

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO
TERAPÊUTICA

FERNANDO ZANGHELINI

**CUIDADO PALIATIVO PRECOCE PARA MELHORIA
DA QUALIDADE DE VIDA E SOBREVIVÊNCIA EM
PACIENTES COM CÂNCER AVANÇADO: uma revisão
sistemática com meta-análise e análise econômica de custo-
efetividade**

Recife

2018

FERNANDO ZANGHELINI

**CUIDADO PALIATIVO PRECOCE PARA MELHORIA DA QUALIDADE DE VIDA E
SOBREVIVÊNCIA EM PACIENTES COM CÂNCER AVANÇADO: uma revisão sistemática com meta-
análise e análise econômica de custo-efetividade**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, para a
obtenção do Título de Doutor em Inovação Terapêutica

Orientador: Prof. Dr. César Augusto Souza de Andrade
Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Danielly Lima de Oliveira
Co-orientadora externo: Profa. Dra. Olivia Wu

**Recife
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

Zanghelini, Fernando

Cuidado paliativo precoce para melhoria da qualidade de vida e sobrevivência em pacientes com câncer avançado: uma revisão sistemática com meta análise e análise econômica de custo-efetividade / Fernando Zanghelini- 2018.

183 folhas: il., fig., tab.

Orientador: César Augusto Souza de Andrade

Coorientadoras: Maria Danielly Lima de Oliveira e Olivia Wu

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós Graduação em Inovação Terapêutica. Recife, 2018.

Inclui referências, apêndices e anexo

1. Câncer 2. Qualidade de vida 3. Pernambuco I. Andrade, César Augusto Souza de (orient.) II. Oliveira, Maria Danielly Lima de (coorient.) III. Wu, Olívia (coorient.) IV. Título

616.994

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2018-356

FERNANDO ZANGHELINI

**CUIDADO PALIATIVO PRECOCE PARA MELHORIA DA QUALIADE DE VIDA E
SOBREVIVÊNCIA EM PACIENTES COM CÂNCER AVANÇADO: uma revisão sistemática com meta-
análise e análise econômica de custo-efetividade**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, para a
obtenção do Título de Doutor em Inovação Terapêutica

Aprovada em: 18/05/2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. César Augusto Souza de Andrade (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Maria Danielly Lima de Oliveira (Co-orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Maira Galdino da Rocha Pitta (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Rafael Ramos da Silva (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Erico Muniz de Arruda Falcão (Examinador Externo)
Universidade Católica de Pernambuco

DEDICATÓRIA

A todos aqueles que de alguma forma estiveram e estão próximos a mim e que me deram coragem para continuar sem perder o entusiasmo.

AGRADECIMENTOS

A realização desta Tese de doutorado contou com importantes apoios e incentivos sem os quais não teria se tornado realidade e aos quais serei eternamente grato.

Ao Professor Doutor César Augusto Souza de Andrade, pela sua orientação, total apoio, disponibilidade, pelo saber que transmitiu, pelas opiniões e críticas, total colaboração no solucionar de dúvidas e problemas que foram sugeridos ao longo do desenvolvimento desta Tese e por todas as palavras de incentivo.

À Professora Doutora Maira Danielly Lima de Oliveira, pela sua coorientação e total disponibilidade na colaboração para obtenção dos resultados alcançados.

À Professora Olivia Wu pela sua coorientação externa, por ter me recebido como pesquisador visitante no HEHTA e por toda sua colaboração e ensinamentos transmitidos, os quais permitiram o desenvolvimento das análises econômicas realizadas.

À coordenação, aos docentes e toda equipe do PPGIT, que ao longo deste período colaborou com o desenvolvimento e realização deste trabalho.

Aos meus amigos e colegas que estiveram ao meu lado durante esta fase, pelo companheirismo, força e apoio em certos momentos difíceis.

Por fim, faço um agradecimento especial aos meus pais e irmãos por serem modelos de coragem, pelo seu apoio incondicional, incentivo, amizade e paciência demonstrados e total ajuda na superação dos obstáculos que ao longo desta caminhada foram surgindo. A eles dedico este trabalho!

Precisamos De Você

Aprende - lê nos olhos, lê nos olhos – aprende
a ler jornais, aprende: a verdade pensa com tua
cabeça.

Faça perguntas sem medo não te convenças
sozinho mas veja com teus olhos.
Se não descobriu por si na verdade, não
descobriu.

Confere tudo ponto por ponto – afinal você faz
parte de tudo, também vai no barco, "aí pagar
o pato, vai pegar no leme um dia.

Aponte o dedo, pergunta que é isso? Como foi
parar aí? Por que? Você faz parte de tudo.

Aprende, não perde nada das discussões, do
silêncio. Esteja sempre aprendendo por nós e
por você.

Você não será ouvinte diante da discussão,
não será cogumelo de sombras e bastidores,
não será cenário para nossa ação.

BERTOLD BRECHT

RESUMO

Muitas pessoas ainda associam os cuidados paliativos aos cuidados no estágio terminal do câncer, conseqüentemente, adiam o seu fornecimento até as últimas semanas ou dias de vida. Desta forma, o objetivo desta Tese foi avaliar a eficácia clínica e a relação custo-efetividade dos cuidados paliativos precoce (CPP) em termos de melhoria da qualidade de vida (QV), sobrevivência e potencial de economia de recursos, no tratamento de pacientes com câncer avançado quando comparado ao cuidado padrão. Pesquisamos no MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library. Todas as buscas foram realizadas desde o início até junho de 2017. Dois revisores independentemente selecionaram títulos e resumos com acordo de consenso. Evidências de todos os ensaios clínicos randomizados foram resumidas em uma meta-análise usando o modelo de efeitos aleatórios. Um modelo foi construído para explorar a relação custo-efetividade do CPP em pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas. Dos 14.026 artigos identificados, 7 artigos foram incluídos na meta-análise. Os resultados mostraram que os CPP melhoram significativamente a QV aos 3 e 6 meses (DMP 0,17; IC 95% 0,05, 0,29; e DMP 0,42, IC 95% 0,21, 0,63, respectivamente). Dados sobre sobrevivência mostraram que CPP reduziu significativamente a mortalidade (OR 0,71; IC 95% 0,51, 0,99). Os intervalos preditivos sugerem substancial heterogeneidade e incerteza nos resultados. Assumindo um limite de custo-efetividade de um PIB *per capita* por QALY ganho, os resultados da análise de custo-efetividade mostraram que os CPP são dominantes em relação aos cuidados padrão. Os achados sugerem que os CPP efetivamente melhoram a QV, a intensidade dos sintomas e melhora a probabilidade de sobrevivência de pacientes com câncer avançado. No entanto, esses efeitos não foram sustentados após 6 meses de acompanhamento. A análise econômica apresentada sugere que o CPP em pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas é potencialmente custo-efetivo. Estudos futuros estratificados por tipo de câncer são necessárias para estabelecer se existem populações específicas que podem se beneficiar mais. Ademais, os benefícios do CPP para os cuidadores e a relação custo-efetividade devem ser considerados.

Palavras-chave: Cuidado paliativo. Neoplasia. Qualidade de vida. Sobrevida.

ABSTRACT

Many people still associate palliative care with care in the terminal stage of cancer, consequently, delayed the provided until the last weeks or days of life when the disease is advanced and disease-focused treatments are no longer effective. Thus, the main goal this thesis was to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early palliative care (EPC) in terms of improving quality of life, survival, and resource saving potential in the treatment of patients with advanced cancer when compared to standard care. We searched the MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, and other databases. All searches were performed from inception to June 2017. Two reviewers independently selected titles and abstracts with consensus agreement. Evidence from all randomized clinical trials was summarized in a meta-analysis using the random effects model. A mathematical model was constructed to explore the cost-effectiveness of EPC in patients with non-small cell lung cancer. From 14,026 papers identified, 7 papers (randomized controlled trials) were included in the meta-analysis. The results showed that EPC significantly improved quality of life at 3 and 6 months (SMD 0.17, 95% CI 0.05, 0.29 and SMD 0.42, 95% CI 0.21, 0.63, respectively). Survival data showed that EPC significantly reduced mortality (OR 0.71, 95% CI 0.51, 0.99). Predictive intervals suggest substantial heterogeneity and uncertainty in the results. Assuming a cost-effectiveness threshold of one GDP per capita per QALY gained, the results of cost-effectiveness analysis showed that EPC is dominant over standard care. The findings suggest that EPC effectively improve quality of life, symptom severity, and improve the likelihood of survival in patients with advanced or metastatic cancer. However, these effects were not sustained after 6 months of follow-up. The economic analysis presented suggests that EPC in patients with non-small cell lung cancer is potentially cost-effective. Future studies stratified by type of cancer is needed to establish whether there are specific populations that can benefit most. In addition, the benefits of EPC for caregivers and cost-effectiveness analysis should be considered.

Key words: Palliative care. Neoplasia. Quality of life. Survival.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Diagrama do conceito de Quality Adjusted Life Year (QALY)	49
Figura 2 -	Plano de custo-efetividade	51
Figura 3 -	Curva de aceitabilidade de custo-efetividade	57
Figura 4 -	Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo	58
Figura 5 -	Exemplo do impacto do diagnóstico precoce nos Estados Unidos	60
Figura 6 -	Elementos essenciais para o diagnóstico precoce do câncer	61
Figura 7 -	Representação da configuração dos componentes funcionais de um biossensor	62
Figura 8 -	Representação da variação de potencial na forma de onda triangular, em voltametria cíclica	68
Figura 9 -	Voltamograma obtido por voltametria cíclica, Ox representa a forma oxidada da espécie eletroativa, Red a forma reduzida e “ne-“ representa o número de elétrons envolvidos	68
Figura 10 -	Representação esquemática de uma célula eletroquímica de compartimento único composta por três eletrodos: eletrodo de trabalho, eletrodo de referência e eletrodo auxiliar	70
Figura 11 -	Principais parâmetros eletroquímicos observados a partir de um voltamograma cíclico	70
Figura 12 -	Representação de um diagrama de Nyquist	73
Figura 13 -	Desenho esquemáticos de um microscópio eletrônico de varredura	74
Figura 14 -	Modelo de árvore de decisão do CPP	86
Figura 15 -	Diagrama de fluxo da prospecção dos estudos comparando a eficácia e a segurança do CPP com o tratamento padrão em pacientes com câncer avançado ou metastático	95
Figura 16 -	Forest plot comparando CPP versus tratamento padrão em termos de melhoria da qualidade de vida	104
Figura 17 -	Diferenças médias padronizadas na intensidade dos sintomas comparando CPP com tratamento padrão	105
Figura 18 -	Diferenças médias padronizadas no nível de humor deprimido ao comparar CPP com tratamento padrão	107
Figura 19 -	Odds ratio para mortalidade ao comparar CPP com tratamento padrão	108
Figura 20 -	Estimativas de benefício monetário líquido em função dos diferentes valores de disposição a pagar	110
Figura 21 -	Gráfico de dispersão da relação custo-efetividade incremental do cuidado paliativo precoce versus cuidado padrão	111
Figura 22 -	Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade do cuidado paliativo precoce versus cuidado padrão	116
Figura 23 -	Micrografias de microscopia eletrônica de varredura de TiO ₂ -MN (a), TiO ₂ -MN modificado com cisteína (b) e TiO ₂ -MN modificado com WGA (c)	117
Figura 24 -	Micrografias de microscopia eletrônica de varredura de TiO ₂ -MN-ConA expostas a T47D (a), TiO ₂ -MN-WGA expostas a MCF7 (b), TiO ₂ -MN ConA expostas a MCF7(c), TiO ₂ -MN-WGA expostas a T47D (d), TiO ₂ -MN-ConA exposto a NHSF (e) e TiO ₂ -MN-WGA expostos a NHSF (f)	118
Figura 25 -	Resposta eletroquímica das nanomembranas tridimensionais do tipo borboleta do tipo TiO ₂ (a) e do circuito equivalente de Randles (b)	119

Figura 26 -	Respostas eletroquímicas após o teste de diferentes concentrações celulares de 10 células mL ⁻¹ a 1 × 10 ⁶ células mL ⁻¹ . (a) TiO ₂ -MN-WGA exposto a MCF-7, (b) TiO ₂ -MNWGA exposto a T47D, (c) TiO ₂ -MN-ConA exposto a MCF-7, (d) TiO ₂ -MN-ConA exposto a T47D, (e) TiO ₂ -MN-WGA exposto a NHSF, e (f) TiO ₂ -MN-ConA exposto a NHSF	124
Figura 27 -	ΔRCT% para eletrodos modificados com lectina TiO ₂ -MN após exposição a diferentes concentrações de células de MCF-7, T47D e NHSF	125

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Exemplos dos diferentes custos por perspectiva	46
Tabela 2 -	Modelo de probabilidades de requerer um serviço de saúde entre os pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas	89
Tabela 3 -	Recursos usados na análise de custo-efetividade	90
Tabela 4 -	Características dos ECR selecionados sobre a efetividade do CPP vs. cuidado padrão em pacientes com câncer avançado	96
Tabela 5 -	Resultados da análise de custo-efetividade	109
Tabela 6 -	Resultados de análise de sensibilidade unidirecional	112
Tabela 7 -	Comparação com outros sensores de células cancerosas publicados	120

LISTA DE ABREVIACÕES

ACC	Análise de custo-consequência
ACE	Análise de custo-efetividade
ACM	Análise de custo-minimização
ACU	Análise de custo-utilidade
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
C_{dl}	Capacitância de dupla camada elétrica
CES-D	Centre for Epidemiological Studies Depression Scale
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standard
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CON A	Concanavalina A
CP	Cuidado Padrão
CPP	Cuidado paliativo precoce
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DF	Degree of freedom
DMP	Diferença de Média Padronizada
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECRs	Ensaio Clínicos Randomizados
$E_{inicial}$	Potencial Inicial
E_{final}	Potencial Final
E_{pa}	Potencial do Pico Anódico
E_{pc}	Potencial do Pico Catódico
ES	Tamanho do efeito (do inglês Effect Size)
ESAS	Edmonton Symptom Assessment Scale
ESMO	European Society of Medical Oncology
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
GI	Gastrointestinal
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Developing, and Evaluation

HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IC	Intervalo de Confiança
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ICTRP	International Clinical Trial Registry Platform
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
I_{pa}	Corrente de Pico Anódico
I_{pc}	Corrente de Pico Catódico
IPC	Índice de Preço ao Consumidor
KDa	Kilo Dalton
KPS	Karnofsky Performanc Status
MAICER	Maximum Acceptable Incremental Cost-Effectiveness Ratio
MeSH	Medical Subject Headings
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
N	Número
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ne^-	Número de elétrons
NIH	National Institute of Health
Nm	Nanómetro
NMB	Net Monetary Benefit
OD	Odds Ratio
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
Ox	Oxidada
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PH	Potencial hidrogeniônico
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PIB	Produto Interno Bruto
QALY	Quality Adjusted Life Year
QV	Qualidade de vida
R_{CT}	Resistência à transferência de carga
Red	Reduzida
RNA	Ácido ribonucleico

RR	Risco Relativo
SDS	Symptom Distress Scale
SUS	Sistema Único de Saúde
TiO ₂	Dióxido de Titânio
VC	Voltametria Cíclica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICOS	22
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
2.1	DESCRIÇÃO DO PROBLEMA	24
2.2	INCIDÊNCIAS E MORTALIDADE DO CÂNCER	25
2.3	O QUE OS PACIENTES E CUIDADORES QUEREM E PRECISAM	26
2.4	IMPACTO DOS CUIDADOS PALIATIVOS EM PACIENTES COM CÂNCER	27
2.5	PROVISÃO ATUAL DOS CUIDADOS PALIATIVOS	28
2.5.1	Variação no serviço e incerteza sobre as melhores práticas	28
2.6	RECOMENDAÇÃO PARA FORNECIMENTO DO CUIDADO PALIATIVO PRECOCE	30
2.7	CUSTOS DOS CUIDADOS PALIATIVOS PRECOCE	32
2.8	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA SOB AVALIAÇÃO	33
2.8.1	Envolvimento do usuário no planejamento, entrega e avaliação dos serviços de cuidados paliativos precoces	33
2.8.2	Comunicação face a face	34
2.8.3	Serviços de apoio psicológico	34
2.8.4	Serviços de apoio social	35
2.8.5	Serviço de suporte espiritual	36
2.8.6	Serviços de reabilitação	36
2.9	AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	37
2.9.1	Definição e propósito da avaliação de tecnologias em saúde	37
2.9.2	Principais perguntas da avaliação de tecnologias em saúde	38
2.9.3	Avaliação da qualidade da evidência produzida pela revisão sistemática	39
2.10	DESAFIOS ECONÔMICOS PARA A PROVISÃO DE CUIDADOS DE SAÚDE	40
2.11	AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	41
2.12	PRINCIPAIS PARÂMETROS PARA DESENVOLVIMENTO DE UMA ANÁLISE ECONÔMICA EM SAÚDE	41
2.12.1	Descrição do problema de decisão	41

