



Coordenação de ensino e pesquisa
Programa de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Cardiologia

MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM
SAÚDE

ISANDRA DE OLIVEIRA MEIRELLES

PREFERÊNCIAS DECLARADAS NO CÂNCER DE PULMÃO NÃO
PEQUENAS CÉLULAS: EXPERIMENTOS DE ESCOLHAS DISCRETAS

Rio de Janeiro

2020

ISANDRA DE OLIVEIRA MEIRELLES

PREFERÊNCIAS DECLARADAS NO CÂNCER DE PULMÃO NÃO
PEQUENAS CÉLULAS: EXPERIMENTOS DE ESCOLHAS DISCRETAS

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Avaliação de
Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de
Cardiologia, como pré-requisito ao título de
Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde

Orientador: Carlos Alberto da Silva Magliano

Rio de Janeiro

2020

M514p Meirelles, Isandra de Oliveira .

Preferências declaradas no câncer de pulmão não pequenas células: experimentos de escolhas discretas/ Isandra de Oliveira Meirelles. – Rio de Janeiro, 2020.

56 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Preferência do Paciente. 2. Participação do Paciente. 3. Neoplasias Pulmonares I. Título.

CDU- 616.2

AGRADECIMENTOS

A Deus por me apresentar conexões de ouro e por me dar as oportunidades certas.

Aos meus pais por todo apoio, ensinamentos e por terem me direcionado a tomar as melhores decisões durante toda a minha vida. E à minha irmã por me ajudar a ver a vida de forma mais leve.

Ao meu orientador Carlos Magliano pela paciência, disponibilidade e dedicação no andamento e conclusão desse trabalho. Sem você nada disso teria se concretizado.

À equipe do NATS/INC – Marisa, Katia, Marcia Gisele e Ivan – pelas oportunidades de aprendizado que eu tenho tido diariamente com vocês.

RESUMO

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer no mundo, com baixas taxas de sobrevida global em 5 anos. O diagnóstico do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), subtipo mais comum, 85% dos casos, geralmente é realizado em fases tardias da doença. Atualmente, estão disponíveis como opções para tratamento, a quimioterapia a base de platina, terapias alvo direcionadas e imunoterapia. Os ganhos em sobrevida gerados por tais tratamentos e os eventos adversos a eles associados variam em magnitude e qualidade e por isso, incluir a opinião do paciente pode ser fundamental na tomada de decisão. Os métodos de preferências declaradas é o que melhor se adequa à extração de preferências na assistência à saúde. Entre eles, o experimento de escolhas discretas (DCE) é o mais usado. Por isso, o objetivo desse trabalho foi avaliar o *trade-off* entre os riscos (eventos adversos) e benefícios (ganho em sobrevida) do tratamento sistêmico, na perspectiva dos pacientes com CPNPC em tratamento oncológico no INCA. Foi realizado um DCE dividido entre as etapas de revisão da literatura e grupos de discussão com pacientes e médicos para seleção dos atributos; construção dos cenários; estudo piloto e entrevistas do projeto principal. Os cenários hipotéticos foram impressos e apresentados a 65 pacientes com CPNPC localmente avançado, metastático ou recorrente. As escolhas dos pacientes e os dados clínico-demográficos foram registrados em formulário. Os atributos selecionados foram: *rash* cutâneo, fadiga, queda de cabelo, chance de hospitalização, modo de administração e tempo de sobrevida. *Rash* cutâneo, fadiga e sobrevida tiveram maior importância para as escolhas dos pacientes. Enquanto modo de administração e hospitalização não foram estatisticamente significativos para a escolha. Com base nos pesos atribuídos a estes atributos pelos pacientes entrevistados, estimamos que os pacientes exigiriam um ganho mínimo em sobrevida de 11,72 meses e 19,72 meses, para preferir um medicamento que causasse *rash* grave ou fadiga grave, respectivamente. A partir do cálculo de utilidade dos tratamentos, estimamos o percentual de mercado para cada opção terapêutica. A opção com maior utilidade, e portanto, com maior probabilidade de obter a preferência dos pacientes foi carboplatina mais paclitaxel, com um *market share* estimado em 31%, seguido de gefitinibe

(27%), erlotinibe (24%) e finalmente, docetaxel (18%). Com esse trabalho, foi possível estimar o impacto dos eventos adversos aplicados nos cenários, na perspectiva do paciente. Medicamentos, com melhor perfil de segurança, têm alto potencial de alcançar a preferência dos pacientes caso evitem eventos como rash, queda de cabelo e fadiga, independentemente do modo de administração. Em geral, ganhos em sobrevida inferiores a um ano não compensariam as formas graves de *rash* cutâneo ou fadiga.

Palavras-chave: Preferência do Paciente; Participação do Paciente; Neoplasias Pulmonares.

ABSTRACT

The lung cancer is the major cause of death related to cancer worldwide, with low global survival rates in 5 years. Small-cell lung cancer (NSCLC) is the most common subtype, comprising 85% of cases. Diagnosis is usually performed in late stages of the disease. Available treatment options are platinum-based chemotherapy, targeted therapies, and immunotherapy. Treatments are associated with survival benefits and adverse events, differing in magnitude and quality. Therefore patient's opinion can play a critical role in decision making. The stated preference methods are the best approach to elicit preferences in health care. Among them, discrete choice experiment (DCE) is the most widely used. The objective of this study was to evaluate the trade-off between the risks (adverse events) and benefits (survival) of systemic treatments, from the perspective of patients with NSCLC undergoing oncologic treatment at National Cancer Institute. A DCE was performed divided in the steps of literature review and focal groups with patients and physicians to select the attributes; construction of scenarios; pilot study and interviews of the main project. Hypothetical scenarios were printed and presented to 65 patients with locally advanced, metastatic or recurrent NSCLC. Patient choices and clinical-demographic data were recorded on a form. The selected attributes were skin rash, fatigue, hair loss, chance of hospitalization, mode of administration and survival time. Skin rash, fatigue, and survival were the most important for the patients' choices. Mode of administration and hospitalization were not statistically significant for the choice. Based on weights given to these attributes by the patients interviewed, we estimated that the patients would require a minimum survival gain of 11.72 months and 19.72 months, in order to prefer a medication that caused severe rash or severe fatigue, respectively. From the calculation of treatment utility, we estimated the market share for each therapeutic option. The option with higher utility, so more likely to obtain patient preference, was carboplatin plus paclitaxel, with an estimated market share of 31%, followed by gefitinib (27%), erlotinib (24%) and finally, docetaxel (18%). This study showed it was possible to estimate the impact of adverse events applied in the scenarios from the patient's perspective. Medications with a better safety profile have a higher potential to achieve patient preference if they avoid

events such as skin rash, hair loss and fatigue, regardless of the mode of administration. In general, less than one year of survival would not compensate for severe forms of skin rash or fatigue.

Keywords: Discrete choice experiment; Non small cell lung cancer; Patient preferences

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 - Características dos participantes do estudo.....	30
Tabela 2 – Estimativas, erro padrão e significância estatística	31
Tabela 3 - Preferências relativas, MAR e OR	32
Tabela 4 - Cálculo de Utilidade e Market Share	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CPNPC – Câncer de pulmão não pequenas células

DCE – *Discrete Choice Experiment*

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale*

EGFR – Receptor do fator de crescimento epidérmico

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

INCA – Instituto Nacional de Câncer

ISPOR - *International Society Pharmacoeconomics and Outcomes Research*

ITK – Inibidor de tirosina quinase

MAR - *Maximum Acceptable Risk*

PS - *Performance Status*

QALY - *Quality Adjusted Life Years*

SG - *Standard Gamble*

SLP - Sobrevida Livre de Progressão

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TTO - *Time Trade Off*

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1 Epidemiologia do câncer de pulmão	13
2.2 Tratamento para câncer de pulmão de não pequenas células	14
2.3 Preferências em saúde	15
2.4 Métodos de valoração de preferências.....	17
2.5 Experimento de escolhas discretas	17
3. JUSTIFICATIVA	20
4. OBJETIVO	21
5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	21
5.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	21
6. MÉTODO.....	22
6.1 Tipo de estudo.....	22
6.2 Participantes do estudo	22
6.3 Coleta de dados.....	22
6.4 Etapas do DCE.....	23
7 RESULTADOS	29
8 DISCUSSÃO	33
9 CONCLUSÃO	35
10 REFERÊNCIAS.....	36
APÊNDICE 1 – Cenários do DCE	40

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é segundo mais frequente em homens e o quarto mais frequente em mulheres, e a principal causa de morte por câncer no mundo. A taxa de sobrevivência global em 5 anos varia entre 10% a 20%. Cerca de 85% dos casos são decorrentes do tabagismo. Os subtipos histológicos são câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), que representa 85% dos casos, e câncer de pulmão de pequenas células (1).

Devido às dificuldades na identificação dos sintomas iniciais, a maioria dos pacientes são diagnosticados em estágios avançados. Com a descoberta de alvos moleculares, alternativas alvo direcionadas puderam ser oferecidas aos pacientes, de acordo com o perfil molecular do tumor.

