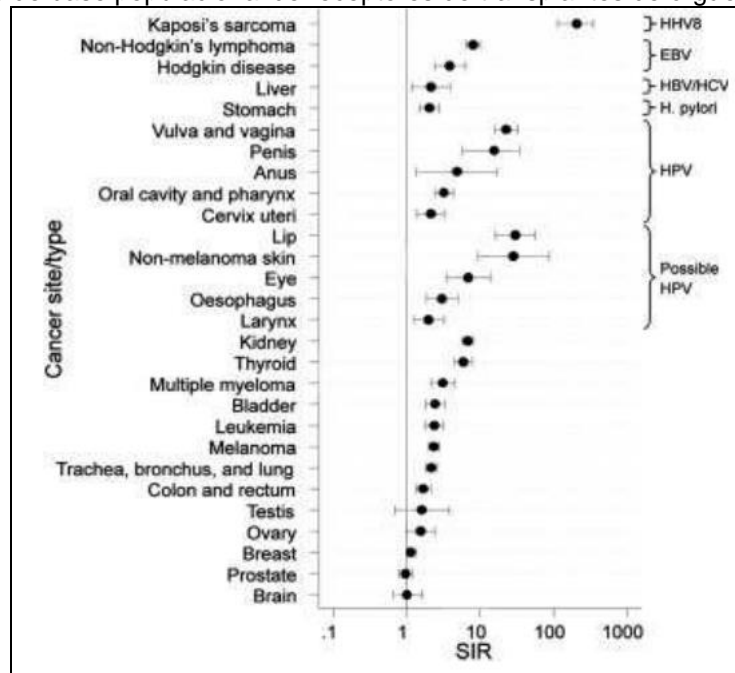
### **2.2.1 Neoplasias com aumento na incidência pós-transplante de órgãos**

A meta-análise supracitada, que incluiu as cinco grandes coortes históricas de RTOs com base populacional publicadas até aquele momento, assinalou incidência aumentada nos três tipos de cânceres que definem a AIDS e tem relação conhecida com vírus carcinogênicos, são eles: Sarcoma de Kaposi (Herpes Vírus Humano 8 - HHV 8), colo uterino (Papilomavírus Humano - HPV) e no Linfoma não Hodgkin (Epstein Barr Vírus - EBV), bem como em todos os cânceres relacionados ao HPV, no câncer de fígado (vírus hepatite B e C) e no câncer gástrico (*Helicobacter pylori*)(19).

Alguns tipos de cânceres, porém, que foram aumentados em ambas as populações não têm associações bem-aceitas com organismos infecciosos. As taxas de câncer de lábio e câncer de pele não melanoma foram enormemente aumentadas em receptores de transplante e aumentaram menos substancialmente em pessoas com HIV/AIDS(19).

Na figura 3, uma releitura do gráfico de *forest plot*, da meta-análise publicada no artigo de revisão de Vajdic et al.(15), destaca as neoplasias com causas infecciosas conhecidas e postuladas.

Figura 3 - Taxa de incidência padronizada (*Standard Incidence Rate - SIR*) por sítio de câncer para estudos de base populacional de receptores de transplantes de órgãos sólidos



Fonte: Vajdic (2009), modificado de Grulich 2007

### 2.3 CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA EM RTOs

O CPNM é a neoplasia mais comum em receptores de transplante de órgãos sólidos, segundo as grandes coortes que incluíram essas neoplasias em suas avaliações (4)(10)(6). Os riscos relativos para CPNM são 10 a 60 vezes maior em transplantados comparados à população geral(4)(6)(25).

Estudo de base populacional inglês revelou que dos 5.706 pacientes que desenvolveram câncer no período estudado, em 3.276 (57,4%), o primeiro registro de câncer seguindo o transplante foi um CPNM(10) Cerca de 90% destes são carcinomas espinocelulares (CEC) ou carcinomas basocelulares (CBC)(18)(26)(27).

Pacientes mais velhos, ao transplantar, costumam desenvolver CPNM mais rapidamente. Webb et al. demonstraram intervalo mediano entre o transplante e o surgimento de CEC, de três anos para o grupo etário acima dos 60 anos no momento do transplante, em comparação com 13 anos para o grupo entre 18 a 40 anos(28).

Na população de transplantados é comum que se façam múltiplos diagnósticos de CPNM no passar do tempo. Na avaliação de Lindelöf et al., 25% dos pacientes com CPNM desenvolveram um segundo tumor dentro de 13 meses e 50% um segundo tumor dentro de 3,5 anos(29).

Apresentações agressivas de CPNM, definidas como múltiplas recidivas locais com ou sem metástase linfonodal, por Adamson et al., são mais comuns em RTOs. Nesse estudo, os autores encontraram, dentre os pacientes que desenvolveram CPNM, 45% de formas agressivas(30).

Para contextualizar, o risco de metástase no CEC de pele na população geral é relatado como sendo aproximadamente 4%(31), já entre indivíduos imunossuprimidos, particularmente para RTOs, o risco metastático pode ser 2 a 3 vezes superior(32).

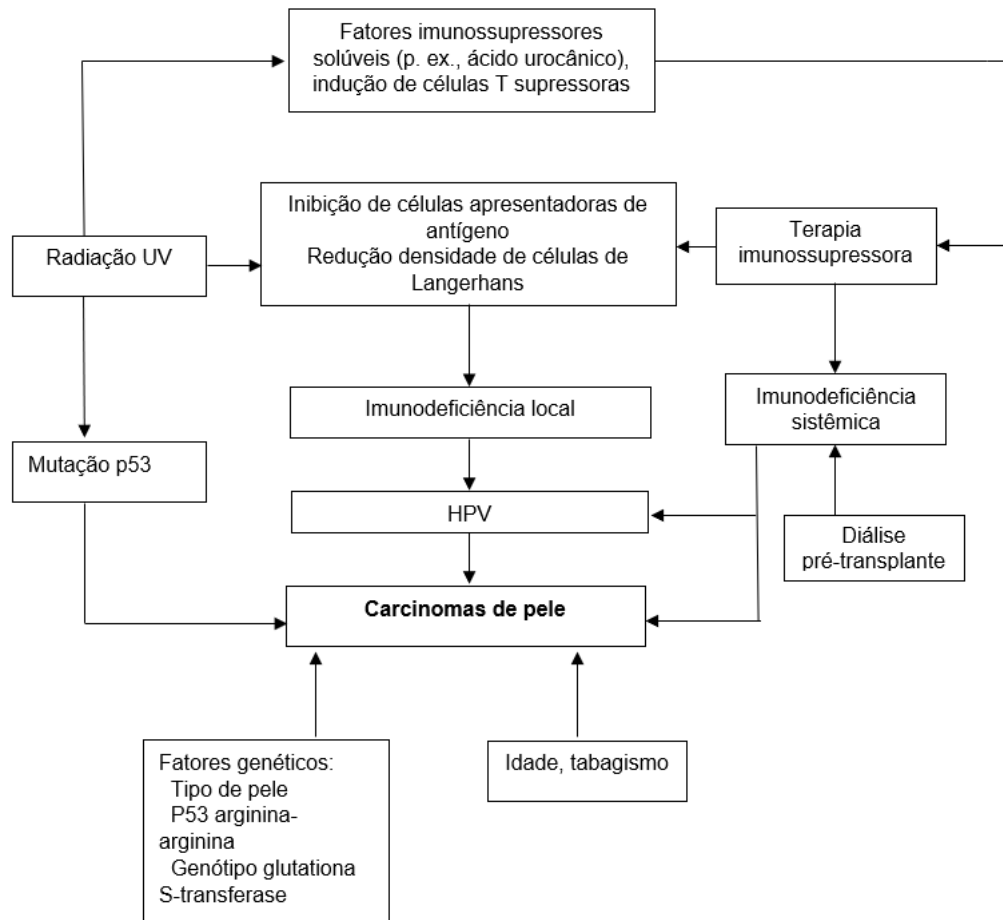
Baseado nesse conhecimento, um estudo liderado pela Mayo Clinic buscou elucidar o curso clínico de pacientes que desenvolvem metástases de câncer de pele após transplante, no qual 85% da amostra constituíam-se de CEC. O tempo médio entre o tumor primário e o primeiro diagnóstico de metástase foi de 1,4 ano nesses pacientes. Vinte e cinco pacientes, dos 68 acompanhados, morreram como resultado da doença (14 após uma recidiva) e 11 pacientes morreram de outras causas (n = 8) ou causas desconhecidas (n = 3). As taxas de sobrevida global e específica da doença, em três anos após a metástase inicial, foram de 48% e 56%, respectivamente(20).

### **2.3.1 Fatores de risco para câncer de pele não melanoma pós-transplante**

A patogênese do câncer de pele é multifatorial e tem a concorrência de fatores intrínsecos e extrínsecos aos indivíduos, conforme postulado em revisão de literatura publicada no New England Journal of Medicine, em 2003, e apresentado na figura 4(23).

Alguns destes fatores mais conhecidos e estudados até o momento serão revisados a seguir.

Figura 4 - Mecanismos sugeridos de carcinogênese da pele em receptores de transplantes.



Fonte: Adaptado de Euvrard (2003)

### 2.3.1.1 Radiação Ultravioleta

Assim como para indivíduos imunocompetentes, a exposição à radiação UV solar parece ser o principal fator de risco na gênese do câncer de pele em RTOs. Bavinck et al. encontraram maior propensão de ocorrência de CECs em áreas corporais expostas ao sol e em receptores com histórico de alta exposição solar, inclusive, indicando que a exposição ao sol, antes dos 30 anos, contribuiu mais para o risco de desenvolver câncer de pele, ao longo da vida, do que a exposição após os 30 anos de idade(17). Estudo australiano corroborou esses dados e indicou maior risco para pacientes que nasceram em clima quente e tiveram queimaduras solares na infância(18).

O mecanismo de carcinogênese no CPNM pós-transplante parece estar intimamente ligado a mutações em p53 induzidas pela luz solar, independente do *status* do HPV, conforme demonstrado por McGregor et al.(26). A radiação UV induz

essas mutações e a imunodeficiência local como resultado de uma diminuição na densidade das células epidérmicas de Langerhans(16).

### 2.3.1.2 Imunossupressão

Em CPNM, além da forte associação com a exposição solar já mencionada, outros fatores agressores estão implicados em sua gênese. Um exemplo disso é o achado de 15,2% dos CPNM na coorte australiana de Queensland, ocorrendo na pele relativamente fotoprotégida do tronco e dos membros proximais(33).

A imunossupressão pós-transplante, tratamento imprescindível para evitar a rejeição do enxerto, vem sendo associada com o aumento da incidência de câncer em RTOs(19) e tem papel relevante como carcinógenos nos CPNM.

Sua duração e intensidade são vistas como as principais variáveis a impactar nessa condição. Por exemplo, na já citada coorte de Queensland, Austrália, a taxa de incidência anual de CPNM aumentou de 28,1%, para mais de 45% naqueles pacientes que foram submetidos à imunossupressão por mais de 20 anos(33). Já na Espanha, a incidência cumulativa de CPNM aumentou de 20,78% em cinco anos, chegando a 53,08% em 15 anos pós-transplante.(27) A intensidade da imunossupressão também parece estar diretamente associada ao surgimento de câncer de pele. Em um estudo de coorte retrospectivo, pacientes recebendo azatioprina e prednisona tiveram uma taxa de incidência de 29 CPNM por mil pessoas/ano, já os pacientes que adicionalmente recebiam ciclosporina tiveram um aumento dessa taxa para 48 CPNM por mil pessoas/ano(34). Na mesma linha, deu-se o ensaio clínico randomizado comparando dose usual de ciclosporina com regime de baixa dose, menor incidência de CPNM e lesões precursoras no grupo de baixa dose, sem diferença em sobrevida, com um seguimento médio de 66 meses(35).