2.12.2	Tipos de avaliações	42
2.12.3	População alvo	43
2.12.4	Comparador	43
2.12.5	Identificação, seleção e descrição do comparador	44
2.12.6	Mensuração do uso de recursos	44
2.12.7	Perspectiva da análise e tipos de custos	45
2.12.8	Horizonte temporal	46
2.12.9	Taxa de desconto	47
2.12.10	Medidas de utilidade	47
2.13	ANOS DE VIDA AJUSTADOS PELA QUALIDADE	48
2.14	PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE	49
2.15	CONCEPTUALIZAÇÃO DO MODELO	51
2.16	TÉCNICAS DE MODELAGEM	52
2.17	ANÁLISE DOS DADOS	53
2.18	DISTRIBUIÇÃO PROBABILÍSTICA	53
2.19	MEDIDAS DE CUSTO-EFETIVIDADE	55
2.19.1	Razão de custo efetividade incremental (Incremental cost-effectiveness ratio - ICER)	55
2.19.2	Benefício monetário líquido (net monetary benefit)	55
2.20	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	56
2.21	NANOTECNOLOGIA COMO POTENCIAL ESTRATÉGIA PARA DESENVOLVIMENTO DE DISPOSITIVOS PARA O DIAGNÓSTICO	58
2.21.1	Câncer de mama	58
2.21.2	Métodos convencionais de diagnóstico	59
2.21.3	Impacto do diagnóstico precoce	60
2.22	AVANÇOS DA NANOTECNOLOGIA E O DESENVOLVIMENTO DE BIOSSENSORES	61
2.22.1	Classificação dos biossensores quanto ao elemento receptor	62
2.22.2	Classificação dos biossensores quanto ao elemento transdutor	64
2.23	TÉCNICAS ELETROANALÍTICAS	67
2.23.1	Voltametria cíclica	67
2.24	ESPECTROSCOPIA DE IMPEDÂNCIA ELETROQUÍMICA	71

2.25	AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA	74
2.26	LECTINA COMO COMPONENTE DE BIORRECONHECIMENTO EM BIOSSENSORES	75
2.27	APLICAÇÕES MÉDICAS DA NANOTECNOLOGIA	76
3	MÉTODOS PARA DESENVOLVIMENTO DA REVISÃO SISTEMÁTICA, ANÁLISE ECONÔMICA E DO BIOSSENSOR	79
3.1	PROTOCOLO DE REVISÃO	79
3.2	CONSTRUÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA	79
3.3	ESTRATÉGIA DE BUSCA E SUMARIZAÇÃO DOS RESULTADOS	80
3.3.1	Bases de dados eletrônicas	80
3.4	SELEÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS	80
3.4.1	Critério de seleção dos estudos	80
3.5	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS	81
3.6	EXTRAÇÃO DOS DADOS	81
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	82
3.8	MÉTODOS PARA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	85
3.8.1	Estrutura do modelo	85
3.9	SUPOSIÇÕES DO MODELO	87
3.10	PARÂMETROS DE ENTRADA DO MODELO	87
3.10.1	Estimativas clínicas	87
3.10.2	Custos	89
3.10.3	Escores de utilidade (utilities)	91
3.10.4	Sobrevivência	91
3.11	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	91
3.12	MÉTODOS PARA DESENVOLVIMENTO DO BIOSSENSOR	92
3.12.1	Materiais	92
3.12.2	Instrumentos	93
3.13	FABRICAÇÃO DO SENSOR	93
3.13.1	Crescimento da nanoestrutura tridimensional de TiO₂	93
3.13.2	Modificação da superfície nanoestruturada de TiO₂-MN	94

4	RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE, AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE CUSTO-EFETIVIDADE E DO BIOSSENSOR	95
4.1	REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DA EFETIVIDADE CLÍNICA DOS CUIDADOS PALIATIVOS PRECOCE	95
4.1.1	Seleção dos estudos	95
4.1.2	Características dos estudos	102
4.1.3	Descrição da intervenção avaliada	102
4.1.4	Qualidade de vida – QV	103
4.1.5	Intensidade dos sintomas	104
4.1.6	Humor depressivo	106
4.1.7	Mortalidade	107
4.2	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DOS CUIDADOS PALIATIVOS PRECOCE VERSUS TRATAMENTO PADRÃO EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS	109
4.2.1	Caso base	109
4.2.2	Análise de sensibilidade probabilística	110
4.3	BIOSSENSOR PARA CÉLULAS DE CÂNCER DE MAMA BASEADA EM UM TRANSDUTOR TRIDIMENSIONAL DE MEMBRANAS DE TiO ₂	117
4.3.1	Estudo morfológico	117
4.3.2	Espectroscopia de impedância eletroquímica	119
5	DISCUSSÃO	127
5.1	RESULTADOS PRINCIPAIS	127
5.2	COMPLETUDE, APLICABILIDADE E QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA	128
6	CONCLUSÕES	132
	REFERÊNCIAS	133
	APÊNDICE A - ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS ELETRÔNICAS	163
	APÊNDICE B - LISTA DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS	165

APÊNDICE C - RESUMO DO PERFIL DE EVIDÊNCIA DE ACORDO COM A ABORDAGEM GRADE	171
APÊNDICE D - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	172
APÊNDICES E – BIOSENSING BREAST CANCER CELLS BASED ON A THREE-DIMENSIONAL TIO2 NANOMEMBRANE TRANSDUCER	173
ANEXO A - PRISMA – CHECKLIST	181

1 INTRODUÇÃO

Em pessoas com câncer avançado, as funções sociais tipicamente declinam paralelamente ao declínio físico, enquanto o bem-estar psicológico e espiritual geralmente declinam em quatro momentos principais: em torno do diagnóstico, na alta após o tratamento inicial, na recidiva da doença e na fase terminal.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), todas as pessoas cujo câncer pode ser um limitador da vida, mas não necessariamente intratáveis, devem ser consideradas elegíveis para receber os cuidados paliativos a partir do diagnóstico. Estes pacientes podem se beneficiar do cuidado e apoio holístico, bem como do planejamento de cuidados, mesmo quando estão relativamente bem fisicamente. É importante que os profissionais simplesmente reconheçam que esse momento inicial pode ser muito desafiador. Alguns pacientes também valorizam o fato de serem informados sobre o provável curso da doença. Esperar pelo declínio físico do paciente representa a perda de oportunidade de fornecer cuidados paliativos coordenados e integrados com outros tratamentos.

No contexto de recursos limitados, evidências sobre a efetividade, custos e custo-efetividades de tecnologias em saúde são cada vez mais importantes para facilitar decisões apropriadas de alocação de recursos. O cuidado no final da vida é conhecido por consumir uma grande proporção dos recursos de saúde. Os serviços de cuidados paliativos vêm se expandindo em todo o mundo com o objetivo de melhorar a experiência de pacientes com câncer, através de um melhor controle dos sintomas, coordenação dos cuidados e melhor comunicação entre os profissionais, paciente e sua família.

As evidências disponíveis sobre os benefícios e a aplicação de avaliação econômica em cuidados paliativos precoce (CPP) permanecem limitadas. Portanto, a presente Tese tem como objetivo analisar a efetividade dos CPP em termos de melhoria da qualidade de vida (QV), redução da intensidade dos sintomas depressivos e aumento da sobrevida em pacientes com câncer avançado, e ainda, desenvolver uma análise de custo-efetividade para identificar o potencial de economia de recursos (cost saving) dos CPP em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

Para melhor compreensão, a Tese foi estruturada em seis capítulos conforme descrito abaixo:

- O primeiro capítulo exhibe uma revisão bibliográfica do conteúdo abordado nesta Tese, o que possibilita uma maior e melhor compreensão do problema abordado, ao lado da

fundamentação teórica dos parâmetros e análises realizadas para identificação da eficácia e relação custo-efetividade dos CPP em pacientes com câncer.

- O segundo capítulo traz em detalhes o passo a passo dos métodos utilizados para revisar e avaliar a eficácia clínica dos CPP, juntamente com as técnicas utilizadas para modelar a análise econômica apresentada.

- No terceiro capítulo, são exibidos os resultados obtidos na meta-análise sobre a eficácia dos CPP em termos de melhoria da qualidade de vida, redução dos sintomas depressivos e aumento da sobrevida. Adicionalmente, este capítulo traz os resultados da análise de custo-efetividade que comparou os CPP versus cuidado padrão em pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas.

- O capítulo quatro traz as discussões sobre os principais resultados obtidos pela meta-análise e avaliação econômica, as limitações e as implicações tanto para prática clínica como para pesquisa.

- Por fim, no capítulo cinco e seis são apresentadas as conclusões das análises realizadas e as produções bibliográficas resultantes desta Tese.

1.1 OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICOS

O objetivo geral da Tese foi determinar a eficácia clínica e a relação custo-efetividade dos CPP em termos de melhoria da QV, sobrevivência e potencial de economia de recursos, no tratamento de pacientes com câncer avançado quando comparado ao cuidado padrão. Adicionalmente a presente Tese teve por objetivo desenvolver uma nova tecnologia de diagnóstico que possa contribuir para o diagnóstico precoce do câncer de mama. Desta forma, foram aplicados métodos rigorosos de revisão sistemática e modelagem analítica de decisão para avaliar o impacto do CPP em pacientes com câncer avançado, juntamente com técnica avançadas para o desenvolvimento de um biossensor para diagnóstico câncer de mama.

Os objetivos específicos da avaliação foram os seguintes:

1. Determinar através da elaboração de uma revisão sistemática com meta-análise a eficácia clínica do CPP (revisão sistemática de estudos quantitativos);
2. Realizar uma análise de custo-efetividade sobre o uso de CPP em pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas;
3. Desenvolver e caracterizar um biodispositivo para diagnóstico de células cancerígenas do tipo T47D e MCF7 imobilizadas sobre nanomembranas tridimensionais de TiO_2 revestida com ouro.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Este capítulo detalha a fundamentação teórica desta Tese e apresenta uma visão geral sobre o cuidado paliativo precoce em pacientes com câncer avançado: o tamanho e a importância do problema, as necessidades dos pacientes e familiares, a prestação dos serviços de cuidados paliativos precoce, as abordagens para melhorar a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. Adicionalmente, são apresentados os principais elementos de uma avaliação econômica, utilizados na elaboração da análise de custo-efetividade do cuidado paliativo precoce em pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas. Além do CPP, outro componente importante no cuidado e tratamento de pacientes com câncer é o diagnóstico precoce. O diagnóstico precoce do câncer em pacientes que apresentam sintomas da doença é um importante componente de compreensão e controle, cujo objetivo visa identificar a doença o mais cedo possível e correlacionar o diagnóstico com tratamento sem atraso. Quando feito prontamente, o câncer pode ser detectado em estágio potencialmente curável, melhorando assim, a sobrevida e a qualidade de vida do paciente.

Habitualmente a detecção do câncer de mama é realizada através de técnicas como mamografia, exames de ultrassom, ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons, a qual é tipicamente seguida por biópsia. No entanto, apesar do diagnóstico por imagem aumentar a certeza diagnóstica, estes não confirmam a presença do câncer. A utilização de receptores hormonais vem auxiliando na detecção precoce do câncer e na redução da sua taxa de mortalidade, porém, sua aplicabilidade ainda é limitada devido à sensibilidade e especificidade insuficiente.

O monitoramento altamente sensível e em tempo real dos processos de reconhecimento biomolecular em amostras biológicas é uma área de grande interesse no campo da ciência biomédica. Um exame de sangue para detectar células tumorais circulantes na corrente sanguínea de pacientes com câncer poderia complementar outros métodos de detecção para diagnóstico da doença.

Neste contexto de desenvolvimento de novos biodispositivos com maior especificidade e sensibilidade, o uso da nanotecnologia nas práticas médicas tem possibilitado grandes avanços através do aprimoramento do diagnóstico e tratamento de diversas doenças, em especial do câncer, colaborando para o aumento da expectativa de vida. O uso de ferramentas nanotecnológicas em formulações farmacêuticas e dispositivos para o diagnóstico introduzem alternativas para soluções de problemas que métodos e técnicas tradicionais não possibilitam.

A nanotecnologia na produção de biossensores para diagnóstico do câncer de mama possibilita o reconhecimento de elementos biológicos, através de um sistema de transdução e amplificação dos sinais, permitindo desta forma, a detecção de alterações biológicas e químicas em organismos vivos.

2.1 DESCRIÇÃO DO PROBLEMA

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento do câncer, a doença em estágio avançado traz um prognóstico ruim. Em pessoas com câncer avançado, as funções sociais geralmente diminuem em paralelo com o declínio físico ao longo do tempo, enquanto o bem-estar psicológico e espiritual muitas vezes declinam juntos em quatro momentos principais: em torno do diagnóstico, no retorno para casa após o tratamento inicial, à medida que a doença avança (recorrência) e na fase terminal (CAVERS et al., 2012). Essas questões podem resultar em um substancial impacto negativo na qualidade de vida e sobrevivência dos pacientes.

Em vista ao exposto acima, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu os cuidados paliativos precoce (CPP) como uma abordagem que pode melhorar a qualidade de vida (QV) dos pacientes e seus familiares através da identificação precoce da degeneração da saúde, avaliação holística das necessidades, manejo da dor e outros problemas (físico, psicossocial e espiritual) e planejamento dos cuidados centrados no paciente. A resolução afirma ainda, que os cuidados paliativos devem ser considerados a partir do diagnóstico e combinado com o tratamento padrão (ASSEMBLY, 2014).

No entanto, várias são as barreiras que limitam o acesso dos pacientes com câncer aos CPP, incluindo o mal entendimento da sua terminologia. Devido a percepção errônea sobre sua intenção e alcance, diversas pessoas associam cuidados paliativos à cuidados fornecidos na fase terminal do câncer (ASSOCIATION, 2016). Outra importante barreira está relacionada à limitada capacidade de identificação precoce dos pacientes que poderiam se beneficiar dos cuidados paliativos. Sinais de declínio da saúde ou condições específicas como internações não planejadas, sintomas mal controlados ou aumento da necessidade de suporte, podem ser combinados como indicativos da necessidade de cuidados paliativos (MAAS et al., 2013; WALSH et al., 2015).

Considerando esses e outros fatores, muitas vezes o fornecimento de cuidados paliativos é adiado até as últimas semanas ou dias de vida, uma vez que a doença se encontra em estágio avançado e os tratamentos focados na doença não são mais efetivos. O fornecimento tardio de

cuidados paliativos, representa uma perda de oportunidade de fazer o melhor para os pacientes, familiares e serviços de saúde em termos de melhoria na QV, humor, economia de recursos e possivelmente sobrevivência (MURTAGH et al., 2014).

2.2 INCIDÊNCIAS E MORTALIDADE DO CÂNCER

Segundo as estimativas mundiais realizada em 2012 pelo projeto Globocan/Iarc, os tipos de câncer mais incidentes no mundo foram de pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes foram pulmão (16,7%), próstata (15%), intestino (10%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Nas mulheres, o câncer de mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%) são os tipos mais frequentes. A previsão é de que esses números aumentem até 2030, onde são preditos cerca de 22 milhões de novos casos e 13 milhões de mortes ao ano relacionadas ao câncer (FERLAY et al., 2015).

Em 2018, 600 mil novos casos de câncer são projetados para ocorrer no Brasil. Na distribuição dos tipos de câncer mais incidentes por sexo, os cânceres de próstata (68 mil) entre os homens e mama (60 mil) nas mulheres são os mais frequentes. Com exceção do câncer de pele não melanoma, os principais tipos de câncer incidentes nos homens são próstata (31,7%), pulmão (8,7%), cólon e reto (8,1%), estômago (6,3%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, além do câncer de mama (29,5%), cólon e reto (9,4%), colo e útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireoide (4%) estão entre os mais incidentes. Adicionalmente, a distribuição da incidência por região geográfica, mostra que as regiões Sul e Sudeste concentram 70% dos novos casos, e uma grande variação na magnitude e predominância dos tipos de câncer é observada nas diferentes regiões do Brasil. As regiões Sul e Sudeste, apresentam uma predominância do câncer de próstata, mama feminina, pulmão e intestino. Com um perfil semelhante, a região Centro-Oeste incorpora a incidência de câncer de colo do útero e estômago. Já nas regiões Norte e Nordeste, os cânceres de próstata, mama feminina, colo de útero e estômago apresentam maior impacto na população (INSTITUTO NACIONAL DE CANCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2017).

2.3 O QUE OS PACIENTES E CUIDADORES QUEREM E PRECISAM

Pesquisadores mostraram que, além de receber o melhor tratamento possível, os pacientes querem e esperam (TUENI, 2008; HUDSON; ZORDAN; TRAUER, 2011; RIFFIN et al., 2015):

- Ser tratados como indivíduos, com dignidade e respeito pela sua cultura, estilo de vida e crenças;
- Ter sua voz ouvida, ser valorizado por seus conhecimentos e habilidades e poder exercer a escolha sobre tratamentos e serviços;
- Receber informações detalhadas de alta qualidade sobre sua condição de saúde e possível tratamento, de maneira honesta, oportuna e sensível em todos os estágios da doença;
- Saber quais opções de tratamento estão disponíveis para eles no âmbito do sistema de saúde, voluntários e setores independentes, incluindo acesso a grupos de autoajuda e apoio, serviços de terapia complementar;
- Saber que serão submetidos apenas às intervenções para as quais tiveram consentimento informado;
- Ter uma boa comunicação pessoal com os profissionais de saúde e de assistência;
- Saber que os serviços estarão bem coordenados e de alta qualidade;
- Saber que os seus sintomas físicos serão gerenciados até um ponto aceitável e consistente com sua situação clínica, compatíveis com os conhecimentos dos clínicos;
- Receber apoio emocional de profissionais preparados para ouvi-los e capazes de entender suas preocupações;
- Receber apoio e assessoria em questões financeiras;
- Receber suporte que possam explorar questões espirituais;
- Morrer no lugar de sua escolha;
- Ter certeza de que sua família e seus cuidadores serão apoiados durante toda a doença e perda.

