

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ANÁLISE DA EFETIVIDADE DO CENTRO DE REFERÊNCIA ESTADUAL DO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE PARA TRATAMENTO DO
MIELOMA MÚLTIPLO

Aluna: Indara Carmanim Saccilotto

Orientador: Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon

Co-orientadora: Prof^a Dra. Rosane Isabel Bittencourt

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção de título de Mestre, pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, Fevereiro de 2014.

CIP - Catalogação na Publicação

Saccilotto, Indara Carmanim
ANÁLISE DA EFETIVIDADE DO CENTRO DE REFERÊNCIA
ESTADUAL PARA TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO DO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE / Indara
Carmanim Saccilotto. -- 2014.
71 f.

Orientador: Paulo Dornelles Picon.
Coorientadora: Rosane Isabel Bittencourt.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2014.

1. Centro de referência . 2. Mieloma múltiplo. 3.
Qualidade de Vida. 4. Talidomida. 5. Efetividade. I.
Picon, Paulo Dornelles, orient. II. Bittencourt,
Rosane Isabel, coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos Artur e Ariane, pois eles são minha maior motivação de crescimento pessoal e profissional e ao meu esposo Edson.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon, por quem sinto muita gratidão pelo incentivo ao meu crescimento profissional, pelo seu exemplo ético e pela sua visão ao criar um projeto como este. Com ele, aprendi que é possível criar e implantar Políticas de Saúde no Brasil voltadas às melhorias do bem-estar da população, em especial às pessoas que buscam atendimento no Sistema Único de Saúde (SUS).

À Prof^a Dra. Rosane Isabel Bittercourt, que com sua paciência de ensinar, inspirou-me a fazer este trabalho com o Centro de Referência de Mieloma Múltiplo. Agradeço pelo seu interesse, disponibilidade e pela sua atenção e carinho indispensáveis à equipe do projeto e aos pacientes.

Agradeço a toda a equipe do projeto, em especial à acadêmica de Farmácia, Camila Fischer, neste momento, aluna de iniciação científica, sempre muito atenta, interessada e dedicada. À Estatística Vania Hirakata pelas valiosas contribuições nas análises. Às Farm. Amanda Quevedo e Farm. Shery Martini por estarem sempre disponíveis a ajudar, auxiliando em vários momentos deste trabalho.

Um agradecimento, também, especial, à Assist. Social Daiana Gomes pelo seu auxílio no início do projeto, identificando os possíveis participantes da pesquisa.

Agradeço, também, à Farm. Joyce Zuckermann pela sua colaboração quanto ao acompanhamento dos pacientes do Centro de Referência em Mieloma Múltiplo e informações repassadas na condução deste estudo.

Agradeço a todos os investigadores do Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos (NUCLIMED) e da Comissão de Medicamentos Excepcionais (COMEX) que sempre me apoiaram em todos os momentos, em especial, às Farm. Candice Gonçalves e Karine Amaral.

Ao Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS pelo acolhimento e aceitação do meu trabalho.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), onde me orgulho de trabalhar desde 1989.

À Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul pelo apoio ao projeto que permitiu a criação dos Centros de Referência do HCPA, especialmente à

colaboração da Farm. Bárbara Krug em relação às informações necessárias na condução deste estudo, bem como o seu apoio na gestão dos medicamentos.

Aos participantes desta pesquisa, portadores de Mieloma Múltiplo, um agradecimento especial pela sua contribuição e disponibilidade em nos receber e responder aos questionários.

Por fim, agradeço a todos os meus familiares, em especial ao meu pai, Florindo Saccilotto e à minha mãe Dorila Carmanim Saccilotto, pois, sem a educação e às condições de vida que eles me proporcionaram, seria muito difícil chegar até aqui.

RESUMO

Introdução: Os Centros de Referência (CR) são serviços especializados, parte de um projeto inovador de parceria entre a academia e os gestores do Sistema Único de Saúde (SUS). O principal objetivo de um CR é promover a assistência através de acompanhamento multidisciplinar, facilitando o acesso ao medicamento fornecido pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SES). **Objetivos:** avaliar a efetividade da assistência de pacientes com Mieloma Múltiplo (MM) em um CR no âmbito do SUS (Centro de Referência para Mieloma Múltiplo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre [CRMM-HCPA]); comparar a qualidade de vida entre portadores de MM atendidos no CRMM-HCPA e em outros serviços de saúde que não são CR. **Metodologia:** Foi realizado um estudo prospectivo de 6 meses, com participantes que recebiam a Talidomida pela SES-RS, e eram tratados pelo CRMM-HCPA, em comparação com os que recebiam tratamento em outras instituições, fora de um CR. **Resultados:** Foi realizado um estudo prospectivo de 6 meses, com participantes que recebiam a Talidomida pela SES-RS, e eram tratados pelo CRMM-HCPA, em comparação com os que recebiam tratamento em outras instituições, fora de um CR. Foram incluídos 32 participantes da pesquisa, sendo 19 do CRMM-HCPA e 13 participantes de outras instituições. Para análise da efetividade do CRMM-HCPA foi considerado como desfecho principal o tempo, a partir do diagnóstico, em que os participantes da pesquisa levaram para realização do Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas (TACTH), por ser considerado este a terapia “padrão ouro” para o MM. Para análise deste tempo, foram aplicados questionários específicos do estudo e para análise da qualidade de vida foi aplicado o questionário SF-36. **Resultados:** Na análise de qualidade de vida encontramos diferença significativa em relação ao item aspecto social (do SF-36), relacionado à realização de atividades sociais ($P = 0,02$). O tempo (em meses) a partir do diagnóstico até o transplante de medula óssea, em cada grupo, foi medido apenas em participantes da pesquisa com idade ≤ 65 anos ($n=25$), dos quais, nesta análise, 15 eram do HCPA e 10 das outras instituições. Encontramos diferença significativa ($P=0,036$) em relação ao tempo em que os participantes da pesquisa foram encaminhados para realizarem o transplante autólogo, demonstrando que os do CRMM (HCPA) são encaminhados para o transplante em tempo significativamente inferior (mediana: 9 meses; IIQ: 8,5 a 14,5) do que são atendidos nas demais instituições (mediana: 24 meses; IIQ: 16 a 24). **Conclusões:** Os participantes do CRMM demonstraram mais facilidade em executar atividades sociais, com menos interferências relacionadas a problemas físicos ou

emocionais. O CRMM demonstrou ser uma estratégia de tratamento mais efetiva do que outros serviços de saúde do SUS, que não são CR, uma vez que permitiu uma redução do tempo para a realização do transplante.

PALAVRAS-CHAVES: centro de referência - mieloma múltiplo –qualidade de vida – talidomida –efetividade.

ABSTRACT

Introduction: Within the Brazilian Unified Health System (SUS), Referral Centers (RCs) are care facilities that provide specialized services as part of an innovative partnership project between universities and SUS managers. The main goal of RCs is to promote care through a multidisciplinary approach, facilitating access to medicines supplied by state health departments (SHDs). **Objectives:** To evaluate the effectiveness of care provided to patients with multiple myeloma (MM) in a RC within SUS (Hospital de Clínicas de Porto Alegre Referral Center for Multiple Myeloma, CRMM-HCPA) and to compare quality of life between patients with MM treated at CRMM-HCPA and other non-RC health care facilities. **Methods:** A 6-month prospective cohort study was conducted in patients receiving thalidomide from the Rio Grande do Sul SHD (SHD-RS) and treated at CRMM-HCPA, as compared to patients receiving treatment at other non-RC health care facilities. Thirty-two patients were included in the study, 19 from CRMM-HCPA and 13 from other institutions. To analyze the effectiveness of CRMM-HCPA, the main outcome measure was the time from diagnosis to referral for autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), as this is considered the gold-standard treatment for MM. Time from diagnosis to referral for autologous HSCT was assessed using questionnaires specifically designed for this study, and quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire. **Results:** On quality of life analysis, there was a significant difference in the “social functioning” domain of the SF-36 questionnaire, which relates to performance of social activities ($P=0.02$). The time (in months) from diagnosis to referral for autologous HSCT, in each group, was measured only in patients aged ≤ 65 years ($n=25$); of these, 15 were from CRMM-HCPA and 10 from other institutions. In this analysis, there was a significant difference ($P=0.036$) in time between diagnosis and referral for autologous HSCT, which was significantly shorter for patients treated at CRMM-HCPA (median, 9 months; IQR, 8.5–14.5) than for those treated elsewhere (median, 24 months; IQR, 16–24). **Conclusions:** Patients treated at CRMM-HCPA demonstrated greater ease in performing social activities, with less interference from physical or emotional problems. CRMM-HCPA offers a more effective treatment strategy as compared with other non-RC health care facilities, as it enabled a reduction in time to transplantation.

KEYWORDS: referral Centers – multiple myeloma – quality of life – thalidomide – effectiveness.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1– Custos relativos a exames realizados pelo SUS

Tabela 2 – Características demográficas e de tratamento.

Tabela 3 – Análise comparativa da qualidade de vida.

Tabela 4– A comparação dos custos de tratamento.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de tratamento do CRMM

Figura 2 – Tempo entre o Diagnóstico até o Transplante

Figura 3 – Tempo do Diagnóstico até o recebimento da Talidomida

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRALE – Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

ATS – Avaliação de Tecnologias em Saúde

CAMMI – Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

COMEX – Comissão de Medicamentos Excepcionais e de Fontes Limitadas

CR – Centro de Referência

CDT – ciclofosfamida/talidomida/dexa

DEX – Dexametasona

DP – Desvio padrão

E 1 – Primeira Entrevista

E 2 – Segunda Entrevista

E 3 – Terceira Entrevista

EUA – Estados Unidos da América

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IMF – International Myeloma Foundation Latin America

MM – Mieloma Múltiplo

MS – Ministério da Saúde

MO – Medula óssea

MPT - Melfalano, prednisona e talidomida

MS – Ministério da Saúde

QACI – Questionário para Análise de Custos Indiretos

QUR – Questionário de Utilização de Recursos

QVRS – Qualidade de vida relacionada com a saúde

PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PMDE – Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional

PNM – Política Nacional de Medicamentos

POA – Porto Alegre

RS – Rio Grande do Sul

SES – Secretaria Estadual da Saúde

SF- 36 v2 – *Short Form-36 Health Survey version 2*

SG – Sobrevida Global

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SLP – Sobrevida Livre de Progressão

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TAL – Talidomida

TACTH – Transplante Autólogo de Célula TroncoHematopoética

VAD – Vincristina, adriamicina e dexametasona

SUMÁRIO

RESUMO	5
ABSTRACT	7
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1.Mieloma Múltiplo: conceito	20
2.2.Incidência e Prevalência do MM	21
2.3.Critérios Diagnósticos	23
2.4.O Tratamento do Mieloma Múltiplo	25
2.5.A Talidomida	29
2.6.O Sistema Único de Saúde	31
2.7.O Mieloma Múltiplo e a Talidomida no SUS	32
2.8.Custos do tratamento do Mieloma Múltiplo para o SUS	34
2.9.Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	36
2.10.Qualidade de Vida e Qualidade de Vida Relacionada à Saúde..	38
2.11.Qualidade de Vida em Mieloma Múltiplo	39
3. OBJETIVOS	42
3.1.Objetivo Geral	42
3.2.Objetivos Específicos	43
4. REFERÊNCIAS	44
5. ARTIGO EM INGLÊS	48
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
7. ANEXOS	67
Anexo 1- Questionário Utilização de Recursos de Saúde	67
Anexo 2- Questionário de dados demográficos e de tratamento	69
Anexo 3- Questionário SF-36 VERSÃO 2 BRASILEIRA	71
Anexo 4- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	75

1. INTRODUÇÃO

Os Centros de Referência (CR) são serviços especializados, parte de um projeto de cooperação entre a academia e os gestores do Sistema Único de Saúde (SUS). O principal objetivo de um CR é promover a assistência através de acompanhamento multidisciplinar, facilitando o acesso ao medicamento fornecido pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SES) e permitindo a criação de indicadores de qualidade da atenção prestada para a gestão pública de saúde.

Para assegurar a recuperação terapêutica, ajustes de doses, redução do desperdício, evitarem maiores agravos aos pacientes, em muitos casos, a estratégia fundamental é a atenção contínua, assegurar o acesso ao medicamento e a monitorização estreita dos eventos positivos e negativos do tratamento(1).

O Centro de Referência de Mieloma Múltiplo (CRMM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foi criado em março de 2010. Até a sua implantação, os pacientes de MM com a indicação de usar os esquemas com o medicamento fornecido pela Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (SES-RS), a Talidomida, precisavam se deslocar até a SES-RS (após o seu atendimento no hospital) para a abertura do processo de solicitação do medicamento, até a dispensação ao paciente, passavam-se pelo menos 90 dias, podendo se estender a 180 dias. A demora em iniciar o tratamento pode impactar negativamente na resposta da doença, além de atrasar para etapas seguintes da terapia. Além disso, este procedimento tinha como obstáculo as dores para o deslocamento deste paciente, além do custo deste deslocamento até a SES-RS. O CRMM foi criado, então, com a finalidade de eliminar as dificuldades de acesso ao medicamento fornecido pela SES-RS (talidomida) e tentar garantir maior adesão ao tratamento

destes pacientes, pois, desta forma, eles não necessitam mais de deslocamento à SES-RS, uma vez que até mesmo o seu cadastro é feito via HCPA, recebendo a talidomida imediatamente após o atendimento ambulatorial no HCPA.

O paciente atendido no CRMM recebe, então, além do acompanhamento médico, a assistência farmacêutica e o medicamento, talidomida, quando indicado. Este CR ainda não conta com uma assistente social específica, porém o HCPA possui um Serviço de Assistência Social para onde eles podem ser encaminhados, se necessário.

Os CR devem ser locais de implementação de todas as orientações preconizadas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde(PCDT-MS). Com a experiência da atenção e monitorização de curto e longo prazo, tornaram-se um ambiente propício para a realização de ensino e pesquisa para o SUS. Além disso, permitiram a execução de estudos de efetividade clínica e ensaios clínicos de relevância para o SUS (2-5).