No tocante a diferentes órgãos transplantados, os receptores de coração têm 2,9 vezes mais risco de desenvolver CPNM do que os de rim(36), o que provavelmente se deva, pelo menos em parte, ao regime mais intenso de imunossupressão requerido pós-transplante cardíaco.

Conquanto, no geral, o nível de imunossupressão pareça ser um importante fator no desenvolvimento das neoplasias de pele(34-36), a contribuição individual de cada agente imunossupressor pode não ser equivalente. Uma evidência disso foi revelada em meta-análise publicada em 2015 e que incluiu 20 ensaios clínicos

randomizados (ECR) e 2 observacionais, então, colocando que o uso de sirolimus foi associado a uma incidência 51% menor de CPNM nos ECR.(37) Unindo este a outros desfechos de benefício, a classe de inibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), vem assumindo um papel importante como opção de terapia imunossupressora.

Vale ainda citar a existência de evidências laboratoriais de que a terapia imunossupressora com azatioprina e ciclosporina apresenta efeitos biológicos diretos que são capazes de aumentar a carcinogênese relacionada à radiação UV, independente de seus efeitos imunossupressores. A azatioprina sensibiliza o DNA à radiação ultravioleta A(38), reduzindo a dose mínima de eritema nas células da pele de pacientes tratados(39,40), enquanto a ciclosporina inibe o reparo do DNA e a apoptose em queratinócitos humanos expostos à radiação B ultravioleta(41,42).

### 2.3.1.3 Papiloma Vírus Humano – HPV

O HPV tem, conhecida e comprovada, relação como vírus oncogênico na patogênese de neoplasias anogenitais(43) e de orofaringe(44). Altos níveis de infecção com subtipos de HPV da epidermodisplasia verruciforme (uma genodermatose caracterizada por infecção disseminada por HPV, sendo considerada o primeiro modelo de carcinogênese induzida por vírus no homem)(45) têm sido descritos no carcinoma espinocelular da pele de indivíduos imunossuprimidos(46).

Embasados nesses pressupostos, na década de 1990 e início dos anos 2000, vários estudos investigaram a prevalência do DNA do HPV em pacientes RTOs com câncer de pele não melanoma e lesões pré-malignas(47-49).

Como exemplo, Harwood et al. descreveram a prevalência de DNA do HPV (avaliada por técnica de PCR) em CECs, CBCS e lesões pré-malignas em transplantados *versus* indivíduos imunocompetentes. Em 148 pacientes avaliados, o DNA do HPV foi detectado em 37/44 (84,1%) carcinomas epidermóides, 18/24 (75%) carcinomas basocelulares e 15/17 (88,2%) lesões cutâneas pré-malignas no grupo imunossuprimido em comparação com 6/22 (27,2%) carcinomas espinocelulares, 11/30 (36,7%) carcinomas basocelulares e 6/11 (54,4%) pré-malignidades no grupo imunocompetente(47).

Apesar das várias evidências de maior prevalência de HPV em pacientes com CPNM imunossupressos pós-transplante de órgão, o papel do HPV na carcinogênese do RTOs permanece incerto(47)(16) e os mecanismos que poderiam estar envolvidos são pouco compreendidos. Por exemplo, McGregor et al. falharam ao tentar demonstrar relação entre o *status* do HPV e mutação em p53(26). Ademais, o HPV está frequentemente presente em folículos pilosos da pele normal de transplantados(50).

#### 2.3.1.4 Fatores relacionados ao hospedeiro

Diversos estudos avaliaram fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de câncer de pele não melanoma e apontam algumas características individuais mais fortemente relacionadas ao surgimento do CPNM. A idade mais avançada ao transplante, o sexo masculino, a pele de cor clara, a história de CPNM pré-transplante e o transplante de órgão torácico (coração e pulmão)(14) estiveram consistentemente associados com o diagnóstico de CPNM pós-transplante em pelos menos um ou vários desses estudos (18)(27)(51,52).

Recentemente, estudo americano de base populacional, que avaliou 10.649 receptores de transplante de órgão, confirmou esses preditores de risco. A razão de chances (*Hazard Ratio* - HR) total ajustada para o câncer de pele foi de 4,69 (IC 95%, 3,61-6,09) em associação com uma história anterior de câncer de pele pré-transplante ( $p < 0,001$ ), 1,61 (IC 95%, 1,34-1,89) para o sexo masculino ( $p < 0,001$ ), 1,51 (IC 95%, 1,26-1,82) para transplante de órgão torácico ( $p < 0,001$ ), 7,79 (IC 95%, 5,34-11,37) para raça branca ( $p < 0,001$ ), 2,65 (IC 95%, 2,12-3,21) para pacientes com 50 anos ou mais de idade ao transplante ( $p < 0,001$ )(53).

#### 2.3.2 Manejo do CPNM em transplantados

Com base em múltiplos estudos de base populacional que indicam probabilidade aumentada de doença agressiva em receptores de transplantes de órgãos, os CECs invasivos nesse grupo de pacientes são geralmente considerados lesões de alto risco(54)(20). Assim, procedimentos que fornecem confirmação patológica de remoção completa do tumor, como cirurgia de Mohs ou excisão cirúrgica convencional com controle de margem, são os tratamentos preferidos para

CECs invasivos nesses pacientes para prevenir a recorrência local e a disseminação da doença(55,56).

A radioterapia pode ser usada para tratar CECs em pacientes que não conseguem tolerar a cirurgia. A radioterapia também é usada como terapia adjuvante para lesões que não podem ser completamente ressecadas ou que demonstram envolvimento perineural extenso, especialmente nervos de maior diâmetro(56,57).

O manejo de pacientes transplantados de órgãos com doença metastática é um desafio. Muitas das recomendações de regimes de tratamento são baseadas em estudos com pacientes imunocompetentes; a partir deles, sabe-se que agentes quimioterápicos como platinas, isoladas ou combinadas a 5-Fluorouracil (5-FU)(58), capecitabina(59) e cetuximabe(60,61) são ativos nos CECs de pele, porém avaliar a tolerabilidade dos RTOs a essas terapias sistêmicas é um passo fundamental na individualizada decisão de tratamento para esses pacientes, até o momento, pouco respaldada na literatura específica. Corroboram essa preocupação alguns relatos como lesão alveolar difusa fatal encontrada em dois pacientes transplantados de pulmão tratados com cetuximab para CEC cutâneo metastático(62) e rejeição aguda de aloenxerto em um receptor de transplante renal com CEC metastático em uso de pembrolizumabe, apesar da regressão tumoral com o tratamento(63).

A redução da dose dos agentes imunossupressores e a minimização do uso de inibidores da calcineurina (por exemplo, ciclosporina, tacrolimus) e/ou antimetabólitos (por exemplo, azatioprina) em favor de inibidores da mTOR (por exemplo, sirolimus) podem ser considerados(37).

O carcinoma basocelular (CBC) não está associado ao mesmo nível de morbidade e mortalidade que o CEC em receptores de órgãos transplantados. O manejo do CBC nessa população assemelha-se ao manejo em pacientes imunocompetentes. O imiquimod é um agente imunoestimulador tópico que às vezes é usado para o tratamento do CBC superficial. O uso de imiquimod por períodos limitados em pequenas áreas (60 a 100 cm<sup>2</sup>) parece ser seguro em receptores de órgãos transplantados(64,65).

## 2.4 DESFECHOS DO CÂNCER PÓS-TRANSPLANTE ÓRGÃOS SÓLIDOS

O desenvolvimento de agentes imunossupressores mais potentes, nas recentes décadas, tem levado a um dramático declínio nas taxas de rejeição aguda em cinco anos após o transplante renal(66), porém o aumento da potência, como mencionado, para o desenvolvimento de neoplasias, atenua os benefícios clínicos e econômicos do transplante renal(67).

Apesar dessas supostas consequências, a maioria das coortes que aponta aumento da incidência de câncer em transplantados de órgãos sólidos não avaliou seus desfechos de mortalidade e custos. As publicações com esse enfoque são muito mais recentes e serão discutidas a seguir.

#### **2.4.1 Mortalidade do câncer pós-transplante de órgãos sólidos**

Neoplasias sempre figuraram entre as principais causas de morte em pacientes transplantados(68,69). O diagnóstico de câncer abrevia a vida do transplantado, e isso foi demonstrado, por exemplo, em um estudo de coorte italiano com transplantados renais, em que a taxa de mortalidade em 10 anos foi significativamente maior em pacientes com câncer (33,1%) do que em pacientes sem câncer (5,3%)(70).

Estudos relatam diferentes participações das malignidades como causa de mortalidade nos transplantados. Uma coorte com base populacional inglesa analisou 19.103 transplantes renais (mediana de seguimento de 4,4 anos), nela, 2.085 mortes ocorreram, das quais 376 (18,0%) foram devidas a neoplasias (taxa de mortalidade bruta: 361 mortes relacionadas à malignidade por 100 mil pessoas-ano)(69). Já um estudo de caso-controle aninhado a uma coorte de transplantados renais holandeses indica números mais alarmantes. Dos 12.805 RTOs, 908 (7,1%) pacientes tiveram registro de câncer, sendo que 630 (69%) deles morreram com rim funcional, 510 (81%) por causa de sua malignidade (em 8,2 anos após o transplante, mediana)(71).

Recente estudo canadense de 2016 aponta o câncer como a segunda causa de mortalidade pós-transplante, superando mortes por infecção, atrás apenas de doença cardiovascular(72).

No que tange especificamente ao câncer de pele não melanoma em RTOs, uma recente publicação americana associa números preocupantes a essa população. Em estudo que avaliou mortalidade e custos do câncer em

transplantados renais, CPNM foi diagnosticado em 5,7% dos receptores, não estabelecendo impacto na mortalidade precoce, mas foi associado a um aumento de 33% no risco de morte tardio (HR, 1,24; IC 95%, 1,17-1,31) comparado a pacientes que não desenvolveram câncer até o terceiro ano pós-transplante(13).

#### **2.4.2 Custos do câncer pós-transplante de órgãos sólidos**

O manejo das malignidades pós-transplante frequentemente requerem diagnósticos e procedimentos terapêuticos invasivos e onerosos, reduzindo a qualidade de vida e gerando gastos em cuidados de saúde(13). No entanto poucos estudos para avaliar o impacto econômico do câncer em transplantados de órgãos sólidos foram publicados até o momento. Os artigos encontrados são recentes, acompanhando o despertar da comunidade científica como um todo para discussão de custos nos cuidados de saúde.

Hurst et al. publicaram em 2010 uma avaliação de custos do carcinoma de células renais (CCR) diagnosticado pós-transplante renal, em um estudo de coorte retrospectivo americano. Os pacientes que desenvolveram CCR tiveram maiores custos médios cumulativos (\$ 55.456, em 2 anos) do que aqueles que não desenvolveram CCR (\$ 40.369)(73).

Os dados de custos do câncer pós-transplante conhecidos até o momento são escassos ou compartimentados em malignidades específicas como CCR, conforme mencionado. Buscando ampliar a compreensão desse cenário, um estudo americano, publicado em abril de 2017, avaliou mortalidade com resultados já expostos no tópico anterior e custos do câncer pós-transplante renal na prática contemporânea. Entre 67.157 receptores, o CPNM foi diagnosticado em 5,7% dos pacientes, o câncer relacionado a vírus em 1,9% e outros tipos de cânceres em 6,3%, no intervalo de três anos após o transplante. O estudo avaliou custos ambulatoriais e de hospitalização. Os transplantados do grupo com câncer relacionado a vírus tiveram os maiores impactos de custos hospitalares e ambulatoriais por caso, seguidos pelo grupo com outros cânceres, enquanto o CPNM impactou apenas nos custos ambulatoriais. No geral, o câncer representou de 3% a 5,5% do total de despesas com seguro hospitalar e de 1,5% a 3,3% dos gastos ambulatoriais nos primeiros três anos após o transplante(13).