2.4 IMPACTO DOS CUIDADOS PALIATIVOS EM PACIENTES COM CÂNCER

O câncer tem se tornado um problema de saúde pública e uma das principais causas de morte mundial (TORRE et al., 2016). Essa magnitude crescente do câncer são consequências das alterações demográficas como crescimento e envelhecimento da população, bem como, mudanças no estilo de vida ligadas ao aumento do desenvolvimento humano (FIDLER; BRAY; SOERJOMATARAM, 2018). Além da substancial carga financeira sobre os pacientes, familiares e sistemas de saúde, pacientes com câncer avançado, geralmente sofrem de múltiplos sintomas físicos e psicológicos como dor, fadiga, perda de peso, falta de apetite, náuseas, ansiedade, dispneia, confusão e redução da QV (WALSH; DONNELLY; RYBICKI, 2000; KIRKOVA et al., 2012; GREER et al., 2016).

Os CPP visam prevenir e aliviar o sofrimento e melhorar a QV dos pacientes diagnosticados com câncer e suas famílias, cuja característica fundamental, é o cuidado centrado no paciente (PEPPERCORN et al., 2011; GLARE, 2013). O foco precoce em cuidados voltados para melhorar a QV mostrou aumentar a satisfação do paciente, reduzir a depressão e ansiedade e a fornecer cuidados mais compatíveis com as preferências dos pacientes (HIGGINSON; EVANS, 2010). Além disso, o CPP pode melhorar o tempo de sobrevivência e reduzir os custos gerais do cuidado (CONNOR et al., 2007; TEMEL et al., 2010; MORRISON et al., 2011).

Diversas organizações profissionais de câncer como *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e *European Society of Medical Oncology* (ESMO) recomendam o uso de CPP como um componente integrado ao tratamento padrão. As evidências mostraram, que além dos benefícios para pacientes e seus cuidadores, os CPP não aumentam os custos, nem causam dano ao paciente ou cuidador (LEVY; BACK; BENEDETTI, 2009; SMITH et al., 2012; SCHRIJVERS; CHERNY, 2014). Com isso, as políticas passaram a reconhecer que o alívio da dor e outros sintomas devem ser altamente prioritários, que os médicos oncologistas devem ser especialistas em avaliar e gerenciar esses sintomas e que os centros de tratamento de câncer devem oferecer o cuidado paliativo como parte de seus serviços.

2.5 PROVISÃO ATUAL DOS CUIDADOS PALIATIVOS

2.5.1 Variação no serviço e incerteza sobre as melhores práticas

Embora exista uma recomendação sobre a necessidade de fornecimento de serviços de CPP para pacientes com câncer, pouca orientação sobre a melhor forma de desenvolver programas bem-sucedidos está disponível. A disponibilidade de cuidados paliativos e serviços de gerenciamento da dor varia de acordo com o país e a localização geográfica, e entre os centros médicos (QUILL; ABERNETHY, 2013; LOVE; LIVERSAGE, 2014). As unidades que incorporam serviços de cuidados paliativos devem configurar seus programas com base nas necessidades dos pacientes, no treinamento e disponibilidade de provedores de cuidados de saúde e nos recursos disponíveis (GAERTNER et al., 2011).

Seguindo o modelo de saúde pública, a incorporação de cuidados paliativos representa um desafio e a melhoria do acesso aos serviços de cuidados paliativos depende da sua integração com as políticas nacionais de saúde e do fortalecimento geral dos sistemas de prestação de cuidados em saúde (NSUBUGA et al., 2010; KNAUL et al., 2015).

O modelo tradicional em que os cuidados paliativos são oferecidos depois de que outras opções terapêuticas tenham sido esgotadas, vem sendo substituído por uma nova abordagem que integra os serviços de cuidado paliativo às outras modalidades de tratamento após o diagnóstico inicial de câncer avançado ou metastático. Para superar este desafio de mudança nos paradigmas, um modelo de cuidados compartilhados sugeriu que os oncologistas se concentrem principalmente no tratamento do câncer, enquanto uma equipe multidisciplinar de cuidados paliativos, aborda simultaneamente outras questões relacionada as necessidades físicas, psicossociais e não clínicas (FERRELL et al., 2017). A definição da terminologia também deve ser claramente estabelecida, porque as definições ou interpretações podem variar. Por exemplo, o termo “cuidados paliativos” distingue-se das “terapias paliativas”, que são intervenções específicas da doença, como terapia sistêmica, radioterapia ou cirurgia, projetadas para prolongar a vida através da desaceleração do curso da doença (GAERTNER et al., 2011). Os cuidados paliativos distinguem também dos “cuidados de suporte ou das terapias de suporte”, que são prescritos para tratar os efeitos adversos do tratamento ou para permitir o uso de doses maiores ou mais intensas (HUI et al., 2013). Uma compreensão comum dos serviços prestados pela equipe de cuidados paliativos é especialmente importante quando os departamentos estão coordenando o cuidado ao paciente.

Um estudo realizado por Hui e colaboradores (2015) identificou os seguintes modelos de cuidados paliativos (HUI; BRUERA, 2015).

- **Modelo baseado no tempo:** destaca o tempo e a extensão do envolvimento dos cuidados paliativos ao longo da trajetória da doença (FERRIS et al., 2009; ROCQUE; CLEARY, 2013; VON ROENN; VOLTZ; SERRIE, 2013). No modelo tradicional, a referência aos cuidados paliativos ocorre frequentemente nas últimas semanas ou meses de vida (HUI et al., 2010). Isso resultou na estimativa de que os cuidados paliativos estão associados à morte. No entanto, neste modelo, os cuidados paliativos são introduzidos desde o momento do diagnóstico de câncer avançado, com um aumento do nível de envolvimento ao longo do tempo à medida que suas necessidades de suporte aumentam.

- **Modelo baseado no provedor:** centrado na provisão dos cuidados paliativos de acordo com o nível de complexidade do paciente (VON GUNTEN, 2002; WEISSMAN; MEIER, 2011; KAASA, 2013). Os cuidados paliativos primários são fornecidos por oncologistas e prestadores de cuidados primários. Neste modelo, os pacientes com necessidades de cuidados mais complexos são encaminhados para cuidados paliativos secundários, nos quais as equipes de cuidados paliativos especializados veem os pacientes em unidades de internamento ou ambulatorial. Nos cuidados terciários, os serviços funcionam em uma unidade de cuidado paliativo agudo, frequentemente localizadas em centros acadêmicos. Além de cuidados clínicos, eles também são frequentemente ativos na educação e na pesquisa.

- **Modelo baseado em problemas:** este modelo concentra-se nos muitos problemas oncológicos e de suporte que os oncologistas enfrentam diariamente (BRUERA; HUI, 2010). Com base na prática individual, o oncologista é responsável pelo diagnóstico, estadiamento e tratamento do câncer, bem como por todos os cuidados de suporte relacionados à dor, fadiga, náusea, depressão e sofrimento espiritual. Embora o oncologista geralmente ofereça um nível razoável de cuidado, ele pode não ser capaz de abordar todas as preocupações de forma abrangente se as necessidades de cuidados do paciente forem complexas. Isto é em parte devido à falta de tempo, à falta de uma equipe multidisciplinar para abordar os aspectos multidimensionais dos cuidados e a falta de treinamento formal em cuidados paliativos. Esta abordagem é razoável, em contextos em que o acesso a equipes especializadas em cuidados paliativos é limitado.

- **Modelo de atenção coordenada:** conforme observado frequentemente na prática clínica, o oncologista em colaboração com a equipe de enfermagem, oferece e coordena os cuidados paliativos. Neste modelo, os principais provedores de cuidado referenciam os pacientes a vários especialistas que abordam diferentes domínios do cuidado paliativo (médicos

de outras especialidades, enfermeiros clínicos, assistentes sociais, psicoterapeutas, psicólogos clínicos ou psiquiatras).

- **Modelo de cuidado integrado:** neste modelo, os oncologistas rotineiramente encaminham os pacientes para equipes especializadas em cuidados paliativos no início da trajetória da doença, ao invés de excluir o envolvimento de outros especialistas.

Independentemente do modelo selecionado, os CPP podem ser fornecidos em várias configurações, incluindo centros comunitários, hospitais, unidades de cuidado paliativo ou ambulatório. Os serviços de cuidados paliativos comunitários, também podem apoiar os pacientes na fase inicial da doença fornecendo cuidado ambulatorial ou de *Day Care* (SIMONE, 2015; HUI; BRUERA, 2016).

É observado também, uma variação na composição das equipes de cuidados paliativos. Geralmente o fornecimento de cuidados paliativos em câncer envolve uma variedade de especialistas em oncologia, incluindo médicos oncologistas, radiologistas, cirurgiões, patologistas, psicólogos, assistentes sociais, enfermeiras, farmacêuticos e outros (BRUERA; HUI, 2012; GAERTNER et al., 2013; ISE et al., 2014). Embora a necessidade de serviços de cuidados paliativos tenha sido reconhecida como uma parte importante do cuidado ao paciente, a disponibilidade de especialistas em cuidados paliativos em determinados cenários ou instituições pode ser limitada (MARCHETTI et al., 2013). Um dos pré-requisitos de uma equipe multidisciplinar de CPP é a prontidão dos profissionais de saúde para se envolver em uma comunicação coerente e empática com o paciente (MORRISON; MEIER, 2004; DE HAES; TEUNISSEN, 2005; SHOCKNEY; BACK, 2013).

2.6 RECOMENDAÇÃO PARA FORNECIMENTO DO CUIDADO PALIATIVO PRECOCE

As recomendações da ASCO sobre o fornecimento de CPP são as seguintes (FERRELL et al., 2017):

- O CPP deve ser fornecidos para paciente com câncer avançado ou metastático que apresente alta carga de sintomas ou com necessidades físicas e psicossociais não atendidas;
- Pacientes hospitalizados e ambulatoriais com câncer avançado devem receber serviços de CPP combinado ao tratamento oncológico padrão;
- Pacientes diagnosticados com câncer avançado, devem ser atribuídos aos CPP dentro de oito semanas após o diagnóstico;

- Para pacientes com câncer que receberão atendimento de cuidadores familiares no ambiente ambulatorial, os provedores podem iniciar o suporte de CPP personalizado, que pode incluir treinamento telefônico, educação e reunião face-a-face;
- O suporte telefônico pode ser oferecido para cuidadores familiares que vivem em áreas rurais ou que apresentam dificuldade de viajar até uma clínica.

A NCCN concorda e inclui as seguintes recomendações (NCCN, 2016):

- Todos os pacientes com câncer devem ser examinados repetidamente para verificação da necessidade de fornecimento dos cuidados paliativos, devendo iniciar após o diagnóstico inicial e posteriormente em intervalos conforme indicação clínica;
- Os CPP devem ser iniciados pela equipe de oncologia primária e, em seguida, aumentados pela colaboração com especialistas em cuidados paliativos;
- Todos os profissionais de saúde devem receber educação e treinamento para desenvolver conhecimento, habilidade e atitudes de cuidados paliativos;
- Uma equipe interdisciplinar de especialistas em cuidados paliativos deve estar disponível para fornecer consulta ou cuidados diretos aos pacientes e/ou famílias conforme solicitado ou necessários;
- A qualidade dos cuidados paliativos deve ser monitorada por programas institucionais de melhoria da qualidade.

O NCCN recomenda que a equipe de oncologista deve avaliar pacientes cujo rastreio confirma a presença de um ou mais dos seguintes sinais (NCCN, 2016):

- Sintomas descontrolados;
- Dificuldade moderada a severa relacionada ao diagnóstico de câncer e/ou terapia de câncer;
- Comorbidades físicas, psiquiátricas e condições psicossociais graves;
- Tumores sólidos metastáticos;
- Esperança de vida menor ou igual a 6 meses;
- Paciente/família solicita o fornecimento de cuidados paliativos.

Os indicadores de curta expectativa de vida incluem o seguinte (NCCN, 2016):

- Pobre status de desempenho - *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) com escore ≥ 3 ou *Karnofsky Performanc Status* (KPS) com escore ≤ 50 ;
- Hipercalcemia persistente;
- Metástase do cérebro;
- Delírio;
- Síndrome da veia cava superior;
- Compressão da medula espinhal;
- Caquexia;
- Derrames malignos.

2.7 CUSTOS DOS CUIDADOS PALIATIVOS PRECOCE

A carga econômica do câncer é alta tanto para os indivíduos como para a sociedade, e devido às mudanças na incidência, prevalência e desfechos da doença, prevê-se que as consequências financeiras aumentem ainda mais (MARIOTTO et al., 2011). Em particular, uma parte desproporcional dos custos com os cuidados de saúde está concentrada no período final da vida (TANGKA et al., 2010, 2015; CHASTEK et al., 2012). Assim, melhorar os resultados dos pacientes/famílias e ao mesmo tempo diminuir os custos relacionados aos cuidados em saúde, torna o CPP uma intervenção de alto valor, impulsionando a rápida expansão dos programas de cuidado paliativos (CONNOR; SEPULVEDA BERMEDO, 2014; HUGHES; SMITH, 2014; SIMÃO; MIOTO, 2016).

May et al. (2015) mostrou que o fornecimento de CPP está associado a um efeito maior sobre o custo direto total. Os custos dos cuidados hospitalares dos pacientes com câncer avançado, internados há dois dias, reduziram 24% com o fornecimento de CPP. A hipótese para geração da economia de recursos, foi resultante das intervenções agressivas evitadas em indivíduos que tiveram a oportunidade inicial de discutir os objetivos de cuidados e escolha do tratamento (MAY et al., 2015). Objetivando analisar os benefícios da ampliação ao acesso aos cuidados paliativos, Spettell e colaboradores observaram que o aumento do acesso aos serviços de cuidados paliativos resultou não apenas em melhores resultados relatados pelos pacientes, mas também em necessidades menos frequentes de internações hospitalares e visitas à sala de emergência, levando a economia de recursos (SPETTELL et al., 2009). Sher (2015), também

observaram uma redução no número de internações hospitalares, visitas às salas de emergência e nas mortes hospitalares entre os pacientes que receberam cuidado paliativos comunitários especializados (SHER, 2015).

Uma ampla redução nos custos foi observada com a implementação dos serviços de cuidados paliativos em uma rede com sete hospitais. Os custos de admissão reduziram em 40% quando a consulta de cuidados paliativos foi fornecida dentro das primeiras 48 horas de admissão. O número de readmissões reduziu em 61% aos 30 dias, 47% aos 60 dias e 42% aos 90 dias. O estudo identificou que os custos evitados representou 1,5 vezes o custo dos serviços de cuidados paliativos prestados (BHARADWAJ et al., 2016). Em outro estudo, pesquisadores do sistema de saúde Johns Hopkins analisaram o impacto financeiro de sua unidade de cuidados paliativos com seis leitos. Eles então projetaram o impacto que seria se aumentassem a unidade para 11 leitos e expandissem seu serviço hospitalar de consultas de cuidados paliativos. A economia global de recursos projetada foi acima de US\$ 19 milhões nos próximos cinco anos, com quase dois terços das economias provenientes dos serviços CPP (RABOW et al., 2013).

2.8 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA SOB AVALIAÇÃO

2.8.1 Envolvimento do usuário no planejamento, entrega e avaliação dos serviços de cuidados paliativos precoce

As pessoas cujas vidas são afetadas pelo câncer podem ser vistas como especialistas em viver com suas consequências. Com base em suas experiências, eles podem contribuir significativamente para o planejamento, entrega e avaliação dos serviços. O termo "envolvimento do usuário" é frequentemente empregado para cobrir essas atividades por pacientes e cuidadores (COTTERELL et al., 2011).

É necessário estabelecer uma importante distinção entre o envolvimento do usuário na tomada de decisões sobre o próprio tratamento e a participação no desenvolvimento de serviços para todos os pacientes. O primeiro é um tema que permeia todas as áreas temáticas envolvidas no cuidado paliativo. O envolvimento do usuário significa habilitar pessoas que usam os serviços de cuidados paliativos para expressar suas experiências e influenciar cuidados mais amplos (MAGUIRE et al., 2013). Eles podem participar (HARRISON et al., 2009):

- No planejamento de serviços para assegurar que os serviços atinjam as necessidades de pacientes e cuidadores;
- Na avaliação dos serviços;
- No apoio mútuo com outros pacientes e cuidadores através de grupos de suporte e autoajuda.

O envolvimento do usuário pode ser direto ou indireto. O envolvimento direto ocorre quando os usuários estão envolvidos pessoalmente na tomada de decisões, por exemplo, representação em comitês ou painéis. O envolvimento indireto ocorre quando profissionais de saúde coletam informações sobre visualizações de usuários e levam isso em consideração ao tomar decisões (HARRISON et al., 2009).

2.8.2 Comunicação face a face

A comunicação interpessoal é o processo através do qual pacientes e cuidadores são ajudados a explorar questões e chegar a decisões junto aos profissionais de saúde. Os pacientes e cuidadores valorizam a comunicação face a face com profissionais de saúde especializados que são capazes de se envolver com pacientes em nível emocional, ouvir, avaliar a quantidade de informação que um paciente quer saber e transmitir informações com clareza e simpatia (MOORE et al., 2013). Existe uma estreita relação entre boa comunicação e a provisão de apoio emocional.