Os PCDT estão sendo publicados pelo MS desde 2002, são elaborados em consonância com a Política Nacional de Medicamentos. Inicialmente, foram direcionados aos medicamentos de alto custo unitário ou em virtude da cronicidade do tratamento, porém, atualmente, os PCDT são direcionados aos medicamentos que compõe o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica(6, 7).

Os PCDT seguem o princípio da Medicina Baseada em Evidências e são elaborados conforme as evidências científicas existentes para cada medicamento. Para que as diretrizes preconizadas nos PCDT sejam efetivamente implantadas na assistência das instituições de saúde do SUS, para a maioria das doenças, faz-se necessário a criação de Centros de Referência (CR), conforme sugerido nos

próprios protocolos. Através dos CR, as Secretarias de Saúde Estaduais, as quais distribuem à população os medicamentos fornecidos pelo Programa do Componente Especializado do MS, podem obter maior controle sobre a quantidade de medicamentos necessários. Desta forma, o cálculo do quantitativo necessário solicitado ao MS poderá ser mais preciso, evitando assim, desperdícios, tais como medicamentos vencidos ou, também, poderá evitar a falta dos mesmos. Além da quantidade, é necessário o cuidado com a qualidade do medicamento que será utilizado. Por exemplo, quando o medicamento, que necessita de refrigeração, for entregue diretamente ao paciente, a partir deste momento, perde-se o controle se ele será armazenado na temperatura adequada, além disso, não se tem a garantia de que ele será aplicado em local adequado ou até mesmo comercializado de forma ilegal. Entretanto, quando é fornecido através de um CR, em uma instituição do SUS, a Secretaria Estadual de Saúde (SES) poderá ter uma garantia de que o transporte, armazenamento e aplicação sejam corretos para aquele medicamento. Além disso, quando é medicamento injetável, existe a possibilidade de compartilhamento dos frascos, possibilitando uma redução significativa nos custos do medicamento para o MS (2-4).

Um CR, idealmente, deve ser composto por uma equipe multidisciplinar com atendimento médico, farmacêutico, assistente social, enfermeiro e apoio administrativo, conforme a necessidade e especificidade da doença. Entretanto, sabe-se que esta estrutura nem sempre é possível e em alguns casos apenas uma dispensação e monitorização por farmacêutico é suficiente (hepatite C).

Em uma iniciativa pioneira, no Estado do Rio Grande do Sul (RS), o nosso grupo de pesquisa e assistência implementou os dois primeiros CR do Brasil,

seguindo as orientações dos PCDT-MS: o CR da Doença de Gaucher em julho de 2003 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e o Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis no Tratamento da Hepatite C (CAMMI) no Hospital Sanatório Partenon em setembro de 2003 (2, 8). Para dar continuidade ao que estava sendo sugerido nos PCDT-MS, foram sendo criados outros CR no HCPA, entre estes o CR para Artrite Reumatóide, para Doença de Crohn, para Distonias e Espasticidade, o CR da Dor, entre outros e, mais recentemente, o CR para Mieloma Múltiplo, foco deste estudo.

Tendo em vista a necessidade de regulamentar a implementação destes serviços no Rio Grande do Sul (RS), foi criada a Portaria Estadual SES/RS nº 554 de 2005, a qual estabeleceu os mecanismos de controle e normas técnicas para criação dos CR. Foi estabelecido, também, um Termo de Cooperação Técnica entre o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (SES-RS), o qual sustenta a implantação destes CR no HCPA.

O funcionamento de um CR no HCPA baseia-se no atendimento a partir da rotina assistencial necessária ao tratamento da doença, agregando uma equipe multidisciplinar com as duas instituições trabalhando em conjunto, SES-RS e HCPA, agregando-se a estas, alunos da graduação e pós-graduação de instituições de ensino. O resultado esperado, a partir desta cooperação, é melhorar o acesso ao medicamento, a adesão ao tratamento e o grau de satisfação dos usuários, além da economia a partir de uma melhoria na gestão dos medicamentos, beneficiando os pacientes e as duas instituições públicas. Aliados à criação dos CR são desenvolvidos programas específicos para cada doença/tratamento aderindo o esquema de tratamento preconizado nos PCDT-MS.

Por outro lado, um CR propicia, também, o desenvolvimento de bancos de dados específicos, os quais são utilizados no desenvolvimento de pesquisas farmacoepidemiológicas e no gerenciamento das informações clínicas, fortalecendo ainda mais a cooperação técnica entre as instituições públicas de saúde, transformando um CR em um instrumento de apoio muito importante para a tomada de decisão e às políticas públicas para o Ministério da Saúde e, mais diretamente, às Secretarias Estaduais de Saúde.

Os órgãos governamentais necessitam de estudos de avaliação das tecnologias antigas ou novas para estabelecer prioridades e formular políticas de incorporação de reembolso de tecnologia (9).

Algumas avaliações já foram feitas em relação ao modelo de atendimento dos CR do HCPA, a partir da aplicação de questionários para avaliar a satisfação dos pacientes com os serviços prestados, nas quais se verificou que os pacientes sentem-se mais acolhidos e satisfeitos. Bem como pesquisas avaliando a redução de doses de medicamentos, propiciando uma maior economia.

Como exemplo de estudos realizados, podemos citar o Centro de Referência para Tratamento da Doença de Gaucher, o qual recebeu menção honrosa do prêmio de Incorporação de Conhecimentos Científicos ao SUS em 2009 comprovando que uma assistência farmacêutica adequada gera melhoria na qualidade de vida dos pacientes, bem como, economia aos cofres públicos (10).

No CR de Espasticidade foi realizado um ensaio clínico randomizado para comparar a eficácia e a segurança de dois tipos de toxina botulínica (Prosigne® x Botox®), o qual demonstrou que não há diferença entre a eficácia e a segurança de ambas as apresentações(4).

Tendo em vista que o serviço oferecido em um CR pode ser considerado como uma nova tecnologia de tratamento em saúde, o objetivo desse estudo foi avaliar a efetividade deste serviço no âmbito do SUS, tendo como foco o Centro de Referência para Mieloma Múltiplo (CRMM). Foi realizada a comparação do tempo de encaminhamento dos pacientes, desde o diagnóstico até a realização de transplante, a qualidade de vida e custos de tratamento do CRMM com algumas instituições do SUS, no Rio Grande do Sul, que ainda não prestam assistência dentro de um Centro de Referência Estadual.

Apesar dos CR terem sido objeto de vários estudos relevantes, ainda não foram realizadas medidas de qualidade de vida em pacientes portadores de MM com avaliações e análises de efetividade deste modelo de serviço na perspectiva do SUS.

Este estudo não propõe qualquer discussão clínica em relação ao tratamento já preconizado para o Mieloma Múltiplo, nem propõe novas políticas públicas na área da saúde, apenas analisa a efetividade do CR no contexto de um serviço já oferecido pelo SUS em uma instituição pública.

O CRMM atende, anualmente, cerca de 100 pacientes, porém nem todos utilizam a talidomida em tempo integral, pois depende da etapa do tratamento.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Mieloma Múltiplo: conceito

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia de células B que afeta os plasmócitos produtores de imunoglobulinas ou anticorpos. Caracteriza-se por uma infiltração medular com plasmócitos, se ancora nos fatores estimulantes de crescimento do endotélio, está associado à ação das moléculas de adesão, das interleucinas 6 (IL-6), IL-3, IL-1 beta e IL-10, dos fatores estimulantes do crescimento de granulócitos e monócitos e do fator de necrose tumoral alfa.

As principais características do MM é o acúmulo progressivo de células do mieloma na medula, provocando um dano aos ossos adjacentes, liberação da proteína monoclonal pelo mieloma na corrente sanguínea e comprometimento da função da medula óssea normal, que costuma apresentar a presença de anemia.

Representa 1% do total de doenças malignas e 10% do total das hematológicas(11).É caracterizado por uma anormal proliferação monoclonal de plasmócitos com conseqüente aumento monoclonal de imunoglobulinas específicas e das cadeias que formam no sangue e/ou urina.

As manifestações clínicas são insidiosas e lentamente progressivas confundindo o diagnóstico. Em 80% das vezes, o principal sintoma clínico é a dor óssea que migra e aumenta gradualmente até ficar incapacitante. Os sinais e sintomas decorrentes da anemia acompanham a dor óssea. Cerca de 30% dos pacientes procuram um primeiro atendimento pelas manifestações da hipercalcemia: náuseas, vômitos, fraqueza, sonolência, torpor e confusão mental. A insuficiência renal aguda é a primeira queixa em 25 a 30% dos casos, e pode evoluir para a insuficiência renal crônica dialítica dependente. O comprometimento neurológico

periférico, secundário à compressão radicular, provocada pela deformidade da coluna vertebral é uma queixa menos frequente.

O Mieloma Múltiplo é uma doença incurável (12, 13), mas tratável através de quimioterapia associada a novas terapias como inibidores de proteasoma e/ou imunomoduladores como a Talidomida, que agem sobre a célula maligna e bloqueiam sua proliferação exagerada, promovendo fases de estabilidade da doença. O auto-transplante de medula óssea é o tratamento padrão para os menores de 70 anos e com *performance status* 0,1 ou 2 pelo sistema ECOG (EasternCooperativeOncologyGroup), conferindo respostas completas em 30% dos pacientes e prolongando sobrevida livre de doença num tempo médio de 5 anos (14, 15).

2.2. Incidência e Prevalência do MM

Estudos atuais apontam que o Mieloma Múltiplo, entre os tipos de cânceres, é um dos menos frequentes. Em escala mundial, estima-se que cerca de 86 000 casos incidentes ocorrem anualmente, representando cerca de 0,8% de todos os novos casos de câncer. Cerca de 63.000 indivíduos morrem da doença a cada ano, representando 0,9% de todas as mortes por câncer. Geograficamente, a frequência é muito desigualmente distribuída no mundo, com maior incidência nas regiões industrializadas da Austrália/Nova Zelândia, Europa e América do Norte. Incidência e mortalidade parecem ser estáveis em países asiáticos e aumentar lentamente ao longo das décadas entre os brancos nos países ocidentais(16).

O MM é uma neoplasia invariavelmente fatal, tem incidência de 4/100.000 pessoas/ano, ocupando 10% das doenças hematológicas malignas, sendo

responsável por 2% das mortes decorrentes de câncer em um ano nos Estados Unidos (14).

É a segunda neoplasia hematológica mais frequente no Reino Unido, sendo que na Inglaterra e País de Gales são diagnosticados 3.600 casos por ano aproximadamente e, em 2007, o maior percentual foi identificado em pessoas entre 75 e 79 anos (17).

No Brasil, sua incidência é desconhecida, principalmente porque não está contemplada nas estimativas anuais do Instituto Nacional de Câncer (INCA), e a sobrevida mediana dos pacientes é de aproximadamente três anos, com alta variabilidade no prognóstico (18).

Os melhores esquemas quimioterápicos promovem até 90% de remissões, porém permanecem sem modificar o tempo de sobrevivência global. Antes das terapias de altas doses com resgate de células-tronco hematopoéticas (auto-transplante), aproximadamente 25% dos pacientes sobreviviam cinco anos, e menos de 10% atingiam dez anos de sobrevida.

Nos Estados Unidos são diagnosticados aproximadamente 19.000 casos novos por ano (15).

No Brasil, não dispomos de estudos epidemiológicos precisos, porém o Grupo Brasileiro de Estudos em Mieloma estima cerca de 12.000 casos novos reportados em um ano.

A doença incide principalmente na 6ª década de vida, com a referência de apenas 2% dos diagnósticos antes dos 40 anos, mas o número de diagnósticos em indivíduos com idade inferior a 40 anos vem aumentando anualmente. É mais freqüente no sexo masculino na proporção de 2:1(19).

Um estudo realizado com a população brasileira avaliando o perfil do Mieloma Múltiplo em 16 instituições brasileiras encontrou que dos 1.112 pacientes avaliados, no período de 1998 a 2004, havia 49,7% do sexo feminino e 50,3% do sexo masculino, com idade mediana de 60,5 anos, sendo que a maioria dos pacientes apresentava doença avançada (20).

No Estado do Rio Grande do Sul até fevereiro de 2014, estão registrados aproximadamente, 186 pacientes que recebem a talidomida dispensada pela Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (SES-RS), entretanto, este número não significa o total de pacientes com Mieloma Múltiplo do RS, pois, nem todos os portadores de MM utilizam a talidomida dispensada pela SES-RS e nem todos os pacientes com MM utilizam talidomida, portanto, ainda não temos um número exato de portadores de MM no RS(21).

No CRMM do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), são atendidos em média 30 casos novos/ano, sendo que, atualmente, são atendidos 80 pacientes/mês.

2.3. Critérios Diagnósticos

Os sintomas do MM dependem do estágio da doença, mas as indicações iniciais típicas são dor óssea ou fraturas, fraqueza ou fadiga ou uma susceptibilidade incomum a infecções. Os critérios de diagnósticos do MM estão apresentados abaixo:

Critérios de Diagnóstico em Mieloma Múltiplo:

Critérios Maiores

- ✓ Plasmocitoma em biópsia de tecido
- ✓ Plasmocitose na medula óssea >30%
- ✓ Elevação de cálcio (>11,5 mg/dl)
- ✓ Insuficiência renal (creatinina >2 mg/dl)
- ✓ Anemia (hemoglobina < 10 g/dl)

Critérios Menores:

- ✓ Plasmocitose na medula óssea 10-29%
- ✓ Presença de paraproteína, mas em níveis menores do que

os definidos no critério maior.

- ✓ Doença óssea (lesões osteolíticas ou osteoporose)
- ✓ Redução nas imunoglobulinas normais no sangue
- ✓ IgM<50mg/dL
- ✓ IgA<100mg/dL
- ✓ IgG<600mg/dL

Fonte: (Tabela adaptada a partir de Huang et al) (22).