Avaliando puramente pacientes transplantados de órgãos sólidos que tiveram diagnóstico de CPNM, um interessante estudo suíço, desenvolvido no Departamento de Dermatologia do Hospital Universitário de Zurich (especializado no atendimento a transplantados no país), dividiu os pacientes em 5 grupos, a saber: *CEC* (n = 70) diagnóstico de CEC ocorrendo dentro do período de observação; *passado de CEC* (n = 40), com CEC antes do período de observação; *CEC in situ* (n = 13), quando somente o CEC *in situ* foi diagnosticado; *biópsia negativa* (n = 49) quando resultados histológicos não demonstraram CEC ou CEC *in situ*; e *nenhuma biópsia* (n = 26) quando nenhuma biópsia foi requerida dentro do período de observação. O custo mediano por caso de CEC invasivo (US \$ 1830) foi superior ao custo por caso de CEC *in situ* (US \$ 603)(21).

### **3 METODOLOGIAS PARA ESTUDOS DE CUSTOS DA DOENÇA**

Entre os primeiros estudos econômicos em saúde encontrados na literatura, estão os trabalhos sobre custo da doença(74). O trabalho pioneiro de Dorothy Rice apresentou sua metodologia em 1960(75) e, desde então, vários autores têm refinado os procedimentos metodológicos(76-78).

Estudos sobre o custo da doença são um tipo de avaliação econômica cujo objetivo final é a identificação e quantificação de todos os custos envolvidos na gestão de uma doença específica (custos de diagnóstico, tratamento e seguimento). No final, esse tipo de estudo permitirá ter uma estimativa do custo que uma doença específica representa para a sociedade, para o sistema de saúde de um país(79) ou para fonte financiadora, conforme perspectiva elegida para o estudo.

É importante salientar que os estudos sobre custos de doenças são um tipo de análise econômica parcial, pois se concentram apenas nos recursos consumidos por determinada doença, não levando em consideração eventuais efeitos na saúde do indivíduo acometido, como segurança, eficácia e efetividade(76). Esse tipo de estudo é interessante para a saúde pública porque consegue quantificar os recursos gastos pelo sistema de saúde. Além disso, a análise dos custos relacionados a doenças é uma etapa importante para a realização de análises econômicas completas que comparam diferentes intervenções a fim de subsidiar a escolha da melhor delas(80).

#### **3.1 TIPOS DE CUSTOS EM SAÚDE**

##### **3.1.1 Custos diretos médicos**

Os custos diretos médicos envolvem os insumos médicos utilizados diretamente para prestar o tratamento. Incluem, por exemplo, os custos associados a produtos farmacêuticos, exames diagnósticos, atendimentos clínicos, atendimentos por farmacêuticos, atendimentos no setor de emergência e hospitalizações(81).

##### **3.1.2 Custos diretos não médicos**

Os custos diretos não médicos são custos dos pacientes e das famílias que estão diretamente associados ao tratamento, mas que não são de natureza médica. Exemplos incluem custo de transporte de ida e volta ao consultório médico, clínica ou hospital; serviços de cuidados infantis para os filhos de um paciente; alimentação e acomodação necessárias aos pacientes e sua família durante tratamentos realizados fora da cidade de residência(81).

### **3.1.3 Custos indiretos**

Os custos indiretos resultam da perda da produtividade devido a doenças ou mortes(81). O que se tenta medir é o impacto que pode ter a doença sobre o aparato produtivo nacional. O método mais utilizado para o cálculo é o que está baseado na abordagem do capital humano, pelo qual, os dias de ausência no trabalho, seja por doença, seja por falecimento, transformam-se em unidades monetárias por meio da aplicação de remunerações médias. Esse método tem sido criticado, entre outros motivos, porque não inclui a população que não está integrada ao mercado de trabalho(82).

Vale destacar que a mensuração e utilização de custos diretos não médicos e indiretos são válidas para os estudos que utilizam a perspectiva da sociedade. Na perspectiva do SUS, saúde suplementar ou instituição prestadora do serviço, esses custos não são inclusos.

### **3.1.4 Custos intangíveis**

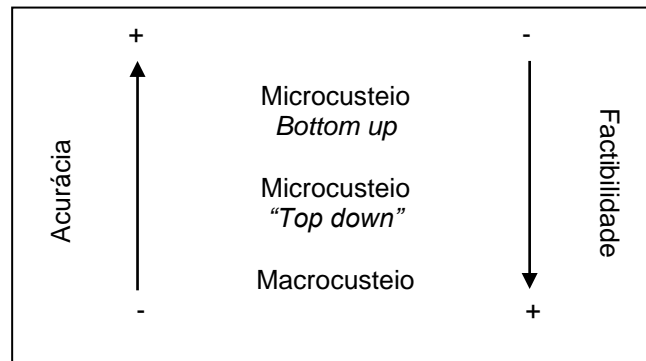
Os custos intangíveis incluem custos de dores, sofrimento, ansiedade ou fadiga que ocorrem devido a uma doença ou ao seu tratamento(81). Esses custos são difíceis de avaliar e dependem exclusivamente da percepção que o indivíduo tem de sua condição de saúde e engloba aspectos físicos, emocionais e sociais. A valoração dos custos intangíveis ainda é controversa e depende do desenvolvimento de metodologia própria para esse método(82).

## **3.2 TÉCNICAS PARA MENSURAR OS CUSTOS EM SAÚDE**

A mensuração da quantidade de uso de recursos pode ser feita utilizando-se diferentes técnicas que envolvam microcusteio, macrocusteio ou ambas (Figura 5).

Cada uma das técnicas apresenta vantagens e desvantagens. A escolha pela técnica depende da precisão e confiabilidade requeridas pelo estudo, assim como pela viabilidade da obtenção dos dados(82).

Figura 5 - Níveis de precisão e viabilidade para a estimativa de custos dos serviços de saúde



Fonte: Tan(2009)

### 3.2.1 Técnica "*bottom-up*" / Técnica "de baixo para cima"

Nesta técnica de microcusteio, procura-se conhecer os custos gerados para cada paciente, por meio da coleta dos recursos consumidos em cada período de monitoramento, buscando obter os custos que aparecem em cada processo de gestão da doença avaliada. Esse método é mais caro em termos de tempo e consumo de recursos, mas os dados obtidos são muito mais precisos e fornecem informações mais realísticas, precisas e de qualidade(83).

Acredita-se que a metodologia seja padrão-ouro nas avaliações econômicas por identificar todos os componentes de custo relevantes e valorizar cada componente de custo para todos os pacientes individualmente, resultando na mais precisa estimativa de custo(84). Isso permite a identificação dos custos diretamente empregados para um paciente e a percepção que subgrupos de pacientes podem ter uma grande participação nos custos totais. Entretanto um importante desafio para a condução do microcusteio *bottom-up* é a factibilidade. Por ser uma metodologia que consome muito tempo, especialmente quando os sistemas de informação hospitalar estão ausentes ou inadequados, não tem sido amplamente utilizado na avaliação dos custos dos serviços de saúde(83).

### 3.2.2 Técnica “*top-down*”/Técnica “de cima para baixo”

A técnica tipo *top-down* identifica todos os componentes de custo relevantes, mas valoriza cada componente de custo para média de pacientes, separando os custos de recursos abrangentes, como contas anuais. Embora a metodologia seja mais viável em comparação com o *bottom-up*, a desvantagem da abordagem é que ela não consegue rastrear os custos diretamente para os pacientes específicos que incorrem nesse custo. Portanto, análises estatísticas de custos não podem ser realizadas e diferenças entre pacientes não podem ser detectadas(83).

### 3.2.3 Técnica mista

A técnica mista combina o micro e o macrocusteio usando esse último na inexistência do primeiro. Essa técnica apresenta as vantagens e desvantagens de ambas as técnicas combinadas. A técnica mista é a adotada pelo Manual de Custeio do National Health System (NHS), da Inglaterra, bem como, frequentemente, pelos estudos de custos de doença, análises de custos e estudos de custo-efetividade(85).

## 3.3 CUSTOS FINANCEIROS VERSUS CUSTOS ECONÔMICOS

É necessário também conhecer e saber distinguir dois conceitos de custos: custos financeiros e custos econômicos. Os custos financeiros são a utilização de dinheiro real para uso em recursos necessários à realização de um programa ou intervenção. Já os custos econômicos de uma intervenção incluem não somente aqueles equivalentes ao uso direto do dinheiro, mas também o valor dos recursos para os quais nenhum dinheiro efetivamente foi gasto (custo de oportunidade) a fim de fornecer uma estimativa mais completa do valor real da intervenção dos custos financeiros(86).

No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), os custos financeiros correspondem aos valores repassados pelo Ministério da Saúde para as instituições de saúde que realizaram procedimentos em seus usuários, com base na respectiva Tabela de Procedimentos e Medicamentos. Já os custos econômicos equivalem aos reais custos que uma instituição de saúde tem para realizar o procedimento(77).

### 3.4 PERSPECTIVA DA ANÁLISE

Perspectiva é um termo econômico que descreve de quem são os custos relevantes com base no propósito do estudo(81). A definição da perspectiva do estudo é central para a identificação dos custos a serem considerados(82).

As perspectivas mais utilizadas nos estudos farmacoeconômicos são a perspectiva da instituição ou do prestador de serviços de saúde (por exemplo, hospital ou clínica) ou do pagador (por exemplo, *Medicare* ou plano de saúde privado), pois elas podem ser mais pragmáticas no sentido de responder à pergunta em questão(81).

A perspectiva da sociedade, por definição, é a mais abrangente, levando em consideração toda a sociedade e as consequências diretas ou indiretas da intervenção. Todos os efeitos na saúde e custos resultantes são considerados independentes de quem é afetado ou tratado, e independentes de quem está pagando pela intervenção. A perspectiva da sociedade representa o interesse público geral, ao invés daquele de um grupo específico(86). Apesar de essa talvez ser a perspectiva mais adequada, de acordo com a teoria econômica, ela não é a mais comum na literatura farmacoeconômica por ser difícil e demorado estimar todos esses componentes do custo(81).