Como primeira linha de tratamento para pacientes com doença localmente avançada, metastática ou recorrente, são usados os esquemas duplos baseados em platina por via intravenosa a cada 21 dias (2). Os pacientes com mutação no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), fazem quimioterapia oral com inibidores de tirosina quinase (ITK) do EGFR, sendo os mais comuns erlotinibe e gefitinibe.

Os eventos adversos mais frequentes com uso de ITK são *rash* cutâneo, diarreia, elevação de transaminases e ressecamento da pele. Com a quimioterapia citotóxica, os mais frequentes são fadiga, queda de cabelo, alterações hematológicas, neurotoxicidade, náuseas e vômitos (3).

A decisão sobre iniciar um tratamento com quimioterapia envolve a ponderação entre riscos e benefícios para o paciente. Nessas situações, incluir a opinião do paciente pode ser fundamental para a tomada de decisão.

Nos mercados de concorrência imperfeita, como o setor saúde, onde as escolhas dos consumidores estão sujeitas a influência da assimetria de informação, o método de extração de preferências mais adequado é o de preferência declarada. Nesse método as preferências são estimadas a partir de cenários hipotéticos. O experimento de escolhas discretas é o método de preferência declarada mais frequentemente usado na área da saúde (4).

O objetivo desse estudo é extrair as preferências sobre os riscos e benefícios relacionados ao tratamento, na perspectiva dos pacientes com CPNPC.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia do câncer de pulmão

Os dados epidemiológicos de câncer a nível mundial mais recentes mostram que em 2018, para câncer de pulmão foram estimados o aparecimento de 2.093.876 de novos casos, representando 11,6% do total de novos casos de câncer, e 1,7 milhão de óbitos (18,4%), sendo a principal causa de morte por neoplasia no mundo (5).

As estimativas publicadas pelo Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA), para o biênio 2018-2019, revelam que são esperados 18.740 casos novos de câncer de pulmão entre homens e de 12.530 nas mulheres para cada ano do biênio. Esses valores correspondem a um risco estimado de 18,16 casos novos/100 mil homens, ocupando a posição de segundo tumor mais frequente; e para as mulheres, 11,81 casos novos/100 mil, ocupando a quarta posição. No Brasil, ocorreram, em 2015, 15.514 óbitos por câncer de pulmão em homens e 10.978 em mulheres (1).

A taxa de letalidade do câncer de pulmão é, de aproximadamente, 0,87. A sobrevida em cinco anos é baixa na maioria das populações do mundo, em média de 10% a 15%. Isso ocorre porque a detecção da doença acontece já em estágios avançados, devido à dificuldade de identificação dos sintomas em estágios iniciais (2).

O principal fator de risco associado ao câncer de pulmão é o tabagismo, sendo responsável por cerca de 85% dos casos. O desenvolvimento desta neoplasia também pode estar relacionado a fatores ambientais como exposição passiva ao tabaco, asbestos, metais (arsênico, crômio, níquel), radônio, hidrocarbonetos policíclicos e radiação ionizante. Outros fatores de risco são tumores de cabeça e pescoço, infecção por vírus da imunodeficiência humana

(HIV) e algumas doenças pulmonares não malignas. Fatores hereditários também podem afetar o risco e o prognóstico do câncer de pulmão (6).

Os tumores são classificados em dois grupos: câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), que representam 85% dos casos, e os outros 15% são diagnosticados como câncer de pulmão de pequenas células. Dentro do primeiro grupo, estão incluídos o adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas e o carcinoma de grandes células (1).

Nos últimos anos, o diagnóstico tem sido realizado cada vez mais com base no perfil molecular do tumor, através de estudos específicos com identificação das diferentes famílias de genes e os eventos mutagênicos envolvidos, caracterizando cada tipo histológico e suas alterações moleculares específicas (1).

2.2 Tratamento para câncer de pulmão de não pequenas células

Em um cenário de pacientes com doença localmente avançada, metastática ou recorrente, esquemas de combinação baseados em platina inicialmente apresentaram benefícios na sobrevida global e na qualidade de vida para os pacientes com bom *performance status* (PS). As taxas de sobrevida em 1 ano são 30-40% superiores aos tratamentos com agentes únicos (2). O PS descreve a capacidade funcional do paciente. Em oncologia a escala de performance mais utilizada é a do *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale* (ECOG) (7).

Com a descoberta de novos biomarcadores, tornou-se possível oferecer aos pacientes terapias mais efetivas de acordo com o perfil molecular do tumor.

No CPNPC, em tumores de subtipo histológico adenocarcinoma, as mutações que mais frequentemente têm tratamento, acontecem no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). De acordo com ensaios clínicos, essas mutações são mais comuns em não tabagistas, mulheres e asiáticos (8–10). Os inibidores de tirosina quinase (ITKs) do EGFR erlotinibe e gefitinibe, foram os primeiros medicamentos alvo, introduzidos na prática clínica por demonstrarem benefício clínico a esse subgrupo de pacientes.

Estudos clínicos de fase III comparando quimioterapia dupla a base de platina com ITKs para tratamento de primeira linha, demonstraram que os pacientes alocados no grupo de ITKs apresentaram como eventos adversos mais frequentes *rash* cutâneo, diarreia, elevação de transaminases e ressecamento da pele. Enquanto, no grupo de quimioterapia dupla a base de platina, os eventos mais frequentes foram fadiga, queda de cabelo, alterações hematológicas, neurotoxicidade, náuseas e vômitos (11,12). A taxa de hospitalização por eventos adversos graves em ambos os grupos foi de aproximadamente, 14% (11).

A sobrevida global média demonstrada nos estudos, foi semelhante para os pacientes tratados com quimioterapia a base de platina e os tratados com ITK, de aproximadamente 18 meses. Porém, houve um ganho significativo em qualidade de vida para os pacientes do grupo dos ITKs (11,12).

Com a continuidade da busca por marcadores moleculares, muitas mutações oncogênicas diretoras foram descobertas no CPNPC de subtipo adenocarcinoma. Para pacientes com doença avançada que apresentam mutação, o tratamento de escolha é a terapia alvo específica. De acordo com as ferramentas diagnósticas e os medicamentos disponíveis na maioria das instituições, recomenda-se como painel básico para otimização do diagnóstico e do tratamento, a análise de mutações no gene EGFR, inversões ou translocações no gene ALK e do receptor tirosina quinase ROS1 (13). Em torno de 38% dos pacientes que possuem alguma mutação *driver* podem ser tratados com terapia alvo (14).

Estudos clínicos de fase III recentes, vêm demonstrando que a imunoterapia pode ser uma nova modalidade de tratamento para CPNPC, associada, ou não, à quimioterapia. Pacientes com alta expressão dos alvos imunológicos PD-1/ PD-L1, tiveram benefício em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, em comparação a quimioterapia isolada (15).

2.3 Preferências em saúde

O método de preferência declarada mede as preferências em um contexto de cenários hipotéticos, ao invés de usar dados baseados nas

decisões atuais que as pessoas têm feito para usar determinado bem ou serviço (4).

Além da economia, os métodos experimentais de extração de preferências podem ser aplicáveis em outras áreas. Uma possibilidade de aplicação surge quando o profissional precisa tomar uma decisão em uma situação em que a intervenção pode aumentar o tempo de sobrevivência, mas trazer prejuízo à qualidade de vida, como ocorre no tratamento do câncer. Nessas situações, incluir a opinião do paciente na tomada de decisão pode trazer melhores resultados para o tratamento, permitindo a ele maior senso de autodeterminação, autorresponsabilidade e autonomia na escolha do tratamento (16).

Dados detalhados e robustos sobre as preferências dos pacientes podem ser aplicados para prever a demanda de assistência médica, identificar possíveis barreiras de implementação, estimar os limites de disposição a pagar, e avaliar os resultados relevantes de terapias existentes ou que ainda estão para ser lançadas (16).

Não há consenso sobre a escolha do método para obtenção de preferências sociais. As técnicas de preferências declaradas são baseadas na troca, por incorporarem o conceito microeconômico de utilidade esperada, conduzem a tarefas de difícil execução e alto nível de abstração (17).

A teoria da utilidade esperada é aplicada quando indivíduos precisam tomar uma decisão sob condição de incerteza. Assim, a escolha será feita pela opção que maximizará a utilidade esperada, que é a soma da probabilidade e da utilidade em todas as consequências possíveis (18). Os desfechos valorados incluem os anos de vida ajustados por qualidade (do inglês, *Quality Adjusted Life Years*, QALY). 1 QALY corresponde a 1 ano de vida com saúde perfeita.

As escolhas são baseadas nos *trade-offs* apresentados nas tarefas. *Trade-off* é uma situação de conflito decisional, onde as alternativas são mutuamente excludentes, sendo necessário ponderar os benefícios e os prejuízos para que a escolha mais adequada seja feita (18).