Uma boa comunicação é um pré-requisito para permitir que os pacientes e cuidadores tomem as melhores decisões sobre cuidados. O fluxo da comunicação resultará em melhores resultados para o paciente. Além de uma maior compreensão, a comunicação pode trazer também uma maior capacidade de participar do processo de tomada de decisão, melhor qualidade de vida relacionada à saúde e uma melhor experiência de cuidados (FALLOWFIELD; JENKINS, 1999; UITTERHOEVE et al., 2010; FUKUI; OGAWA; YAMAGISHI, 2011).

2.8.3 Serviços de apoio psicológico

O sofrimento psicológico é comum entre as pessoas afetadas pelo câncer e é uma resposta compreensível e natural a uma situação traumática e ameaçadora. Os pacientes podem

deparar-se com situações difíceis e angustiantes ao longo de todo o percurso da doença. Estas condições podem levar ao desenvolvimento de problemas que variam de tristeza até preocupações psicológicas suficientemente intensas para interferir na capacidade de desenvolvimento das atividades diárias (HUDSON et al., 2012).

No período em torno do diagnóstico de câncer, aproximadamente metade de todos os pacientes experimentam níveis de ansiedade e depressão suficientemente graves para afetar sua qualidade de vida. Entre os pacientes que apresentam recorrência de doença, a prevalência de ansiedade e depressão aumenta para 50% e permanece nesse nível durante todo o curso da doença avançada. No ano seguinte ao diagnóstico, cerca de um em cada dez pacientes apresenta sintomas suficientemente graves e necessitam de intervenções psicológicas/psiquiátricas especializadas (GÖTZE et al., 2014).

2.8.4 Serviços de apoio social

O impacto social do câncer é considerável. Pacientes diagnosticados com câncer podem apresentar uma série de necessidades de assistência social em diferentes estágios da doença. Essas incluem (COSTA et al., 2016):

- Apoio emocional, que pode ser derivado do envolvimento em atividades sociais, companheirismo ou amizade e contato com profissionais de saúde e assistência social;
- Ajudar com cuidados pessoais, como banhos e vestimentas;
- Conselhos sobre questões de trabalho e emprego e assistência para garantir apoio financeiro através, por exemplo, de ajuda para fazer uma reivindicação de benefício;
- Ajudar dentro e fora da casa, como limpeza e compras;
- Auxílios práticos, incluindo cadeiras de rodas e outros equipamentos.

O apoio pode ser prestado por familiares, amigos, voluntários, redes sociais ou por serviços de assistência social. O impacto de fornecer apoio emocional mostra que os pacientes com câncer podem ser ajudados a lidar com as questões emocionais da doença através de sessões de apoio em grupo. Em alguns casos, pode ser encontrado melhorias significativas no nível de depressão e outros sintomas psiquiátricos (HUDSON; REMEDIOS; THOMAS, 2010; COSTA et al., 2016).

2.8.5 Serviço de suporte espiritual

O diagnóstico de uma doença que ameaça a vida como o câncer, tem um profundo efeito sob os pacientes, família e amigos. Muitas vezes, à medida que os pacientes procuram encontrar um significado para suas vidas, perguntas inquietantes a respeito da identidade e autoestima podem surgir, como "Por que isso está acontecendo comigo?", "Qual é a causa disso?", "É minha culpa?", "Como posso dar sentido à minha condição?" e "Como eu vou lidar com esta situação?". Essas questões surgem em vários momentos, mas tendem a se concentrar mais quando (HANDZO, 2011):

- Novos sintomas aparecem;
- Os efeitos colaterais do tratamento tornam-se angustiantes;
- Os pacientes precisam se adaptar às mudanças em suas vidas que tenham consequências emocionais e sociais.

As crenças podem ser religiosas, filosóficas ou de natureza espiritual. A religião formal é um meio de expressar uma espiritualidade, mas a crença espiritual, preocupada com a busca do sentido existencial ou significado final da vida, é um conceito mais amplo e nem sempre pode ser expressa de forma religiosa. Geralmente, inclui referência a um poder, que muitas vezes é descrito como "Deus", um "poder superior" ou "forças da natureza". Este poder é visto como uma forma de ajudar uma pessoa a transcender a experiência imediata e restabelecer a esperança (PETEET; BALBONI, 2013; RUSSO-NETZER; MAYSELESS, 2014).

As questões-chaves no fornecimento de suporte espiritual e existencial efetivo aos pacientes com câncer ou que estão se aproximando da morte são (VIVAT, 2008):

- Ouvir a experiência do paciente e as questões que possam surgir;
- Proteger a dignidade, autoestima e identidade do paciente;
- Garantir que o cuidado espiritual seja oferecido como parte integrante de uma abordagem holística da saúde, englobando os cuidados psicológicos, espirituais, sociais, emocionais, e no âmbito das crenças ou filosofia de vida do paciente.

2.8.6 Serviços de reabilitação

O câncer e seu tratamento podem ter um grande impacto e afetar a capacidade de os pacientes continuarem a desenvolver suas atividades de rotina diária. As atividades que a

maioria das pessoas desenvolvem sem muita dificuldade como caminhar, falar, comer e beber, podem ser gravemente prejudicadas. A capacidade de cuidar de si mesmo, trabalhar e continuar perseguindo seus interesses anteriores a doença, também podem ser afetadas (BARAWID et al., 2013).

O serviço de reabilitação, tenta maximizar a capacidade funcional dos pacientes, promover sua independência e ajudá-los a se adaptar às suas novas condições. Oferece uma rota importante para melhorar a qualidade de vida, sem se preocupar com a escala de tempo. Ele visa maximizar a dignidade e reduzir a extensão da interferência que o câncer causa no funcionamento físico, psicossocial e econômico dos pacientes (BARAWID et al., 2015).

2.9 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

2.9.1 Definição e propósito da avaliação de tecnologias em saúde

Por que alguns tratamentos são disponibilizados aos pacientes através de serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), enquanto outros não são? Como as organizações de saúde tomam decisões sobre se devemos ter acesso aos tratamentos? Como a avaliação de tecnologias em saúde (ATS) pode ajudar na tomada de decisões ao encontrar e reunir uma grande variedade de evidências sobre o efeito do tratamento, quanto custam e seus impactos econômicos? Como os métodos e técnicas de pesquisa sofisticados são usados para juntar esta evidência em um formato que pode ser usado em uma variedade de sistemas de saúde em todo o mundo?

A primeira coisa a entender sobre ATS é que não se trata de tecnologia. Quando se refere à ATS, a tecnologia em questão pode ser qualquer intervenção médica, incluindo intervenções cirúrgicas, como um bypass cardíaco, substituição do quadril ou uma estratégia clínica de cuidado como o cuidado paliativo, dispositivos médicos, como os marca-passos ou mais comumente, um medicamento (GOODMAN, 2016).

A definição formal mais conhecida de ATS vem da *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA). Eles definem ATS como “Um campo multidisciplinar de análise de políticas que estuda as implicações médicas, econômicas, sociais e éticas do desenvolvimento, difusão e uso de tecnologias da saúde” (MERLIN; TAMBLYN; ELLERY, 2014). De uma forma mais simples, isso significa que, dentro da ATS, estudamos a

efetividade clínica de uma intervenção médica, como um novo medicamento (ou seja, quanto ele beneficia os pacientes em comparação com os tratamentos atualmente disponíveis), qual o impacto econômico de fazer estar disponível para os pacientes, como a política de saúde pode ser afetada pela nova tecnologia tornando-se disponível e quais as implicações sociais e éticas para os pacientes e a sociedade em geral.

As principais atividades e objetivos da ATS podem ser definidos como um processo que examina múltiplos aspectos do valor de uma tecnologia de saúde nova ou existente, com a finalidade de informar as decisões que devem ser feitas sobre a adoção dessa tecnologia. Essas decisões podem ser sobre se adotar uma tecnologia, em que tipos de pacientes, ou por quanto tempo. Todas essas questões podem ser abordadas em uma única avaliação da tecnologia da saúde (SACKETT et al., 1996).

Em suma, ATS é uma forma de pesquisa altamente prática e aplicada, projetada para impactar diretamente na tomada de decisões nos cuidados de saúde, reunindo e sintetizando a evidência de pesquisa sobre a eficácia de um novo tratamento, seus custos e quaisquer melhorias que ele traz para os pacientes.

2.9.2 Principais perguntas da avaliação de tecnologias em saúde

Hoje, os gestores e tomadores de decisões enfrentam diversos desafios na melhor forma de alocar recursos de cuidados de saúde. Esses desafios se apresentam em todo o mundo e em diferentes níveis de tomada de decisão, seja, nível nacional por ministro da saúde e a nível local, por equipes de gerenciamento de hospitais. A demanda por novas tecnologias é alta, especialmente quando são apoiadas por boas evidências. Infelizmente, os serviços de saúde não podem incorporar todas as novas tecnologias dentro de um orçamento praticamente fixo, portanto, os gestores e tomadores de decisão enfrentam escolhas difíceis. Nesse ponto, é onde a ATS entra. A ATS ajuda os tomadores de decisão a fazer escolhas informadas interrogando as informações relevantes sobre as novas tecnologias. As questões-chaves que a ATS aborda são (DEVLIN; SUSSEX, 2011; EUNETHTA., 2016):

- A tecnologia funciona?
- Funciona para todos?
- É segura?
- Fornece informações de custos, é custo-efetiva?

- Os custos compensam os resultados obtidos, ou seja, é eficiente?
- É ético implementar?
- Existe arranjo logístico para incorporar as tecnologias nos serviços?

2.9.3 Avaliação da qualidade da evidência produzida pela revisão sistemática

As ATS devem levar em conta as características dos estudos individuais que contribuíram para o desfecho, assim como dos resultados agregados, cujo efeito pode ser calculado com o uso da meta-análise. A abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) oferece um sistema para classificar a qualidade das evidências e avaliar a força das recomendações em revisões sistemáticas. O GRADE oferece um processo transparente e estruturado para o desenvolvimento e apresentação do resumo das evidências e para a execução das etapas envolvidas no desenvolvimento das recomendações (GUYATT et al., 2011c).

Ao tomar decisões sobre gestão de cuidados com a saúde, os pacientes e os médicos devem avaliar os benefícios e desvantagens das estratégias alternativas. Os tomadores de decisão serão influenciados não apenas pelas melhores estimativas de vantagens e desvantagens, mas também por sua confiança nessas estimativas. A atenção insuficiente à qualidade das evidências pode levar a recomendações inadequadas que podem levar os médicos a agir em detrimento do paciente. Reconhecer a qualidade das evidências ajudará a evitar esses erros (GUYATT et al., 2009).

Uma recomendação para oferecer aos pacientes um tratamento específico pode surgir de ensaios clínicos controlados, randomizados e rigorosos, que mostram benefícios consistentes com poucos efeitos colaterais com um baixo custo. Nesses casos, os médicos podem oferecer esses tratamentos para quase todos os pacientes com pouca ou nenhuma hesitação. Alternativamente, as recomendações de tratamento podem surgir de estudos observacionais e podem envolver danos, encargos ou custos consideráveis. A decisão sobre usar ou não essas tecnologias envolvem pesar a magnitude do benefício contra os fatores inconvenientes, custos e riscos. Portanto, indicar se a evidência é de alta qualidade e os efeitos desejáveis superam claramente os efeitos indesejáveis, ou existe um equilíbrio ou são incertos. Uma classificação simples e transparente da recomendação pode transmitir efetivamente essas informações importantes (GUYATT et al., 2009).

2.10 DESAFIOS ECONÔMICOS PARA A PROVISÃO DE CUIDADOS DE SAÚDE

As despesas em saúde apresentam questões controversas, são altamente debatidas por governantes em todo o mundo e envolve um dos direitos humanos fundamentais. Ao abordar a saúde como um direito humano fundamental, significa que “todos têm o direito ao mais alto padrão possível de saúde física e mental, o qual inclui acesso a todos os serviços médicos, saneamento, alimentação adequada, habitação decente, condições de trabalho saudáveis e um ambiente limpo” (UNITED NATION GENERAL ASSEMBLY, 1948). Em 1966, o Pacto Internacional sobre Direitos Econômicos, Sociais e Culturais reafirmou esta ideia, reconhecendo o direito de todos desfrutar o mais elevado nível de saúde física e mental, trazendo indicações direcionadas sobre as medidas a serem adotadas para assegurar o direito à saúde como prevenção e tratamento das doenças epidêmicas, endêmicas, profissionais e outras, bem como a luta contra essas doenças e a criação de condições que assegurem a todos, o acesso à assistência e serviços médicos em caso de enfermidade (UN GENERAL ASSEMBLY, 1966).

No entanto, a garantia desse direito tem se tornado um desafio adicional para gestores e tomadores de decisão, pois os custos da provisão de cuidados em saúde continuam a aumentar exponencialmente (DIELEMAN et al., 2017; MARTIN et al., 2017). Isso pode ser atribuído a várias razões como o envelhecimento da população, bem como ao ritmo acelerado no qual são desenvolvidas novas e dispendiosas tecnologias médicas (ex. novos medicamentos, diagnósticos, dispositivos médicos, técnicas cirúrgicas e outras). Outro desafio está representado na limitação dos recursos, o que impossibilita continuar o fornecimento de toda e qualquer tecnologia em saúde a todos os que solicitem, sem critérios objetivos (GOEREE; DIABY, 2013; FRANKEN et al., 2016). Desta forma, as melhores escolhas precisam ser feitas pensando no âmbito coletivo, e para isso há necessidade do uso de ferramentas e métodos robustos para justificar e apoiar a tomada de decisão.

Neste contexto, as avaliações econômicas em saúde são conduzidas para informar as decisões sobre a alocação de recursos escassos, e alcançar maior eficiência dos gastos em saúde (RICE, 2013). A avaliação econômica foi definida como “a análise comparativa de alternativas em termos de seus custos e suas consequências” (DRUMMOND; STODDARD; TORRANCE, 1988). Esta é uma ferramenta que pode ser empregada por gestores, para apoiar a tomada de decisão e promover o uso eficiente dos recursos, bem como o objetivo da política social de garantir que os pacientes tenham acesso aos cuidados em saúde necessários (DRUMMOND; STODDARD; TORRANCE, 1988; ARESACOCHAGA, 2013; BLOMQVIST, 2015). Todas

as avaliações econômicas avaliam os custos, mas as abordagens para medir e avaliar as consequências das intervenções de saúde podem ser diferentes.

2.11 AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

As avaliações econômicas de tecnologias em saúde envolvem a avaliação do custo e efeito *trade-off* de quaisquer intervenções, programas ou políticas que afetem resultados de saúde. Essas avaliações podem ser estimadas a partir de estudos de nível individual ou através de modelos analíticos de decisão que sintetizam evidências de múltiplas fontes (DRUMMOND; STODDARD; TORRANCE, 1988).

A determinação de se uma intervenção representa uma alocação eficiente de recursos depende do limite de custo-efetividade do tomador de decisão (MCCABE; CLAXTON; CULYER, 2008; NEUMANN; COHEN; WEINSTEIN, 2014). Além disso, a avaliação econômica tem um papel duplo em termos de informação sobre a tomada de decisão de alocação de recursos em saúde. Em primeiro lugar, a avaliação econômica tem um papel a desempenhar na informação de decisões com base na informação atualmente disponível. De acordo com o ponto de vista de tomada de decisão social, essas decisões devem basear-se na expectativa de custo-efetividade, dada a informação existente e não a inferência estatística. Em segundo lugar, ao identificar áreas de incerteza, a avaliação econômica também pode contribuir para informar as decisões sobre a necessidade de novas pesquisas para ajudar a resolver essas incertezas (RABARISON et al., 2015).

2.12 PRINCIPAIS PARÂMETROS PARA DESENVOLVIMENTO DE UMA ANÁLISE ECONÔMICA EM SAÚDE

2.12.1 Descrição do problema de decisão

Uma descrição abrangente do problema de decisão que será abordado é um pré-requisito necessário para projetar uma avaliação econômica apropriada. Especificar um problema de decisão implica identificar a perspectiva a partir da qual o problema deve ser abordado e especificar as intervenções (como tratamentos medicamentosos, procedimentos cirúrgicos e

testes diagnósticos) a serem comparados, bem como os desfechos (por exemplo, custos e resultados) que será usado para compará-los (PETROU; GRAY, 2011).

No contexto das avaliações econômicas, as medidas utilizadas para avaliar as intervenções são "custos" e "desfechos". Os custos e os desfechos a serem incluídos na avaliação dependem da perspectiva adotada, ou seja, depende a quem a avaliação se destina informar (DAVIS; MCMASTER, 2017).