## REFERÊNCIAS

1. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, Muirhead N. A Study of Quality of Life and Cost Utility Analysis of Renal Transplantation. *Kidney Int.* 1996;50:235-42.
2. Silva SB, Caulliriaux HM, Araújo CAS, Rocha E. Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2016;32(6):1-13.
3. Silva EN. Ensaio em Economia da Saúde: Transplantes de Rim. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
4. Birkeland SA, Løkkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000;355:1886-7.
5. Kyllonen L, Pukkala E, Salmela K. Cancer incidence in a kidney- transplanted population. *Transpl Int.* 2000;13(suppl 1):S394-S398.
6. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: A nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer.* 2003;89(7):1221-7.
7. Vajdic CM, McDonald SP, Mccredie MRE, Leeuwen MT Van, Stewart JH, Law M, et al. Cancer Incidence Before and After Kidney Transplantation. *JAMA* 2006;296(23):2823-31.
8. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:941-8.
9. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni Jr. JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Wolfe RA, Goodrich NP. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *Jama.* 2011;306(17):1891-901.
10. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: A UK registry audit. *Am J Transplant.* 2010;10:1889-96.
11. Serraino D, Piselli P, Angeletti C, Minetti E, Pozzetto A, Civati G, et al. Risk of Kaposi's sarcoma and of other cancers in Italian renal transplant patients. *Br J Cancer.* 2005;92(3):572-5.
12. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohme I, Forsberg B, et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J*

- cancer. 1995;60:183-9.
13. Dharnidharka VR, Naik AS, Axelrod D, Schnitzler MA, Xiao H, Brennan DC, et al. Clinical and Economic Consequences of Early Cancer after Kidney Transplantation in Contemporary Practice. *Transplantation*. 2017;101(4):858-66.
  14. Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B, Baecklund E, Brattström C, Wilczek H, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008 - A Swedish population-based study. *Int J Cancer*. 2013;132:1429-38.
  15. Vajdic CM, Van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer*. 2009;125:1747-54.
  16. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348:1681-91.
  17. Bavinck JN, De Boer A, Vermeer BJ, Hartevelt MM, Van der Woude FJ, Claas FHJ et al. Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 1993;129:242-9.
  18. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Nicol DL, Harden PN. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(3):397-406.
  19. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV / AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:59-67.
  20. Martinez J-C, Otley CC, Stasko T, Euvrard S, Brown C, Schanbacher CF, Weaver AL. Defining the Clinical Course of Metastatic Skin Cancer in Organ Transplant Recipients. *Arch Dermatol*. 2003;139:301-6.
  21. Ruegg CP, Graf N, Muhleisen B, Szucs TD, French LE, Surber C, and Hofbauer GFL. Squamous cell carcinoma of the skin induces considerable sustained cost of care in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1242-9.
  22. Garcia VD, Pacheco L. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017). São Paulo: Registro Brasileiro de Transplantes; 2017.
  23. Lugon JR. Doença Renal Crônica no Brasil: um problema de saúde pública. *J Bras Nefrol*. 2009;31(Supl 1):2-5.

24. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-30.
25. Kinlen LJ, Sheil AGR, Peto J, Doll R,. Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J.* 1979;2:1461-6.
26. McGregor JM, Berkhout RJM, Rozycka M, Ter Schegget J, Bouwes Bavinck JN, Brooks L, Crook T. P53 Mutations Implicate Sunlight in Post-Transplant Skin Cancer Irrespective of Human Papillomavirus Status. *Oncogene.* 1997;15:1737-40.
27. García JB, Suárez-Varela MM, Vilata JJ, Marquina A, Pallardó L, Crespo J. Risk factors for non-melanoma skin cancer in kidney transplant patients in a Spanish population in the Mediterranean region. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:422-7.
28. Webb MC, Compton F, Andrews PA, Koffman GG. Skin tumours posttransplantation: A retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplant Proc.* 1997;29:828-30.
29. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol.* 2000;143:513-9.
30. Adamson R, Obispo E, Dychter S, Dembitsky W, Jaski B, Gordon J, et al. High Incidence and Clinical Course of Aggressive Skin Cancer in Heart Transplant Patients: A Single-Center Study. *Transplant Proc.* 1998;30:1124-6.
31. Brantsch KD, Meisner C, Schöfnisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, Breuninger H. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9:713-20.
32. Cooper JZ, Brown MD. Special concern about squamous cell carcinoma of the scalp in organ transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2006;142:755-8.
33. Carroll RP, Ramsay HM, Fryer AA, Path MRC, Hawley CM, Nicol DL, Harden PN. Incidence and prediction of nonmelanoma skin cancer post-renal transplantation: A prospective study in Queensland, Australia. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3):676-83.
34. Glover MT, Deeks JJ, Raftery MJ, Cunningham J, Leigh IM. Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant

- recipients. *Lancet*. 1997;349:398.
35. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, Souillou JP. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: Randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*. 1998;351:623-8.
  36. Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2):177-86.
  37. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: A meta-analysis. *Cancer Med*. 2015;4(9):1448-59.
  38. Kelly GE, Meikle W, Sheil AGR. Scheduled and unscheduled DNA synthesis in epidermal cells of hairless mice treated with immunosuppressive drugs and UVB-UVA irradiation. *Br J Dermatol*. 1987;117:429-40.
  39. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005;309(5742):1871-4.
  40. Perrett CM, Walker SL, O'Donovan P, Warwick J, Harwood CA, Karran P, et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol*. 2008;159:198-204.
  41. Yarosh DB, Pena A V., Nay SL, Canning MT, Brown DA. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol*. 2005;125:1020-5.
  42. Canning MT, Nay SL, Peña A V., Yarosh DB. Calcineurin inhibitors reduce nuclear localization of transcription factor NFAT in UV-irradiated keratinocytes and reduce DNA repair. *J Mol Histol*. 2006;37:285-91.
  43. Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11:1048-56.
  44. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(12):1-7.
  45. Oliveira WRP, Festa Neto C, Tying SK. Aspectos clínicos da epidermodisplasia verruciforme. *An Bras Dermatol*. 2002;77(5):545-56.
  46. Jong-Tieben LM, Berkhout RJM, Smits HL, Bavinck JNB, Vermeer BJ, Van Der Woude FJ, et al. High frequency of detection of epidermodysplasia

- verruciformis-associated human papillomavirus DNA in biopsies from malignant and premalignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Invest Dermatol.* 1995;105(3):367-71.
47. Harwood CA, McGregor JM, Proby CM, Breuer J. Human papillomavirus and the development of non-melanoma skin cancer. *J Clin Pathol.* 1999;52:249-53.
  48. Forslund O, Ly H, Reid C, Higgins G. A broad spectrum of human papillomavirus types is present in the skin of Australian patients with non-melanoma skin cancers and solar keratosis. *Br J Dermatol.* 2003;149:64-73.
  49. Stark LA, Arends MJ, McLaren KM, Benton EC, Shahidullah H, Hunter JAA, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in cutaneous neoplasms from renal allograft recipients supports a possible viral role in tumour promotion. *Br J Cancer.* 1994;69:222-9.
  50. Boxman ILA, Berkhout RJM, Mulder LHC, Wolkers MC, Bouwes Bavinck JN, Vermeer BJ, et al. Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. *J Invest Dermatol.* 1997;108(5):712-5.
  51. Borges-Costa J, Vasconcelos JP, Travassos AR, Guerra J, Santana A, Weigert A, et al. Cancro cutâneo em doentes com transplante renal: Incidência e associações com fatores clínicos e sociodemográficos. *Acta Med Port.* 2013;26(2):123-6.
  52. Harden PN, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Ramsay HM. Annual incidence and predicted risk of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2001;33:1302-4.
  53. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, Lloyd AA, Ahmed RL, Anthony T, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer in organ transplant recipients in the United States. *JAMA Dermatology.* 2017;153(3): 296-303.
  54. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):498-504.
  55. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in SCC of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(6):976-90.
  56. Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD, et al. Guidelines for the Management of Squamous Cell Carcinoma in Organ

- Transplant Recipients. *Dermatol Surg.* 2004;30(4p2):642-50.
57. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Cancer screening in renal transplant recipients: What is the evidence? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(Suppl. 2):S87-S100.
  58. Guthrie BTH, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Cisplatin-Based Chemotherapy in Advanced Basal and Squamous Cell Carcinomas of the Skin: Results in 28 Patients Including 13 Patients Receiving Multimodality Therapy. *J Clin Oncol.* 1990;8(2):342-6.
  59. Endrizzi BT, Lee PK. Management of Carcinoma of the Skin in Solid Organ Transplant Recipients with Oral Capecitabine. *Dermatol Surg.* 2009; 35(10):1567-72.
  60. Casadevall JB, Graña-Suárez B, Hernandez-Yague X, Ribera JV, Grasa OH, Vidal, JB. Xeroderma pigmentosum: neck lymph node metastasis of a squamous cell carcinoma of the skin treated with cetuximab. *Eur J Dermatol.* 2009;19(2):163-5.
  61. Arnold AW, Bruckner-Tuderman L, Zuger C, Itin PH. Cetuximab Therapy of Metastasizing Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in a Patient with Severe Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Dermatology* 2009;219:80-3.
  62. Leard LE, Cho BK, Jones KD, Hays SR, Tope WD, Golden JA, Hoopes CW. Fatal Diffuse Alveolar Damage in Two Lung Transplant Patients Treated With Cetuximab. *J. Heart Lung Transplant.* 2007;26(12):1340-4.
  63. Lipson EJ, Bagnasco SM. Tumor Regression and Allograft Rejection after Administration of Anti - PD-1. *N Engl J Med.* 2016;374 (9)896-898.
  64. Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, Van de Kerkhof PCM, Amerio P, Ronnevi J, Slade HB, Stockfleth E. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5 % cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *Br J Dermatol.* 2007;157 (suppl.2):25-31.
  65. Brown VL, Atkins CL, Ghali L, Cerio R, Harwood CA, Proby CM. Safety and Efficacy of 5% Imiquimod Cream for the Treatment of Skin Dysplasia in High-Risk Renal Transplant Recipients. *Arch Dermatol.* 2005;141:985-993.
  66. Lentine KL, Gheorghian A, Axelrod D, Kalsekar A, L'Italien G, Schnitzler MA. The implications of acute rejection for allograft survival in contemporary U.S.

- kidney transplantation. *Transplantation*. 2012;94(4):369-76.
67. Naik AS, Dharnidharka VR, Schnitzler MA, Brennan DC, Segev DL, Axelrod D, Xiao H, Kucirka L, Lentine KL, Chen J. Clinical and Economic Consequences of First-Year Urinary Tract Infections, Sepsis and Pneumonia in Contemporary Kidney Transplantation Practice. *Transpl Int*. 2016;29(2):241-252.
  68. Kiberd BA, Rose C, Gill JS. Cancer Mortality in Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2009(9)1868-75.
  69. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int*. 2014;85:1395-403.
  70. Pedotti P, Cardillo M, Rossini G, Arcuri V, Boschiero L, Caldara R, et al. Incidence of cancer after kidney transplant: Results from the North Italy transplant program. *Transplantation*. 2003;76(10):1448-51.
  71. Van De Wetering J, Roodnat JI, Hemke AC, Hoitsma AJ, Weimar W. Patient survival after the diagnosis of cancer in renal transplant recipients: A nested case-control study. *Transplantation*. 2010;90(12):1542-6.
  72. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C, Hicks LK, Sutradhar R, Kim SJ, et al. Cancer mortality among recipients of solid-organ transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):463-9.
  73. Hurst FP, Jindal RM, Graham LJ, Falta EM, Elster EA, Stackhouse GB, et al. Incidence, predictors, costs, and outcome of renal cell carcinoma after kidney transplantation: USRDS experience. *Transplantation*. 2010;90(8):898-904.
  74. Costa AMN, Secoli SR NM. Avaliação de tecnologias em saúde. In: Nita ME, Campino ACC, Nobre MRC, Costa AMN, Ono-Nita AK, Carrilho FJ. Avaliação econômica: análise de custo-minimização, análise de custo-consequência, estudo de custo da doença e outras análises parciais. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 354-67.
  75. Rice DP. Estimating the cost of illness. *Am J Public Health*. 1967;57(3):424-40.
  76. Segel JE. Cost-of-Illness Studies — A Primer. RTI International. RTI-UNC Center of Excellence in Health Promotion Economics. 2006. p.1-39
  77. Oliveira ML, Santos LMP, Silva EN. Bases metodológicas para estudos de custos da doença no Brasil. *Rev Nutr*. 2014;27(5):585-95.
  78. Santos AM. Custo da Doença (Cost of Illness). *ATsaúde*. 2015.
  79. Álvarez, JS. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias:

- Principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. Madrid: Adis; 2012.
80. Bosi M, Azevedo ABC, Ciconelli RM. Estudos de custos de doenças. Rev Bras Med. 2005;7(4):103-5.
  81. Rascati K. Introdução à Farmacoeconomia. Porto Alegre: Artmed; 2010.
  82. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: MS; 2014.
  83. Tan SS. Microcosting in Economic Evaluations Issues of accuracy, feasibility, consistency and generalisability. Rotterdam: 2009. 1-217 p.
  84. Wordsworth S, Ludbrook A, Caskey F, Macleod A. Collecting unit cost data in multicentre studies. Creating comparable methods. Eur J Health Econ. 2005; 6(1):38-44.
  85. Mogyorosy Z, Smith P. The main methodological issues in costing health care services - A literature review. Heslington: Universidade de York; 2005.
  86. Brasil. Ministério da Saúde. Avaliação Econômica em Saúde - Desafios para gestão no Sistema Único de Saúde. Brasília: MS; 2008.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Estimar os custos dos pacientes transplantados renais que desenvolveram câncer de pele não melanoma pós-transplante sob a perspectiva SUS de um hospital filantrópico.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar os custos dos pacientes transplantados renais antes e depois do diagnóstico de CPNM.
- Descrever o consumo de recursos pós-diagnóstico, estratificado por setor de atendimento.