2.4 Métodos de valoração de preferências

Entre os métodos de preferência declarada estão o *Standard Gamble* (SG), o *Time Trade Off* (TTO), e o Experimento de Escolhas Discretas (do inglês, *Discrete Choice Experiment*, DCE).

No SG os pacientes fazem escolhas entre duas loterias. Na primeira é apresentado um tratamento com dois resultados possíveis. A probabilidade p de o tratamento ser efetivo, e o indivíduo retornar à saúde perfeita, permanecendo nesse estado por anos adicionais, ou a probabilidade $1-p$ de o tratamento não ser efetivo e resultar em óbito. Na segunda loteria o indivíduo tem o resultado garantido de conviver com o estado crônico por um número determinado de anos, sem receber tratamento. As probabilidades variam até que o entrevistado seja indiferente entre as loterias (17).

No TTO, os entrevistados precisam fazer o *trade-off* entre conviver com uma condição de saúde por uma quantidade anos, seguido de morte, ou viver menos anos com saúde perfeita. As tarefas são repetidas até que se encontre um número de anos com saúde perfeita em que o indivíduo seja indiferente entre as alternativas apresentadas nos cenários (17).

2.5 Experimento de escolhas discretas

O DCE é uma forma específica de análise conjunta. A análise conjunta é uma abordagem metodológica usada para quantificar preferências por atributos de um bem ou serviço e para explorar a decisão que as pessoas estão dispostas a tomar entre os atributos dos bens ou serviços disponibilizados, e seus efeitos em uma escolha (4).

A medida do benefício de uma intervenção associada aos seus atributos se baseia primeiro, no pressuposto de que as intervenções de saúde podem ser descritas por suas características (ou atributos), e em segundo lugar, que a avaliação dessas características pelo indivíduo depende dos níveis dessas características (4).

O DCE é classificado como uma análise conjunta baseada em escolhas, em que os respondedores são apresentados a vários cenários de escolhas hipotéticas. Cada conjunto de escolhas consiste em duas ou mais alternativas, descritas por um número de atributos. Os níveis para esses atributos variam entre as alternativas de acordo com um modelo estatístico. Para cada conjunto

de escolhas, os participantes são solicitados a escolherem qual alternativa eles preferem (4).

Os atributos podem ser desfechos em saúde (ex: tempo de sobrevida), desfechos não relacionados à saúde (ex: custos) ou características do processo (ex: duração do tratamento, modo de administração).

A observação das escolhas permite avaliar a força relativa das preferências que as pessoas têm por diferentes atributos de uma intervenção e os benefícios e prejuízos que elas estão dispostas a considerar para escolher entre esses atributos. As escolhas são baseadas nos *trade-offs* apresentados nos cenários.

Para melhor exemplificar a metodologia, foi selecionado o artigo publicado por Mühlbacher e Behge em 2015 (19), com objetivo de extrair preferências de pacientes com câncer de pulmão sobre possíveis alternativas terapêuticas (figura 1).

Figura 1 - Exemplo de um modelo de decisão com visualização de atributos e níveis

Attribute	Level 1		Level 2		Level 3	
<i>Time without tumor progression</i>	High (14 Month)		Medium (11 Month)		Low (7 Month)	
<i>Side effect of skin</i>	None (norash)		Mild (less than 1/10 of the body)		Moderate (more than 1/3 of the body)	
<i>Nausea and vomiting</i>	Mild (1 time in 24 h)		Moderate (2-5 times in 24 h)		Severe (more than 6 times in 24 h)	
<i>Diarrhea</i>	Mild (1-4 times per day)		Moderate (4-6 times per day)		Severe (more than 7 times per day)	
<i>Tiredness/Fatigue</i>	Mild (ADL* little influenced)		Moderate (ADL* somewhat influenced)		Severe (ADL* considerably influenced)	
<i>Tumor-related symptoms</i>	Mild (mild shortness of breath, pain, coughing)		Moderate (moderate shortness of breath, pain, coughing)		Severe (severe shortness of breath, pain, coughing)	
<i>Mode of administration</i>	Tablet		-		Infusion	

Fonte: MÜLBACHER, 2015.

Neste caso, em que o produto é uma terapia, os atributos selecionados estão relacionados aos desfechos de eficácia (tempo de sobrevida e melhora dos sintomas relacionados ao tumor), segurança (eventos adversos) e características do produto (modo de administração). Os níveis são associados aos atributos conforme são apresentadas as alternativas, como demonstrado na figura 2, que representa um modelo de cenário de escolha (20). Em cada cenário o participante faz a escolha que ele atribui a um maior nível de utilidade. Em economia da saúde, o conceito de utilidade refere-se ao valor colocado em um nível de status de saúde, medido pela preferência individual ou da sociedade (21).

As tarefas em DCE são sempre acompanhadas por uma pergunta, por exemplo, “Qual cenário de saúde você prefere? ”. Após a pergunta, as alternativas são mostradas lado a lado (20).

Figura 2 - Exemplo de tarefa apresentada aos pacientes em DCE

Characteristic	Treatment A		Treatment B	
Time without tumor progression	Medium	11 months w/o progression 2 years overall survival	Medium	11 months w/o progression 2 years overall survival
Side effect of Skin	Moderate		None	
Nausea and Vomiting	Mild		Severe	
Diarrhea	Moderate		Moderate	
Tiredness/Fatigue	Mild		Severe	
Tumor related symptoms	Severe		Mild	
Mode of Administration	Infusion		Tablet	
				

Fonte: MÜLBACHER, 2015.

A seleção dos atributos e níveis deve estar apoiada em evidências científicas sobre potenciais preferências e valores de maior relevância para a população alvo. O ideal é que haja um equilíbrio entre o que é importante para os participantes da pesquisa e para o contexto da tomada de decisão. Esse equilíbrio pode ser guiado pela pergunta de pesquisa e pela perspectiva do estudo (4).

3. JUSTIFICATIVA

A aplicação de estimativas de preferências na tomada de decisão ainda é limitada, principalmente, devido à escassez de dados desta natureza. Existem alguns exemplos exitosos da aplicação do DCE em câncer de próstata (22), HIV-AIDS (23), asma (24), psoríase (25) e osteoporose (26). No Brasil,

estudos deste tipo ainda são pouco realizados. Durante a busca em base de dados, percebeu-se que, no país quase não se encontram dados sobre as preferências e valores atribuídos pelos pacientes oncológicos aos resultados do tratamento.

A seleção de esquemas terapêuticos em câncer de pulmão envolve a avaliação dos riscos e benefícios de cada alternativa disponível.

As preferências dos pacientes e cuidadores sobre opções terapêuticas estabelecidas ou inovadoras, podem ser uma informação fundamental para apoiar gestores e profissionais de assistência à saúde na tomada de decisão.

4. OBJETIVO

Avaliar o *trade-off* entre os riscos (eventos adversos) e benefícios (ganho em sobrevida) do tratamento sistêmico, na perspectiva dos pacientes com CPNPC em tratamento oncológico no INCA.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente trabalho foi conduzido de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que trata sobre pesquisa com seres humanos (27). A coleta de dados foi iniciada após a aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Câncer e do Instituto Nacional de Cardiologia. O projeto foi aprovado em 28/11/18 sob o CAAE 94708918.4.3001.5274.

5.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Os participantes foram informados verbalmente sobre o objetivo da pesquisa, e possíveis riscos e benefícios a que podem estar expostos ao participarem. O TCLE foi entregue aos pacientes para leitura do documento e esclarecimento de quaisquer dúvidas antes de assinarem. Uma via do TCLE foi entregue ao participante. A assinatura do TCLE pelo participante precedeu qualquer procedimento do estudo a ser realizado. O participante foi informado que poderia interromper sua participação no estudo a qualquer momento. Os direitos e o bem-estar dos participantes foram protegidos, enfatizando que a

qualidade do seu tratamento não seria afetada se ele se recusasse ou desistisse de participar do estudo.

6. MÉTODO

6.1 Tipo de estudo

Foi realizado um DCE para avaliação das características mais relevantes para os pacientes sobre o tratamento para CPNPC.

6.2 Participantes do estudo

A população deste estudo foi composta por uma amostra de conveniência de pacientes adultos, diagnosticados com CPNPC, em tratamento, e acompanhados ambulatorialmente no INCA. O recrutamento aconteceu de acordo com as agendas da oncologia clínica e da quimioterapia, utilizando o sistema de gerenciamento eletrônico da instituição.

6.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos adultos, diagnosticados com CPNPC localmente avançado, metastático ou recorrente, tratados com quimioterapia tradicional ou terapia alvo molecular, capazes de compreender o objetivo do estudo e que concordaram em assinar o TCLE. Foram excluídos os pacientes que se autoproclamaram incapazes de entender ou julgar os cenários utilizados nas entrevistas para extração dos dados.