Os testes realizados para confirmar o diagnóstico de Mieloma Múltiplo incluem um exame radiológico do esqueleto e determinações de proteína M, além de um aspirado de medula óssea e biópsia. Vários fatores prognósticos podem ser avaliados incluindo níveis de B2-microglobulina, estado de capacidade funcional e a presença de anormalidades citogenéticas, como as alterações envolvendo o cromossomo 14 ou deleção do cromossomo 13 (22, 23).

O sistema de estadiamento de Durie-Salmon é ainda utilizado como padrão por mais de 25 anos. Devem ser considerados os parâmetros como níveis de proteína M no sangue e/ou urina, níveis séricos de cálcio, níveis de hemoglobina como forma de medida de anemia e extensão das lesões osteolíticas(24). Atualmente há novo sistema de estadiamento, o Índice Internacional de Prognóstico (ISS) que considera a beta 2 (dois) microglobulina e a albumina como marcadores do prognóstico (25).

O MM pode ser precedido por uma condição chamada de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), a qual se caracteriza pela presença de menos de 3g/dL de paraproteína sérica, 10% ou menos de plasmócitos na medula óssea e ausência de anemia, hipercalcemia, insuficiência renal e lesões ósseas. Aproximadamente 16% dos pacientes com gamopatia monoclonal de significado indeterminado desenvolverão MM (22).

2.4. O Tratamento do Mieloma Múltiplo

O tratamento consiste em dois principais eixos: o tratamento de suporte e o tratamento específico contra a célula tumoral. Até o diagnóstico, o paciente com MM é dramaticamente sintomático, basicamente pelas dores ósseas lancinantes e generalizadas. O tratamento de suporte contorna a sintomatologia relacionada às lesões ósseas e a susceptibilidade às infecções. A instabilidade da coluna vertebral impõe riscos para fraturas espontâneas. A terapia analgésica, bem como, a imobilização da coluna, através de coletes especiais, é indispensável. A aplicação dos inibidores de osteólise é mandatória, pois os bisfosfonados evitam, reduzem e retardam as complicações osteo-esqueléticas do MM(26). Muitos pacientes

apresentam infecções de repetição necessitando antibioticoterapia terapêutica e/ou profilática nos primeiros meses após o diagnóstico.

O tratamento específico tem como alvos o plasmócito maligno e o microambiente. A escolha do esquema anti-mieloma depende dos fatores como idade, desempenho (desempenho status) e presença de co-morbidades. Pacientes com idade inferior a 65 anos, desempenho 0,1 ou 2 e ausência de doenças graves (outra neoplasia, insuficiência cardíaca grau III ou IV, SIDA com CD4 inferior a 200) são candidatos ao Transplante Autólogo de Célula Tronco Hematopoética (TACTH) logo após a terapia de indução(15, 27-29). Os pacientes com idade superior a 65 anos e/ou comorbidades impeditivas não são elegíveis para o TACTH e iniciam esquemas paliativos, que têm o objetivo de induzir resposta, colocando a doença em remissão (*plateau*), permitindo uma sobrevida livre de doença superior a 24 meses.

Os pacientes candidatos ao TACTH inicialmente necessitam terapia de indução com a finalidade de reduzir massa tumoral e mobilizar células tronco para coleta. Por mais de 25 anos, o TACTH é considerado a terapia padrão ouro, aumentando a sobrevida livre de MM, em pelo menos 5 anos.(15, 30). O TACTH é precedido por 3 a 4 ciclos de terapia de indução.

O protocolo de quimioterapia em infusão contínua com Vincristina, Adriamicina e Dexametasona (VAD), foi o tratamento escolhido para induzir remissão (31, 32). Os estudos da última década referem que o VAD não demonstra superioridade à Dexametasona isoladamente, com taxas de resposta em torno de 55% para o primeiro e 45% para Dexametasona, que parece ser a droga realmente ativa no VAD agindo contra o MM(33). No final dos anos 90, as publicações que incluíram a Talidomida no tratamento do MM mudaram o cenário da doença e

colocaram o VAD em desuso(34). Além do mais, o VAD carrega a inconveniência da necessidade de uma internação hospitalar, para a infusão venosa contínua durante 4 (quatro) dias e a necessidade de acesso venoso central(35).

Entretanto, estudos mais recentes apontam os esquemas com Talidomida, principalmente quando associados à Dexametasona, resultando em taxas de resposta ainda maiores do que Dexametasona isoladamente ou VAD (até 70% em casos recém-diagnosticados)(35-38). Um estudo randomizado fase III foi coordenado pelo *Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)* utilizando Talidomida/Dexametasona (Tal/Dex) ou Dexametasona (Dex) isoladamente em 207 casos de MM recém-diagnosticados. A taxa de resposta a Tal/Dex foi de 63% versus 41% no grupo Dex ($p= 0,0017$)(39). Todos os estudos comparativos entre Tal/Dexa e VAD demonstraram superioridade para Tal/Dexa em termos de redução de carga tumoral.

Nestes dois últimos anos, a literatura vem demonstrando que esquemas com três drogas são mais efetivos do que aqueles que empregam duas drogas. Esquemas tríplexes, incluindo os inibidores de proteasoma (Bortezomibe), o imunomodular (Talidomida) e corticóide (Dexametasona), ou outra combinação como o imunomodulador (Talidomida), um alquilante (Ciclofosfamida) e corticóide (Dexametasona) são capazes de promover resposta clínica em mais de 35% dos pacientes portadores de MM.

Os pacientes não elegíveis para o TACTH podem receber tratamentos com agentes alquilantes em associação com a Talidomida. O principal objetivo da intervenção é atingir resposta adequada com mínima toxicidade. O esquema mais tradicional para este fim é Melfalano e Prednisona (MP) capaz de produzir taxas de

resposta parcial e/ou completa entre 50%-55%(40, 41). Este apresenta as vantagens de ser administrado por via oral, bem tolerado e realizado a nível ambulatorial. O tratamento é utilizado a cada seis semanas, até que a doença atinja *plateau* (fase de estabilidade), o que ocorre em geral após seis ciclos de terapia.

Em um estudo francês foram comparadas três estratégias diferentes para pacientes idosos (65-75 anos): o esquema MP, MP-TAL(Melfalano, Predisona e Talidomida) ou dois ciclos de MEL100 (Melfalano 100mg/m²) com resgate hematopoético. O esquema MP-TAL foi superior ao tratamento convencional com o MP atingindo taxas de resposta combinadas parcial+completa em 76% dos casos, versus 47,6 do MP. Em 3 anos, o tempo de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) com o regime MPTal foi 80%, enquanto o esquema MP foi 64%. Além disso, o MPT induziu maior SLE e SG do que a abordagem com Mel 100 ($p = 0,001$ e $p = 0,004$, respectivamente). Entretanto, quando o MP foi comparado ao MEL100, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa. A conclusão do estudo que, até o atual momento, em pacientes idosos inelegíveis para o transplante, o tratamento de referência a ser oferecido é o MPTAL(42).

A escolha do tratamento deve ser adaptada de acordo com a idade do paciente, comorbidades e o perfil de toxicidade esperada do esquema proposto.

Considerando todas as publicações, o Serviço de Hematologia do HCPA, optou pelo esquema Ciclofosfamida/Talidomida/Dexa (CTD) como esquema de primeira linha nos portadores de MM elegíveis para o TACTH e pelo esquema MPTal (Melfalano-Prednisona–Talidomida) para aqueles cuja idade ou perfil não permitem a quimioterapia em altas doses e o resgate com o TACTH.

Até a implantação do Centro de Referência para Mieloma Múltiplo (CR-MM), os pacientes de MM com a indicação de usar os esquemas com a Talidomida, passavam pela dificuldade da demora para iniciar tratamento (ficando mais tempo sintomáticos e com risco de aumentar a carga tumoral), além de prolongar o tempo necessário para a realização do TACTH, acumulando desgaste físico-emocional e custos para o deslocamento à SES-RS.

2.5. A Talidomida

Em 1954, a Talidomida foi sintetizada na Alemanha Ocidental. Os primeiros ensaios clínicos testaram efeitos como anestésicos locais e anticonvulsivantes, porém observou-se um efeito de depressão no sistema nervoso central, induzindo ao sono.

A talidomida foi introduzida no mercado alemão em 1956 com nome comercial Contergan®, sendo indicada para tratamento de irritabilidade, baixa concentração, ansiedade dentre outras indicações.

Rapidamente, a talidomida passou a ser fabricada e vendida em todo mundo, chegando a ter mais de 40 nomes comerciais. Nos Estados Unidos a talidomida não foi aprovada devido ao risco de neuropatia periférica relatado em pacientes que estavam sendo tratados (43).

Estudos de toxicidade em ratos demonstraram que era um medicamento de baixo risco de intoxicação e poucos efeitos colaterais, entretanto, não foi realizado nenhum teste de teratogenicidade, somente de toxicidade, e o que se sabia, na época, era que, mesmo os medicamentos de baixa toxicidade aguda, em adultos, poderiam causar danos fetais (44).

Pelo efeito anti-emético demonstrado em estudos anteriores, a talidomida passou ser usada para a emese gestacional. Ainda em 1956, na Alemanha, relatou-se o primeiro caso conhecido de uma malformação congênita, a criança nasceu sem as orelhas. Mas foi em 1959, que surgiram diversos casos de malformação dentre elas defeitos no desenvolvimento dos ossos longos dos membros superiores, mãos e pés (44).

Em agosto de 1962 já se observava um grande declínio no número de nascimentos com as malformações de membros. A consequência alarmante desta tragédia foi a revolução nas pesquisas com teratologia experimental e o controle na prescrição de novos medicamentos ao uso em mulheres grávidas (44).

Conhecidamente como imunomodulador e antiinflamatório, a Talidomida manteve seu papel em doenças dermatológicas e reumatológicas. No Brasil, o uso da talidomida é indicado para os tratamentos de uma variedade de doenças imunes nos programas oficiais; em doenças crônicas degenerativas (lúpus eritromatoso), hanseníase (reação hansenicatipo Eritema Nodoso ou Tipo II).

Em 1999, a talidomida teve seu papel reconhecido na Hematologia, pelo efeito anti-angiogênico, representando um novo agente de controle em pacientes portadores de MM, sem condições de terapias intensivas e nos recaídos após o tratamento poliquimioterápico(14).

É um agente imunomodulatório com um espectro de ação que hoje ainda não está completamente dissecado pela falha de conhecimento básico. A absorçãogastrointestinal é lenta leva cerca de duas horas para atingir concentração plasmática máxima e mantém o ciclo de meia vida de cinco a sete horas.

A sua atividade biológica está na capacidade de promover apoptose, induzir produção de citocinas moduladoras do tumor, como o interferon γ e a IL-2; potencializar a ação dos linfócitos T, basicamente de CD 8 (14).

2.6. O Sistema Único de Saúde

A criação do SUS, pela Constituição Federal, foi regulamentada através das Leis nº 8.080/90, conhecida como Lei Orgânica da Saúde, e nº 8.142/ 90(45, 46). Estas leis definem as atribuições dos diferentes níveis de governo com a saúde; estabelecem responsabilidades nas áreas de vigilância sanitária, epidemiológica e saúde do trabalhador; regulamentam o financiamento e os espaços de participação popular; formalizam o entendimento da saúde como área de "relevância pública" e a relação do poder público com as entidades privadas com base nas normas do direito público, dentre outros vários princípios fundamentais do SUS. O SUS foi criado reconhecendo a saúde como um direito a ser assegurado pelo Estado e pautado pelos princípios de universalidade, equidade, integralidade e organizado de maneira descentralizada, hierarquizada e com participação da população. Outras ferramentas têm sido utilizadas para possibilitar a operacionalização e gestão do SUS, dentre elas as Normas Operacionais Básicas e os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas instituídos através de portarias publicadas pelo Ministério da Saúde.

Através do SUS a população brasileira tem acesso, de forma gratuita, aos serviços de saúde dos hospitais conveniados, tanto públicos quanto privados, e aos medicamentos fornecidos pelo Ministério da Saúde através das Secretarias Estaduais de Saúde.

2.7. O Mieloma Múltiplo e a Talidomida no SUS

No Brasil, o Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais de Saúde, fornecem todos os medicamentos para o tratamento de câncer na rede SUS. Foi consolidado o uso da Talidomida na rotina de tratamento do MM refratários à quimioterapia, através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução nº34, de 20 de abril de 2000 (47). Posteriormente, a Portaria Conjunta nº 25, da Secretaria de Políticas de Saúde, publicada em janeiro de 2002, regulamenta o uso do medicamento para o tratamento da doença de MM (48). A Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo é fornecida diretamente através da regulação das Secretarias Estaduais de Saúde e do Ministério da Saúde. A Portaria nº. 298, de 21 de março de 2013 estabelecem as diretrizes através do protocolo para uso da Talidomida no MM (49).

Conforme portaria 298, para a classificação CID 10 (C90.0), o diagnóstico laboratorial deve ser realizado através de exame histopatológico, eletroforese de proteínas séricas ou urinárias e devem ser identificados presenças de lesões em órgãos-alvo. Para as pessoas serem autorizadas a receber a Talidomida, além de terem o Mieloma Múltiplo diagnosticado, no caso de pessoas do sexo feminino em idade produtiva, devem estar utilizando dois ou mais métodos contraceptivos por pelo menos um mês antes do início do tratamento, os quais devem ser mantidos até pelo menos um mês após o seu término, e apresentar teste de gravidez com resultado negativo no pré-início da utilização do medicamento. Além disso, devem assinar um Termo de Responsabilidade/Esclarecimento, caso não se enquadre nos critérios exigidos, não poderão fazer parte das pessoas autorizadas a receberem o medicamento pelo SUS (50).

Fica proibida a manipulação da substância e do medicamento Talidomida em farmácias e cabe ao Sistema Único de Saúde (SUS) prover métodos contraceptivos que impeçam a ocorrência de gravidez ao longo do tratamento com Talidomida quando utilizada por mulheres em idade fértil. O Ministério da Saúde será responsável pela criação e manutenção do Cadastro Nacional de Usuários do Medicamento à base de Talidomida, para o qual será repassado estas informações atualizadas pelas Secretarias Estaduais de Saúde (51).