## 5 ARTIGO CIENTÍFICO

### **Avaliação de Custos de Pacientes Transplantados Renais pós Diagnóstico de Câncer de Pele Não Melanoma sob a Perspectiva SUS em Hospital Filantrópico**

Aline Marli Wagner, MD<sup>1</sup>

Alice de Medeiros Zelmanowicz, PhD<sup>2</sup>

Airton Tetelbon Stein, PhD<sup>1</sup>

1 Programa de pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre UFSCPA, Porto Alegre, RS, Brasil

2 Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre UFSCPA

Este artigo será submetido a revista Caderno de Saúde Pública, QUALIS B2. Para este trabalho não foi recebido nenhum tipo de auxílio financeiro.

Correspondência: Aline Marli Wagner, Rua São Luís, 1112/508, Santana, Porto Alegre, RS. Tel (51) 99624-2410, e-mail: alinemwagner@hotmail.com.

Instituição onde o trabalho foi desenvolvido: Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Avenida Independência, 75, Porto Alegre, RS

## **Avaliação de Custos de Pacientes Transplantados Renais pós Diagnóstico de Câncer de Pele Não Melanoma sob a Perspectiva SUS em Hospital Filantrópico**

### **Resumo**

O estudo teve como objetivo descrever os custos relacionados aos pacientes transplantados renais que desenvolveram câncer de pele não melanoma pós-transplante. Trata-se de uma análise econômica parcial de pacientes adultos submetidos a transplante renal entre janeiro de 2000 e dezembro de 2015, com Câncer de Pele Não Melanoma (CPNM) diagnosticado após transplante e seguidos até 31 de dezembro de 2017. Foram excluídos pacientes com outras neoplasias concomitantes, diagnóstico de CPNM anterior a setembro de 2012, tratamento em outra instituição ou custeado por saúde suplementar. Utilizou-se a análise de microcusteio “*bottom up*” para examinar custos totais e componentes de custos individuais. A amostra final foi de 23 pacientes. O custo total empregado no tratamento dos transplantados renais após o diagnóstico do primeiro CPNM, foi de R\$ 743.880,17. O custo mensal por paciente transplantado renal foi de R\$ 120,00 pré-diagnóstico de CPNM e R\$ 217,00 após o diagnóstico ( $p=0,008$ ). Estratificando por setor, os custos pós diagnóstico foram distribuídos da seguinte forma: 69,86% em internação/emergência, 13,77% em exames, 8,73% em consultas, 6,53% em cirurgias, 0,83% em radioterapia e 0,25% em quimioterapia. Em análise comparativa dos custos pré e pós diagnóstico de CPNM em cada setor, observamos que em todos setores o custo mensal aumentou após o diagnóstico de CPNM. Concluiu-se que o diagnóstico de CPNM pós transplante renal pode estar associado ao aumento dos custos na assistência dos pacientes transplantados, o que deve implicar na valorização de iniciativas de prevenção e diagnóstico precoce de CPNM na população de transplantados.

**Palavras chave: câncer de pele, transplante, custos e análise de custos**

## **Introdução**

O transplante tornou-se a terapia padrão para a doença renal terminal ao mostrar-se com superior efetividade <sup>1</sup> e custo-utilidade quando comparado à diálise <sup>2-4</sup>. Contudo, apesar dos benefícios clínicos e econômicos, o transplante vem sendo associado com aumento de risco para vários eventos adversos de saúde, incluindo o câncer <sup>5-13</sup>.

A imunossupressão pós-transplante, tratamento imprescindível para evitar a rejeição do enxerto, está associada com o aumento da incidência de várias neoplasias em receptores de transplante de órgãos (RTOs) <sup>14</sup>.

O câncer de pele não melanoma (CPNM) é a neoplasia mais incidente em RTOs, com riscos relativos 10 a 60 vezes maiores que a população geral <sup>7,13,15</sup>. Além da imunossupressão, em que parece impactar o tempo <sup>16,17</sup>, intensidade <sup>18,19</sup> e o tipo de imunossupressor empregado <sup>20</sup>, o CPNM em transplantados está fortemente associado com exposição à radiação ultravioleta (UV) <sup>21,22</sup>, idade mais avançada ao transplante, sexo masculino, pele de cor clara e história de CPNM pré-transplante <sup>23</sup>.

Em RTOs é comum que se façam múltiplos diagnósticos de CPNM no passar do tempo <sup>24</sup>. O comportamento desta malignidade é mais agressivo em transplantados, podendo apresentar mais recidivas locais <sup>25</sup> e envolver maior risco de metástases linfonodais e a distância se comparados à população geral <sup>26</sup>.

No Brasil foram realizados 5.929 transplantes renais no ano de 2017 <sup>27</sup>, considerando a incidência aumentada de CPNM em transplantados, somada ao comportamento mais agressivo da doença nessa população, pode-se inferir que esse evento adverso poderá resultar em um impacto significativo tanto em morbidade quanto nos custos. Entretanto, até o momento, esse impacto econômico não é conhecido no cenário nacional, e tal fato pode vir a dificultar a implementação de políticas públicas para vigilância dermatológica, diagnóstico precoce e tratamento adequado do CPNM nessa população específica. O objetivo do presente estudo foi descrever os custos dos pacientes transplantados renais que desenvolveram câncer de pele não melanoma pós-transplante.

## **Métodos**

### ***Desenho e População do Estudo***

Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo com uso de dados secundários. Foram elegíveis para inclusão todos os pacientes maiores de 18 anos submetidos à transplante renal na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), entre janeiro de

2000 a dezembro de 2015, que tiveram diagnóstico de câncer de pele não melanoma no período pós-transplante.

Foram excluídos todos os pacientes com diagnóstico de CPNM anteriores a setembro de 2012 (data da implementação do sistema eletrônico de assistência e gestão que dá acesso a conta hospitalar informatizada), pacientes que tiveram somente lesões *in situ* de pele, pacientes com diagnóstico de outras neoplasias que não apenas CPNM e pacientes que receberam tratamento em outra instituição ou assistência no sistema privado ou saúde suplementar.

Os pacientes que tiveram diagnóstico de CPNM no período pós-transplante foram identificados no Banco do Serviço de Transplante Renal da ISCMPA por revisão do Sistema de Patologia institucional. Foi realizado de forma complementar o cruzamento com o Registro Hospitalar de Câncer do Hospital Santa Rita/ISCMPA. Os pacientes incluídos no estudo foram seguidos até 31 de dezembro de 2017.

### ***Custos***

Todos os custos foram estimados sob a perspectiva de um hospital filantrópico que atende pacientes do SUS, por essa razão, custos diretos não médicos e custos indiretos não foram considerados. Os custos foram expressos em unidade monetária local (R\$).

O *software* Tasy© (2012 Koninklijke Philips Electronics N. V.) foi utilizado para extração dos custos diretos médicos conforme a técnica de microcusteio *bottom-up*<sup>28</sup>. O programa gera uma planilha com a conta hospitalar de cada paciente estudado e detalha todos os custos diretos empregados no tratamento.

Medicamentos, materiais hospitalares, exames (imagem, endoscópicos, hemodinâmicos, análises clínicas, patologia, micologia, biologia molecular, imunologia), hemoderivados, consultas médicas, atendimento fisioterápico, atendimento pelo serviço social, internação hospitalar em enfermaria ou unidade de terapia intensiva, procedimentos cirúrgicos, quimioterapia e radioterapia têm seus custos descritos nominalmente na conta de cada paciente.

Para fins de avaliação, os custos foram agrupados em setores da seguinte forma: internação/emergência, consultas, exames, cirurgias, quimioterapia e radioterapia.

### ***Análise Estatística***

As variáveis qualitativas foram descritas quanto à sua frequência e à proporção, e as quantitativas foram descritas conforme suas medidas de tendência central e dispersão.

As variáveis contínuas foram submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnov com a finalidade de verificação da normalidade. O teste de Wilcoxon pareado foi utilizado para

comparar os custos antes e após o diagnóstico de CPNM. Foi utilizado o *software* SPSS(r) (SPSS for Windows 18.0) para as análises.

### **Aspectos Éticos**

A aprovação para a realização desta pesquisa foi obtida pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre [CEP - Parecer n.º 2.878.178].

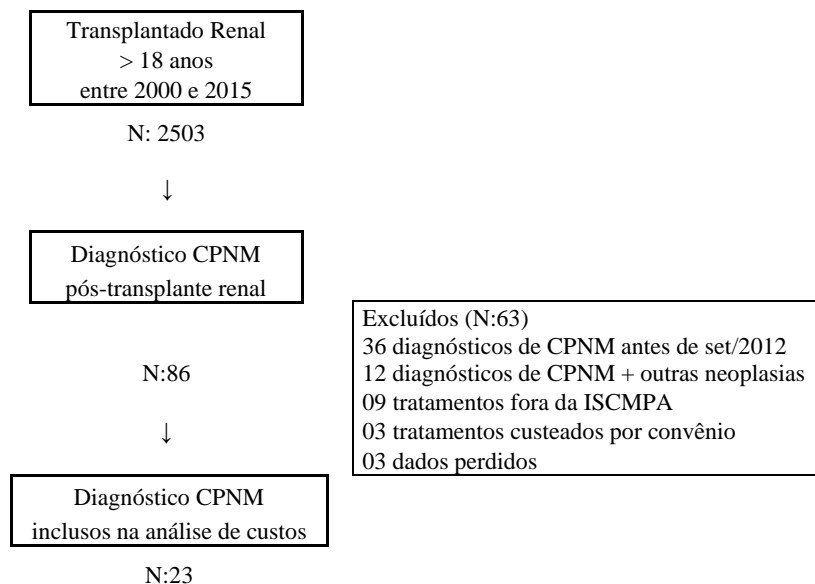
### **Resultados**

No período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2015, 2.503 pacientes maiores de 18 anos foram submetidos à transplante renal na ISCMPA. Desses, 86 (3,4%) pacientes tiveram diagnóstico de CPNM no seguimento, entre eles, 12 pacientes desenvolveram outra neoplasia além do CPNM. A duração mediana de seguimento foi de 8,7 anos (mínimo de 3,01 e máximo de 18 anos).

Conforme os critérios de exclusão do presente estudo, 23 pacientes com diagnóstico de CPNM pós-transplante renal tiveram os custos da doença avaliados (Figura 1).

**Figura 1**

Pacientes selecionados para o estudo



Dos 23 pacientes, 56,6% tinham mais de 50 anos ao receber o transplante renal, a maioria (60,9%) era do sexo masculino. A média de tempo para desenvolver CPNM pós-transplante foi 6 anos, sendo 21,7% nos primeiros três anos pós-transplante. Mais de uma lesão maligna foi diagnosticada em 13 pacientes, no pós-transplante, variando de 2 até 19

lesões por paciente. Um total de 71 lesões de CPNM foram diagnosticadas, 40 (56,4%) CBC e 31(43,6%) CEC. As características da população estão resumidas na tabela 1.