6.3 Coleta de dados

Os dados foram coletados por meio de um formulário impresso, em consulta ao prontuário eletrônico e durante as entrevistas com os pacientes. Foram reunidas informações sociodemográficas (idade, sexo, estado civil, renda mensal familiar, história de tabagismo, grau de escolaridade, número de filhos e dependentes financeiros); clínicas (tempo de diagnóstico do câncer, estadiamento, tipo histológico, tratamento, eventos adversos e comorbidades) e aspectos de qualidade de vida, utilizando o sistema de valores do instrumento EQ-5D-3L.

6.4 Etapas do DCE

O estudo foi conduzido de acordo com as recomendações de boas práticas para análise conjunta da *International Society Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) (4).

6.4.1 Pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa foi definida a partir de uma reunião com especialistas para definição de questões de difícil manejo no cenário clínico do câncer de pulmão.

População: pacientes com CPNPC sem indicação de terapia curativa, após tratamento sistêmico;

Conflito de decisão clínica: quais as preferências dos pacientes, com relação a eventos adversos e tempo de sobrevida, entre as opções de tratamento?

Opções de tratamento: tratamento sistêmico para CPNPC, considerando quimioterapia convencional e terapia alvo molecular.

A definição do cenário base e da perspectiva do estudo é importante para garantir que os atributos selecionados são relevantes para a análise (4).

As opções de tratamento utilizadas na prática clínica, e suas principais características na perspectiva dos pacientes, foram identificadas por revisão da literatura e consulta a oncologistas.

6.4.2 Atributos e níveis

Na primeira etapa para definição dos atributos e níveis utilizados no estudo, foi feita uma revisão sistemática sobre as alternativas terapêuticas disponíveis para CPNPC. Esta revisão está registrada no Prospero, e teve o objetivo de listar todos os possíveis desfechos e características do processo tanto da doença quanto do tratamento. A partir dessa lista de potenciais atributos, foram confeccionados cartões para serem usados como material ilustrativo nos grupos focais com pacientes. Na segunda etapa, foram realizados três grupos focais, sendo dois deles com pacientes e um com

médicos. Esses grupos auxiliam no entendimento dos valores dos pacientes e prescritores sobre os sintomas e resultados do tratamento.

Grupo focal - pacientes

O principal objetivo dessa atividade foi validar os achados da revisão de literatura de acordo com as experiências dos pacientes. Por isso, foram entrevistados pacientes que já tinham feito tratamento com uma das alternativas para CPNPC.

Os grupos focais com pacientes foram conduzidos por um facilitador, que usou um formulário de entrevista semiestruturado.

Os pacientes foram solicitados a descrever suas próprias experiências com os tratamentos (Q1. Como se sentiu depois de iniciar o tratamento?). O facilitador interagiu com o paciente durante esta tarefa para garantir que cada paciente mencionasse os efeitos do tratamento (1.1-o que mudou para pior? E para melhor? O que você começa a sentir depois de começar o tratamento?) e aspectos processuais importantes(q. 1.2. Como foi o tratamento (s)? (Quanto tempo / dinheiro / vezes por semana você gastou durante o processo?).

Depois, os pacientes receberam cartões com a descrição dos potenciais atributos e foram orientados a agrupar os atributos que eles considerassem parecidos, sem restrição da quantidade de grupos que poderiam ser formados.

Em seguida, foram encorajados a explicar o motivo de suas escolhas em voz alta e atribuir um rótulo para cada grupo. No fim, os pacientes foram instruídos a formarem subconjuntos de atributos e classificá-los por ordem de importância. Nesta tarefa, os pacientes receberam cartões em branco para que pudessem incluir atributos que não estavam na lista inicial.

Grupo focal – médicos

No terceiro grupo focal, especialistas foram convidados a participar de uma dinâmica de grupo para promover uma discussão sobre os resultados obtidos com as contribuições dos pacientes e identificar atributos importantes para a tomada de decisão clínica. Os especialistas foram convidados pelo facilitador a descreverem os eventos adversos e desfechos associados às diferentes opções de tratamento, observados em seus pacientes; quais as características mais importantes para definição do tratamento; e quais os

eventos adversos são causa mais frequente de mudanças no regime terapêutico. Também foi solicitado que eles comentassem sobre os resultados dos grupos focais com os pacientes. As entrevistas foram gravadas, transcritas, e analisadas por dois pesquisadores. Atributos potenciais mencionados em alguma das fases foram incluídos na lista de atributos a serem avaliados.

O conjunto final de atributos foi definido com base em todas essas etapas. Ao lado dos atributos, no quadro 1, está a descrição dos atributos apresentados aos pacientes antes de eles responderem as tarefas para que pudessem escolher melhor, de acordo com o entendimento esperado de cada atributo.

Quadro 1 - Descrição dos atributos e níveis usados no questionário

Atributos	Descrição dos atributos	Níveis
Cansaço	Alguns tratamentos podem te deixar fraco ou cansado, e isso pode limitar suas atividades diárias.	(1) Leve (não limita as atividades diárias); (2) Moderado (limita algumas atividades diárias); (3) Grave (limita atividades como tomar banho ou se vestir sozinho).
Queda de cabelo	Alguns tratamentos podem provocar queda de cabelo.	(1) Sem queda de cabelo; (2) 15 em 100 pessoas têm queda de cabelo (15 %); (3) 40 em 100 pessoas têm queda de cabelo (40 %).
Lesões na pele	Alguns tratamentos podem causar problemas de pele em qualquer parte do corpo (por exemplo, bolhas com pus, placas vermelhas com inchaço e coceira). Às vezes, antibióticos podem ser necessários.	(1) Sem lesões na pele; (2) Moderado (compromete até 30% do corpo); (3) Grave (compromete mais de 30% do corpo ou se faz necessário uso de antibióticos).
Chance de hospitalização	Existe a possibilidade de o tratamento causar eventos adversos graves, levando à hospitalização.	(1) Sem hospitalização; (2) 5 em 100 pessoas são hospitalizadas (5%); (3) 15 em 100 pessoas são hospitalizadas (15%).
Modo de administração	Medicamentos podem ser administrados por via oral ou intravenosa. Por via oral, você pode tomar os comprimidos em casa. Já por via intravenosa você tem que ir ao hospital, onde irá receber a medicação e permanecer lá por pelo menos 2 horas.	(1) Intravenoso (1x a cada 3 semanas); (2) 1 comprimido por dia.
Tempo de sobrevida	Sobrevida reflete a expectativa de viver mais tempo. Diferentes tratamentos podem ter diferentes expectativas de sobrevida.	(1) 4 meses; (2) 8 meses; (3) 12 meses.

6.4.3 Desenho experimental e modo de apresentação dos cenários

O programa usado para o desenho dos cenários foi o Ngene (Choice Metrics, 2012). O princípio da construção dos cenários é a combinação dos pares de estados de saúde, ou seja, as possibilidades de confronto entre as alternativas de tratamentos hipotéticos, descritas pelos atributos e constituídas pela variação dos níveis dos atributos, configurando as tarefas do DCE. O programa aloca as tarefas em blocos.

É preciso que haja um equilíbrio entre a eficiência estatística e a eficiência de resposta. Para isso, a combinação implausível de atributos e alternativas dominadas (quando os níveis de uma alternativa são melhores do que os níveis de uma segunda alternativa), são excluídas na matriz de combinações (4,28,29). Essas situações não fornecem informações sobre as preferências, porque os entrevistados tendem a escolher a alternativa dominante, independentemente de sua preferência (4). Os cenários são construídos com o objetivo de extrair a melhor eficiência de resposta possível, com a maior quantidade de informações úteis sobre as preferências da população alvo do estudo e que ajudem a responder à pergunta de pesquisa (4).

O desenho selecionado foi o fatorial fracionado, com 36 cenários de escolhas, divididos em 3 blocos. Para garantir a otimização do desenho, foram asseguradas as propriedades de ortogonalidade, isto é, a variação independente de atributos e níveis entre os cenários de escolha; balanceamento, que significa que cada atributo e nível aparecem o mesmo número de vezes nos cenários; e sobreposição mínima, que indica que a probabilidade de o nível de um atributo se repetir em todos os cenários de escolha, foi minimizada (4,28,29). O desenho mais eficiente foi escolhido usando uma medida chamada *D-efficiency*.

Os cenários foram apresentados aos participantes em folhas de papel e eles informaram as alternativas escolhidas em cada tarefa ao entrevistador, que as registrou em um formulário de respostas. Não existiu a possibilidade de escapar entre as escolhas. Foram utilizados auxílios visuais. As opções de tratamento não tinham rótulo. Antes de os pacientes começarem as tarefas, eles foram esclarecidos sobre as descrições de cada atributo e nível. Cada paciente respondeu a 12 cenários de escolha.

A consistência interna das repostas foi verificada pela inclusão de um cenário em que uma alternativa era superior a outra em todas as características (cansaço leve, sem queda de cabelo, sem lesões na pele, sem hospitalização, 1 comprimido por dia e sobrevida de 12 meses) e a repetição do primeiro cenário que o participante respondeu, ao final da entrevista. Foram consideradas racionais as respostas dos indivíduos que não falharam em escolher a opção superior de tratamento e mantiveram a mesma resposta nos cenários repetidos. As escolhas aparentemente irracionais não foram excluídas da análise, para não gerar viés ou afetar a eficiência estatística.