Ao cadastramento e dispensação devem seguir-se algumas exigências de controle, pois todas as unidades públicas dispensadoras e os prescritores do medicamento à base de Talidomida devem ser credenciados e cadastrados pela autoridade sanitária competente.

As unidades públicas dispensadoras, inclusive as pertencentes à unidade hospitalar ou equivalente de assistência médica, devem ser credenciadas por meio do preenchimento do Formulário para Credenciamento de Unidades Públicas Dispensadoras (Anexo I da RDC 11/2011). O credenciamento das unidades públicas dispensadoras possui validade de 1 (um) ano e deve ser renovado após o término deste prazo.

Os prescritores deverão estar cadastrados por meio do preenchimento do Formulário para Cadastramento dos Prescritores de Talidomida (Anexo I da RDC 11/2011). Os usuários do medicamento à base de Talidomida devem ser cadastrados pela área de Assistência Farmacêutica das Secretarias Estaduais de Saúde.

Para o Credenciamento da Unidade Dispensadora, o responsável pela instituição deve apresentar:

Formulário de credenciamento da unidade pública prescritor, dispensadora (CEM, farmácia pública, UBS, ESF);

Comprovação que os funcionários da unidade receberam treinamento ou capacitação específica* sobre o controle do medicamento Talidomida.

Quando a unidade pública dispensadora não cumprir os requisitos para o credenciamento, a autoridade sanitária competente deverá encaminhar cópia do Formulário ao diretor da unidade com as informações sobre as não-conformidades descritas no campo "Observações" do formulário.

Para o cadastramento do médico prescritor, o profissional deverá apresentar:

Formulário para Cadastramento dos Prescritores de Talidomida (Anexo II da RDC 11/2011) devidamente preenchido; Original e cópia da Carteira Profissional (cédula de identidade médica); RG e CPF; Comprovante de residência e/ou consultório; comprovante de vínculo com a unidade (exceto consultório isolado).

Após o cadastro, o médico deve ir pessoalmente à Vigilância Sanitária (VISA) retirar o Talonário e os Termos de Esclarecimento/Responsabilidade.

A prescrição de medicamentos à base de Talidomida deve ser realizada por meio de Notificação de Receita de Talidomida acompanhada do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento(51).

2.8. Custos do tratamento do Mieloma Múltiplo para o SUS

Custos para a Economia da Saúde relacionam-se com todos os recursos materiais e humanos necessários ao tratamento de cada doença ou prevenção em saúde, bem como, devem ser considerados os efeitos que deste tratamento pode acarretar à pessoa em tratamento.

Consideram-se custos diretos os medicamentos, exames, consultas, internações ou demais custos assistenciais e nos custos indiretos podem ser considerados os custos tangíveis ou intangíveis, tais como horas sem trabalhar ou sofrimento com dores no corpo.

Não foram encontrados estudos ou dados que especifiquem o custo do tratamento do MM no Brasil. Sendo assim, neste estudo, para análise do custo de tratamento do MM no âmbito do SUS (MS), estamos levando em consideração somente os custos diretos para o Ministério da Saúde/SUS, tais como o custo do medicamento Talidomida, além dos valores de exames, internação e consultas médicas especificados na tabela do SUS, a qual é utilizada para pagamento do faturamento hospitalar nos hospitais que atendem pelo SUS. Não foi considerado, nesse estudo, o custo hospitalar total do tratamento (remuneração dos profissionais e outros materiais). Os valores unitários dos exames mais solicitados no diagnóstico e tratamento do MM são:

Tabela 1: Tabela de valores do SUS

Valores dos exames conforme tabela do SUS	
Hemograma	R\$4,11
Eletroforese- imunofixação	R\$17,16
Cálcio	R\$1,85
Creatinina	R\$1,85
Albumina	R\$1,40
Beta2	R\$4,60
Eletrólitos	R\$3,51
RX ossos	R\$15,58
RX pulmão - tórax	R\$9,50
URINA (QUE)	R\$3,70
Eletroforese	R\$ 17,16
Total	R\$ 80,42

Fonte: Tabela do SUS – Serviço do Faturamento do HCPA

O valor da consulta médica para o SUS é R\$10,00 e a diária de internação (do tipo intercorrência clínica de paciente oncológico) R\$ 45,93.

O custo do medicamento Talidomida para o Ministério da Saúde é aproximadamente de R\$ 0,41 por comprimido, sendo que cada paciente recebe mais ou menos 30 comprimidos por mês. Sendo assim, o custo do medicamento, por paciente, para o MS, é de aproximadamente R\$ 12,30 por mês.

Para realização de hemodiálise o custo, conforme tabela do SUS, é de R\$ 179,03 por paciente/hemodiálise. Cerca de 30% dos casos necessitam hemodiálise (por exemplo, atualmente, no HCPA, temos cerca de 10 pacientes com MM em hemodiálise).

Estima-se que o número de pacientes com Mieloma Múltiplo no Brasil está próximo de 7.600 (52). O custo unitário (por paciente) estimado conforme tratamento usual, no âmbito do SUS (consultas, exames pagos aos hospitais e Talidomida fornecida pelas SES), por mês, sem consideramos a hemodiálise, o transplante e demais medicamentos, ou eventos adversos, é de R\$ 102,72, sendo assim, o custo anual seria, no mínimo, de R\$ 1.232,64 por paciente. Considerando que o número de pessoas com MM no Brasil seria de 7.600, o custo anual do tratamento de MM, para o SUS, pode ser, no mínimo, de R\$ 9.368.064,00 (Nove milhões, trezentos e sessenta e oito mil e sessenta e quatro centavos).

2.9. Avaliação de Tecnologias em Saúdes (ATS)

Tecnologias em Saúde são os medicamentos, equipamentos, procedimentos e os sistemas organizacionais e de suporte dentro dos quais os cuidados com a

saúde são oferecidos. A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) analisa os custos de programas, sistemas, serviços ou atividades de saúde, comparando as alternativas existentes e suas consequências orçamentárias e sociais, sendo um instrumento de avaliação para verificar se ocorreu melhoria na atenção à saúde da população atendida e/ou a utilização mais adequada de recursos. O objetivo da ATS é prover informações para a tomada de decisão tanto política quanto clínica. As propriedades essenciais da ATS são a sua orientação para a tomada de decisão e o seu caráter multidisciplinar e abrangente, o que a torna um importante instrumento para avaliar a eficiência e o impacto do programa, serviço ou produto utilizado na área da saúde. Os órgãos governamentais precisam de estudos de avaliação para estabelecer prioridades e formular políticas de incorporação e reembolso de tecnologia (53).

A incorporação de novas tecnologias, insumos, equipamentos, e, medicamentos envolvem além de aspectos econômicos e orçamentários, aspectos morais e éticos, adequada alocação de recursos públicos e critérios técnicos que não dispensam a evidência científica de sua validade, nem a determinação de seu custo/benefício e de seu custo/utilidade (1).

É neste contexto que se insere este estudo, para avaliar se o serviço prestado por um Centro de Referência Estadual, em uma instituição pública, para pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), é uma alternativa para propiciar menores custos ao SUS, priorizando a qualidade no atendimento.

2.10. Qualidade de Vida e Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

A Qualidade de Vida(QV) é uma noção eminentemente humana que tem sido aproximada ao grau de satisfação encontrado na vida familiar, amorosa, social e ambiental e à própria estética existencial (54).

A Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS), recentemente, vem sendo muito discutida, dentre os vários fatores internos e externos dos pacientes, que podem afetar a sua saúde e bem-estar. QVRS, portanto, representa aqueles elementos da Qualidade de Vida que estão relacionados com a saúde do indivíduo em um questionário dividido em diversas perguntas que são auto- aplicáveis.

Por definição, QV é um questionário direto e por esta razão, uma maneira simples de coletar informações sobre como o paciente se sente e vive. Estes instrumentos fornecem informações adicionais, para melhorar o entendimento individual sobre o impacto da doença e seu tratamento (55).

Conforme Drummond, em estudos de custo-efetividade a qualidade de vida é importante para se obter o valor relacionado ao QALYS (*Quality-Adjusted Life-years*).

A vantagem de QALY (Quality- adjustedlifeyears) como uma medida de saúde é a consequência do que isto pode simultaneamente ganhar de redução de morbidade (ganhos de qualidade) e redução de mortalidade (ganhos na quantidade), e estas numa única medida, ou seja, um QALY mede os anos de vida ganhos ajustado pela qualidade.

O conceito de QALY baseia-se na crença de que qualquer intervenção em saúde pode ser dicotomizada entre: aumento nos anos de vida e melhoria na capacidade de desfrutar a vida (qualidade boa saúde).

Em uma análise de Custo-utilidade, a qualidade de vida relacionada à saúde é o desfecho mais importante quando um programa afeta mortalidade e morbidade.

Para cálculo da efetividade deve-se identificar custos e conseqüências relevantes e importantes para cada alternativa. A efetividade é expressa em unidades não monetárias, definindo o objetivo da análise: Vidas salvas (anos de vida ganhos), dias de incapacidade evitadas, casos evitados.

A análise de custo-efetividade não pode ser utilizada para comparar intervenções com diferentes desfechos (56). A continuidade deste estudo deverá possibilitar a realização de um estudo de custo-utilidade ou custo-efetividade.

2.11. Qualidade de vida em Mieloma Múltiplo

Portadores de MM sofrem fraturas ósseas, considerada como uma consequência da doença, sendo que, dos pacientes diagnosticados, cerca de 80% apresentam lesões ósseas. Estas fraturas comprometem significativamente a qualidade de vida, pela dificuldade de locomoção e pelas dores crônicas, muitas vezes acarretando incapacitação motora.

Entretanto, o fato de viver com MM não implica que o paciente não possa realizar exercícios físicos, ao contrário, deve praticá-los, com o máximo de cuidado, e com acompanhamento médico, pois algumas atividades são importantes para o tratamento, além de melhorar aspectos da qualidade de vida. Caminhadas, pedalar e hidroginástica, por exemplo, são eficazes para o reforço muscular e fixação do cálcio no osso, e melhoram o condicionamento cardiovascular e a coordenação motora. Muitas vezes, sessões de fisioterapia com acompanhamento de profissionais capacitados estão indicadas.

As condições de vida e saúde em pacientes com MM são cheias de complicações, pois assim que descobrem a doença, a esperança de vida média, a partir do diagnóstico, é calculada entre cinco e oito anos. Essa informação por si só, já é um fator complicador, pois, para muitos, é o fim, nem pensam em continuar o tratamento, por ser uma doença que não tem cura, segundo relatos, eles sentem como se o seu “chão caísse”.

Conforme revisão sistemática publicada neste ano (2013) as análises de QV em pacientes com MM estão se tornando cada vez mais frequentes. Nesta revisão foi analisado um estudo de fase 3 (três) que comparou combinações de melfalano, prednisona e talidomida (MPT) com combinações de melfalano e predisona (MP) sozinhos, e não encontrou diferença significativa na qualidade de vida destas duas combinações. Conforme os revisores, este estudo prospectivo mostrou que a maior frequência de toxicidade associada com MPT não se traduziu em um efeito negativo na qualidade de vida e que os pacientes em MPT tiveram uma melhora na sua perspectiva de vida. Os autores concluíram que MPT melhorou o resultado clínico, sem redução da QVRS. Entretanto, os revisores detectaram algumas falhas no estudo que pudessem comprometer o resultado final, por ter sido um estudo aberto e nem todos os participantes terem respondido aos questionários de QV. Nesta mesma revisão, foi analisado outro estudo, comparando MPT e MP, no qual relatou melhora na qualidade de vida logo início do tratamento em ambas as combinações e poucas diferenças foram encontradas, com alguma vantagem para MP no funcionamento físico ($P = 0,025$) e funcionamento social ($P = 0,013$). Houve um aumento significativo na pontuação constipação entre os pacientes no braço do MPT

($P < 0,001$) e uma tendência correspondente a um aumento no escore de diarreia em pacientes MP ($P = 0,002$)(57).

Em estudos realizados no HCPA, destacaram-se tontura 13/35 (37%), sonolência 10/35 (28%), boca seca 5/35 (14%) e constipação 4/35 (11%), parestesias em extremidades 16/35 (46%) e 9/35 (26%) não apresentaram efeitos colaterais ao uso da Talidomida durante o tratamento. Todos esses paraefeitos que foram manifestados estão conforme descrito na literatura como efeitos colaterais controláveis (14).

Atualmente, o autotransplante seguido de várias estratégias é o padrão ouro no tratamento do MM, e uma das expectativas que muda a visão dos pacientes, pois, para eles, mesmo que a doença não tenha cura, ainda assim, é possível controlá-la e controlar os sintomas, melhorando a qualidade de vida e permitindo aumentar a sobrevida com melhor bem-estar, voltado para atividades físicas e produtivas para melhorar induções de remissão(14).

A terapia de suporte para controlar as manifestações clínicas é fundamental para a qualidade de vida dos pacientes. No caso da anemia, o paciente sintomático perde a capacidade de caminhadas, esforços, etc. Neste caso, faz-se necessário o uso da eritropoetina para controlar a anemia e melhorar o desempenho em atividades rotineiras como tomar banho, subir escadas, caminhar rápido.

O inibidor de osteólise é um medicamento, que faz parte do tratamento ressarcido pelo SUS, nos casos lesões osteolíticas, provocadas pelas células mielomatosas. No caso do acometimento ósseo pelo MM, os inibidores de osteólise têm a capacidade de bloquear os osteoclastos, desencadeando a morte celular programada (apoptose evitando a sua ação de osteólise sobre o osso).

A terapia com os Bisfosfonatos, tipo o Pamidronato ou o ácido zoledrônico, age inicialmente como um analgésico sobre a dor óssea, pois bloqueia a destruição óssea, reparando as lesões existentes e evitando novas. O Pamidronato em associação com corticóides e com a Talidomida é um dos esquemas sugeridos por alguns autores, com a finalidade de manutenção de resposta, enfatizando o benefício do efeito antimieloma do inibidor de osteólise(58, 59).