**Tabela 1**

Características da amostra de pacientes que diagnosticaram CPNM após transplante renal	
	<b>Transplantados com CPNM</b> n=23
Idade ao transplante	
< 50 anos	10 (43,4%)
≥ 50 anos	13 (56,6%)
Sexo	
Feminino	9 (39,1%)
Masculino	14 (60,9%)
Ano do transplante	
2000-2005	4 (17,4%)
2006-2010	13 (56,5%)
2011-2015	6 (26,1%)
Tempo para desenvolver câncer pós-transplante	
até 3 anos	5 (21,7%)
≥ 3 anos	18 (78,3%)

O custo total empregado no tratamento dos pacientes incluídos na amostra, após o diagnóstico do primeiro CPNM foi R\$ 743. 880,17. Avaliando o custo mensal por paciente transplantado renal antes e após o diagnóstico de CPNM, observou-se um incremento nos custos após o diagnóstico da malignidade (R\$120 x R\$217 – p = 0,008).

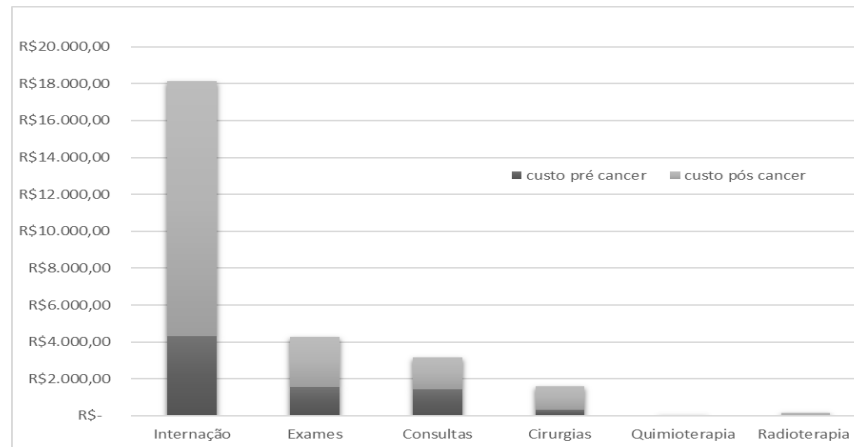
Estratificando estes custos por setor, a proporção do consumo de recursos a partir do primeiro diagnóstico de CPNM foi em ordem decrescente: 69,86% em internação/emergência, 13,77% exames, 8,73% consultas, 6,53% cirurgias, 0,83% radioterapia e 0,25% quimioterapia. (Tabela 2)

**Tabela 2**

Custo total dos 23 pacientes após o diagnóstico de CPNM estratificados por setor (em Reais)	
Setor	Custo após diagnóstico de câncer
	R\$
Internação/emergência	519.752,55
Exames	102.477,05
Consultas	64.981,12
Cirurgias	48.589,67
Quimioterapia	1.908,75
Radioterapia	6.171,03
<b>Total</b>	<b>743.880,17</b>

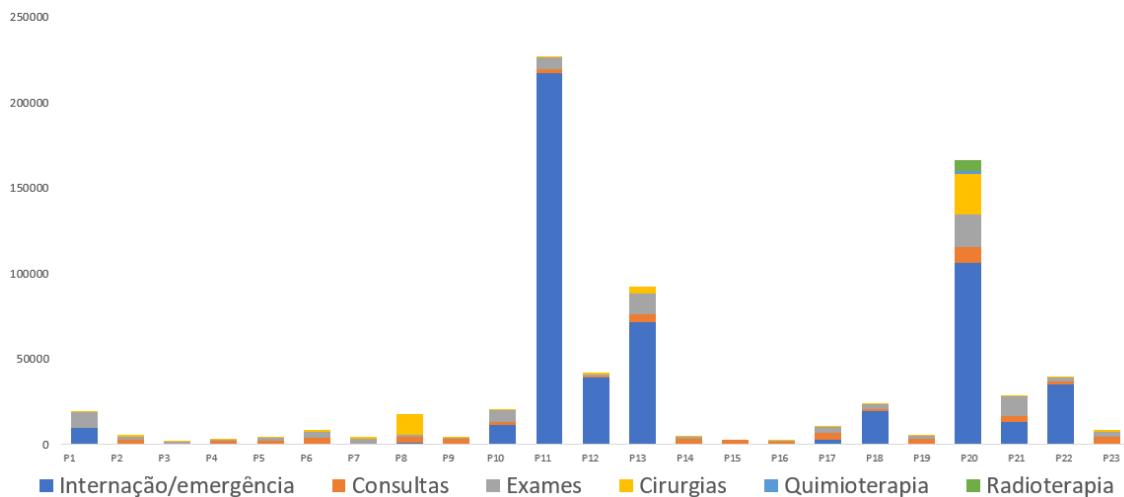
Comparando o custo mensal pré e pós diagnóstico em cada setor, observamos que em todos os setores os custos aumentaram após o diagnóstico de CPNM. (Figura 2)

**Figura 2** Custo mensal pré e pós diagnóstico de CPNM estratificado por setor



A contribuição de cada setor no custo individual pode ser visto na figura 3. Como observado, a maioria dos pacientes tem seus custos em setores essencialmente ambulatoriais.

**Figura 3** Custo por paciente por setor após diagnóstico de CPNM



O gráfico evidencia a presença de *outliers* no consumo ultrapassando os R\$ 50.000 no período pós diagnóstico de CPNM (P11, P13 e P20). Uma nova análise de dados, excluindo estes pacientes, mostrou um custo mensal por paciente de R\$ 191,92 no período pré diagnóstico de CPNM e R\$ 391,53 no pós diagnóstico ( $p < 0,05$ ).

## Discussão

Este estudo descreve os custos de assistência em saúde de 23 pacientes que desenvolveram CPNM pós-transplante renal, antes e após o diagnóstico da malignidade,

baseado em técnica de microcusteio, em um hospital filantrópico do sul do Brasil. Os resultados indicaram que o custo mensal por paciente, pós-diagnóstico de CPNM, foi quase o dobro comparado ao período pré-diagnóstico.

Com o intuito de melhor compreender este achado, buscou-se estratificar os custos pós-diagnóstico por setor e por paciente, detectando que internação/emergência foi o setor que mais consumiu recursos. Esse custo, em parte, não aparenta relação direta com o diagnóstico de CPNM, visto que o tratamento desta neoplasia costuma ser essencialmente ambulatorial<sup>29</sup>. É possível que, pelo menos em parte, esse diagnóstico seja um marcador e que reflita as complicações associadas à história natural do paciente pós-transplante. Por outro lado, em pacientes com apresentações agressivas de CPNM é comum a necessidade de internações ou idas à emergência por cirurgias de maior porte e complexidade ou complicações do tratamento radioterápico ou quimioterápico, o que explica a disparidade de custo na análise no nível individual.<sup>26</sup>

Quanto aos custos envolvidos nos demais setores de assistência ao RTO, exames foi o segundo mais oneroso. Destaca-se neste setor a contribuição dos exames anatomopatológicos diagnósticos das neoplasias de pele e exames de imagem, necessários em alguns pacientes, para avaliação de possíveis metástases linfonodais e mais raramente, à distância. Os setores de consultas e cirurgias foram o terceiro e quarto setores, respectivamente, que mais impactaram nos custos dos transplantados pós-diagnóstico de CPNM. Esses setores estão amplamente relacionados ao diagnóstico de CPNM que leva a mais consultas dermatológicas e cirurgias para tratamento da malignidade e, conseqüentemente, mais custos<sup>30,31</sup>. A maior frequência de apresentações com múltiplas lesões, comum em RTOs e confirmada na amostra aqui analisada, reforça a contribuição desses setores no aumento do custo pós-diagnóstico de CPNM. Vale ressaltar que a maioria dos pacientes deste estudo (13 pacientes) foram submetidos a tratamentos essencialmente ambulatoriais, com as visitas à instituição divididas entre o seguimento com o Serviço de Nefrologia, avaliações dermatológicas e procedimentos cirúrgicos ambulatoriais. Os setores de radioterapia e quimioterapia tiveram a menor participação percentual no custo total, visto que apenas um paciente da amostra ter desenvolvido apresentação mais agressiva com necessidade de radioterapia e quimioterapia. Com contribuições maiores ou menores para o custo total, as análises destacaram que todos os setores empregaram mais recursos no tratamento dos RTOs pós diagnóstico de CPNM comparado ao período pré.

O CPNM costuma ter curso clínico de maior agressividade em pacientes transplantados se comparado à população geral<sup>26</sup>. No entanto, o tamanho da amostra pequeno e a maior

frequência de CBCs nos pacientes inclusos, pode explicar o fato de haver apenas um paciente com apresentação agressiva no presente estudo. Este paciente foi um dos *outliers* da amostra e seu alto consumo de recursos estava relacionado ao tratamento do CPNM. Ao retirar os três *outliers* da amostra, para excluir o impacto nos custos derivado destes pacientes, a diferença de custo mensal por paciente se manteve, sendo maior no período pós diagnóstico de CPNM e assim revelando que o diagnóstico de CPNM é um marco para o maior consumo de recursos em RTOs.

Uma maior proporção da amostra (56,6%) tinha mais de 50 anos ao ser submetida ao transplante renal. A literatura indica que a idade superior a 50 anos é um fator de risco para desenvolvimento de CPNM<sup>32-34</sup>. Houve uma predominância do sexo masculino na amostra aqui pesquisada, tendência mundial em transplantados; o que pode estar associado tanto a maior prevalência de homens com diagnóstico de insuficiência renal crônica em tratamento dialítico<sup>35</sup> como refletir, pelo menos em parte, uma inequidade no acesso a essa tecnologia<sup>36,37</sup>.

Na amostra deste estudo, mais da metade dos pacientes apresentaram múltiplas lesões malignas, com até 19 lesões por paciente, corroborando o fato de que o CPNM não costuma ser um evento isolado em RTOs, e sim fazer parte de uma série de tumores em um indivíduo. Isto leva a uma intensificação dos cuidados dermatológicos e resulta em aumento de custos<sup>38</sup>.

Apesar das múltiplas lesões comuns a transplantados, a amostra examinada apresentava uma característica diferente do padrão conhecido para CPNM em RTOs em relação ao tipo histológico preponderante. A literatura mostra uma proporção de CEC:CBC de 3 : 1<sup>16</sup>, já, na presente amostra, houve uma inversão e mais da metade das lesões malignas foram carcinomas basocelulares (proporção CEC:CBC 1 : 1,3); isso deve-se provavelmente aos critérios de seleção da amostra direcionados pela disponibilidade dos dados de custo. É importante salientar que os CBCs têm comportamento menos agressivo se comparado ao CEC<sup>25</sup>, o que implica menor intensidade de tratamento e, conseqüentemente, menos recursos necessitam ser empregados. Isso nos permite inferir que caso a amostra tivesse predominância de CECs teríamos uma diferença ainda maior nos custos de RTOs pré e pós diagnóstico de CPNM.

Este estudo apresenta várias limitações. Não foram avaliados especificamente custos relacionados a pessoal, infraestrutura, manutenção ou energia, isto também ocorre na maioria dos estudos de custo da doença (*cost of illness*) encontrados na literatura, resultando em alguma subestimação dos custos envolvidos. Essa limitação é resolvida, em publicações que utilizaram metodologias como, por exemplo, o TDABC (*Time-Driven Activity Based*

*Costing*)<sup>39</sup> para estimar esses custos. Todavia, na avaliação do custo do câncer pós-transplante, não foi encontrada nenhuma publicação que tenha se utilizado dessas metodologias. Ainda com relação a metodologia de custos da doença, por se tratar de uma perspectiva do provedor (hospital filantrópico), não foram avaliados custos diretos não médicos, custos relacionados à perda de produção e custos intangíveis, o que é uma limitação intrínseca no tocante à perspectiva de avaliação escolhida.