2.12.2 Tipos de avaliações

As formas específicas de análise refletem as diferentes abordagens para avaliar as consequências das intervenções. Os principais tipos de avaliações econômicas são (DRUMMOND; STODDARD; TORRANCE, 1988):

- **Análise de custo-consequência (ACC):** analisa os custos e os desfechos sem tentar isolar uma única consequência ou agregar consequências em uma única medida.
- **Análise de custo-minimização (ACM):** é um método de comparar os custos de intervenções alternativas, que são conhecidas, ou presumidas, como tendo um efeito clínico equivalente. Este tipo de análise pode ser usado para determinar qual das alternativas de tratamento é menos onerosa para alcançar um resultado específico de saúde em uma população.
- **Análise de custo-efetividade (ACE):** avalia a eficácia de dois ou mais tratamentos em relação ao seu custo e tem como objetivo, maximizar os resultados (por exemplo Qualidade de Vida Ajustados por Anos de Vida – *Quality-Adjusted Life Year* - QALYs) e minimizar os custos.
- **Análise de custo-utilidade (ACU):** é uma variante da ACE, na qual é estimado o custo (incremental) por QALY. Neste tipo de análise, duas intervenções alternativas são avaliadas comparando quantos QALYs adicionais são obtidos com o custo adicional.
- **Análise de custo-benefício (ACB):** é uma comparação entre as intervenções e suas consequências, na qual tanto os custos quanto os benefícios resultantes (desfechos de

saúde) são expressos em termos monetários. Isso permite que duas ou mais alternativas de tratamento sejam comparadas usando a métrica sumária do benefício monetário líquido, que é a diferença entre o benefício de cada tratamento (expresso em unidades monetárias) menos o custo de cada um. A ACB não é comumente utilizada na avaliação de tecnologias em saúde devido à dificuldade de associar valores monetários a resultados de saúde, como (aumento) de sobrevivência.

2.12.3 População alvo

A relação custo-efetividade de uma intervenção depende da população para a qual está sendo avaliada. Uma descrição da população-alvo deve ser detalhada e incluir informações pertinentes como a condição de saúde e sua gravidade, principais comorbidades presentes na população e a distribuição de idade e gênero da população. A avaliação econômica deve refletir toda a população alvo conforme o problema de decisão. No entanto, os pesquisadores devem examinar quaisquer fontes potenciais de heterogeneidade que possam levar a diferenças nos valores de entrada de parâmetros em diferentes subgrupos (PHELPS, 1997; SCULPHER, 2008).

Uma análise estratificada exige que a população seja analisada em subgrupos menores e mais homogêneos, com uma análise realizada para cada subgrupo distinto. Os subgrupos podem ser definidos por dados demográficos (por exemplo, idade, sexo, informações socioeconômico), gravidade da doença, estágio da doença, comorbidades, fatores de risco, fatores relacionados ao tratamento (por exemplo, ambiente comunitário ou hospitalar), localização geográfica, taxas usuais de aderência ou padrões típicos de tratamento (COYLE; BUXTON; O'BRIEN, 2003; ESPINOZA et al., 2014).

2.12.4 Comparador

Avaliações econômicas envolvem a comparação de duas ou mais intervenções, essas intervenções são referidas como comparadores.

2.12.5 Identificação, seleção e descrição do comparador

Os comparadores devem estar diretamente relacionados e declarados com base nos componentes definidos pelo problema de decisão. É crucial identificar todos os comparadores adequados para a análise, uma vez que as escolhas irão impactar sobre a relação custo-efetividade da intervenção e na relevância do estudo para os tomadores de decisões. A inclusão das melhores alternativas de cuidado deve ser avaliada quanto à adequação como comparador, isso permitirá observar se uma tecnologia é mais custo-efetiva em relação as demais tecnologias historicamente aceitas e com menor custo (DRUMMOND; STODDARD; TORRANCE, 1988). Com base em uma lista abrangente de comparadores identificados, um ponto de partida para selecionar os comparadores adequados para a análise é determinar aqueles que representam o atendimento atual. Estas devem ser tecnologias atualmente financiadas e comumente usadas. Além disso, a consideração da melhor alternativa de suporte deve ser avaliada quando as novas tecnologias não foram totalmente incorporadas ou apresentam um valor incerto dos benefícios proporcionados (DAVIS; MCMASTER, 2017).

Os comparadores devem ser claramente descritos para permitir a identificação de todos os custos e desfechos relevantes (por exemplo, dosagem, rota e frequência de administração, uso em combinação ou em sequência com outras intervenções) (DRUMMOND; STODDARD; TORRANCE, 1988).

2.12.6 Mensuração do uso de recursos

Duas abordagens podem ser adotadas para mensurar o volume de recursos usados. Por um lado, temos a abordagem de micro custeio ou *bottom-up* que identifica e mede cada item relevante no uso de recursos. Essa abordagem gera estimativas de uso de recursos com um alto nível de precisão. No entanto, esta abordagem é intensiva em termos de tempo, cara e pode produzir estimativas específicas do contexto. Por outro lado, uma abordagem de macro custeio ou *top-down* mede o uso de recursos no nível agregado, sem especificar itens individuais. Essas estimativas beneficiam a maior generalização e melhoram a comparabilidade nos estudos de custo (CHAPKO et al., 2009).

Em termos de fontes de dados, o uso de recursos pode ser medido em uma amostra de pacientes (coleta de dados primários). Um estudo de custo pode acompanhar pacientes que sofrem de uma doença específica (SIMOENS, 2009). O uso de recursos também pode ser

derivado de fontes existentes, como prontuários médicos, banco de dados de seguradoras de saúde, da literatura publicada, outras fontes de dados de cuidados de rotina ou conjuntos de dados secundários de grande escala (SIMOENS; HUMMELSHOJ; D'HOOGHE, 2007; SIMOENS, 2009).

2.12.7 Perspectiva da análise e tipos de custos

A perspectiva escolhida para a avaliação econômica deve estar diretamente relacionada ao problema de decisão e declarado como parte dele. A perspectiva padrão para a análise econômica das intervenções em saúde pública é tipicamente a do setor público. Isso permite que os custos e benefícios de mais de um departamento ou órgão do governo central e local sejam levados em consideração. Os custos incluídos na análise serão definidos de acordo com a perspectiva adotada (Tabela 1) (WHO-CHOICE, 2003; OWEN et al., 2012).

Existem três tipos de custos em avaliação econômica: diretos, indiretos e intangíveis. O primeiro pode ser classificado em médicos e não médicos. Os custos diretos médicos se referem aos gastos diretamente relacionados aos cuidados com a saúde, como a remuneração dos profissionais de saúde, custos com medicamentos, exames, diárias hospitalares. Os custos diretos não médicos incluem as despesas com transporte do paciente para unidade de saúde, adaptações domiciliares, bem como alimentação e outros. Os custos indiretos são aqueles relacionados à perda da capacidade de trabalho como absenteísmo ou redução da produtividade decorrentes da morbidade ou mortalidade precoce causada pela doença. A terceira modalidade de custo está relacionada às perdas da qualidade de vida, particularmente relacionadas à dor, ao sofrimento e à exclusão social (PATO PATO et al., 2011; Y et al., 2014).

Tabela 1. Exemplos dos diferentes custos por perspectiva.

Perspectiva	Exemplos
Sistema de saúde pública	• Medicamentos, dispositivos médicos, procedimentos cirúrgicos • Equipamentos, instalações, despesas gerais • Serviços hospitalares e ambulatoriais • Serviços de diagnósticos, investigação e triagem • Serviços de reabilitação ambulatorial ou domiciliar • Cuidados médicos e outros profissionais de saúde
Sistema de saúde privada	• Medicamentos, dispositivos médicos, procedimentos cirúrgicos • Serviços hospitalares e ambulatorial • Serviços de diagnósticos, investigação e triagem • Serviços de reabilitação ambulatorial ou homecare • Cuidados médicos e outros profissionais de saúde
Sociedade	• Pagamento do próprio bolso (por exemplo, medicamentos, dispositivos e outros) • Custos com deslocamento, alimentação, cuidadores remunerados • Perda de produtividade devido à redução da capacidade de trabalho ou ausência do trabalho

Fonte: (WHO-CHOICE, 2003; OWEN et al., 2012)

2.12.8 Horizonte temporal

O horizonte temporal deve ser suficientemente longo para capturar todas as potenciais diferenças nos custos e desfechos associados às intervenções comparadas. O horizonte temporal da análise deve ser orientado, com base na história natural da doença e deve refletir todos os estados da condição de saúde (FREEMANTLE, 1997; FOX-RUSHBY; CAIRNS, 2005). Uma análise de longo prazo permite explorar as incertezas, no entanto, isto não implica que os dados primários devam ser coletados de pacientes ou populações afetadas durante esse período. Ao modelar condições crônicas, o horizonte de vida é mais apropriado. Horizontes de tempo mais

curtos podem ser considerados quando não há diferenças significativas nos custos e desfechos da intervenção a longo prazo, ou quando a condição afeta o indivíduo apenas durante um período de tempo definido (por exemplo, doenças agudas). Nestes casos, deve ser fornecida uma justificativa do horizonte temporal selecionado (GOLLIER, 2002; BERIOT-MATHIOT; VESTENBAEK; POULSEN, 2007).

2.12.9 Taxa de desconto

Uma vez que as intervenções avaliadas atuem a longo prazo (além de um ano), uma taxa de desconto deve ser aplicada sobre os custos e benefícios. As diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde recomenda uma taxa de desconto de 5% (RIBEIRO, RODRIGO A; NEYELOFF, JERUZA L; ITRIA, ALEXANDER; SANTOS, VANIA CC; VIANNA, CID M M; SILVA, E N; ELIAS, FLAVIA TS; WICHMANN, ROBERTA M; SOUZA, KATHIAJA M; CRUZ, LUCIANE N; SILVA, 2016). Para encontrar a razão de custo efetividade incremental (*incremental cost-effectiveness ratio* - ICER) a taxa de desconto deve ser aplicada aos custos reais e aos resultados medidos em QALYs. A taxa de desconto não deve ser confundida com ajuste da inflação, pois ambos são necessários. O ajuste da inflação reflete a mudança no poder de compra da moeda. A taxa de desconto reflete a perda de valor quando há um atraso na obtenção de um item de valor (custos ou desfechos) (GRAVELLE; SMITH, 2001; SEVERENS; MILNE; SEVERENS, 2004). Para incorporar o potencial de incerteza ao modelo e avaliar a sensibilidade dos resultados às mudanças da taxa de desconto, uma análise de caso com uma taxa de 0% deve ser realizada para mostrar o impacto da taxa de desconto (ZHUANG et al., 2007; ARMITAGE, 2017).

2.12.10 Medidas de utilidade

O conceito de utilidade, deriva da teoria econômica de tomada de decisão sob incerteza, publicada por John von Neumann e Oscar Morgenstern em 1944. O principal fundamento dessa teoria é que os indivíduos têm preferências e tomam decisões diante da incerteza. Portanto, o termo utilidade, em avaliações econômicas reflete as preferências diante da incerteza (TORRANCE; FEENY, 1989). O que no caso da saúde são as preferências por determinados estados de saúde (GUYATT, 1995).

Basicamente existem três técnicas bem estabelecidas para a medida direta de utilidade: a escolha pela chance (*standard gamble*), a escolha pelo tempo (*time trade-off*) e a escala visual analógica. Nas técnicas, o estado de saúde é representado por uma escala, onde o valor de utilidade em uma extremidade equivale a 0 (zero) e representa o pior estado de saúde possível (por exemplo, a morte), e na outra extremidade equivale a 1, representando uma saúde perfeita (TORRANCE; FEENY, 1989; BENNETT; TORRANCE, 1996).

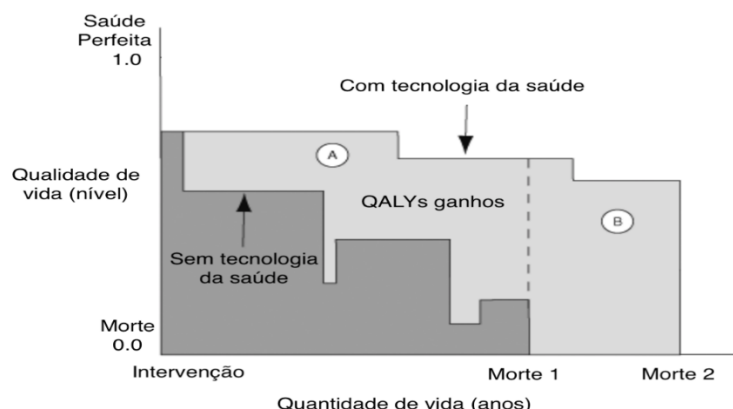
No entanto, as medidas diretas de utilidades, utilizando as técnicas descritas, são em geral complexas, demoradas e dispendiosas (TORRANCE; FURLONG; FEENY, 2002). Uma abordagem mais prática e que tem sido comumente empregada é a utilização medidas indiretas, que, através de sistemas multiatributos, permite descrever e calcular as preferências para diversos estados de saúde. Existem diversos instrumentos para medir o valor de utilidade, os mais utilizados são: *Euro-Qol-5D* (EUROQOL GROUP, 2009), *Health Utilities Index* (FURLONG et al., 2001), *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (BRUCE; FRIES, 2005) e *36 item Short-Form* (SF-36) (WARE et al., 1993).

2.13 ANOS DE VIDA AJUSTADOS PELA QUALIDADE

Os medicamentos podem prolongar a vida, melhorar a qualidade de vida ou ambos. Uma medida de efetividade na saúde para análise de custo-efetividade, e amplamente utilizada para orientar decisões sobre alocação de recursos aos cuidados à saúde, é o QALY. Um QALY leva em consideração como um tratamento afeta o paciente em termos de quantidade de vida (por quanto tempo o paciente vive) e qualidade de vida (a qualidade de vida dos anos restantes de vida). O QALY combina esses dois fatores em uma única medida que apresenta os benefícios sobre a saúde que cada tecnologia avaliada oferece (FANSHEL; BUSH, 1970; TORRANCE; THOMAS; SACKETT, 1972; WEINSTEIN; STASON, 1977).

O diagrama abaixo, mostra os benefícios extras para saúde (medidos em QALYs ganhos), representados esquematicamente pela soma das áreas A e B. A área A equivale aos ganhos em termos de melhoria da qualidade de vida com o medicamento Y em comparação com o medicamento X, enquanto a área B representa os ganhos na extensão da vida com o medicamento Y, mantendo o paciente vivo por mais tempo que o medicamento X (Figura 1).

Figura 1. Diagrama do conceito de Quality Adjusted Life Year (QALY)



Fonte: (TORRANCE; FEENY, 1989)

2.14 PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE

O plano de custo-efetividade é usado para representar visualmente as diferenças de custos e resultados de saúde entre as alternativas comparadas. Em um gráfico de duas dimensões, os desfechos de saúde (efeito) são plotados no eixo X e os custos no eixo Y. Onde a "prática atual" é plotada na origem e os valores de X e Y representam os resultados de saúde e custos incrementais em relação à prática atual (Figura 2) (BLACK, 1990).

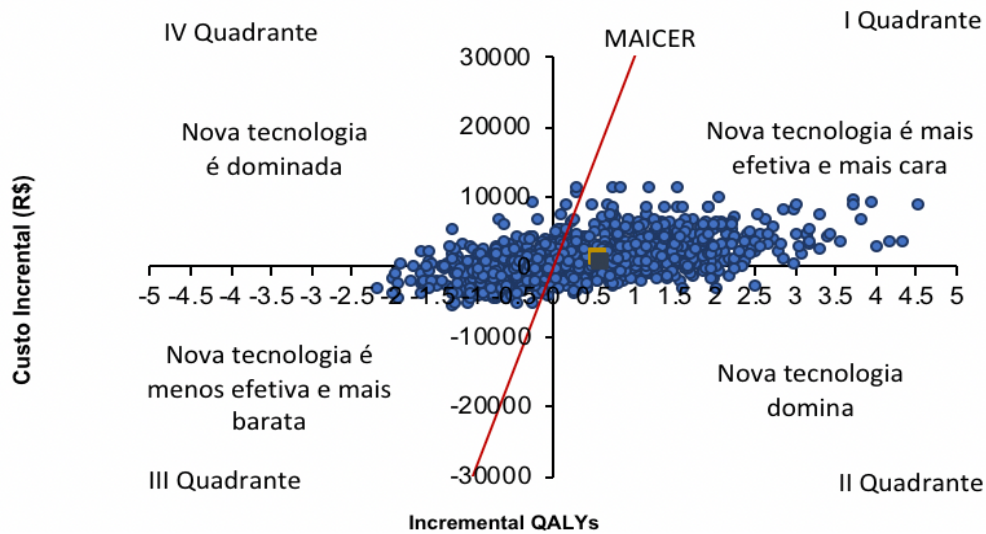
As novas tecnologias podem ter custos mais altos ou mais baixos e uma eficácia maior ou menor que o comparador, de modo que o resultado pode cair em um dos quatro quadrantes. Se o resultado cair no quadrante 2, a tecnologia é mais eficaz e menos dispendiosa do que o comparador. Em outras palavras, a nova tecnologia é chamada de dominante. Isso indica que a tecnologia pode ser adotada e que não há necessidade de realizar uma avaliação econômica. Inversamente, se o resultado cair no quadrante 4, o comparador dominará a nova tecnologia e o comparador deverá ser adotado. Nos quadrantes 1 e 3, uma opção é mais eficaz, mas também mais cara que a outra opção. Nestes casos, uma avaliação econômica precisa ser realizada (BLACK, 1990). Alguns países especificaram limites de custo-efetividade, que servem para determinar se uma tecnologia é eficiente ou não (GROSSE, 2008; CLAXTON et al., 2013; THAVORNCHAROENSAP et al., 2013). No Brasil, embora as ACE e ACU sejam requisitos para recomendação de incorporação de novas tecnologias no SUS (RIBEIRO, RODRIGO A; NEYELOFF, JERUZA L; ITRIA, ALEXANDER; SANTOS, VANIA CC; VIANNA, CID M M; SILVA, E N; ELIAS, FLAVIA TS; WICHMANN, ROBERTA M; SOUZA, KATHIAJA M;

CRUZ, LUCIANE N; SILVA, 2016), o Ministério da Saúde não definiu um limiar de custo-efetividade.