6.4.4 Estratégia de amostragem

O cálculo de tamanho amostral foi realizado com base na regra de Orme. O tamanho mínimo é estimado multiplicando-se o fator 500, pelo número de níveis da opção com maior número de níveis (neste estudo serão três); dividindo o resultado pelo número de cenários que cada paciente irá responder (neste estudo serão doze) e pelo número de opções presentes em cada cenário (neste estudo serão duas). Assim, o tamanho amostral foi estimado em $(500 \times 3)/(12 \times 2)$, 63 participantes (30).

6.4.5 Estudo piloto

Foi realizado um estudo qualitativo preliminar com 17 pacientes com as mesmas características da população alvo. As entrevistas qualitativas semiestruturadas testaram a clareza do questionário quanto as escalas usadas, o entendimento dos atributos, níveis e preferências incluídas. O estudo piloto teve como objetivo o aperfeiçoamento do instrumento de pesquisa e identificar as barreiras imprevistas para a execução do projeto.

6.4.6 Análise estatística

Os resultados foram analisados, no software estatístico livre R, usando o modelo de regressão logística condicional para prever as probabilidades de escolha de uma alternativa e a relação entre os atributos/níveis apresentados nos cenários de escolha.

7 RESULTADOS

Foram entrevistados 65 pacientes e todas as respostas foram incluídas nas análises. As principais características dos participantes estão apresentadas na tabela 1. A média da idade foi 65 anos, 46,2% dos participantes eram mulheres, e o grau de escolaridade de 40% dos participantes foi ensino fundamental incompleto. A maioria dos pacientes apresentou estadiamento IV e foi tratada com quimioterapia convencional. O protocolo de tratamento mais comum foi carboplatina + paclitaxel (54%), seguido de gencitabina (12%) e docetaxel (12%). As terapias alvo moleculares utilizadas foram erlotinibe e gefitinibe. Dos eventos adversos apresentados nos cenários, os mais frequentemente experimentados pelos pacientes foram queda de cabelo (84,5%) e fadiga (58,5%).

Tabela 1 - Características dos participantes do estudo

	n = 65 (%)
<i>Idade</i>	65,5 (9,15)
<i>Mulheres</i>	30 (46,2)
<i>Grau de escolaridade</i>	
Fundamental incompleto	26 (40)
Fundamental completo	7 (10,8)
Ensino médio incompleto	1 (1,54)
Ensino médio completo	19 (29,2)
Superior incompleto	5 (7,7)
Superior completo	7 (10,8)
<i>Cor/raça</i>	
Branca	27 (41,5)
Parda	24 (37)
Outros	14 (21,5)
<i>Estado civil</i>	
Casado (a)	37 (57)
Solteiro (a)	15 (23,1)
Outros	13 (20)
<i>Número de filhos</i>	
0	9 (13,8)
1	6 (9,2)
≥ 2	50 (77)
<i>Possui dependentes financeiros?</i>	
Sim	20 (30,8)
<i>Renda</i>	
Sem renda	4 (6,2)
Até 2 salários mínimos	41 (63,1)
Acima de 2 e até 4 salários mínimos	14 (21,5)
Acima de 4 e até 10 salários mínimos	4 (6,2)
Acima de 10 salários mínimos	2 (3,08)
<i>Estadiamento</i>	
III	21 (32,3)
IV	44 (67,7)
<i>Número de linhas de tratamento</i>	
1	48 (73,8)
2	10 (15,4)
≥ 3	7 (10,8)
<i>Modalidade de tratamento</i>	
Quimioterapia convencional	57 (87,7)
Terapia alvo	8 (12,3)
<i>Radioterapia</i>	28 (43,1)
<i>Cirurgia</i>	8 (12,3)

<i>Precisou cuidar de familiar ou amigo próximo com câncer?</i>	
Nunca	39 (60)
Uma vez	21 (32,3)
Mais de uma vez	5 (7,7)
<i>Eventos adversos</i>	
Fadiga	38 (58,5)
Queda de cabelo	55 (84,5)
Rash cutâneo	22 (33,8)
Hospitalização	8 (12,3)

Os atributos *rash* cutâneo, fadiga e tempo de sobrevida tiveram maior importância relativa para as escolhas dos pacientes. Os coeficientes mais altos representam maior influência na decisão. Com exceção dos atributos modo de administração e chance de hospitalização, todos os outros foram estatisticamente significativos para as preferências dos pacientes (tabela 2).

Tabela 2 – Estimativas, erro padrão e significância estatística

	Peso médio	Erro padrão	Estatística T
<i>Fadiga moderada</i>	-0,0538	0.1417	-0.38
<i>Fadiga grave</i>	-0,0633	0.1423	-4.45
<i>Queda de cabelo</i>	-0,0135	0.0034	-3.97
<i>Rash cutâneo moderado</i>	-0,4497	0.1144	-3.93
<i>Rash cutâneo grave</i>	-1,0652	0.1577	-6.75
<i>Chance de hospitalização</i>	-0,0133	0.0099	-1.34
<i>Modo de administração</i>	-0,1913	0.1127	-1.70
<i>Tempo de sobrevida</i>	0,054	0.0226	2.39

A taxa marginal de substituição (MAR, do inglês, *Maximum Acceptable Risk*) é a razão entre os coeficientes de dois atributos. A partir desse cálculo é possível estimar o risco médio que os pacientes estão dispostos a aceitar em um atributo em troca de alcançarem um ganho em outro atributo (31). No caso deste estudo, esse cálculo responde à pergunta de pesquisa, sobre o risco de eventos adversos que os pacientes estão dispostos a aceitar em troca de ganho em meses de sobrevida.

O valor da MAR apresentado na tabela 3, como foi calculado em relação ao peso do atributo tempo de sobrevida em meses, pode ser interpretado como o ganho mínimo em sobrevida que um paciente exigiria para preferir um tratamento associado a determinado evento adverso. Por exemplo, se uma

opção terapêutica causar fadiga grave, ela seria preferível em relação a uma outra sem esse evento adverso apenas se gerasse um ganho em sobrevida superior a 11,72 meses.

Tabela 3 - Preferências relativas, MAR e OR

	Peso médio (IC 95%)	MAR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Fadiga grave	-0,0633(-0,9119; - 0,3540)	-11,72 (-10,28; -4,22)	0,531 (0,402; 0,702)
Fadiga moderada	-0,0538 (0,3831; -0,1723)	-0,99 (-7,09; -0,27)	0,948 (0,682; 1,188)
Queda de cabelo	-0,0135 (-0,0331; -0,0198)	-0,25 (-0,22; -0,09)	0,986 (0,967; 0,980)
Rash cutâneo moderado	-0,4497 (-1,106; -0,657)	-8,32 (-20,47; -12,17)	0,638 (0,331; 0,518)
Rash cutâneo grave	-1,0652 (-2,3969; -1,7787)	-19,72 (-17,31; -7,09)	0,345 (0, 091; 0,168)
Chance de hospitalização	-0,0133 (-0,0067; -0,0455)	-0,2463 (-0,2161; -0,0885)	0,987 (0,955; 0,993)
Modo de administração	-0,1913 (-0,0455; -0,0067)	-3,542 (-3,108; -1,274)	0,826 (0, 551; 0,857)
Tempo de sobrevida	0,054 (0,0615; 0,1501)	1,00	1,055 (1,063; 1,162)

Nota: IC = intervalo de confiança; MAR = Maximum Acceptable Risk; OR = *odds ratio*.

As utilidades e o *market share* dos tratamentos de primeira e segunda linhas mais usados pelos pacientes, foram calculados com a aplicação das estimativas de preferências obtidas para os atributos e as frequências dos eventos encontradas na literatura (11,32,33) na equação de utilidade (tabela 4). O tratamento com carboplatina mais paclitaxel, por exemplo, estende a sobrevida do paciente em 17,3 meses, com chances de 58% de queda de cabelo 2% de fadiga grave, 42% de fadiga moderada, 1% de *rash* cutâneo grave e 22% de *rash* cutâneo moderado, produzindo 0,78 QALY (11). Considerando esses parâmetros, 31% dos pacientes entrevistados prefeririam ser tratados com carboplatina mais paclitaxel.