O estudo incluiu todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão, sua seleção foi direcionada pela disponibilidade das contas hospitalares informatizadas, a partir de setembro de 2012, sendo composta por uma população bem específica (pacientes com câncer de pele não melanoma que fizeram seu tratamento da malignidade em um hospital de referência, com suas rotinas próprias já preestabelecidas) o que resultou em uma amostra pequena. Essas características da amostra levam a uma limitada capacidade de generalização destes resultados.

O fato dos exames serem descritos na conta hospitalar pelo centro de custo específico, diferenciado pelo departamento hospitalar em que é realizado e não pelo regime do paciente (ambulatorial *versus* hospitalar), não permitiu o comparativo com a literatura quanto a custos ambulatoriais e internados. Para amenizar esta limitação, optamos pela estratificação dos custos em setores, sendo possível trazer um panorama detalhado de onde empregaram-se os recursos.

Apesar das várias limitações identificadas, este estudo emprega metodologia de microcusteio, apresentando dados de maneira sistematizada e transparente, sendo o primeiro a abordar os custos do CPNM pós-transplante renal na perspectiva do SUS de uma instituição filantrópica.

A média de tempo para desenvolver CPNM pós-transplante foi 6 anos, com apenas 21% dos casos com diagnóstico nos primeiros 3 anos pós-transplante. Estudos americanos de custos são capazes de avaliar apenas os pacientes que desenvolvem câncer até o terceiro ano pós-transplante, pois este é o intervalo que o *Medicare* financia as despesas de RTOs, como no estudo de Dharnidharka et al <sup>29</sup>. No presente estudo foi possível avaliar os custos de pacientes que desenvolveram câncer mais tardiamente, podendo oferecer um conhecimento mais amplo de como são empregados os recursos no seguimento do paciente.

Muitos estudos consideram o diagnóstico de câncer apenas pelos códigos presentes nos bancos de dados do sistema pagador, como são as metodologias de estudos sob a perspectiva do *Medicare*. No entanto, este estudo teve acesso aos resultados dos testes diagnósticos

(anatomopatológico e exames de imagem) e ao prontuário do paciente, eliminando o risco de considerar caso de CPNM um possível erro de código.

Os resultados encontrados por meio deste estudo, demonstram que o diagnóstico de CPNM pode impactar nos custos relacionados a assistência do paciente no período pós-transplante, com aumento da demanda de recursos. Isto deve implicar num fortalecimento de iniciativas de prevenção e diagnóstico precoce de CPNM na população de transplantados, além de auxiliar os gestores do SUS a gerenciarem o encaminhamento do paciente transplantado para seguimento dermatológico, com o intuito de diminuir barreiras de acesso a este especialista. Os serviços de referência de dermatologia devem elaborar diretrizes de avaliação e manejo de RTOs, o que já é realidade em alguns países como a Suíça <sup>40</sup> e os Estados Unidos <sup>41</sup>. Na ISCMPA existe um sistema de interconsultas entre os ambulatórios de transplante renal e dermatologia o qual dedica um turno semanal ao atendimento exclusivo de pacientes transplantados desde 2013.

Em síntese, é importante ressaltar que o transplante renal permanece altamente custo-efetivo<sup>42</sup>, no entanto a incidência de complicações específicas, como o câncer de pele não melanoma, reduz o benefício econômico <sup>29</sup>, por essa razão, esforços para diagnóstico precoce que propiciem tratamentos menos onerosos precisam, cada vez mais, ser identificados e implementados. O desenvolvimento de um rastreamento com protocolos custo-efetivos para transplantados e a implementação de esquemas imunossupressores que estejam relacionados com a redução de incidência de CPNM <sup>43</sup> devem associar-se a uma possível economia em saúde.

## Referências

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 2002;341(23):1725-30.
2. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, Muirhead N. A study of quality of life and cost utility analysis of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996;50:235-42.
3. Silva SB, Caulliraux HM, Affonso ACAS, Rocha E. Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2016;32(6):1-13.
4. Silva EN. Ensaio em economia da saúde: transplantes de rim. Porto Alegre:

- Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
5. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohme I, Forsberg B, et al. Cancer risk after renal transplantation in the nordic countries, 1964-1986. *Int J cancer*. 1995;60(2):183-9.
  6. Kyllonen L, Pukkala E, Eklund B. Cancer incidence in a kidney- transplanted population. *Transpl Int*. 2000;7:350-2.
  7. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2003;89(7):1221-7.
  8. Vajdic CM, Mcdonald SP, Mccredie MRE, Leeuwen MT Van, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. 2012;296(23):2823-31.
  9. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y. Cancer incidence among canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(4):941-8.
  10. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni Jr. JF, Kasiske BL, Israni AKSJ. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *Jama*. 2011;306(17):1891-901.
  11. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK registry audit. *Am J Transplant*. 2010;10(8):1889-96.
  12. Serraino D, Piselli P, Angeletti C, Minetti E, Pozzetto A, Civati G, et al. Risk of Kaposi's sarcoma and of other cancers in Italian renal transplant patients. *Br J Cancer*. 2005;92(3):572-5.
  13. Birkeland SA, Løkkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000;355(9218):1886-7.
  14. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunospressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9447):59-67.
  15. Kinlen LJ, Doll R, Sheil AGR. Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J*. 1979;2(6203):1461-6.
  16. Carroll RP, Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Nicol DL, Harden PN. Incidence and prediction of nonmelanoma skin cancer post-renal transplantation: a prospective study in Queensland, Australia. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(3):676-83.
  17. Bernat García J, Morales Suárez-Varela M, Vilata JJ, Marquina A, Pallardó L, Crespo

- J. Risk factors for non-melanoma skin cancer in kidney transplant patients in a Spanish population in the mediterranean region. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(4):422-7.
18. Glover MT, Deeks JJ, Raftery MJ, Cunningham J, Leigh IM. Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Lancet.* 1997;349(9049):398.
  19. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blanco G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet.* 1998;351(9103):623-8.
  20. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med.* 2015;4(9).
  21. Bavinck JN, De Boer A, Vermeer BJ, Hartevelt MM, Van der Woude FJ, et al. Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 1993;129(3):242-9.
  22. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Nicol DL, Harden PN. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3):397-406.
  23. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, Lloyd AA, Ahmed RL, Anthony T, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer in organ transplant recipients in the United States. *JAMA Dermatology.* 2017;153(3).
  24. Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B, Baecklund E, Brattström C, Wilczek H, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008 - A Swedish population-based study. *Int J Cancer.* 2013;132(6):1429-38.
  25. Adamson R, Obispo E, Dychter S, Dembitsky W, Jaski B, Gordon J, et al. High incidence and clinical course of aggressive skin cancer in heart transplant patients: a single-center study. *Transplant Proc.* 1998;30:1124-6.
  26. Martinez J-C. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2004;139(3):301.
  27. Garcia VD, Pacheco L. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017). São Paulo: Registro Brasileiro de Transplantes; 2017.
  28. Tan SS. Microcosting in economic evaluations issues of accuracy, feasibility, consistency and generalisability. Rotterdam: 2009. 1-217 p.
  29. Dharnidharka VR, Naik AS, Axelrod D, Schnitzler MA, Xiao H, Brennan DC, et al. Clinical and economic consequences of early cancer after kidney transplantation in contemporary practice. *Transplantation.* 2017;101(4):858-66.

30. Chen JG, Yelverton CB, Polisetty SS, Housman TS, Williford PM, Teuschler HV, et al. Treatment patterns and cost of nonmelanoma skin cancer management. *Dermatol Surg.* 2006;32:1266-71.
31. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB, Goldman ND, Acostamediedo JM, et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(3):425-29.
32. Borges-Costa J, Vasconcelos JP, Travassos AR, Guerra J, Santana A, Weigert A, et al. Cancro cutâneo em doentes com transplante renal: incidência e associações com fatores clínicos e sociodemográficos. *Acta Med Port.* 2013;26(2):123-6.
33. Harden PN, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Ramsay HM. Annual incidence and predicted risk of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2001;33:1302-4.
34. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, Lloyd AA, Ahmed RL, Anthony T, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer in organ transplant recipients in the United States. *JAMA Dermatology.* 2017;153(3): 296-303.
35. Lugon JR, Gordan PA, Thomé FS, Lopes AA, Watanabe YJA, et al. A Web-Based Platform to Collect Data from ESRD Patients Undergoing Dialysis: Methods and Preliminary Results from the Brazilian Dialysis Registry. *International Journal of Nephrology.* 2018;2018:1-8. Article ID 9894754.
36. Schaubel DE, Stewart DE, Morrison HI, et al. Sex inequality in kidney transplantation rates. *Arch Intern Med.* 2000;160:2349-54.
37. Jindal RM, Ryan JJ, Sajjad I, Murthy MH, Baines LS. Kidney transplantation and gender disparity. *Am J Nephrol.* 2005;25:474-83.
38. Ruegg CP, Graf N, Muhleisen B, Szucs TD, French LE, Surber C, et al. Squamous cell carcinoma of the skin induces considerable sustained cost of care in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6):1242-9.
39. Robert S, Kaplan SRA. Time-Driven Activity-Based Costing. *Harv Bus Rev.* 2004;82:131-8.
40. Hofbauer GF, Anliker M, Arnold A, Binet I, Hunger R, Kempf W, et al. Swiss clinical practice guidelines for skin cancer in organ transplant recipients. *Swiss medical weekly.* 2009;139(29-30):407-15.
41. Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD, et al. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg.* 2004;30(4p2):642-50.

42. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of quality of life and cost utility analysis of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996;50:235-42.
43. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med.* 2015;4(9).

## 6 CONCLUSÃO

O custo global dos pacientes transplantados renais após o diagnóstico de CPNM foi de R\$ 743.880,17 em nossa amostra. Verificou-se um aumento de 1,8 vezes nos custos na assistência dos transplantados renais após o diagnóstico de CPNM comparado ao período pré-diagnóstico, ajustado por paciente e tempo. O setor que mais consumiu recursos foi o de internação/emergência, seguido por exames, consultas e cirurgias. Com o envelhecimento da população de transplantados, o declínio apontado em doenças cardiovasculares, o melhor controle de infecção e a maior potência de imunossuppressores reduzindo a rejeição aguda espera-se que a prevalência de câncer aumente e o principal deles continue sendo o CPNM. O desenvolvimento de estratégias de prevenção e diagnóstico precoce para minimizar o CPNM pós-transplante pode melhorar o prognóstico e os resultados econômicos dessa população.

## ANEXO A - CERTIFICADO DE APROVAÇÃO NO CEP

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Câncer Pós Transplante Renal: Uma Avaliação De Mortalidade E Custos Da Doença Sob A Perspectiva SUS De Um Hospital Filantrópico

**Pesquisador:** ALINE MARLI WAGNER

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 95793618.1.0000.5335

**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.878.178

#### Apresentação do Projeto:

O desenvolvimento de agentes imunossupressores mais potentes nas recentes décadas, contribui para o desenvolvimento de câncer e infecções, atenuando os benefícios clínicos e econômicos do transplante renal.(13)Neoplasias sempre figuraram entre as principais causas de morte em pacientes transplantados (14)(15). O manejo das malignidades pós transplante frequentemente requerem diagnósticos e procedimentos terapêuticos invasivos e onerosos, reduzindo a qualidade de vida e gerando gastos em cuidados de saúde.(17) Apesar destas sabidas consequências, a maioria das coortes que evidenciaram aumento da incidência de câncer em transplantados de órgãos sólidos, não avaliaram seu impacto clínico e econômico. Buscando reunir informações que contribuam para melhorar o conhecimento desta realidade, este projeto pretende avaliar a mortalidade e sobrevida dos pacientes que desenvolveram câncer após transplante renal e os custos envolvidos na doença.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

1) Verificar a mortalidade, sobrevida global e os custos do câncer pós transplante renal, na

**Endereço:** R. Profª Annes Dias,295 Hosp.Dom Vloente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 2.878.178

perspectiva SUS de um hospital filantrópico

Objetivo Secundário:

1) Determinar a mortalidade e sobrevida global dos receptores de rim que desenvolveram câncer; 2) Estimar o custo do câncer pós transplante renal utilizando o método de custeio TDABC sob a perspectiva SUS de um hospital filantrópico; 3) Estimar os custos do câncer pós transplante renal entre todos os departamentos envolvidos na assistência ao paciente

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Serão instituídos todos os cuidados necessários para minimizar todos os riscos relativos à violação ou quebra do sigilo dos dados envolvidos na pesquisa, conforme previsto na resolução 466/2012 CNS/MS, gerando para seus participantes o mínimo de riscos possíveis, tudo no sentido de que o risco se justifique pelo benefício esperado com o desenvolvimento da pesquisa.