Aos poucos, surgem organizações, muitas vezes criadas por pacientes e familiares, que auxiliam estes pacientes em busca do seu bem-estar. Entre elas, uma das mais reconhecidas é a International Myeloma Foudation (IMF) e, no Brasil, a ABRALE (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia). A IMF, em 1992, realizou a primeira Conferência Clínica para Pacientes com Mieloma Múltiplo e desde lá tem se dedicado a ajudar na melhoria da qualidade de vida dos mesmos, através da disponibilização gratuita de kit informativo sobre a doença, seminários para pacientes e familiares, organização de grupos de apoio ao paciente e aos familiares com abrangência nacional através da IMF-Brasil(20).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar se o tratamento do MM em um CR é mais efetivo do que outras estratégias, no âmbito do SUS.

3.2. Objetivos Específicos

Comparar o tempo médio em que os pacientes dos dois grupos são encaminhados para a realização do transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH).

Comparar a qualidade de vida dos pacientes atendidos no CRMM do HCPA com os que não são atendidos em um CR.

Comparar custos diretos das duas estratégias nos itens de utilização dos serviços de saúde do SUS.

4. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência a Saúde. PICON PDB, A., editor. Brasília, 2002.
2. Krug BC. Avaliação da Implementação do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde para doença de Gaucher no Centro de Referência Estadual: Impacto sobre os pacientes e sobre o Sistema Único de Saúde. 2007.
3. Gonçalves C. MAKSGPDP. Eficácia de interferão alfa (+ ribavirina) no tratamento de vírus da hepatite C crônica genótipos 2 e 3 de uma amostra brasileira. Arq Gastroenterol [Internet]. Apr. / jun 2012 49(2).
4. Guarany FC, Picon PD, Guarany NR, dos Santos AC, Chiella BP, Barone CR, et al. A double-blind, randomised, crossover trial of two botulinum toxin type a in patients with spasticity. PloS one. 2013;8(2):e56479. PubMed PMID: 23468866. Pubmed Central PMCID: 3585303.
5. Oliveira FL, Alegria T, Dornelles A, Krug BC, Netto CB, da Rocha NS, et al. Quality of life of brazilian patients with Gaucher disease and fabry disease. JIMD reports. 2013;7:31-7. PubMed PMID: 23430492. Pubmed Central PMCID: 3573176.
6. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Brasília2010.
7. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. . PICON PDB, A., editor. Brasília2002.
8. Artico S, Amaral KM, Goncalves CB, Picon PD. The effectiveness of retreatment with peginterferon alfa and ribavirin in patients with chronic viral hepatitis C genotype 2 and 3: a prospective cohort study in Brazil. BMC infectious diseases. 2012;12:377. PubMed PMID: 23270376. Pubmed Central PMCID: 3548710.
9. Avaliação de Tecnologias em Saúde.: Ferramentas para a Gestão do SUS. Ministério da Sade, Brasília, DF. 2009.
10. Krug BC, Schwartz IV, Lopes de Oliveira F, Alegria T, Campos Martins NL, Todeschini LA, et al. The management of Gaucher disease in developing countries: a successful experience in Southern Brazil. Public health genomics. 2010;13(1):27-33. PubMed PMID: 19407439.
11. Faria RMD. Gamopatas monoclonais - critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais2007; 29. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842007000100005&script=sci_arttext.
12. J.; MMSM. Old and new treatments in non-transplant candidate newly diagnosed multiple myeloma patients. Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association. 2012; (6):221-8.
13. Tan D, Lao Z, Loh Y, Ng HJ, Chuah C, Wong GC, et al. Attainment of at least a very good partial response after induction treatment is an important surrogate of longer survival for multiple myeloma. Bone marrow transplantation. 2010 Nov;45(11):1625-30. PubMed PMID: 20154737.
14. Bittencourt R. Talidomida e mieloma múltiplo: verificação dos efeitos terapêuticos através de parâmetros clínico e laboratoriais. Rev Bras Hematol Hemoter São José do Rio Preto 2004;26(4).
15. Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2009 Jun 18;360(25):2645-54. PubMed PMID: 19535803.
16. Palumbo A, Gay F. How to treat elderly patients with multiple myeloma: combination of therapy or sequencing. Hematology / the Education Program of the American Society of

Hematology American Society of Hematology Education Program. 2009;566-77. PubMed PMID: 20008241.

17. Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment*. 2011 Dec;15(41):1-204. PubMed PMID: 22146234.

18. Parecer Técnico-Científico:Uso do bortezomibe no tratamento do mieloma múltiplo refratário, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. 2010.

19. Morgan GJ, Davies FE, Linet M. Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2002 Jul;56(5):223-34. PubMed PMID: 12199621.

20. HUNGRIA VTMaM, Angelo. Multiple Myeloma: progress and challenges SCIELO. 2007;29.

21. AME - Administração de Medicamentos. Rio Grande do Sul2014. Available from: ame.procergs.com.br.

22. Huang YW, Hamilton A, Arnuk OJ, Chaftari P, Chemaly R. Current drug therapy for multiple myeloma. *Drugs*. 1999 Apr;57(4):485-506. PubMed PMID: 10235689.

23. Zweegman S, Huijgens PC. Treatment of myeloma: recent developments. *Anti-cancer drugs*. 2002 Apr;13(4):339-51. PubMed PMID: 11984079.

24. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975 Sep;36(3):842-54. PubMed PMID: 1182674.

25. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 May 20;23(15):3412-20. PubMed PMID: 15809451.

26. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, Garcia-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009 Aug;20(8):1303-17. PubMed PMID: 19465418.

27. Samson D, Singer C. Multiple myeloma. *Clinical medicine*. 2001 Sep-Oct;1(5):365-70. PubMed PMID: 11706879.

28. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 Jan;23(1):3-9. PubMed PMID: 18971951. Pubmed Central PMCID: 2627786.

29. Harousseau JL, Dreyling M, Group EGW. Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008 May;19 Suppl 2:ii55-7. PubMed PMID: 18456769.

30. Cavo M, Galieni P, Tassi C, Gobbi M, Tura S. M-2 protocol for melphalan-resistant and relapsing multiple myeloma. *European journal of haematology*. 1988 Feb;40(2):168-73. PubMed PMID: 3345830.

31. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *American journal of hematology*. 1990 Feb;33(2):86-9. PubMed PMID: 2301376.

32. Anderson H, Scarffe JH, Ranson M, Young R, Wieringa GS, Morgenstern GR, et al. VAD chemotherapy as remission induction for multiple myeloma. *British journal of cancer*. 1995 Feb;71(2):326-30. PubMed PMID: 7841049. Pubmed Central PMCID: 2033610.
33. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood*. 1992 Aug 15;80(4):887-90. PubMed PMID: 1498331.
34. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 1999 Nov 18;341(21):1565-71. PubMed PMID: 10564685.
35. Barlogie B, Zangari M, Spencer T, Fassas A, Anaissie E, Badros A, et al. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Seminars in hematology*. 2001 Jul;38(3):250-9. PubMed PMID: 11486313.
36. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002 Nov 1;20(21):4319-23. PubMed PMID: 12409330.
37. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005 Jul 1;106(1):35-9. PubMed PMID: 15761019.
38. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003 Jan 1;21(1):16-9. PubMed PMID: 12506164.
39. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology G. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 Jan 20;24(3):431-6. PubMed PMID: 16365178.
40. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998 Dec;16(12):3832-42. PubMed PMID: 9850028.
41. Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1969 Jun 2;208(9):1680-5. PubMed PMID: 5818682.
42. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1209-18. PubMed PMID: 17920916.
43. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology*. 1988 Sep;38(3):203-15. PubMed PMID: 3067415.
44. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2002 Feb;56(1):4-12. PubMed PMID: 11905508.
45. LEI N° 8.080, DE 19 DE SETEMBRO DE 1990. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18080.htm.
46. Lei n° 8.142, de 28 de dezembro de 1990. Available from: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/relatorio_atividades_06/anexo/anexo_2_2_lei_8142.pdf.

47. Resolução nº34, de 20 de abril de 2000.
48. Portaria Conjunta nº 25 2002.
49. Saúde Md. Portaria no. 298, de 21 de março de 2013. Ministério da Saúde.2013. Available from: ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe_eletronico/2013/iels.mar.13/Iels55/U_PT-MS-SAS-298_210313.pdf.
50. Normas Mensais, legislações. 2013. Available from: <http://www.brasilsus.com.br/normas-mensais/legislacoes/sas/118364-298.html>.
51. Resolução no. 11, de 22 de Março de 2011. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0011_21_03_2011.html.
52. Tudo sobre Mieloma Múltiplo 2013. Available from: <http://www.tudosobreomielomamultiplo.com.br/categoria/cenario-no-brasil/>.
53. Avaliação de Tecnologias em Saúde. Ministério da Saúde, Brasília, DF.2009.
54. Minayo MCdS, Hartz, Zulmira Maria de Araújo; BUSS, Paulo Marchiori. Qualidade de vida e saúde. Revista Ciências e Saúde Coletiva. 2000;5(1):8.
55. Lauffer A. Tradução e Validação para o português do Brasil do Questionário "Patient Assessment of upper Gastrointestinal disorders-quality of life (PAGI-QOL)" em pacientes dispépticos funcionais.2010. Available from: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/30935/000780475.pdf?sequence=1>.
56. Michael F. Drummond MJS, George W. Torrance, Bernie J. O'Brien, Greg L. Stoddart. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3, editor. OXFORD UNIVERSITY PRESS: United States; 2005.
57. Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, et al. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. Leukemia. 2013 Oct;27(10):1959-69. PubMed PMID: 23783393. Pubmed Central PMCID: 3806249.
58. Sistema de informações ambulatoriais do SUS. . Brasília, DF2007. Available from: http://w3.datasus.gov.br/siasih/arquivos/Manual_Onco_07-11-2007.pdf.
59. Bittencourt R. O papel da terapia de manutenção no Mieloma Múltiplo. Rev Bras Hematol Hemoter São José do Rio Preto. 2007;29(1).

5. ARTIGO EM INGLÊS

EFFECTIVENESS OF A REFERRAL CENTER FOR PATIENT-CENTERED CARE IN MULTIPLE MYELOMA: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

Indara C. Saccilotto^{1,2*}, Rosane Isabel Bittencourt¹, Camila C. Fischer¹, Amanda Quevedo¹,
Vania N. Hirakata¹, Paulo D. Picon^{1,2}

*Corresponding author: IndaraSaccilotto indara.cs@gmail.com

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

ABSTRACT

Background

Within the Brazilian Unified Health System (SUS), Referral Centers (RCs) are care facilities that provide specialized services as part of an innovative partnership project between universities and SUS managers. The objective of this study was to evaluate the effectiveness of care provided to patients with multiple myeloma (MM) at a specialized RC (Hospital de Clínicas de Porto Alegre Referral Center for Multiple Myeloma, CRMM-HCPA) and to compare quality of life between patients with MM treated at CRMM-HCPA and those treated at non-RC facilities.

Methods

A 6-month prospective cohort study was conducted in patients with MM receiving thalidomide from the Rio Grande do Sul State Health Department and treated at CRMM-HCPA and patients receiving treatment at other, non-RC care facilities. Thirty-two patients were included in the study, 19 from CRMM-HCPA and 13 from other institutions. To analyze the effectiveness of care provided at CRMM-HCPA, the main outcome measure was the time from diagnosis to referral for autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), the gold-standard treatment for MM. This outcome measure was assessed using questionnaires specifically designed for this study. Quality of life was also assessed, using the SF-36 questionnaire.

Results

On quality of life analysis, there was a significant difference in the Social Functioning domain of the SF-36 questionnaire, which relates to performance of social activities ($P=0.02$). Time from MM diagnosis to referral for autologous HSCT in each group was measured only in patients aged ≤ 65 years ($n=25$); of these, 15 were recruited from CRMM-HCPA and 10 from other institutions. In this analysis, there was a significant difference ($P=0.036$) in time elapsed between diagnosis and referral for autologous HSCT, which was significantly shorter

for patients treated at CRMM-HCPA (median, 9 months; IQR, 8.5–14.5) than for those treated elsewhere (median, 24 months; IQR, 16–24).

Conclusions

Patients treated at CRMM-HCPA demonstrated greater ease in performing social activities, with less interference from physical or emotional problems, and were referred for HSCT sooner than patients treated elsewhere. The Referral Center model provided a more effective treatment strategy as compared with other health care facilities, as it enabled a reduction in time to transplantation.

Keywords: Patient-centered care center, multiple myeloma, quality of life, thalidomide, effectiveness.

Introduction

Within the Brazilian Unified Health System (Sistema Único de Saúde, SUS), Referral Centers (RCs) are specialized facilities that provide care as part of an innovative partnership between academia and SUS managers. The main objectives of a RC are to provide multidisciplinary care and follow-up, facilitate access to specialized medicines provided by the State Health Departments (SHDs), and enable creation of care quality indicators to improve public health management.

In many conditions, to ensure recovery, enable proper dose adjustment of pharmaceutical therapy, reduce wastefulness, and prevent further suffering to patients, it is essential that the management strategy involve continuous care, guaranteed access to medicines, and close monitoring of the positive and negative effects of treatment (1).

RCs should implement all guidance advocated in the Clinical Protocols and Practice Guidelines published by the Brazilian Ministry of Health (MoH). With their experience in providing short- and long-term specialty care and follow-up, RCs have become an environment conducive to academic and research activities to better serve the SUS. Furthermore, they have enabled the performance of clinical effectiveness research and clinical trials in areas relevant to the SUS (2).

Through the RC framework, the SHDs – which dispense to the population all medicines provided by the MoH Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (*Programa do Componente Especializado*) – can achieve greater control of the volume of medicines required.

At Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary referral center and major teaching hospital in Porto Alegre, state of Rio Grande do Sul, Brazil, the operation of a RC is based on the provision of care, in accordance with the treatment routine necessary for treatment of the condition, by a multidisciplinary team of professionals from both the HCPA and the SHD, as well as graduate and postgraduate students of educational institutions. The expected result of this cooperation is improved access to medicines, treatment adherence, and user satisfaction, as well as savings brought on by improved management of medicines, benefiting patients and the two public institutions alike.