O limiar de custo-efetividade mais comumente referido em países que não possuem o parâmetro definido é o da Comissão de Macroeconomia e Saúde publicado pela OMS, que considera como referencial o valor do Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* do país (NEWALL; JI; HUTUBESEY, 2014; MARSEILLE et al., 2015; BERTRAM et al., 2016). O limiar baseado no PIB apresenta grandes limitações e tem sido criticado por economistas da saúde, devido encontrar-se geralmente acima do limiar de custo de oportunidade (CLAXTON et al., 2013; BERTRAM et al., 2016). A falta da análise sobre a eficiência das intervenções expõe o sistema de saúde ao risco de aumentos orçamentários à medida que novos medicamentos são lançados e podem provocar mais perdas do que ganhos (MARSEILLE et al., 2015; SCHWARZER et al., 2015). A legislação brasileira não estabeleceu um limiar, no entanto, Pichon-Riviere et al. (2017) encontraram, por meio de um método de pesquisa baseado em gastos com saúde e expectativa de vida, que o limiar para o Brasil deveria estar entre 0,62-1,05 de baixa e média renda (PIB) *per capita*/QALY (PICHON-RIVIERE; AUGUSTOVSKI; GARCIA MARTI, 2017). Embora haja evidências científicas limitadas para especificar os limites de custo-efetividade em países de baixa e média renda, o valor de um PIB *per capita* é frequentemente referenciando na América Latina, ou usado para tomada de decisão de alocação de recursos quando se considera a adoção de novas tecnologias de saúde (MINISTERIO DE SALUD, 2011; MORENO VISCAYA; MEJÍA MEJÍA; CASTRO JARAMILLO, 2014).

Planos de custo-efetividade também são úteis para mostrar a incerteza em torno dos resultados de custo-efetividade, frequentemente representados como uma nuvem de pontos no plano correspondente a diferentes repetições de um modelo econômico em uma análise de sensibilidade (probabilística) (BLACK, 1990).

Figura 2. Plano de custo-efetividade



MAICER = *Maximum Acceptable Incremental Cost-Effectiveness Ratio*

Fonte: elaborado pelo autor

2.15 CONCEPTUALIZAÇÃO DO MODELO

A modelagem no contexto das avaliações econômicas em saúde pode representar o mundo real em estruturas matemáticas e ser usada para gerar estimativas dos custos e desfechos esperados para as intervenções de interesse. Um modelo analítico de decisão usa relações matemáticas para definir uma série de consequências possíveis que resultariam do conjunto de intervenções avaliadas (BRIGGS; SCULPHER, 1998).

Este processo envolve o desenvolvimento de uma estrutura modelo que é definida por estados ou eventos específicos e as relações entre eles que em conjunto, constituem a via clínica ou de atendimento para a condição de interesse e as intervenções comparadas. Dependendo da condição e das intervenções que estão sendo modeladas, a via clínica ou de cuidados pode variar e incluir, por exemplo, visitas médicas, hospitalizações, triagem ou certos fatores de risco, bem como vários estados de saúde. A conceptualização do modelo deve incorporar o potencial de mudança ao longo da via clínica ou de cuidado (por exemplo, refletir as mudanças na forma como os indivíduos podem progredir ou regredir entre os estados de saúde) e o modelo deve ser estruturado de forma a acompanhar essas mudanças (BRIGGS; CLAXTON; SCULPHER, 2006).

O modelo deve ser consistente com o conhecimento atual sobre a condição biológica de saúde, as relações causais entre as variáveis que constituem o caminho clínico do cuidado e os

efeitos esperados das intervenções. Além disso, o modelo deve ser conceituado para abordar os problemas de decisão, incluindo as configurações em que as intervenções devem ser comparadas, a perspectiva da avaliação, os custos e os resultados a serem considerados e o horizonte temporal da avaliação (BRIGGS; CLAXTON; SCULPHER, 2006; DRUMMOND et al., 2015).

Determinar o nível de detalhamento adequado em termos dos estados de saúde ou eventos requeridos e o caminho clínico ou atendimento é um dos desafios mais difíceis ao conceituar um modelo de decisão (ROBERTS et al., 2012). O modelo não precisa refletir todos os aspectos possíveis associados com a condição de saúde ou caminho clínico, mas deve ser detalhado o suficiente para capturar os fatores que provavelmente resultarão em diferenças nos custos ou desfechos entre as intervenções comparadas. Ou seja, o modelo deve ser conceituado de tal forma que forneça uma representação da realidade, que capture os elementos e relacionamentos essenciais para resolver o problema de decisão, mas não deve ser mais complexo do que é necessário (STAHL, 2008).

2.16 TÉCNICAS DE MODELAGEM

Existem diversas técnicas de modelo de decisão disponíveis para realização de avaliações econômicas, incluindo árvore de decisão (ROBERTS et al., 2012), modelos de Markov (simulação de coorte probabilística) (SIEBERT et al., 2012), simulação de Monte Carlo de primeira ordem (transição de nível individual) (ROBERTS et al., 2012; SIEBERT et al., 2012), modelos de sistema dinâmico (PITMAN et al., 2012; ROBERTS et al., 2012; MARSHALL et al., 2015), modelos discretos de simulação de eventos (KARNON et al., 2012; ROBERTS et al., 2012; MARSHALL et al., 2015) e modelos baseados em agentes (PITMAN et al., 2012; ROBERTS et al., 2012; MARSHALL et al., 2015).

A escolha do tipo de modelo deve estar relacionada às características do problema de decisão, devendo ser justificada à escolha da abordagem de modelagem. Para qualquer tipo de modelagem escolhida, o modelo deve ser metodologicamente sólido e transparente (CARO et al., 2012). Ao escolher entre as várias técnicas de modelagem, é necessário identificar uma técnica que aborde o problema de decisão e que reflita adequadamente o caminho clínico e as intervenções sendo comparadas (GRIFFIN et al., 2006). Independentemente da técnica de modelagem escolhida, são necessários dados para informar os vários parâmetros do modelo (exemplo: dados sobre os estados de saúde, os eventos e o movimento ao longo do caminho

clínico ou de cuidados). A conceituação e incorporação de dados no modelo variará de acordo com a forma como o modelo é especificado para as diferentes técnicas de modelagem (PITMAN et al., 2012; SIEBERT et al., 2012).

As avaliações econômicas muitas vezes requerem estimativas tanto dos efeitos clínicos relativos das intervenções, como informações sobre os resultados na linha de base. Os resultados na linha de base refletem o histórico natural da condição de saúde, enquanto os efeitos das intervenções são geralmente relatados em relação a um comparador (DIAS et al., 2013). A incorporação no modelo de estimativas de parâmetros para efetividade, além da informação básica da história natural, define o movimento através do modelo para cada intervenção (BRIGGS; CLAXTON; SCULPHER, 2006; DIAS et al., 2013).

2.17 ANÁLISE DOS DADOS

A análise está relacionada com a forma como os dados obtidos para preencher o modelo econômico (por exemplo, efeitos clínicos, danos, uso de recursos, medidas de utilidade) devem ser analisados em termos de estimativas de resultados para custos esperados e ICER.

2.18 DISTRIBUIÇÃO PROBABILÍSTICA

Os resultados finais devem ser baseados nos custos e resultados esperados. Estes devem ser estimados através de uma análise probabilística, que proporcionará estimativas de custos e resultados menos tendenciosas do que uma análise determinística. A análise probabilística exige que os parâmetros de dados sejam representados por distribuições estatísticas em vez de estimativas pontuais. Isso permite a caracterização da incerteza subjacente em relação aos custos e resultados estimados para os parâmetros incluídos na ACU (BAIO; DAWID, 2015).

Dada as características dos modelos analíticos de decisão, especialmente os modelos de Markov, existe um potencial de discordância entre os resultados de modelos probabilísticos e modelos deterministas (CLAXTON et al., 2005). O principal argumento a favor do uso de técnicas probabilísticas é que, devido a análise determinística considerar apenas os valores esperados de elementos individuais, estes muitas vezes dão estimativas incorretas de custos e resultados. Enquanto a análise probabilística, que incorpora a probabilidade de cada parâmetro

tomar diferentes valores, fornece uma estimativa de custos e resultados menos tendenciosos (THOMPSON; GRAHAM, 1996).

Na maioria dos casos, a análise probabilística assumirá a forma de uma simulação de Monte Carlo. A simulação de Monte Carlo é uma técnica adequada para analisar e determinar a propagação da incerteza dos parâmetros de entrada sobre os resultados obtidos (BRIGGS, 2000). Dentro de uma simulação de Monte Carlo, os custos e os resultados de cada intervenção são obtidos através da repetição do modelo, empregando valores aleatórios para cada parâmetro de entrada: cada conjunto de valores de entrada juntamente com os custos e resultados associados são referidos como uma replicação do modelo. Este passo é repetido várias vezes, e os valores esperados de custos e resultados são estimados como a média dos valores obtidos de todas as repetições. O número de repetições deve ser suficientemente grande para que os valores esperados para custos e resultados sejam estáveis (ou seja, é improvável que mudem substancialmente com um maior número de replicações), pois não estão sujeitos a erros substanciais de Monte Carlo. Na maioria dos casos, um mínimo de 5.000 repetições são necessárias, mas os pesquisadores devem investigar para determinar se grandes números são necessários para a estabilidade (BRIGGS, 2000).

Os valores para cada parâmetro de entrada são obtidos aleatoriamente de uma distribuição probabilística específica. Assim, para realizar uma simulação Monte Carlo, é necessário especificar uma distribuição de probabilidade para cada parâmetro de entrada no qual haja incerteza (BRIGGS, 2000). A escolha da forma da distribuição deve refletir a natureza do parâmetro de entrada e deve seguir métodos estatísticos padrão (AALABAF-SABAGHI, 2007). As distribuições Beta são a distribuição natural para probabilidades de transição. As distribuições Gama ou log-normal podem ser usadas para dados como custos e as distribuições log-normal podem ainda, serem usadas para efeitos relativos. As distribuições, como distribuições triangulares e uniformes que impõem limites artificiais às estimativas dos parâmetros, não devem ser usadas (AALABAF-SABAGHI, 2007).

2.19 MEDIDAS DE CUSTO-EFETIVIDADE

2.19.1 Razão de custo efetividade incremental (Incremental cost-effectiveness ratio - ICER)

Geralmente, o ICER é o principal resultado de uma avaliação econômica. O ICER é uma medida sumária que representa o valor econômico de uma intervenção, em comparação com uma alternativa (comparador). Um ICER é calculado dividindo a diferença nos custos totais (custo incremental) pela diferença na medida escolhida como resultado ou efeito na saúde (efeito incremental) (WRIGHT, 2017).

Essa medida resumida pode ser interpretada como o custo extra de obter uma unidade adicional de efetividade, permitindo assim quantificar os *trade-offs* entre os resultados obtidos pelos pacientes e os recursos gastos. Para compreender se um determinado ICER é aceitável requer o uso de um limite de custo-efetividade. O limiar de custo-efetividade frequentemente é denotado por λ , e pode ser entendido como o limite superior do que a sociedade está disposta a pagar por uma unidade adicional de benefício à saúde (BLUMENSCHIEIN et al., 2001).

Portanto, o limiar deve refletir os custos de oportunidade, em termos de saúde perdida, resultante da imposição dos custos adicionais ao sistema de saúde (GAFNI; BIRCH, 1993). Quando uma nova tecnologia estabelece custos adicionais ao sistema, os recursos necessários para fornecê-la requerem o desinvestimento de outras intervenções e serviços. Este deslocamento de recursos resultará no decréscimo de saúde para outros indivíduos. Assim, o limite de custo-efetividade representa o custo adicional que deve ser imposto ao sistema para renunciar 1 (um) QALY da saúde através do deslocamento de recursos (WRIGHT, 2017).

2.19.2 Benefício monetário líquido (net monetary benefit)

A medida de benefício monetário líquido também pode ser usada como uma medida adicional (mas não alternativa) para o ICER. O benefício monetário líquido é uma estatística resumida que representa o valor de uma intervenção em termos monetários quando um limite de disposição a pagar por uma unidade de benefício (por exemplo, QALY) é conhecido (STINNETT; MULLAHY, 1998).

O benefício monetário líquido é calculado pela seguinte equação: benefício (efeito) incremental x limiar de custo-efetividade - custo incremental. Um benefício monetário líquido incremental positivo, indica que a intervenção é custo-efetiva em comparação com a alternativa no dado limiar de disposição a pagar. Nesse caso, o custo para obter o benefício é menor do que o valor máximo que o tomador de decisão estaria disposto a pagar por esse benefício (STINNETT; MULLAHY, 1998; BLUMENSCHNEIN et al., 2001).

2.20 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Qualquer variável usada em uma avaliação econômica está sujeita a alguma incerteza (BRIGGS; SCULPHER; BUXTON, 1994). Essa incerteza pode se originar de divergências metodológicas, hipóteses dos pesquisadores na ausência de dados, dados imprecisos, necessidade de extrapolar os resultados ao longo do tempo e da necessidade de generalizar os resultados para outros ambientes ou países. Uma análise de sensibilidade determina a direção e a extensão em que os resultados da avaliação econômica variam quando as estimativas das variáveis de entrada mudam. Existem duas abordagens para realizar uma análise de sensibilidade em uma avaliação econômica baseada em modelos: análise de sensibilidade determinística e probabilística (BRIGGS; SCULPHER; BUXTON, 1994; GEISLER et al., 2009; BAIO; DAWID, 2011).

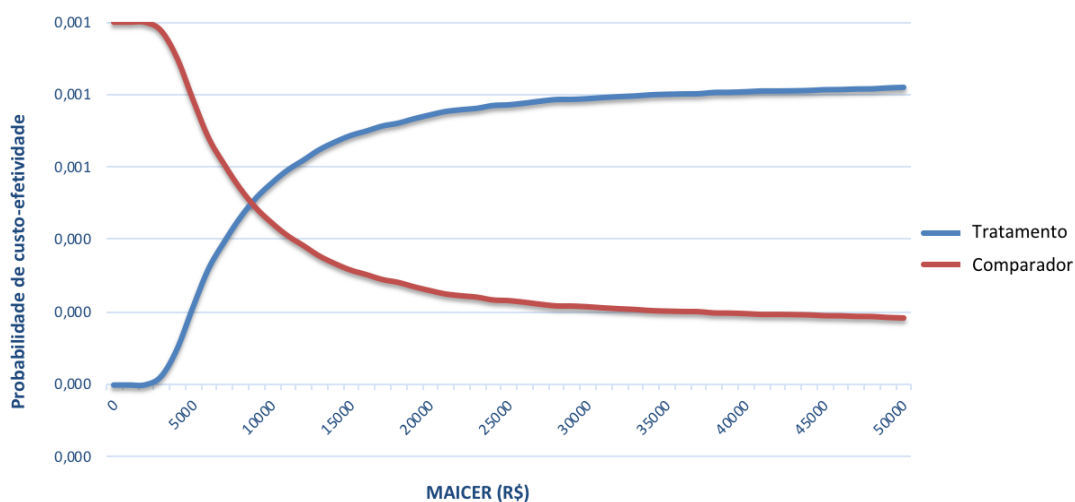
Uma análise de sensibilidade determinística explora o impacto nos resultados com a mudança em uma variável de entrada (análise unidirecional) ou com a mudança simultânea em múltiplas variáveis (análise multidirecional). Uma análise de cenário fornece a compreensão sobre a eficiência da tecnologia em saúde no melhor e no pior dos casos. Essa análise também pode servir para testar o impacto de vários cenários nos resultados de custo-efetividade. Por fim, uma análise de limite identifica a combinação de estimativas variáveis que garante que a relação custo-efetividade incremental ou custo-utilidade da tecnologia não exceda o limite de disponibilidade a pagar adotado (BRIGGS; SCULPHER; BUXTON, 1994).

Uma análise de sensibilidade probabilística é baseada em uma simulação de Monte Carlo. O princípio é executar a análise um grande número de vezes (tipicamente de 1.000 a 10.000 vezes) com diferentes conjuntos de estimativas variáveis extraídas das distribuições. Isso requer que uma distribuição de probabilidade seja atribuída a cada variável de entrada. Para cada repetição, a simulação desenha parâmetros de entrada aleatoriamente a partir de suas distribuições estatísticas e calcula pares de dados sobre custo e efetividade. No final das

repetições, a distribuição estatística conjunta de custos e efetividade é representada como uma nuvem de pontos no plano de custo-efetividade (conforme apresentado na Figura 2) (BAIO; DAWID, 2011).

A linha inclinada na Figura 2, representa a razão incremental máxima aceitável de custo-efetividade (*Maximum Acceptable Incremental Cost-Effectiveness Ratio – MAICER*), ou seja, indica o limiar de custo-efetividade. Normalmente, essa linha corta a nuvem de pares de custo e efetividade gerados pela análise de sensibilidade probabilística. As simulações situadas ao sudeste da linha suportam a relação custo-efetividade da tecnologia em saúde. A probabilidade de a tecnologia ser custo-efetiva é estimada pela proporção de pontos situadas ao sudeste dessa linha. À medida que o limite de custo-efetividade aumenta, a linha da razão incremental máxima aceitável de custo-efetividade gira no sentido anti-horário em torno da origem, aumentando a proporção de pontos à direita da linha. Isso permite desenhar curvas de aceitabilidade de custo-efetividade representando a probabilidade que a tecnologia avaliada é eficiente para uma gama de limites de custo-efetividade (SEVERENS et al., 2005). O gráfico traça um intervalo de limiares de custo-efetividade no eixo horizontal contra a probabilidade de que a intervenção seja custo-efetiva naquele limiar no eixo vertical (Figura 3).