	Queda de cabelo	Freq	Fadiga grave	Freq	Fadiga moderada	Freq	Rash grave	Freq	Rash moderado	Freq	Sobrevida	Meses	Utilidade	Market Share
Carboplatina + paclitaxel	-0,0135	0,58	-0,633	0,02	-0,0538	0,42	-1,065	0,01	-0,4497	0,22	0,054	17,3	0,7837	31%
Erolitinibe	-0,0135	0,14	-0,633	0,06	-0,0538	0,51	-1,065	0,13	-0,4497	0,67	0,054	19,3	0,5351	24%
Gefitinibe	-0,0135	0,11	-0,633	0,003	-0,0538	0,16	-1,065	0,03	-0,4497	0,64	0,054	18,6	0,6726	27%
Docetaxel	-0,0135	0,35	-0,633	0,09	-0,0538	0,38	-1,065	0,01	-0,4497	0,1	0,054	7,6	0,2769	18%

Tabela 4 - Cálculo de Utilidade e Market Share

Nota: Freq = Frequência

Equação de Utilidade

$$\begin{aligned} &= \beta_{\text{queda de cabelo}} * \text{Freq}_{\text{queda de cabelo}} + \beta_{\text{fadiga grave}} * \text{Freq}_{\text{fadiga grave}} \\ &+ \beta_{\text{fadiga moderada}} * \text{Freq}_{\text{fadiga moderada}} + \beta_{\text{rash grave}} * \text{Freq}_{\text{rash grave}} \\ &+ \beta_{\text{rash moderado}} * \text{Freq}_{\text{rash moderado}} + \beta_{\text{sobrevida}} * \text{Sobrevida global média} \end{aligned}$$

8 DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo demonstraram que além da sobrevida, a toxicidade da quimioterapia é uma característica importante a ser considerada pelos pacientes na escolha de um tratamento. Os pacientes julgaram que o benefício mínimo em sobrevida para aceitar um tratamento que cause fadiga grave, seria de 11,72 meses, e 19,72 meses para aceitar um tratamento que cause *rash* cutâneo grave. Esses eventos adversos também foram os mais valorizados pelos pacientes nos estudos de Mülhbach, et al, 2015 e Bridges, et al, 2012, que avaliaram as preferências de pacientes com CPNPC, usando DCE, na Alemanha e nos Estados Unidos, respectivamente (19,34). Os pacientes alemães exigiriam 7 meses de SLP com controle dos sintomas da doença para tolerar fadiga (34) e os americanos estariam dispostos a abrir mão de 2,7 meses de sobrevida livre de progressão para obter melhora no grau de toxicidade de fadiga grave para moderada (19).

Dos esquemas de tratamento que os pacientes entrevistados utilizaram, de acordo com a literatura, fadiga em qualquer grau ocorre em 46,7% com docetaxel, 44% dos pacientes tratados com carboplatina mais paclitaxel, 57% dos tratados com erlotinibe, e 16,8% com gefitinibe. *Rash* cutâneo ocorre em qualquer grau em 78% dos tratados com erlotinibe, 66,2% com gefitinibe, 22,4% com carboplatina mais paclitaxel e 10% com docetaxel (11,32,33).

Bridges, et al (2019) realizaram um DCE para extrair as preferências de pacientes com mutação em EGFR sobre o tratamento com inibidores de EGFR. Os pacientes somente estariam dispostos a aceitar um medicamento que causasse *rash* grave ou fadiga grave, se houvesse um ganho mínimo de 9,2 e 8,9 meses de sobrevida livre de progressão, respectivamente (35).

Uma revisão sistemática incluiu 5 estudos que avaliaram preferências de pacientes com CPNPC, com o objetivo de identificar o benefício mínimo em sobrevida que tornaria um tratamento aceitável. Os cenários consideraram quimioterapia com toxicidade moderada, descrita como bem tolerada, e toxicidade grave descrita como eventos adversos que necessitam de hospitalização e com 1% de chance de morte (36). Entre 73% a 78% dos pacientes julgaram que seria necessário como benefício mínimo um aumento de 30% ou mais nas taxas de sobrevida. O benefício médio para tolerar um tratamento com toxicidade grave foi um aumento de 20% em sobrevida. Os pacientes exigiram um ganho mínimo em sobrevida de 6 meses para aceitar um tratamento com toxicidade moderada e 12 meses para aceitar um tratamento com toxicidade grave (36).

Um estudo, com objetivo de determinar como as preferências sobre eventos adversos da quimioterapia influenciam a escolha do paciente com câncer de pulmão avançado, entrevistou os pacientes antes e após o início da quimioterapia. Os pacientes foram solicitados a ranquear os eventos de 1 a 9, começando com o que eles mais gostariam de evitar até o que eles considerariam tolerável. Para medir o tempo que os pacientes estariam dispostos a tolerar os eventos adversos, eles responderam, para cada evento, uma pergunta com as categorias: nenhum período de tempo, menos que 12 meses ou mais que 12 meses (37). Nas entrevistas que antecederam o tratamento, 41% dos pacientes responderam que tolerariam os eventos adversos por meses, 43% tolerariam por anos e 16% não tolerariam por nenhum período de tempo. Após o início da quimioterapia, 48% dos pacientes mudaram as repostas sobre a duração da tolerabilidade dos eventos adversos. Nessa segunda entrevista, 50% dos pacientes declararam uma tolerância de meses, 36% de anos e 14% não tolerariam por nenhum período de tempo. Os eventos adversos que os pacientes mais gostariam de evitar foram falta de ar, sangramento e fadiga (37).

Em uma publicação de Silvestri, et al (1998), os pacientes foram solicitados a indicar o ganho mínimo em sobrevida (1 semana, 1, 3, 6, 12, 18 ou 24 meses) para tolerar quimioterapia com toxicidade moderada (náusea, fadiga e diarreia ocasional) e grave (fadiga, falta de apetite, mucosite, diarreia, infecção e febre). Dentre os 81 pacientes, 11% não tolerariam os eventos

adversos da quimioterapia, mesmo com um ganho de 24 meses de sobrevida. Em um terceiro cenário em que era preciso escolher entre suporte clínico com sobrevida de 4 meses e quimioterapia com sobrevida de 7 meses, apenas 22% escolheriam fazer quimioterapia para obter um aumento de 3 meses de sobrevida (38).

Geralmente, a decisão do tratamento é discutida com os pacientes, levando em consideração os aspectos de resposta ao tratamento. Dubey, et al (2015) demonstraram que 73% dos pacientes de CPNPC consideram os eventos adversos tão importantes quanto a efetividade para a escolha de um tratamento (39). Entre os pacientes oncológicos em tratamento ambulatorial com quimioterapia ou radioterapia, 50% relataram que opções de tratamento foram oferecidas e apresentadas igualmente. Em comparação aos pacientes que não tiveram oportunidade de escolha, os que participaram do processo de decisão estavam mais satisfeitos com o cuidado recebido. Mais de 90% dos pacientes reconheceram que o médico tem um papel importante para auxiliá-los na decisão, a ponderar os riscos e benefícios, debater sobre o que é mais relevante ao iniciar um tratamento na visão do paciente, e para considerar seu envolvimento na tomada de decisão (40).

Esse estudo apresenta algumas limitações. O número de atributos e cenários pode ter fatigado os participantes. Não foram feitas análises de subgrupo devido ao tamanho amostral reduzido. Os pacientes incluídos no estudo eram provenientes de uma amostra de conveniência de um hospital público no Brasil, e tinham baixo nível de escolaridade, o que pode comprometer a generalização dos resultados para a população em geral.

Por outro lado, os resultados apontam a importância de incluir a toxicidade no plano de tratamento, na perspectiva dos pacientes e dos médicos, e para a necessidade de comunicação com os pacientes para permitir decisões que estejam em acordo com os seus valores.

9 CONCLUSÃO

Após a seleção dos principais atributos relacionados a escolha do tratamento, segundo uma revisão da literatura e opinião de pacientes e especialistas, foi possível estimar o impacto dos eventos adversos destes

tratamentos de acordo com a perspectiva dos usuários. Novos medicamentos, com melhor perfil de segurança, têm alto potencial de alcançar a preferência dos pacientes caso evitem eventos como *rash* cutâneo, queda de cabelo e fadiga, independente da sua forma de administração. Em geral, ganhos em sobrevida inferiores a um ano não compensariam as formas graves de *rash* cutâneo ou fadiga. A equação de utilidade e os pesos obtidos para os principais atributos obtidos neste trabalho permitirão futuros pesquisadores estimarem o potencial *market share* de um novo medicamento para tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células.

10 REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativas 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2017. 128 p.
2. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1º de novembro de 2002;20(21):4285–91.
3. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 3 de setembro de 2009;361(10):947–57.
4. Bridges JFP, Hauber AB, Marshall D, Lloyd A, Prosser LA, Regier DA, et al. Conjoint analysis applications in health--a checklist: a report of the ISPOR Good Research Practices for Conjoint Analysis Task Force. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. junho de 2011;14(4):403–13.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
6. Zamboni M. Epidemiologia do câncer do pulmão. *J Pneumol*. janeiro de 2002;28(1):41–7.
7. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Cuidados paliativos oncológicos - controle de sintomas. 2002;21.
8. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 3 de setembro de 2009;361(10):958–67.
9. Hirsch FR, Kabbinar F, Eisen T, Martins R, Schnell FM, Dziadziuszko R, et al. A randomized, phase II, biomarker-selected study comparing erlotinib to erlotinib intercalated with chemotherapy in first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de setembro de 2011;29(26):3567–73.

10. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet Lond Engl*. 29 de novembro de 2005;366(9496):1527–37.
11. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 3 de setembro de 2009;361(10):947–57.
12. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. março de 2012;13(3):239–46.
13. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, Berry LD, Dias-Santagata D, Wistuba II, et al. Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. maio de 2015;10(5):768–77.
14. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 21 de maio de 2014;311(19):1998–2006.
15. Liu T, Ding S, Dang J, Wang H, Chen J, Li G. First-line immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK): a systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Dis*. julho de 2019;11(7):2899–912.
16. Ryan M. Discrete choice experiments in health care. *BMJ*. 14 de fevereiro de 2004;328(7436):360–1.
17. Reis C de B, Andrade MV, Noronha K. Comparação de métodos de valoração de preferências sociais por estados de saúde. <http://ppe.ipea.gov.br> [Internet]. dezembro de 2016 [citado 26 de outubro de 2019]; Disponível em: <http://repositorio.ipea.gov.br/handle/11058/7502>
18. Fries L. TEORIA DA UTILIDADE ESPERADA E HIPÓTESE DO MERCADO EFICIENTE NA PERSPECTIVA DA ECONOMIA COMPORTAMENTAL [Internet] [Monografia]. Universidade Federal de Santa Catarina; 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/178748>
19. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. julho de 2015;16(6):657–70.
20. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. julho de 2015;16(6):657–70.
21. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014;(2):134.

22. Sculpher M, Bryan S, Fry P, de Winter P, Payne H, Emberton M. Patients' preferences for the management of non-metastatic prostate cancer: discrete choice experiment. *BMJ*. 14 de fevereiro de 2004;328(7436):382.
23. Youngkong S, Baltussen R, Tantivess S, Koolman X, Teerawattananon Y. Criteria for priority setting of HIV/AIDS interventions in Thailand: a discrete choice experiment. *BMC Health Serv Res*. 7 de julho de 2010;10:197.
24. King MT, Hall J, Lancsar E, Fiebig D, Hossain I, Louviere J, et al. Patient preferences for managing asthma: results from a discrete choice experiment. *Health Econ*. julho de 2007;16(7):703–17.
25. Seston EM, Ashcroft DM, Griffiths CEM. Balancing the benefits and risks of drug treatment: a stated-preference, discrete choice experiment with patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. setembro de 2007;143(9):1175–9.
26. de Bekker-Grob EW, Essink-Bot ML, Meerding WJ, Pols H a. P, Koes BW, Steyerberg EW. Patients' preferences for osteoporosis drug treatment: a discrete choice experiment. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. julho de 2008;19(7):1029–37.
27. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012, Aprova as diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*, Brasília, DF, N°12 [Internet]. 2013 [citado 26 de outubro de 2019]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
28. Antunes P, Ferreira PL, Ferreira LN. A utilização da experiência de escolha discreta na valoração de estados de saúde. *Notas Económicas*. 2017;(44):47–64.
29. Mangham LJ, Hanson K, McPake B. How to do (or not to do) ... Designing a discrete choice experiment for application in a low-income country. *Health Policy Plan*. março de 2009;24(2):151–8.
30. Horne M, Jaccard M, Tiedemann K. Improving behavioral realism in hybrid energy-economy models using discrete choice studies of personal transportation decisions. *Energy Econ*. 1º de janeiro de 2005;27(1):59–77.
31. Najafzadeh M, Gagne JJ, Choudhry NK, Polinski JM, Avorn J, Schneeweiss SS. Patients' preferences in anticoagulant therapy: discrete choice experiment. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. novembro de 2014;7(6):912–9.
32. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. março de 2012;13(3):239–46.
33. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu Y-L, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet Lond Engl*. 22 de novembro de 2008;372(9652):1809–18.

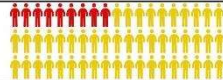
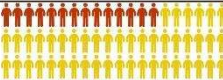
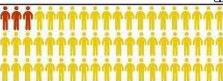
34. Bridges JFP, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer Amst Neth.* julho de 2012;77(1):224–31.
35. Bridges JF, la Cruz M de, Pavilack M, Flood E, Janssen EM, Chehab N, et al. Patient preferences for attributes of tyrosine kinase inhibitor treatments for EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol Lond Engl.* dezembro de 2019;15(34):3895–907.
36. Blinman P, Alam M, Duric V, McLachlan S-A, Stockler MR. Patients' preferences for chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer Amst Neth.* agosto de 2010;69(2):141–7.
37. Islam KM, Anggondowati T, Deviany PE, Ryan JE, Fetrick A, Bagenda D, et al. Patient preferences of chemotherapy treatment options and tolerance of chemotherapy side effects in advanced stage lung cancer. *BMC Cancer.* 27 de agosto de 2019;19(1):835.
38. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *BMJ.* 19 de setembro de 1998;317(7161):771–5.
39. Dubey S, Brown RL, Esmond SL, Bowers BJ, Healy JM, Schiller JH. Patient preferences in choosing chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *J Support Oncol.* abril de 2005;3(2):149–54.
40. Stacey D, Paquet L, Samant R. Exploring cancer treatment decision-making by patients: a descriptive study. *Curr Oncol Tor Ont.* agosto de 2010;17(4):85–93.

APÊNDICE 1 – Cenários do DCE

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Moderado 	Leve 
Queda de cabelo	Sem queda de cabelo	Sem queda de cabelo
Lesões na pele	Sem lesões na pele	Grave 
Chance de hospitalização	Sem hospitalização	Sem hospitalização
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	8 Meses	12 Meses
Eu Prefiro	()	()

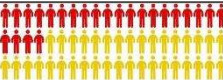
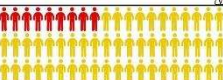
Cenário

1

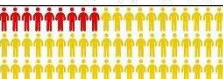
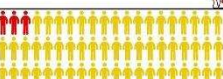
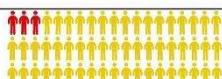
CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Grave  	Grave  
Queda de cabelo	15% 	15% 
Lesões na pele	Moderado 	Grave 
Chance de hospitalização	5% 	Sem hospitalização
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	12 Meses	8 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário

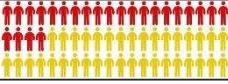
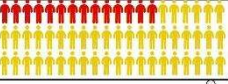
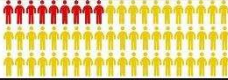
2

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Leve 	Moderado 
Queda de cabelo	40% 	Sem queda de cabelo
Lesões na pele	Grave 	Moderado 
Chance de hospitalização	15% 	Sem hospitalização
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	4 Meses	4 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário
3

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Grave 	Moderado 
Queda de cabelo	15% 	Sem queda de cabelo
Lesões na pele	Grave 	Sem lesões na pele
Chance de hospitalização	5% 	5% 
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	8 Meses	8 Meses
Eu Prefiro	()	()

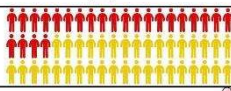
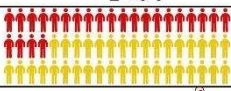
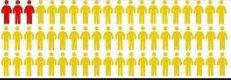
Cenário
4

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Leve 	Leve 
Queda de cabelo	40% 	15% 
Lesões na pele	Sem lesões na pele	Moderado 
Chance de hospitalização	15% 	Sem hospitalização
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	12 Meses	4 Meses
Eu Prefiro	()	()

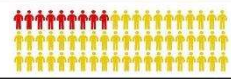
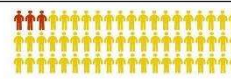
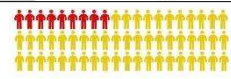
Cenário 5

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Moderado 	Moderado 
Queda de cabelo	Sem queda de cabelo	Sem queda de cabelo
Lesões na pele	Moderado 	Sem lesões na pele
Chance de hospitalização	Sem hospitalização	Sem hospitalização
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	4 Meses	8 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário 6

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Leve 	Moderado 
Queda de cabelo	40% 	40% 
Lesões na pele	Grave 	Grave 
Chance de hospitalização	Sem hospitalização	5% 
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	4 Meses	8 Meses
Eu Prefiro	()	()

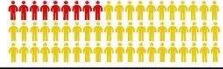
Cenário
7

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Moderado 	Grave  
Queda de cabelo	Sem queda de cabelo	15% 
Lesões na pele	Sem lesões na pele	Moderado 
Chance de hospitalização	5% 	15% 
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	8 Meses	12 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário
8

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Moderado 	Leve 
Queda de cabelo	15% 	15% 
Lesões na pele	Moderado 	Grave 
Chance de hospitalização	15% 	15% 
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	12 Meses	12 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário
9

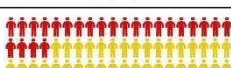
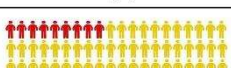
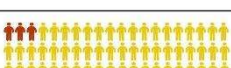
CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Moderado 	Grave 
Queda de cabelo	Sem queda de cabelo	15% 
Lesões na pele	Moderado 	Grave 
Chance de hospitalização	15% 	5% 
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	4 Meses	8 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário
10