RCs also enable the development of specific databases, which can be used in the conduction of pharmacoepidemiological research and in the management of clinical information, further strengthening technical cooperation among public health institutions and making the RC a very important tool in supporting decision making and public policymaking

by the MoH and, more directly, by SHDs. Some assessments of the care model used at HCPA RCs have been conducted, such as in the Gaucher RC, where a satisfaction survey conducted between July 2003 and June 2006 found that all patients were fully satisfied with the care provided (2). The Spasticity RC was host to a randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of two formulations of botulinum toxin (Prossigne® vs. Botox®), which found no significant differences in treatment or adverse effects (3).

Multiple myeloma (MM) is a B-cell neoplasm that affects immunoglobulin (antibody)-producing plasma cells. It is characterized by plasma-cell infiltration of the bone marrow, anchored by endothelial growth factors, and is associated with the action of adhesion molecules, interleukin (IL)-6, IL-3, IL-1 beta, and IL-10, granulocyte- and monocyte-stimulating factors, and tumor necrosis factor alpha.

MM is incurable (4, 5), but is completely treatable with chemotherapy and new treatment modalities such as proteasome inhibitors and/or immunomodulators, including thalidomide. For years, a chemotherapy regimen consisting of continuous infusion of vincristine, doxorubicin (Adriamycin), and dexamethasone (VAD) was the mainstay of treatment for remission induction (6, 7). In the late 1990s, the first reports of thalidomide in the treatment of MM changed the entire panorama of the disease, and VAD chemotherapy fell into disuse (8).

The choice of anti-myeloma therapy scheme depends on factors such as age, performance status, and presence of comorbidities. Patients younger than 65 years, with performance status 0, 1, or 2, and no severe comorbidities (other neoplasm, grade III–IV heart failure, AIDS with CD4 counts < 200) are candidates for autologous hematopoietic stem cell transplantation (autologous HSCT) immediately after induction therapy (9–12). Autologous HSCT is the gold-standard treatment for patients under the age of 70, and is known to produce complete remission lasting many years (10). Delays in treatment initiation have a negative impact on patient response and can delay escalation of therapy to other stages, such as HSCT.

The HCPA Multiple Myeloma Referral Center (*Centro de Referência de Mieloma Múltiplo, CRMM-HCPA*) was established in 2010 to eliminate obstacles to access to SHD-dispensed thalidomide and reduce delays between diagnosis and start of treatment for patients with MM. Thalidomide is dispensed at CRMM immediately after outpatient visits at HCPA. Therefore, treatment as CRMM also means that patients do not have to make their way to the SHD to collect their medicines, as even patient registration in the SHD thalidomide registry is done at HCPA.

In Brazil, its incidence is unknown, mainly because it is not covered in the annual estimates of the National Cancer Institute (Instituto Nacional do Câncer - INCA), and the median survival of patients is approximately three years, with high variability in prognosis (13). In the state of Rio Grande do Sul (RS), until February 2014 (14), are recorded approximately 201 patients receiving thalidomide given by the State Department of Health of Rio Grande do Sul (SES-RS), however, this number does not mean the overall of patients with Multiple Myeloma in the state, because not all patients with MM use thalidomide given by SES-RS and not all patients with MM use thalidomide, so we do not have an exact number of patients with MM in RS.

Government agencies need the findings of health technology assessment studies of old and new technologies to set priorities and develop policies for technology incorporation and reimbursement (10).

Taking into account that the services provided by a RC may be considered a new health technology, the present study sought to assess the effectiveness of these services within

the SUS framework. The main outcome measure was time elapsed between diagnosis of MM and referral for autologous HSCT.

Methods

We conducted an effectiveness analysis of the care provided at CRMM nested in a 6-month prospective cohort of patients with MM who were receiving thalidomide treatment at CRMM-HCPA. The comparator group was a sample of patients with MM who were being treated at other facilities. The main outcome measure was the time between diagnosis of MM and referral for HSCT. We also compared quality of life parameters and health service costs between the two groups.

Sample

The study sample comprised 32 participants with MM who were on thalidomide therapy: 19 treated at CRMM-HCPA and 13 treated at other health care facilities in the state (control group). All were registered with the SHD and provided written informed consent for participation.

Procedures

The project was approved by the Research Ethics Committee of the HCPA. The participation of all research participants in the study was voluntary and the questionnaires used in this study were applied only after reading and signing the informed consent form (ICF) or by tacit consent. The IC was drafted in accordance with what is recommended by the Brazilian Norms and HCPA Research Ethics Committee.

Patients in CRMM HCPA were identified through the records of the ambulatory for the treatment of Multiple Myeloma, where they are assisted in routine care by SUS. Patients from other institutions were identified from the Register in SES-RS, provided through the computerized system itself (proper computerized system) of this institution which contains personal information of the patients, such as address and telephone contact, apart from being used for controlling dispense of medicines supplied by SES-RS. All participants in this study are handled by public health system in Brazil (SUS). In Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS), these patients are referred for treatment in hospitals in the public health system from the attendance in health clinics of the Municipal Health Secretariat, considering the location of your residence (Figure 1).

The quality of life instrument (SF-36 v.2) and a health resources utilization questionnaire were administered to all participants at inclusion (I1) and at the 6-month study visit (I2). At I1, a Questionnaire for Participant Identification was applied, with demographics and treatment.

The SF-36 v.2 is a self-report questionnaire, and was completed without investigator interference. The Scoring SF 36 software was used for analysis of results. Data initially entered into an Excel spreadsheet were carried over to the Scoring SF 36 environment, in which scores were calculated for analysis of the physical, mental, and social functioning levels of the study participants.

The Questionnaire for Use of Resources in Health Care (used in I1 and I2) was employed for comparative analysis of the costs to the SUS of patients treated at the CRMM versus those of patients treated in other facilities. For this a spreadsheet in Excel was created, where the data acquired through the answers in this questionnaire were launched and to perform the calculation shown in Table 4, according to the values shown in Table 1.

All hospital costs were drawn from the SUS master table, as reported by the HCPA billing sector.

Statistical Analysis

For SF-36 v.2 calculation, items were transformed into domains. A different calculation formula is used for each domain. Scores range from 0 to 100, and were calculated with the Health Outcomes Scoring Software 4.5. The current SF-36 is a multidimensional questionnaire composed of 36 items grouped into eight scales: capacity functioning (ten items), physical aspects (two items), emotional aspects (three items), pain (two items), general health condition (five items), vitality (four items), social aspects (two items), mental health (five items) and one more question for comparative evaluation between the current and the health conditions of a year ago, which is extremely important for the knowledge of the patient's disease. This instrument assesses both the negatives (disease) as the positives (welfare) aspects.

In quality of life assessment, descriptive statistical methods were used to obtain measures such as means, standard deviations, and standard errors.

All statistical analyses were carried out in PASW Statistics 18 for Windows. The significance level was set at $P < 0.05$.

The remaining variables of interest were: sex (male or female); age at diagnosis; educational attainment; and quality of life. Fisher's exact test was used for analysis of sex and educational attainment data, whereas Student's t-test was used for analysis of age at diagnosis (mean \pm standard deviation). The Mann-Whitney U test was used for the variable duration of treatment (median and IQR) in months, and for analysis of time elapsed between diagnosis and referral for HSCT.

For within-group analysis of P-values for cost and quality of life data, we conducted a comparative analysis by means of the generalized linear models method with Bonferroni multiple comparisons.

Results

Table 2 describes the profile of the participants, including variables such as sex, age, thalidomide obtaining site, treatment duration, and educational attainment. Of the 32 participants in the sample, 19 were female and 13 were male. Mean age was 55 years in the CRMM group and 61 years in the other facilities group (Other), with no significant difference.

Figure 2 shows the difference in time from diagnosis to referral for transplantation between the two study groups (CRMM vs. other facilities). In each group, time from diagnosis to referral for HSCT was measured only in participants aged ≤ 65 years ($n=25$), of whom 15 were in the CRMM group and 10 were in the other facilities group. Overall, nine patients (60%) in the CRMM group underwent transplantation, versus five (50%) in the other facilities group.

In this analysis, we found a significant difference ($P=0.036$) in time elapsed between diagnosis and referral for HSCT, with patients treated at CRMM being referred for transplantation significantly sooner (median, 9 months; IQR, 8.5–14.5) than patients treated elsewhere (median, 24 months; IQR, 16–24).

Between-group comparison of time from diagnosis to first thalidomide dispensation (Figure 3) again showed a significant difference ($P<0.001$, Mann–Whitney U), with a median of time to thalidomide obtaining of 15 days (IQR, 0.5–3 months) in the CRMM group versus 90 days (IQR, 3–4 months) in the other facilities group.

Quality of life analysis (Table 3) revealed a significant between-group difference in the social aspect, which pertains to involvement in social activities ($P = 0.02$), in favor of the CRMM group.

No significant between-group differences were found in the questionnaire items regarding treatment costs (Table 4).

Discussion

Taking into account that autologous HSCT is the gold-standard treatment for MM (13), any intervention that may influence this indicator or even improve the quality of life of these patients can be immensely valuable.

We found significant between-group differences in time to referral for HSCT, quality of life (specifically in the social aspect), and time between diagnosis and initiation of thalidomide therapy.

Tricot et al. found that ≤ 12 months of pharmacotherapy preceding transplantation increased event-free survival in patients with MM (14).

Therefore, the 75-day difference in referral for HSCT between patients treated at CRMM-HCPA and patients treated at other facilities may have been associated with the improved quality of life found in patients in the former group. A larger study is required to assess potential differences in survival.

Study limitations

We initially expected to include a much greater number of participants; however, patient inclusion was fraught with difficulty, particularly because many had transportation issues that prevented them from attending questionnaire administration visits at the study site and because of incorrect data in the SHD registry, which precluded contact with many potential participants. Furthermore, the fact that questionnaire items asked participants to recall events occurring in the “last 6 months” may have been a hindrance, as we believe reliable recall this far back may be quite difficult for certain items. Nevertheless, we did not conduct a formal assessment of whether this factor could introduce bias or interfere with results, as a similar 6-month period is used in other, validated questionnaires, such as the SF-36 v2.

We found that few studies have assessed the effectiveness or cost-effectiveness of SUS services in Brazil, which limited the methodological framework available to us.

HCPA is the only facility in the state of Rio Grande do Sul that provides a RC for MM. The presence of other such centers in the state, at other facilities where patients collect SHD-provided medicines, would have enabled a multicenter analysis and increased the sample of participants, which would have improved the quality of the results obtained.

The findings of this study may be useful to other Brazilian states and even to other countries.

Conclusions

The RC treatment strategy proved more effective than the comparator group, as it facilitated access to medicines and enabled a significant reduction in time elapsed between diagnosis of MM and referral for HSCT.

Furthermore, patients treated in the RC setting demonstrated greater ease in performing social activities – such as visiting family, friends, and neighbors – with less interference from physical and emotional problems as compared with patients treated at the other facilities.

List of Abbreviations

AIDS – Acquired immunodeficiency syndrome
BM – Bonemarrow
CRMM – Centro de Referência do Mieloma Múltiplo (Multiple Myeloma Referral Center)
HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HRQoL – Health-related quality of life
HSCT – Hematopoietic stem cell transplantation
I1 – Interview 1
I2 – Interview 2
I3 – Interview 3
IMF – International Myeloma Foundation Latin America
MM – Multiple myeloma
MoH – Ministry of Health
OS – Overall survival
PFS – Progression-free survival
POA – Porto Alegre
RC – Referral Center
RS – Rio Grande do Sul
SD – Standard deviation
SF- 36 v2 – Short Form-36 Health Survey version 2
SHD – State Health Department
SUS – Sistema Único de Saúde (Unified Health System)

Authors' contributions

ICS participated in the design of the study, literature review, data collection, database construction, and interpretation of collected data, and drafted the manuscript. RIB participated in the design of the study, selection of participants, and data collection, and revised the manuscript for important intellectual content. AQ participated in the patient interviews and literature review, and was involved in drafting the final manuscript. CCF participated in the data collection, literature review, and database construction, and was involved in drafting the final manuscript. VNH performed the statistical analysis and interpreted the statistical data.

PDP coordinated the conception and design of the study, participated in all stages of the study, reviewed the statistical analyses, and revised the final draft. All authors have read and given final approval of the version to be published.

Acknowledgements

The author wishes to thank Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), for the undergraduate research grant awarded; Núcleo de Investigação Clínica e Medicamentos (NUCLIMED); Comissão de Medicamentos Excepcionais (COMEX); the UFRGS Graduate Program in Medical Sciences; the Rio Grande do Sul State Health Department (SES-RS); and the participants of this study.

References

1. Picon PG, M.; Beltrame, A. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas*. Brasília, 2010.
2. Krug BC. *Avaliação da Implementação do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde para doença de Gaucher no Centro de Referência Estadual: Impacto sobre os pacientes e sobre o Sistema Único de Saúde*. 2007.
3. Guarany FC, Picon PD, Guarany NR, dos Santos AC, Chiella BP, Barone CR, et al. A double-blind, randomised, crossover trial of two botulinum toxin type a in patients with spasticity. *PloS one*. 2013;8(2):e56479. PubMed PMID: 23468866. Pubmed Central PMCID: 3585303.
4. Tan D, Lao Z, Loh Y, Ng HJ, Chuah C, Wong GC, et al. Attainment of at least a very good partial response after induction treatment is an important surrogate of longer survival for multiple myeloma. *Bone marrow transplantation*. 2010 Nov;45(11):1625-30. PubMed PMID: 20154737.
5. J.; MMSM. Old and new treatments in non-transplant candidate newly diagnosed multiple myeloma patients. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*. 2012; (6):221-8.
6. Zweegman S, Huijgens PC. Treatment of myeloma: recent developments. *Anti-cancer drugs*. 2002 Apr;13(4):339-51. PubMed PMID: 11984079.
7. Huang YW, Hamilton A, Arnuk OJ, Chaftari P, Chemaly R. Current drug therapy for multiple myeloma. *Drugs*. 1999 Apr;57(4):485-506. PubMed PMID: 10235689.
8. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975 Sep;36(3):842-54. PubMed PMID: 1182674.
9. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 May 20;23(15):3412-20. PubMed PMID: 15809451.
10. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 Jan;23(1):3-9. PubMed PMID: 18971951. Pubmed Central PMCID: 2627786.
11. Samson D, Singer C. Multiple myeloma. *Clinical medicine*. 2001 Sep-Oct;1(5):365-70. PubMed PMID: 11706879.
12. Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2009 Jun 18;360(25):2645-54. PubMed PMID: 19535803.
13. Efebera YA, Qureshi SR, Cole SM, Saliba R, Pelosini M, Patel RM, et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed multiple myeloma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010 Aug;16(8):1122-9. PubMed PMID: 20178853. Pubmed Central PMCID: 3414196.
14. Tricot G, Spencer T, Sawyer J, Spoon D, Desikan R, Fassas A, et al. Predicting long-term (≥ 5 years) event-free survival in multiple myeloma patients following planned tandem autotransplants. *British journal of haematology*. 2002;116(1):211-7.