Figura 3. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade



MAICER = *Maximum Acceptable Incremental Cost-Effectiveness Ratio*

Fonte: Elaborado pelo autor.

2.21 NANOTECNOLOGIA COMO POTENCIAL ESTRATÉGIA PARA DESENVOLVIMENTO DE DISPOSITIVOS PARA O DIAGNÓSTICO

2.21.1 Câncer de mama

O câncer de mama é caracterizado por um crescimento descontrolado de células malignas no tecido epitelial mamário. Apesar de afetar ambos os gêneros, mundialmente o câncer de mama é o tipo de câncer mais frequente entre as mulheres e sua incidência aumenta drasticamente com o avanço da idade (FERLAY et al., 2015). No Brasil, excetuando-se o câncer de pele não melanoma (aproximadamente 180 mil casos novos), a estimativa para o biênio 2016-2017, aponta para ocorrência de cerca de 420 mil novos casos de câncer. Sendo os tipos de câncer mais incidentes nas mulheres os cânceres de mama (28,1%, 58 mil casos), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) – (Figura 4) (INSTITUTO NACIONAL DE CANCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2016a).

Figura 4. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo

Localização primária		casos novos	%
Mulheres	Mama Feminina	57.960	28,1%
	Cólon e Reto	17.620	8,6%
	Colo do Útero	16.340	7,9%
	Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
	Estômago	7.600	3,7%
	Corpo do Útero	6.950	3,4%
	Ovário	6.150	3,0%
	Glândula Tireoide	5.870	2,9%
	Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
	Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

Fonte: Instituto Nacional de Câncer, 2016 (INSTITUTO NACIONAL DE CANCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2016a).

Embora o câncer de mama possua diversos fatores de risco que contribuem para sua elevada e crescente incidência anualmente, estudos têm demonstrado que fatores como, histórico menstrual, onde pacientes com menarca antes dos 12 anos ou menopausa após os 55 anos representam maior risco de desenvolvimento da neoplasia (ARAÚJO DA SILVA I; DA; RIUL, 2011; KAMIŃSKA et al., 2015). Fatores gestacionais como nuliparidade ou gravidez

tardia após os 35 anos, também podem influenciar no aumento do risco. Acredita-se que a gestação obriga as glândulas mamárias a maturarem, ao se preparar para a produção do leite (TOMA; REA, 2008).

Outros fatores relacionados ao aumento do risco de desenvolvimento da neoplasia mamária, como, por exemplo, a obesidade, onde a gordura periférica (gordura localizada) aumenta a secreção de hormônio feminino (estrogênio) (LORDELO et al., 2007), o uso de hormônios exógenos (anticoncepcional e reposição hormonal) (THULER, 2003), o avanço da idade, continua sendo o principal fator de risco, além do histórico pessoal e familiar, onde mulheres que já tiveram câncer de mama e que tenham parentes de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) diagnosticados com câncer de mama têm o risco aumentado (ARAÚJO DA SILVA I; DA; RIUL, 2011; KAMIŃSKA et al., 2015).

A compreensão clínica a respeito do câncer de mama melhorou drasticamente ao longo dos anos a partir do conhecimento de sua heterogeneidade que exhibe a diversidade histopatológica, variação genética, subtipos moleculares e desfechos clínicos. Além disso, descobertas científicas têm levado a novas e melhores formas de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer de mama.

2.21.2 Métodos convencionais de diagnóstico

Diversas técnicas para o diagnóstico do câncer de mama estão disponíveis, dentre os métodos mais usuais, estão o autoexame, o exame clínico das mamas, a mamografia e ultrassom. No entanto, nos casos quando a mamografia e/ou ultrassom das mamas apresentam alterações suspeitas é recomendado a realização de uma biópsia. O material coletado deve ser submetido ao processamento e uso de técnicas laboratoriais (imuno-histoquímica e técnicas moleculares) adequadas, necessitando assim de alguns dias para estabelecer o diagnóstico (KNUTSON; STEINER, 2007; YANG; DEMPSEY, 2007; THORNTON, H.; PILLARISSETTI, 2008).

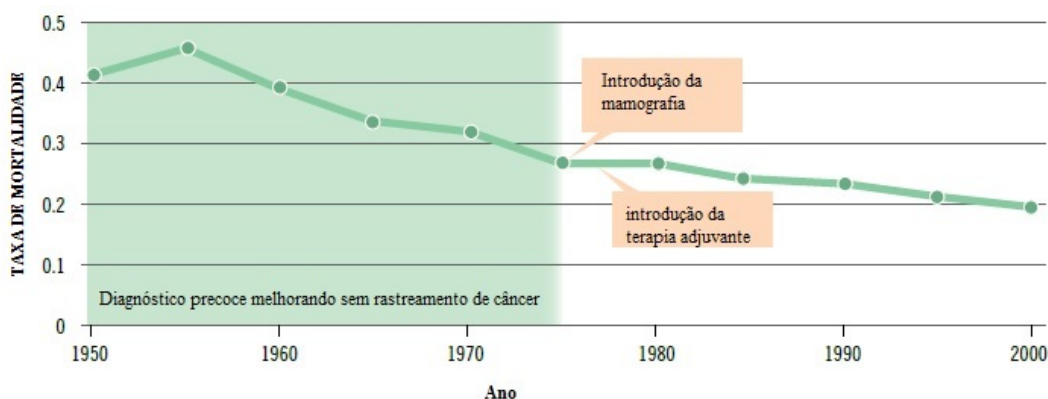
Atualmente, a realização de cirurgia e o uso de esquemas quimioterápicos têm sido as principais alternativas terapêuticas utilizadas no tratamento do câncer de mama. No entanto, diversos pacientes têm desenvolvido resistência às drogas quimioterápicas, levando a um mau prognóstico do tratamento (RIVERA; GOMEZ, 2010). Portanto, o diagnóstico precoce do câncer de mama tem se tornado um importante pré-requisito para melhoria da eficácia no tratamento. Embora os métodos convencionais tenham apresentado benefícios no diagnóstico

do câncer de mama, o foco de vários estudos tem sido o desenvolvimento de biossensores para o diagnóstico precoce de câncer de mama (SEZGINTÜRK, 2011; ARIF et al., 2015; KAZEROONI; NASSERNEJAD, 2016).

2.21.3 Impacto do diagnóstico precoce

Evidências científicas demonstram que o diagnóstico precoce do câncer, combinado com tratamento eficaz e acessível, resulta na melhoria dos estágios da doença, com redução da mortalidade por câncer (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002; ILBAWI; ANDERSON, 2015). No Reino Unido e na Irlanda, mais de 50% da redução da mortalidade causada por câncer de mama em mulheres com menos de 65 anos, foi devido ao aperfeiçoamento do diagnóstico precoce e ao fornecimento de tratamento eficaz (STOCKTON D, DAVIES T, DAY N, 1997). Melhorias semelhantes na redução da mortalidade por câncer de mama foi observado em outros países devido à introdução do diagnóstico precoce (Figura 5) (SHULMAN et al., 2010).

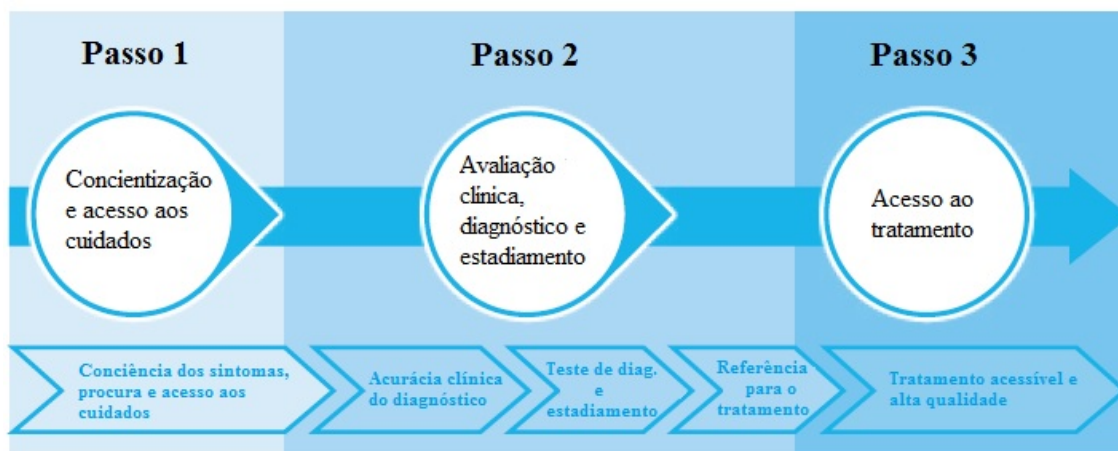
Figura 5. Exemplo do impacto do diagnóstico precoce nos Estados Unidos



Fonte: Shulman, 2010 (SHULMAN et al., 2010).

O diagnóstico precoce do câncer apresenta três passos (Figura 6). Estes passos correspondem ao caminho padronizado de busca de saúde iniciado pelo paciente através da doença: (I) conscientização e busca de saúde, (II) diagnóstico e (III) início do tratamento (WELLER D, VEDSTED P, RUBIN G, WALTER FM, EMERY J, 2012; RUBIN et al., 2015).

Figura 6. Elementos essenciais para o diagnóstico precoce do câncer



Fonte: Adaptado do Guia para diagnóstico precoce do câncer da WHO, 2017 (WHO, 2017).

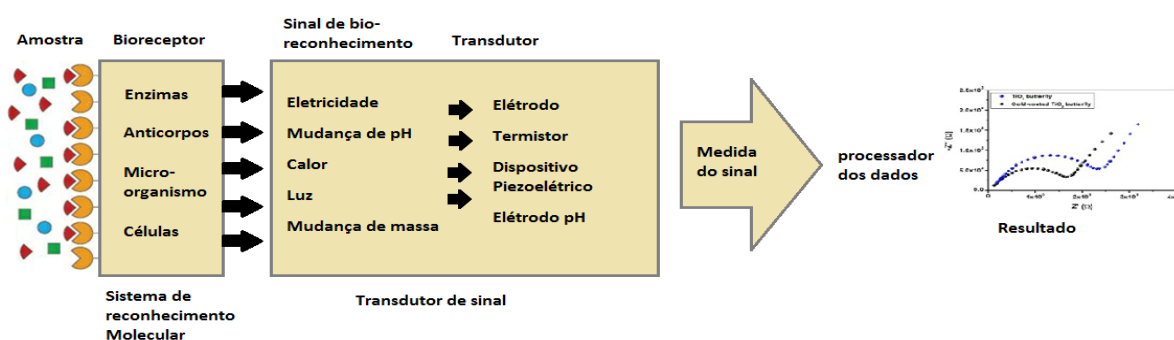
2.22 AVANÇOS DA NANOTECNOLOGIA E O DESENVOLVIMENTO DE BIOSSENSORES

A nanotecnologia tem atraído a atenção de diversos setores como da indústria e da academia, devido a diversidade de aplicações que podem ser desenvolvidas por meio da manipulação de átomos e moléculas na escala manométrica. O grande diferencial da nanotecnologia é a potencialização das propriedades físico-química, que permitem desenvolver novos materiais e produtos em concentrações extremamente reduzidas (AGUILAR, 2012; ERIC DREXLER, 2013). O uso da nanotecnologia passou a representar um novo horizonte para o conhecimento, com diversos impactos sobre o desenvolvimento tecnológico e econômico. Diversos tipos de biodispositivos têm sido desenvolvidos com uso da nanotecnologia, com objetivo de aumentar a relação sinal/ruído, aumentar a sensibilidade e estabilidade, reduzir o tempo de resposta e melhorar os limites de detecção em concentrações nanomolares e picomolares (CHOI et al., 2007; PERIASAMY; UMASANKAR; CHEN, 2009). A aplicabilidade da nanotecnologia pode ser observada nas diversas áreas do conhecimento, na saúde, destacam-se algumas frentes como na produção de novos fármacos e biossensores (KURZWEIL et al., 2006; ERIC DREXLER, 2013). A capacidade de manipular átomos e moléculas possibilita observar em tempo real suas interações, fornecendo assim, maior sensibilidade aos biossensores quando comparados aos métodos convencionais (KOHLES et al., 2011).

Os biossensores são pequenos dispositivos capazes de reconhecer reações biológicas, para detectar os analitos alvos através de um sistema de transdução e amplificação dos sinais (WANG, 2000).

Conforme apresentado na Figura 7, estes dispositivos são caracterizados por combinar um sistema de reconhecimento molecular, também chamado de componente biológico e responsável pela geração do sinal; um transdutor de sinal, que converte os processos de reconhecimento biológico em sinais mensuráveis e uma unidade de amplificação, medida e processamento de dados, para em seguida serem disponibilizados por meio do display de apresentação do resultado (GRIESHABER et al., 2008; LEE et al., 2008).

Figura 7. Representação da configuração dos componentes funcionais de um biossensor



Fonte: Adaptado de Grieshaber et al., 2008; Lee et al., 2008 (GRIESHABER et al., 2008; LEE et al., 2008).

Dentre as principais vantagens do seu uso, destaca-se a alta sensibilidade e seletividade. Devido estas vantagens, os biossensores são considerados ferramentas promissoras para análises clínicas e laboratoriais (JUSTINO et al., 2010). No entanto, é necessário a realização de outros estudos que assegurem o potencial de uso e comercialização destes métodos de biodeteção (HOBSON, 2016).

2.22.1 Classificação dos biossensores quanto ao elemento receptor

Diversos elementos biológicos podem ser utilizados na construção de um biossensor, como por exemplo enzimas, anticorpos, antígenos, ácidos nucleicos, micro-organismos, tecidos vegetais ou animais e lectinas (GUAN; MIAO; ZHANG, 2004; OLIVEIRA et al., 2008; CAYGILL; BLAIR; MILLNER, 2010; SU et al., 2011; MITTAL et al., 2017). Embora haja

diversos tipos de biorreceptores, a escolha adequada do elemento biológico é essencial para garantir a especificidade do biossensor (VO-DINH; CULLUM, 2008).

Desta forma, inicialmente os biossensores podem ser classificados em biocatalíticos ou de bioafinidade. Cujas classificações são realizadas de acordo com o mecanismo de interação do elemento receptor com o analito e os eventos bioquímicos resultantes. Nos biossensores de bioafinidade, o receptor biológico reconhece a molécula alvo e forma um complexo estável capaz de gerar um sinal de transdução. Nestes sistemas de biodeteção, utilizam-se antígenos, anticorpos, lectinas e receptores proteicos, sendo o equilíbrio alcançado sem o consumo do analito pela molécula biológica imobilizada. Já nos biocatalíticos, o receptor biológico catalisa uma reação química caracterizada pela biotransformação do analito em subprodutos que posteriormente é identificado. Neste caso, a interação receptor/analito realiza uma mudança nas concentrações dos substratos ou produtos (THÉVENOT et al., 2001; MONOŠÍK; STREĎANSKÝ; ŠTURDÍK, 2012).

Os biossensores podem ser classificados em enzimáticos, genossensores, imunossensores, aptassensores, microbiológicos e celulares, segundo a natureza do elemento receptor.

- **Biossensores enzimáticos:** baseiam-se no uso de enzimas como elementos receptores. O princípio da detecção está relacionado à formação de substâncias químicas resultantes da interação enzima/analito (NEWMAN; SETFORD, 2006; SASSOLAS; BLUM; LECA-BOUVIER, 2012).
- **Genossensores:** são elaborados a partir da imobilização de oligonucleotídeos capazes de realizar o reconhecimento molecular através de um processo específico de hibridação (PIVIDORI; MERKOČI; ALEGRET, 2000). Os fragmentos genéticos podem ser oriundos do ácido desoxirribonucleico (DNA) ou ácido ribonucleico (RNA) (JUSTINO et al., 2015).
- **Imunossensores:** baseados na imobilização de antígenos ou anticorpos na superfície do transdutor, o processo de bioreconhecimento é caracterizado por uma reação imunológica que produz a formação de um complexo antígeno-anticorpo (LUPPA; SOKOLL; CHAN, 2001; PRODROMIDIS, 2010).

- **Aptassensores:** Aptâmeros são segmentos de oligonucleotídeos da fita simples de DNA ou RNA, que são modificados para adquirirem uma conformação estrutural com alta especificidade e afinidade para qualquer alvo de interesse farmacêutico ou biológico, como proteínas, íons e pequenas moléculas (FENG; DAI; WANG, 2014; LI et al., 2015; SONG et al., 2017).
- **Microbiológicos:** neste sistema, as bactérias, leveduras e fungos imobilizados sobre superfícies transdutoras, agem como elementos de biodeteção (LIM et al., 2015).
- **Celulares:** utilizando qualquer tipo de célula viva como elemento de bioreconhecimento, os biossensores celulares são elaborados a partir de células oriunda de micro-organismos ou não. Este tipo de biossensor apresenta uma ampla versatilidade de uso, incluindo o diagnóstico precoce de doenças crônicas, monitoramento ambiental e testes toxicológicos. Além destas aplicações, os biossensores celulares permitem a caracterização da ação de diversos fármacos sobre o sistema biológico (EDMONDSON et al., 2014; CHENG et al., 2015; HU et al., 2017).