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Grave 	Grave 
Queda de cabelo	15% 	Sem queda de cabelo
Lesões na pele	Grave 	Sem lesões na pele
Chance de hospitalização	Sem hospitalização	15% 
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	12 Meses	4 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário

11

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Leve 	Leve 
Queda de cabelo	40% 	15% 
Lesões na pele	Sem lesões na pele	Moderado 
Chance de hospitalização	5% 	5% 
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	12 Meses	4 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário

12

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Grave 	Leve 
Queda de cabelo	40% 	15% 
Lesões na pele	Sem lesões na pele	Sem lesões na pele
Chance de hospitalização	5% 	Sem hospitalização
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	4 Meses	8 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário

13

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Leve 	Grave 
Queda de cabelo	Sem queda de cabelo	15% 
Lesões na pele	Moderado 	Grave 
Chance de hospitalização	15% 	Sem hospitalização
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	8 Meses	12 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário

14

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Moderado 	Grave  
Queda de cabelo	15% 	15% 
Lesões na pele	Grave 	Moderado 
Chance de hospitalização	15% 	5% 
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	12 Meses	12 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário

16

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Grave  	Grave  
Queda de cabelo	40% 	40% 
Lesões na pele	Sem lesões na pele	Moderado 
Chance de hospitalização	Sem hospitalização	15% 
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	4 Meses	8 Meses
Eu Prefiro	()	()

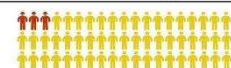
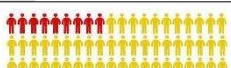
Cenário

17

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Leve 	Moderado 
Queda de cabelo	Sem queda de cabelo	40% 
Lesões na pele	Moderado 	Grave 
Chance de hospitalização	5% 	15% 
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	4 Meses	4 Meses
Eu Prefiro	()	()

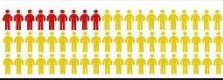
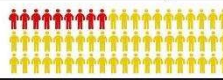
Cenário

18

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Moderado 	Leve 
Queda de cabelo	40% 	40% 
Lesões na pele	Moderado 	Sem lesões na pele
Chance de hospitalização	5% 	15% 
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	12 Meses	12 Meses
Eu Prefiro	()	()

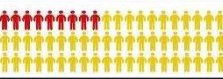
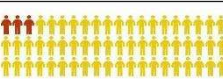
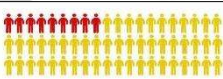
Cenário

19

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Grave 	Leve 
Queda de cabelo	Sem queda de cabelo	Sem queda de cabelo
Lesões na pele	Grave 	Moderado 
Chance de hospitalização	15% 	15% 
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	4 Meses	8 Meses
Eu Prefiro	()	()

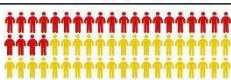
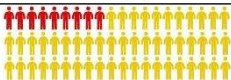
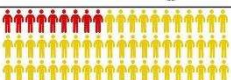
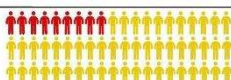
Cenário

20

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Leve 	Moderado 
Queda de cabelo	15% 	Sem queda de cabelo
Lesões na pele	Sem lesões na pele	Moderado 
Chance de hospitalização	5% 	15% 
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	8 Meses	4 Meses
Eu Prefiro	()	()

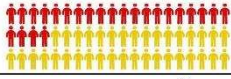
Cenário

21

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Grave 	Leve 
Queda de cabelo	40% 	15% 
Lesões na pele	Moderado 	Sem lesões na pele
Chance de hospitalização	15% 	15% 
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	8 Meses	8 Meses
Eu Prefiro	()	()

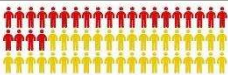
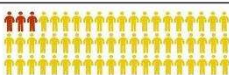
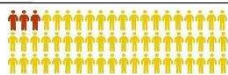
Cenário

22

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Leve 	Moderado 
Queda de cabelo	Sem queda de cabelo	40% 
Lesões na pele	Grave 	Moderado 
Chance de hospitalização	Sem hospitalização	Sem hospitalização
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	12 Meses	12 Meses
Eu Prefiro	()	()

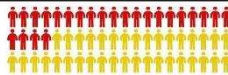
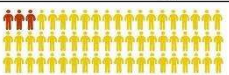
Cenário

23

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Moderado 	Leve 
Queda de cabelo	40% 	Sem queda de cabelo
Lesões na pele	Sem lesões na pele	Grave 
Chance de hospitalização	5% 	5% 
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	4 Meses	12 Meses
Eu Prefiro	()	()

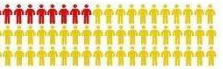
Cenário

24

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Leve 	Grave 
Queda de cabelo	Sem queda de cabelo	40% 
Lesões na pele	Grave 	Moderado 
Chance de hospitalização	5% 	Sem hospitalização
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	12 Meses	8 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário

25

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Moderado 	Grave 
Queda de cabelo	15% 	40% 
Lesões na pele	Sem lesões na pele	Sem lesões na pele
Chance de hospitalização	15% 	Sem hospitalização
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	4 Meses	4 Meses
Eu Prefiro	()	()

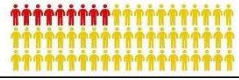
Cenário

26

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Grave 	Moderado 
Queda de cabelo	40% 	15% 
Lesões na pele	Moderado 	Sem lesões na pele
Chance de hospitalização	Sem hospitalização	15% 
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	8 Meses	4 Meses
Eu Prefiro	()	()

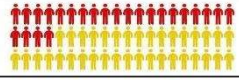
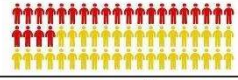
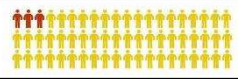
Cenário

27

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Leve 	Grave 
Queda de cabelo	15% 	Sem queda de cabelo
Lesões na pele	Moderado 	Sem lesões na pele
Chance de hospitalização	Sem hospitalização	Sem hospitalização
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	4 Meses	12 Meses
Eu Prefiro	()	()

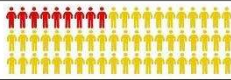
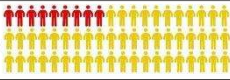
Cenário

28

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Moderado 	Moderado 
Queda de cabelo	40% 	40% 
Lesões na pele	Grave 	Moderado 
Chance de hospitalização	5% 	5% 
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	8 Meses	12 Meses
Eu Prefiro	()	()

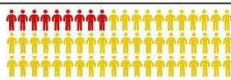
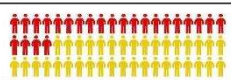
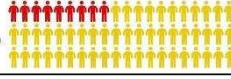
Cenário

29

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Grave 	Grave 
Queda de cabelo	Sem queda de cabelo	Sem queda de cabelo
Lesões na pele	Sem lesões na pele	Grave 
Chance de hospitalização	15% 	15% 
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	12 Meses	4 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário

30

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Leve 	Leve 
Queda de cabelo	15% 	40% 
Lesões na pele	Sem lesões na pele	Grave 
Chance de hospitalização	15% 	Sem hospitalização
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	8 Meses	4 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário

31

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Moderado 	Grave  
Queda de cabelo	40% 	40% 
Lesões na pele	Moderado 	Sem lesões na pele
Chance de hospitalização	Sem hospitalização	5% 
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 
Tempo de Sobrevida	12 Meses	4 Meses
Eu Prefiro	()	()

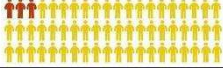
Cenário

32

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Grave  	Moderado 
Queda de cabelo	Sem queda de cabelo	15% 
Lesões na pele	Grave 	Sem lesões na pele
Chance de hospitalização	5% 	5% 
Modo de Administração	1 comprimido por dia 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	4 Meses	4 Meses
Eu Prefiro	()	()

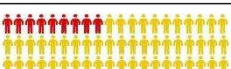
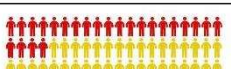
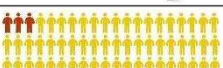
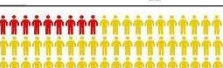
Cenário

33

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Grave 	Leve 
Queda de cabelo	Sem queda de cabelo	Sem queda de cabelo
Lesões na pele	Sem lesões na pele	Moderado 
Chance de hospitalização	Sem hospitalização	5% 
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	12 Meses	8 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário

34

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Leve 	Leve 
Queda de cabelo	15% 	40% 
Lesões na pele	Moderado 	Grave 
Chance de hospitalização	5% 	15% 
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	4 Meses	4 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário

35

CARACTERÍSTICAS	TRATAMENTO A	TRATAMENTO B
Cansaço	Moderado 	Leve 
Queda de cabelo	40% 	40% 
Lesões na pele	Grave 	Sem lesões na pele
Chance de hospitalização	15% 	5% 
Modo de Administração	Intravenoso (1x a cada 21 dias) 	1 comprimido por dia 
Tempo de Sobrevida	8 Meses	12 Meses
Eu Prefiro	()	()

Cenário

36