Table 1 - Costs related to exams performed by SUS (US\$):

Costs of exam performed by SUS	
Hemogram	1,851351
Electrophoresis -Immunofixation	7,72973
Calcium	0,833333
Creatinine	0,833333
Albumin	0,630631
Beta2-microglobulin	2,072072
Electrolytes	1,581081
X-raybones	7,018018
X-raylung - chest	4,279279
Urinalysis (qualitative)	1,666667
Electrophoresis	7,72973
Total	36,22523

Source: Management System of the Procedure, Drug and Orthotics, Prosthetics and Special Materials Table of the SUS - SIGTAP

Table 2 – Demographic and treatment characteristics of the sample

Variable	CRMM (n=19)	Other (n=13)	P	
	n (%)	n (%)		
Sex				
	Female	10 (52.6%)	9 (69.2%)	0.471
	Male	9 (47.4%)	4 (30.8%)	
Age at diagnosis, mean (standard deviation)		55.3 (11.1)	61.3 (11.2)	0.145
Place of residence				
	Porto Alegre	7 (36.8%)	6 (46.2%)	0.72
	Other municipalities in Rio Grande do Sul	12 (63.2%)	7 (53.8%)	
Thalidomide obtaining site				
	HCPA	19 (100%)		
	Municipal pharmacy		9 (69.2%)	
	SHD pharmacy		4 (30.8%)	
Treatment duration in months, median (IQR)		20 (12–36)	24 (12–36)	0.248
Educational attainment				
	Primary education	9 (52.9%)	3 (25.0%)	0.351
	Secondary education	5 (29.4%)	6 (50.0%)	
	Higher education	3 (17.6%)	3 (25.0%)	

Source: Data obtained from the Questionnaire for Analysis of Indirect Costs.

Table 3 – Comparative analysis of quality of life

Variable	Group	Interview 1		Interview 2		P*	Mean difference	95%CI		Final mean difference	95%CI		P**
		Mean	Standard error	Mean	Standard error			Lower limit	Upper limit		Lower limit	Upper limit	
Quality of life													
Physical Functioning	CRMM	28.8	2.3	28.2	2.5	0.748	-0.49	-2.73	1.74	-2.78	-6.41	0.84	0.13
	Other	34.1	3.0	35.4	3.1	0.338	2.29	-0.44	5.01				
Physical Role Functioning	CRMM	30.9	1.6	33.6	1.5	0.043	1.93	-0.33	4.19	2.89	-0.77	6.56	0.12
	Other	36.6	3.1	35.9	3.7	0.694	-0.97	-3.72	1.79				
Bodily Pain	CRMM	41.2	3.2	43.1	3.1	0.304	3.65	1.47	5.83	1.49	-1.96	4.94	0.40
	Other	38.3	2.7	40.5	2.8	0.035	2.16	-0.47	4.80				
General Health Perceptions	CRMM	53.7	1.8	50.6	2.0	0.158	-2.02	-5.63	1.58	1.91	-4.27	8.08	0.55
	Other	43.5	2.7	42.8	2.8	0.717	-3.93	-8.41	0.55				
Vitality	CRMM	47.1	2.2	47.8	2.5	0.734	1.32	-1.68	4.31	-2.98	-7.72	1.76	0.22
	Other	44.1	3.1	49.9	2.4	0.004	4.30	0.67	7.92				
Social Role Functioning	CRMM	45.7	2.9	49.2	2.8	0.094	4.96	2.02	7.90	5.81	1.04	10.57	0.02
	Other	38.1	2.9	39.6	3.0	0.345	-0.84	-4.43	2.74				
Emotional Role Functioning	CRMM	29.6	1.5	33.1	1.3	0.042	3.39	0.80	5.99	2.00	-2.13	6.13	0.34
	Other	31.8	3.0	33.4	3.4	0.127	1.40	-1.75	4.54				
Mental Health	CRMM	42.7	3.3	43.8	3.4	0.634	0.82	-3.27	4.90	-3.70	-10.22	2.81	0.27
	Other	39.0	3.3	45.4	3.1	0.038	4.52	-0.44	9.47				
Physical Component Summary	CRMM	37.9	1.9	37.5	1.9	0.729	0.03	-1.53	1.60	0.46	-2.03	2.95	0.72
	Other	39.1	2.4	38.4	2.5	0.483	-0.43	-2.32	1.47				
Mental Component Summary	CRMM	43.8	2.6	46.6	2.7	0.169	3.17	0.12	6.22	0.29	-4.63	5.21	0.91
	Other	38.7	2.6	43.8	2.4	0.006	2.88	-0.83	6.60				

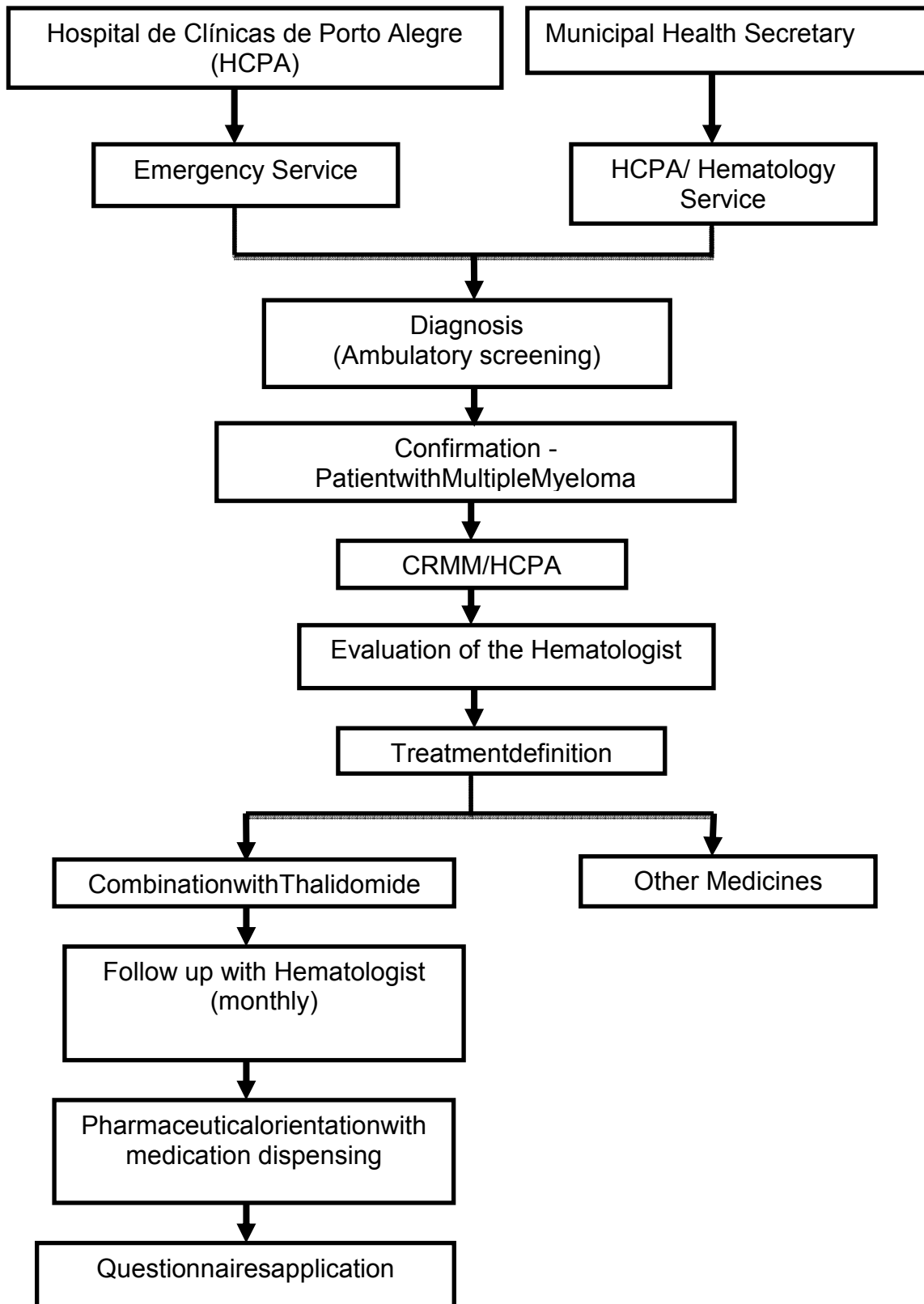
Source: Data obtained from the Quality of Life Questionnaire (SF-36 v.2)

Table 4 – Comparison of treatment costs (US\$):

Variable	Group	Interview 1		Interview 2		P*	Mean difference	95%CI		Final mean difference	95%CI		P**
		Mean	Standard error	Mean	Standard error			Lower limit	Upper limit		Lower limit	Upper limit	
Cost													
Blood tests	CRMM	72.75	5.30	54.77	7.25	0.009	-17.98	-31.44	-4.53	-5.99	-25.13	13.15	0.54
	Other	71.68	7.66	63.42	8.87	0.242	-8.26	-22.10	5.58				
X-rays, bone	CRMM	12.56	2.94	7.02	2.51	0.011	-5.54	-9.83	-1.25	-2.19	-7.33	2.94	0.40
	Other	8.64	2.55	7.60	2.41	0.552	-1.03	-4.44	2.37				
X-rays, chest	CRMM	4.96	1.50	2.48	0.86	0.047	-2.48	-4.92	-0.03	-1.59	-4.42	1.25	0.27
	Other	8.23	1.77	5.71	1.84	0.068	-2.52	-5.23	0.18				
Urine tests	CRMM	41.54	3.15	33.13	4.39	0.018	-8.41	-15.38	-1.43	-3.90	-14.04	6.24	0.45
	Other	26.74	5.95	25.06	6.58	0.512	-1.69	-6.73	3.36				
TOTAL	CRMM	131.81	10.50	97.40	13.55	0.003	-34.41	-57.34	-11.48	-10.85	-43.84	22.14	0.52
	Other	115.29	11.44	101.79	13.78	0.268	-13.51	-37.41	10.39				

Source: Data obtained from the questionnaire Utilization; values calculated according to Table 1.

Figure 1: Flowchart of care in CRMM



Source: Patient care system of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Figure 2: Time from diagnosis to referral for transplantation.