Benefícios:

Gerar um novo dado sobre o impacto clínico e econômico do câncer que se desenvolve em pacientes transplantados renais, algo ainda não conhecido para a realidade brasileira e recentemente explorado internacionalmente.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa muito relevante que mostrará os resultados referentes aos pacientes submetidos a transplante renal e que vieram a apresentar câncer. A mortalidade e os custos desses pacientes serão relatados.

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

Todos os termos obrigatórios estão de acordo.

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

A pesquisa respeita as normas vigentes.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Endereço: R. Prof. Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
 Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 2.878.178

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1076947.pdf	13/08/2018 14:56:58		Aceito
Outros	Formulario_de_Inscricao_de_Projetos_de_Pesquisa_Comite_de_Etica_em_Pesquisa.PDF	13/08/2018 14:54:35	ALINE MARLI WAGNER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Cancer_Pos_Transplante_Renal_Uma_Avaliacao_de_Mortalidade_e_Custos_da_Doenca.pdf	14/07/2018 15:02:35	ALINE MARLI WAGNER	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Utilizacao_de_Dados_e_Prontuarios_e_Uso_de_Publicacao.PDF	13/07/2018 16:38:21	ALINE MARLI WAGNER	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Isencao_de_Onus_a_Instituicao.PDF	13/07/2018 16:37:56	ALINE MARLI WAGNER	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Confidencialidade_do_Sujeito_no_Estudo.PDF	13/07/2018 16:37:41	ALINE MARLI WAGNER	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Autorizacao_de_Chefia_Responsavel.PDF	13/07/2018 16:36:52	ALINE MARLI WAGNER	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.PDF	13/07/2018 16:34:40	ALINE MARLI WAGNER	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
 Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 2.878.178

PORTO ALEGRE, 06 de Setembro de 2018

---

Assinado por:  
Ionara Inês Köhler  
(Coordenador)

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: oep@santacasa.tche.br

## **ANEXO B - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO CADERNO DE SAÚDE PÚBLICA**

### **CADERNO DE SAÚDE PÚBLICA**

#### **1. CSP ACEITA TRABALHOS PARA AS SEGUINTE SEÇÕES:**

1.7 – Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica com abordagens e enfoques diversos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de pesquisa etiológica na epidemiologia e artigo utilizando metodologia qualitativa. Para informações adicionais sobre diagramas causais, ler o Editorial 32(8).

#### **2. NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS**

2.1 – CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2 – Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

2.3 – Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

2.4 – Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.

2.5 – A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 6 (Passo a passo).

2.6 – Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

#### **3. PUBLICAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS**

#### **4. FONTES DE FINANCIAMENTO**

4.1 – Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 – Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem

(cidade, estado e país).

4.3 – No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

## **5. CONFLITO DE INTERESSES**

5.1 – Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

## **6. COLABORADORES E ORCID**

6.1 – Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 – Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada; 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

6.3 – Todos os autores deverão informar o número de registro do ORCID no cadastro de autoria do artigo. Não serão aceitos autores sem registro.

6.4 – Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo à publicação Cadernos de Saúde Pública o direito de primeira publicação.

## **7. AGRADECIMENTOS**

7.1 – Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

## **8. REFERÊNCIAS**

8.1 – As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números

arábicos sobrescritos (por exemplo: Silva <sup>1</sup>). As referências citadas somente em tabelas, quadros e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos. Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página.

8.2 – Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3 – No caso de usar algum *software* de gerenciamento de referências bibliográficas (por exemplo: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

## **9. NOMENCLATURA**

9.1 – Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

## **10. ÉTICA E INTEGRIDADE EM PESQUISA**

10.1 – A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008 e 2013), da Associação Médica Mundial.

10.2 – Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada, informando protocolo de aprovação em Comitê de Ética quando pertinente. Essa informação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo.

10.3 – O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

10.4 – CSP é filiado ao COPE (Committee on Publication Ethics) e adota os preceitos de integridade em pesquisa recomendados por esta organização. Informações adicionais sobre integridade em pesquisa leia o Editorial 34(1).  
asso-a-asso

## **1. PROCESSO DE SUBMISSÃO ONLINE**

1.1 – Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema

de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/>.

1.2 – Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo *e-mail*: [csp-artigos@ensp.fiocruz.br](mailto:csp-artigos@ensp.fiocruz.br).

1.3 – Inicialmente, o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em “Cadastre-se” na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em “Esqueceu sua senha?”.

1.4 – Para os novos usuários, após clicar em “Cadastre-se” você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

## **2. ENVIO DO ARTIGO**

2.1 – A submissão *online* é feita na área restrita de gerenciamento de artigos. O autor deve acessar a seção “Submeta seu texto”.

2.2 – A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas essas normas.

2.3 – Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumo e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

2.4 – Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es), respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um e o respectivo número de registro no ORCID (<https://orcid.org/>). Não serão aceitos autores sem registro. O autor que cadastrar o artigo, automaticamente será incluído como autor do artigo e designado autor de correspondência. A ordem dos nomes dos autores deverá ser estabelecida no momento da submissão.

2.5 – Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

2.6 – O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1MB.

2.7 – O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

2.8 – O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

2.9 – Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em “Transferir”.

2.10 – Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

2.11 – Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em “Finalizar Submissão”.

2.12 – Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a Secretaria Editorial de CSP no endereço: [cadernos@ensp.fiocruz.br](mailto:cadernos@ensp.fiocruz.br) ou [cadernos@fiocruz.br](mailto:cadernos@fiocruz.br).

### **3. ACOMPANHAMENTO DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DO ARTIGO**

3.1 – O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

3.2 – O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito pelo sistema SAGAS.

### **4. ENVIO DE NOVAS VERSÕES DO ARTIGO**

4.1 – Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos <http://cadernos.enp.fiocruz.br/csp/> do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o *link* “Submeter nova versão”.

## 5. PROVA DE PRELO

5.1 – A prova de prelo será acessada pelo(a) autor(a) de correspondência via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/acesso/login>). Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo *site*: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

5.2 - Para acessar a prova de prelo e as declarações, o(a) autor(a) de correspondência deverá acessar o *link* do sistema: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/acesso/login>, utilizando *login* e senha já cadastrados em nosso *site*. Os arquivos estarão disponíveis na aba "Documentos". Seguindo o passo a passo

5.2.1 – Na aba “Documentos”, baixar o arquivo PDF com o texto e as declarações (Aprovação da Prova de Prelo, Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica) e Termos e Condições).

5.2.2 – Encaminhar para cada um dos autores a prova de prelo e a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica).

5.2.3 – Cada autor(a) deverá verificar a prova de prelo e assinar a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica), o autor de correspondência também deverá assinar o documento de Aprovação da Prova de Prelo e indicar eventuais correções a serem feitas na prova.

5.2.4 – As declarações assinadas pelos autores deverão ser escaneadas e encaminhadas via sistema, na aba “Autores”, pelo autor de correspondência.

O *upload* de cada documento deverá ser feito selecionando o autor e a declaração correspondente.

5.2.5 – Informações importantes para o envio de correções na prova:

5.2.5.1 – A prova de prelo apresenta numeração de linhas para facilitar a indicação de eventuais correções.

5.2.5.2 – Não serão aceitas correções feitas diretamente no arquivo PDF.

5.2.5.3 – As correções deverão ser listadas na aba “Conversas”, indicando o número da linha e a correção a ser feita.

5.3 – Após inserir a documentação assinada e as correções, deve-se clicar em “Finalizar” e assim concluir a etapa.

5.4 – As declarações assinadas pelos autores e as correções a serem feitas deverão

ser encaminhadas via sistema

(<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>) no prazo de 72 horas.

## 6. PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Para a preparação do manuscrito, os autores deverão atentar para as seguintes orientações:

6.1 – O título completo (no idioma original do artigo) deve ser conciso e informativo, e conter, no máximo, 150 caracteres com espaços.

6.2 – O título corrido poderá ter o máximo de 70 caracteres com espaços.

6.3 – As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da [Biblioteca Virtual em Saúde BVS](#).

6.4 – Resumo. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenhas, Cartas, Comentários ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaços. Visando a ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho oferecemos gratuitamente a tradução do Resumo para os idiomas a serem publicados. Não são aceitos equações e caracteres especiais (por exemplo: letras gregas, símbolos) no Resumo.

6.4.1 – Como o Resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração ([Leia mais](#)).

### Resumo

O Resumo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, por isto deve conter as informações essenciais do artigo. O Resumo pode ter até 1.700 caracteres (incluindo espaços), o que torna a sua elaboração um desafio.

Ele é escrito depois do artigo pronto, mas não é corte e cola de frases soltas. É um sumário do que tem de mais importante e deve atrair o leitor para o artigo completo. Frequentemente é a única parte do artigo que é lida. CSP não adota resumo estruturado, pois é grande a variedade de tipos de artigos recebidos. Em geral, o Resumo deve conter o objetivo, o método, os principais resultados e conclusão.

Na Conclusão evite jargões do tipo "mais pesquisas são necessárias sobre o tema", "os resultados devem ser considerados com cautela" ou "os resultados deste estudo podem ser úteis para a elaboração de estratégias de prevenção". No final do Resumo descreva em uma frase sua conclusão sobre em que termos seus resultados ajudaram a responder aos objetivos do estudo. Procure indicar a contribuição dos resultados desse estudo para o conhecimento acerca do tema pesquisado.

6.5 – Equações e Fórmulas: as equações e fórmulas matemáticas devem ser desenvolvidas diretamente nos editores (Math, Equation, Mathtype ou outros que sejam equivalentes). Não serão aceitas equações e fórmulas em forma de imagem.

6.6 – Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaços.

6.7 – Quadros. Destina-se a apresentar as informações de conteúdo qualitativo, textual do artigo, dispostas em linhas e/ou colunas. Os quadros podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidos em arquivo text: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document TEXT). Cada dado do quadro deve ser inserido em uma célula separadamente, ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

6.8 – Tabelas. Destina-se a apresentar as informações quantitativas do artigo. As tabelas podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e citadas no corpo do mesmo. Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas. Ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

6.9 – Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: mapas, gráficos, imagens de satélite, fotografias, organogramas e fluxogramas. O arquivo de cada figura deve ter o tamanho máximo de 10Mb para ser submetido, devem ser desenvolvidas e salvas/exportadas em formato vetorial/editável. As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

6.9.1 – Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

6.9.2 – Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

6.9.3 – As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.

6.9.4 – Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

6.9.5 – Formato vetorial. O desenho vetorial é originado com base em descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

6.10 – Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

6.11 – CSP permite a publicação de até cinco ilustrações (Figuras e/ou Quadros e/ou Tabelas) por artigo. Ultrapassando esse limite os autores deverão arcar com os custos extras.