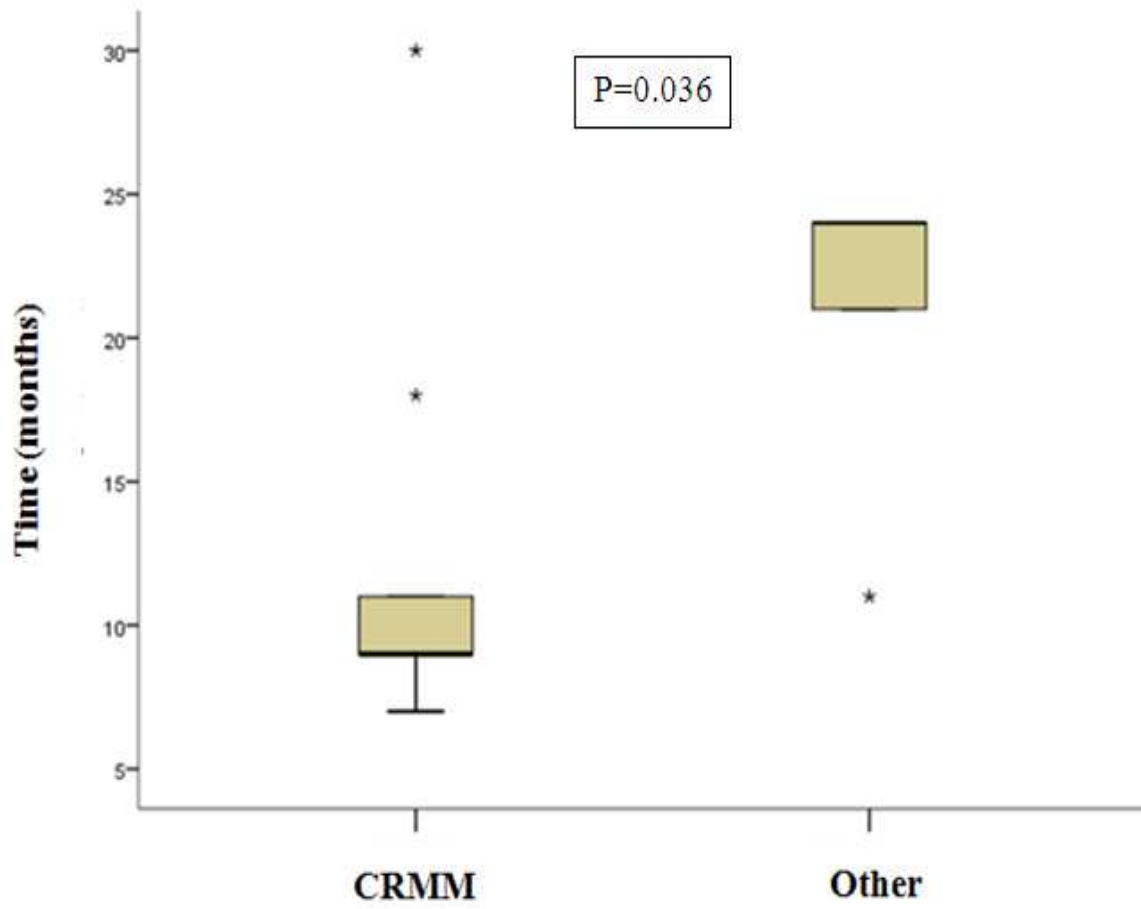
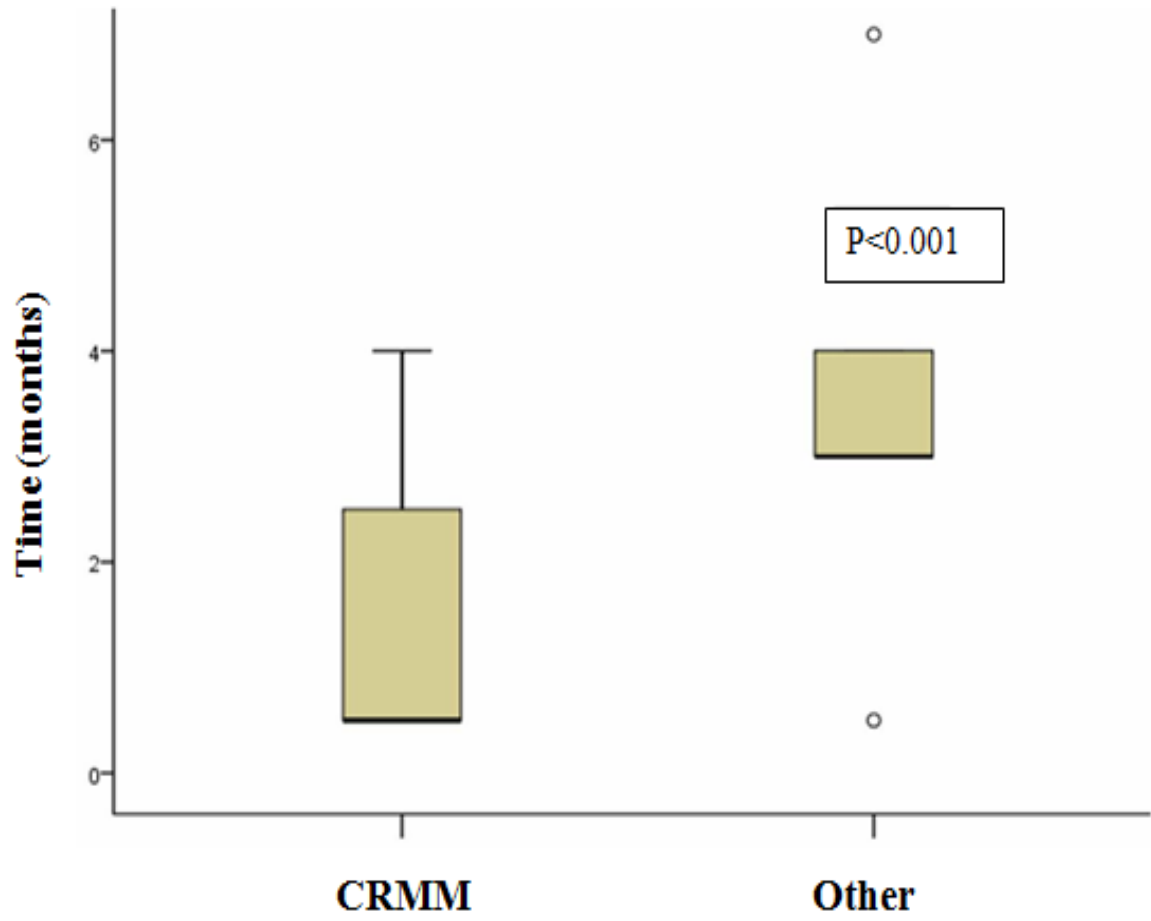


Figure 3: Time from diagnosis to Thalidomide obtaining.



6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O que nos propusemos, neste estudo, foi avaliar um serviço do Sistema Único de Saúde (SUS) em relação a sua efetividade para o tratamento do MM. Este serviço, conhecido como Centro de Referência para Mieloma Múltiplo é oferecido pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre em cooperação à Secretaria Estadual da Saúde do RS. Buscamos acompanhar pacientes com uso da Talidomida, por ser o tratamento preconizado nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para pacientes com diagnóstico de MM e por ser o medicamento fornecido pela SES-RS e dispensado pelo CRMM do HCPA.

Entretanto, na experiência do CRMM, foram observadas algumas intolerâncias a Talidomida que comprometem a qualidade de vida dos pacientes, interferindo nos afazeres diários e na rotina destes pacientes, pois são observados parafeitos, como dormência. Sendo assim, estes pacientes tendem a interromper o tratamento com o medicamento, impedindo a sua inclusão neste estudo.

Além das dificuldades para a inclusão de participantes, notamos que, apesar de ser um estudo prospectivo, os questionários utilizados buscavam lembrar os pacientes sobre o ocorrido nos “últimos 6 meses”, o que consideramos um tanto difícil para eles obterem uma lembrança fidedigna em algumas questões, porém isso não chegou a ser avaliado se poderia ser um viés ou interferir nos resultados, uma vez que questões assim já são utilizadas em questionários validados, tais como no SF36.

Na nossa análise, percebemos que ainda temos poucos estudos que avaliam a efetividade ou custo-efetividade de serviços do SUS no Brasil, o que nos dificultou quanto ao referencial metodológico.

O HCPA é a única instituição que oferece um serviço de CRMM no RS, por isso sentimos falta, também, da existência de outros CRMM em outras instituições, ou seja, onde os pacientes recebem o medicamento fornecido pela SES-RS na consulta médica, para obtermos uma análise multicêntrica e um número maior de sujeitos participantes, o que qualificaria ainda mais os resultados obtidos.

Acreditamos que este seja o primeiro estudo brasileiro a demonstrar esta diferença entre serviços do SUS, pois não encontramos na literatura outro referencial. Estes dados podem ser úteis para outros estados ou países. Por isso, consideramos importante continuarmos com a coleta de dados a fim de conseguirmos apresentar uma análise de custo-efetividade, tendo em vista que o custo do tratamento de MM no Brasil pode ser significativo, também.

7. ANEXOS

Anexo 1: Questionário Utilização de Recursos de Saúde

Questionário Utilização de Recursos de Saúde	NOS ÚLTIMOS 6 MESES De: ____/____/____ a ____/____/____
Consultas	
Consultas médicas para tratamento mieloma?	6 () 4 () 3 ()
Psiquiatra/Psicólogo?	6 () 4 () 3 ()
Outro profissional da saúde	
Nutrição	1 () mais de 1 ()
Enfermagem	1 () mais de 1 ()
Farmacêutica	1 () mais de 1 ()
Assistente Social	1 () mais de 1 ()
Hemodiálise?	SIM () NÃO ()
Exames	
Sangue (hemograma, eletroforeses, imunofixação, calcio, creatinina, albumina, beta2, eletrólitos)	6 () 5 () 4 () 3 () 2 () 1 ()
RX ossos	6 () 5 () 4 () 3 () 2 () 1 ()
RX pulmão	6 () 5 () 4 () 3 () 2 () 1 ()
Urina (EQU, eletroforeses, imunofixação)	6 () 5 () 4 () 3 () 2 () 1 ()
Outros exames ?	SIM () Não () Quais?
Atendimentos em emergência?	SIM () Não () Quantas vezes?
Internação?	SIM () Não () Quantas vezes?
Quantidade de dias internado em hospital:	
Internação em UTI?	SIM () Não () Quantas vezes?
Quantidade de dias internado em UTI:	
Fez alguma Cirurgia depois do início tratamento Mieloma?	SIM () Não () Quantas vezes? Quais?
Utiliza o medicamento Talidomida junto com a	SIM () Não ()

quimioterapia?	
Houve necessidades de outros Medicamentos?	SIM () Não () Escreva o Nome dos medicamentos além da quimioterapia
Reações adversas? Quais? _____	SIM () Não ()
Onde são adquiridos esses os outros medicamentos? Em farmácia privada (comprado)? Na farmácia da SES-RS?	SIM () Não () SIM () Não ()
Em relação aos adquiridos em Farmácia Privada, (comprados) qual o seu custo mensal?	R\$ _____
Realizou Transplante? Quando?	SIM () Não ()
Óbito? Se sim, quanto tempo ficou em tratamento no CR?	SIM () Não () _____ meses

Anexo 2 - Questionário de dados demográficos e de tratamento

Nome do paciente: _____

Data de Nascimento: ___/___/___ Data da entrevista: ___/___/___

- 1) Onde o(a) Sr. (a) reside?
() Porto Alegre ou () Outro Município
Qual? _____
- 2) Onde o(a) Sr.(a) recebe o seu medicamento (Talidomida)?
() Farmácia da Secretaria Estadual da Saúde (SES-RS -Borges X Riachuelo) em Porto Alegre
() Farmácia do seu município (cidade)
Qual: _____
() Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CRMM)
- 3) Quando o Sr(a) recebeu o diagnóstico do Mieloma Múltiplo? ___/___/___
- 4) Quanto tempo levou para o Sr.(a) receber a Talidomida a partir da data do diagnóstico do Mieloma Múltiplo?

() até 1 mês () até 2 meses () até 4 meses () mais de 6 meses
- 5) Onde o Sr(a) faz o tratamento do Mieloma Múltiplo?

() HCPA () Outro. Qual? _____
- 6) Quanto tempo é necessário para receber a assistência médica e o medicamento? (considerar o tempo gasto com deslocamento + tempo de espera para a consulta médica + recebimento do medicamento)
() menos de 1 h () 1 hora () 2 horas () 3 horas () mais de 3 horas () mais de 1 dia
- 7) Qual o tipo de transporte utilizado:
() Ônibus público () Van do Município () Táxi () Outros
Qual: _____
- 8) Qual a sua situação profissional atual:
() trabalho de turno integral
() trabalho de meio turno
() aposentado
() nunca trabalhou

9) Qual o seu grau de instrução?

() primário () ensino fundamental

() ginásio () ensino médio

() colegial () graduação

() 1º grau () pós-graduação

() 2º grau

Anexo 3 – Questionário SF-36 VERSÃO 2 BRASILEIRA

Esta pesquisa questiona você sobre saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades da vida diária. Responda cada questão marcando a resposta com indicado. Caso você esteja inseguro ou em dúvida em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1- Em geral, você diria que sua saúde é (marque com um x a opção desejada):

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
-------------------	----------	---------------	----------	--------------

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6

h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Convite para participar de Pesquisa

Esclarecimentos:

Estamos realizando um estudo para avaliar a eficiência de um serviço do Sistema Único de Saúde (SUS). Este serviço, conhecido como Centro de Referência para Mieloma Múltiplo, funciona no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, desde 2010. Para avaliar a eficiência deste serviço, precisamos comparar o tratamento do Mieloma Múltiplo realizado no Centro de Referência com o tratamento do Mieloma Múltiplo realizado em outras instituições de saúde. Trata-se de um estudo acadêmico sem envolvimento da indústria farmacêutica.

O estudo terá duração de um ano. Serão realizados questionários para conhecermos melhor você e as reações do tratamento que você faz. Estes questionários serão aplicados a cada 6 meses e servirão de base para que possamos comparar os dois tipos de atendimentos realizados pelo SUS (em um Centro de Referência ou fora dele). As informações individuais levantadas pela pesquisa são confidenciais. Os resultados obtidos serão agrupados e expressos através de resultados numéricos, sem qualquer referência a elementos que possam identificar as pessoas que participaram do estudo.

Os questionários somente poderão ser aplicados, caso você concorde em participar do estudo e após ter assinado este Termo de Consentimento (a sua assinatura do Consentimento é anterior aos questionamentos do(a) pesquisador(a), mas você deve obter todas as informações sobre o estudo que julgue necessárias antes de assiná-lo). No momento da assinatura, você deverá ficar com uma via deste Termo de Consentimento.

Você não terá nenhuma despesa por participar deste estudo e não receberá nenhum medicamento ou ressarcimento por esta participação. Caso esteja impossibilitado de comparecer ao hospital ou de receber a visita do(a) pesquisador(a) em sua residência, os questionários serão enviados para você pelo correio, em conjunto com os selos e os envelopes de resposta, evitando assim, custos com o correio.

Você tem liberdade de se retirar da pesquisa, a qualquer momento, sem que isso venha prejudicar a continuidade do seu tratamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, caso já seja paciente deste hospital ou se ainda não for, também não sofrerá nenhum prejuízo em futuros atendimentos neste hospital.

O pesquisador responsável pelo estudo é o Dr. Paulo Dornelles Picon, o qual poderá ser contatado em horário comercial pelo telefone (51) 33598752 e a co-responsável é a economista Indara Saccilotto que estará disponível em horário comercial pelo telefone (51) 33598753 ou, a qualquer momento, pelo celular nº (51) 99780676. Através destes telefones você poderá obter esclarecimentos de dúvidas somente em relação a este estudo, incluindo dúvidas no preenchimento dos questionários.

Consentimento:

Eu, _____, fui informado(a) por _____ dos objetivos e da justificativa dessa pesquisa, de forma clara e detalhada, conforme descrito acima.

Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza, e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disto, terei liberdade de retirar meu consentimento de participação no estudo a qualquer momento. Também sei que todas as informações sobre a minha pessoa que forem utilizadas na pesquisa, terão caráter confidencial e só serão divulgadas de forma agrupadas e de maneira que eu não possa ser identificado(a). Fui informado(a) que não terei nenhum custo com a minha participação neste estudo e que não receberei nenhum ressarcimento.

Porto Alegre, _____ de _____ de 20____.

	Nome por extenso em letra de forma	Assinatura
Participante		
Pesquisador		
Testemunha		