2.22.2 Classificação dos biossensores quanto ao elemento transdutor

Conforme o sistema de transdução de sinal e o tipo de energia mensurada, os biossensores podem ser classificados em:

- **Ópticos:** sistemas de transdutores ópticos são baseados na medição da luz observada ou emitida como resultado de uma reação química ou biológica (MEHRVAR; ABDI, 2004). O efeito de Ressonância de Plasma de Superfície (SPR – *Surface Plasmon Resonance*) é uma oscilação da densidade da carga longitudinal, ao longo da interface de dois meios com constantes dielétricas de sinais opostos, onde um é metal (Ag, Au, Cu, Al) e o outro um dielétrico (DE CARVALHO; RATH; KUBOTA, 2003).
- **Piezoelétricos:** todo corpo possui uma frequência natural de vibração. A pressão mecânica ou a aceleração de tensão faz com que ocorra uma variação de massa, capaz de produzir vibrações mecânicas. O transdutor pizeoelétrico identifica estas vibrações de mecânicas sobre ele, e transformar o sinal de pressão mecânica em sinal elétrico

(FATIBELLO-FILHO, O.; CAPELATO, 1992). Basicamente o efeito consiste em converter energia mecânica em energia elétrica, dado que do grego “piezo” é igual pressão.

Os primeiros pesquisadores a observarem e estudarem o efeito piezoelétrico foram os irmãos Pierre e Jacques Curie, em 1880. Durante seus estudos sobre o efeito da pressão na geração de carga elétrica, os irmãos Curie, observaram que quando comprimido o quartzo em determinadas direções, este gerava um potencial elétrico entre as superfícies do material (CURIE; CURIE, 1880). A polarização elétrica apresentada pelos cristais pizeoelétricos de quartzo, confere aos cristais a propriedade de ressonância.

Desta forma, baseado no princípio de revestir a superfície do biossensor com uma substância biologicamente ativa, que quando colocada em solução contendo analito, faz com que a massa do cristal aumente enquanto a frequência da ressonância das oscilações reduz proporcionalmente (MEHRVAR; ABDI, 2004).

- **Calorimétricos:** a maioria dos processos bioquímicos envolve a alteração da entalpia (MORGAN; NEWMAN; PRICE, 1996). Os transdutores calorimétricos são capazes de medir os calores envolvidos nas reações químicas entre o analito e a substância biologicamente ativa (MEHRVAR; ABDI, 2004).
- **Eletroquímicos:** a utilização de um método eletroquímico como transdutor de sinal garante alta seletividade ao biossensor (LOJOU; BIANCO, 2006). O transdutor de sinal tem a função de monitorar as interações físico química que ocorrem entre a amostra a ser analisada e seu receptor. No método eletroquímico, ocorre um processo de redox, onde a transferência de elétrons entre os potenciais trabalhos do componente biológico, gera um sinal elétrico que é captado na interface solução/eletrodo na forma de corrente (GIL, E.C.; MELO, 2010). Biossensores eletroquímicos são comumente utilizados em testes de monitoramento e diagnósticos em análises clínicas (MEHRVAR; ABDI, 2004; GAU et al., 2005). Estes dispositivos destacam-se pelas principais vantagens como baixo custo, alta sensibilidade, rápido screening e estabilidade (SONG; XU; FAN, 2006). De acordo com a propriedade avaliada durante o processo de bioreconhecimento, o mecanismo de transdução dos biossensores eletroquímicos podem ser subclassificados em amperométricos, potenciométricos, condutimétricos e impedimétricos (MEHRVAR; ABDI, 2004).

- a) Os **amperométricos** baseiam-se na medida da corrente elétrica gerada no momento da transferência de elétrons do analito para o eletrodo ou vice-versa, resultantes da reação química de redox de uma espécie eletroativa. A direção do fluxo de elétrons depende das características do analito e pode ser controlada pela aplicação de um potencial elétrico no eletrodo. Na detecção amperométrica, é aplicada uma diferença de potencial no eletrodo de trabalho, fazendo com que o analito reaja e gere uma corrente. A intensidade da corrente aplicada deve ser proporcional à concentração do analito gerador de corrente (THÉVENOT et al., 2001; WANG et al., 2008).
- b) Os transdutores **potenciométricos** são utilizados para mensurar a redução ou aumento da concentração de algum componente da reação por meio da diferença de potencial entre o eletrodo de trabalho e o de referência (THÉVENOT et al., 2001; RAOOF; OJANI; KIANI, 2004).
- c) Transdutores **condutimétricos** medem a mudança na condutância entre o par de eletrodos, resultante do uso de enzimas para catalisar a reação. A reação enzima catalítica produz ou consome íons que alteram a quantidade de portadores de carga móvel no eletrólito. Usualmente as enzimas são produzidas por metais nobres como Au, Ag, Cu, Ni ou Cr, e são imobilizadas na superfície do eletrodo. A interação específica entre o analito e o eletrodo, modifica a condutância na camada enzimática quando um campo elétrico é aplicado (MORGAN; NEWMAN; PRICE, 1996; WANG et al., 2008).
- d) **Impedimétricos** aferem a impedância gerada pelo sistema a partir da aplicação de um potencial senoidal no eletrodo de trabalho frente a uma determinada faixa de frequência, obtendo-se desta forma, uma corrente elétrica alternada que será associada à impedância total da interface eletrodo/solução (RAMANATHAN et al., 2016; SHEIKHZADEH et al., 2016).

2.23 TÉCNICAS ELETROANALÍTICAS

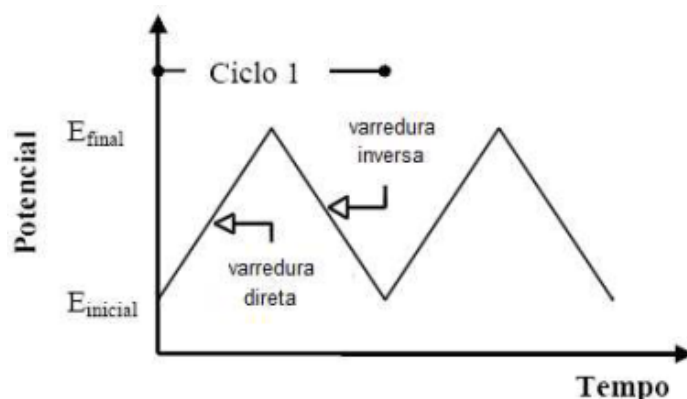
2.23.1 Voltametria cíclica

A fácil aplicabilidade e versatilidade da voltametria cíclica (VC) foram um dos principais atributos responsáveis pela sua popularização, e fez com que se tornasse uma das principais ferramentas utilizadas para a compreensão qualitativa dos processos eletroquímicos interfaciais. A VC normalmente é utilizada na investigação de processos eletródicos, devido fornecer rapidamente informações sobre a termodinâmica de processos redox, a cinética de reações heterogêneas de transferência de elétrons e sobre a ocorrências de reações químicas acopladas a processos adsorptivos (BRETT, A. M. O.; BRETT, 1996).

O funcionamento da técnica de VC consiste na aplicação de uma variação de potencial linear na forma de uma onda triangular (Figura 8) a um eletrodo de trabalho, ocasionando reações de oxidação e redução na presença de espécies eletroativas na solução ou presentes na superfície do eletrodo (ROGÉRIO DOS SANTOS ALVES; ALEX SOARES DE SOUZA, 2014).

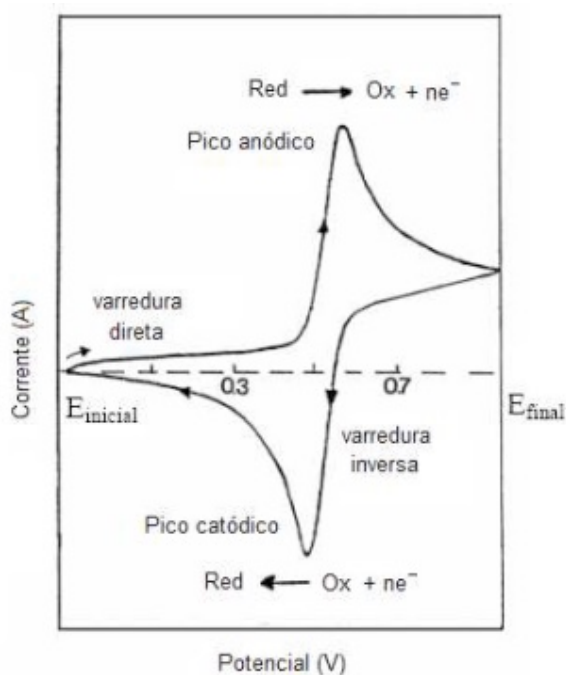
Conforme apresentado na Figura 8, um potencial inicial (E_{inicial}) é selecionado para indicar o início do ciclo e varrido linearmente (varredura direta), a uma velocidade constante em função do tempo, até alcançar o potencial final (E_{final}). A partir de então, a direção da varredura é invertida em direção ao E_{inicial} , e o ciclo é repetido quantas vezes forem necessárias, obtendo-se como resposta um gráfico que representa a correlação da intensidade de corrente obtida em diferentes potenciais ao longo do tempo, denominado voltamograma cíclico (Figura 9).

Figura 8. Representação da variação de potencial na forma de onda triangular, em voltametria cíclica



Fonte: Rogério dos Santos Alves, 2014 (ROGÉRIO DOS SANTOS ALVES; ALEX SOARES DE SOUZA, 2014).

Figura 9. Voltamograma obtido por voltametria cíclica, Ox representa a forma oxidada da espécie eletroativa, Red a forma reduzida e “ne-“ representa o número de elétrons envolvidos



Fonte: Rogério dos Santos Alves, 2014 (ROGÉRIO DOS SANTOS ALVES; ALEX SOARES DE SOUZA, 2014).

De acordo com o voltamograma apresentado na Figura 6, inicialmente é aplicado um valor de potencial que não causa nenhuma reação de oxirredução. Posteriormente aplicando um aumento do potencial em direção há regiões mais positiva (região anódica – potencial positivo), favorecendo a oxidação das espécies em solução, ocorre o aumento da corrente. Nesta etapa, forma-se um pico anódico proporcional à concentração do analito em estudo. Mesmo com o aumento do potencial no sentido positivo, a corrente anódica começa a diminuir devido a

depleção das espécies reduzidas passíveis de oxidação (HARRIS, 2001). Quando o potencial final (E_{final}) é atingido, o potencial passa a ser varrido no sentido inverso. Neste momento, o potencial torna-se gradativamente mais negativo e as reações de redução são favorecidas. À medida que o potencial adquire um valor mais negativo, o eletrodo torna-se uma fonte de elétrons, favorecendo a redução das espécies na interface eletrodo/solução. Por esta razão, os produtos gerados pela varredura de potencial no sentido positivo (varredura direta), formam um pico anódico, enquanto a varredura de potencial no sentido negativo (varredura inversa), forma o pico catódico simétrico ao anódico (BRETT, A. M. O.; BRETT, 1996; LOJOU; BIANCO, 2006; PACHECO et al., 2013).

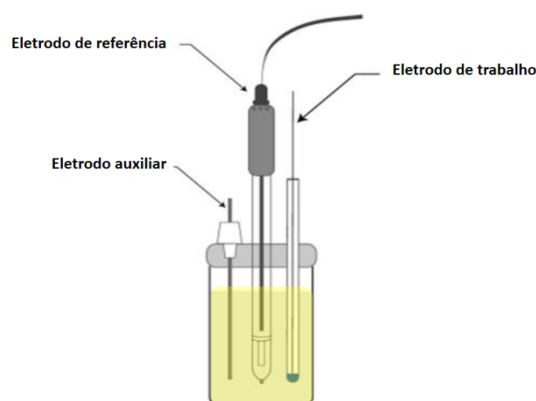
Para execução dos experimentos de VC são realizados em células eletroquímicas composta por três tipos de eletrodos: de trabalho, referência e um auxiliar também conhecido como contra-eletrodo (GRIESHABER et al., 2008).

O eletrodo de trabalho é responsável por medir os fenômenos eletroquímicos investigados. Existem diferentes tipos de eletrodos disponíveis, os mais utilizados são de platina, ouro e prata. Por permitir a oxidação e redução em soluções aquosas e não aquosas, o carbono (carbono vítreo, eletrodo de pasta de carbono) por ser um material inerente é um bom material para construção de eletrodos (GRIESHABER et al., 2008). O eletrodo de trabalho deve ser selecionado de acordo com a faixa de potencial que se pretende estudar. O potencial ao eletrodo de trabalho para medidas voltamétricas é sempre controlado em relação ao eletrodo de referência.

O eletrodo de referência mantém o potencial constante e idealmente deve ser reversível, ter potencial estável com tempo, ter potencial que retorne ao equilíbrio depois que correntes pequenas são passadas através do eletrodo. Os modelos mais comuns são o de calomelano saturado e o de prata/cloreto de prata (Ag/AgCl) (GRIESHABER et al., 2008).

O eletrodo auxiliar atua como fornecedor de elétrons para o eletrodo de trabalho, e faz com que nenhuma corrente passe pelo eletrodo de referência, mantendo assim seu potencial constante (GRIESHABER et al., 2008). A Figura 10 ilustra a representação esquemática de uma célula eletroquímica utilizada nos experimentos voltamétricos.

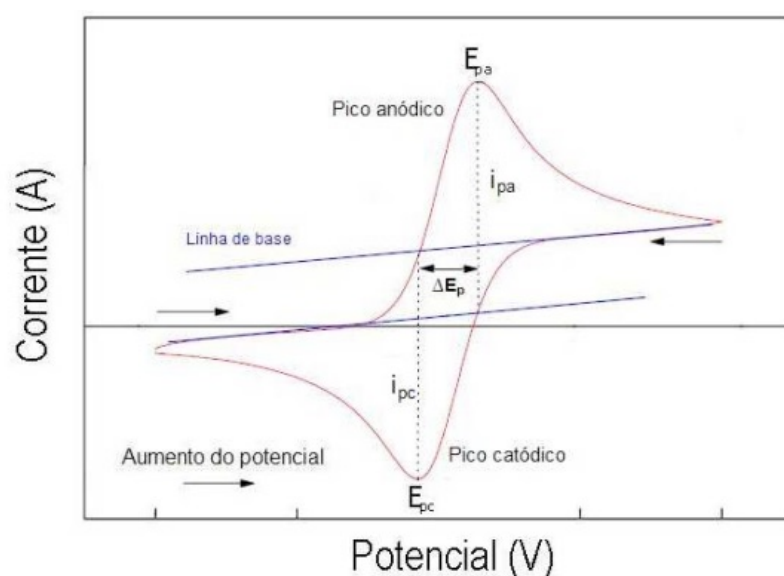
Figura 10. Representação esquemática de uma célula eletroquímica de compartimento único composta por três eletrodos: eletrodo de trabalho, eletrodo de referência e eletrodo auxiliar



Fonte: Adaptado de LANDIM, 2014 (LANDIM, 2014).

Os principais parâmetros obtidos a partir de um voltamograma cíclico são: potencial de pico anódico (E_{pa}), potencial de pico catódico (E_{pc}), corrente de pico anódico (i_{pa}), corrente de pico catódico (i_{pc}) e diferença entre o potencial de pico anódico e catódico (ΔE_p) (KISSINGER; HEINEMAN, 1983). As definições e medidas dos parâmetros citados estão representadas na Figura 11.

Figura 11. Principais parâmetros eletroquímicos observados a partir de um voltamograma cíclico



Fonte: Kissinger, 1983 (KISSINGER; HEINEMAN, 1983).

A partir dos principais obtidos do voltamograma cíclico é possível obter informações relacionadas à reversibilidade do sistema em análise, elucidação de mecanismos de reações

eletroquímicas, detecção da existência de reações acopladas a processos eletroquímicos, identificação de espécies presentes na solução e análise semiquantitativa das velocidades de reação (BRETT, A. M. O.; BRETT, 1996).

2.24 ESPECTROSCOPIA DE IMPEDÂNCIA ELETROQUÍMICA

A espectroscopia de impedância eletroquímica (EIE) ou simplesmente espectroscopia de impedância (EI) é uma técnica eletroquímica utilizada para caracterizar diversas propriedades elétricas de materiais, principalmente, investigar a dinâmica de ligação de cargas nas regiões interfaciais do eletrodo condutor, com a carga móvel no volume de materiais sólidos (tais como semicondutores e dielétricos) ou líquidos (como misturas iônicas e eletrólitos fracos) (BARSOUKOV; MACDONALD, 2005; MACDONALD, 2006). A EIE apresenta diversas aplicações, tais como: investigação de mecanismos em reações eletroquímicas (GABRIELLI, 1998), medidas de propriedades dielétricas (ALEXE-IONESCU et al., 2010) e de transporte em materiais (SIDEBOTTOM, 2009), estudo de biossensores (LISDAT; SCHÄFER, 2008), análise de filmes anodizantes e de inibidores de corrosão (A. AMIRUDIN; AMIRUDIN; THIERRY, 1995).

A EIE baseia-se na aplicação de um estímulo elétrico em um sistema de eletrodos disposto em uma célula eletroquímica e na observação do efeito desta perturbação de potencial sob o sistema em investigação. O estímulo do sistema é gerado pela aplicação de um potencial contínuo de pequena amplitude na forma senoidal. Através da aplicação de um potencial com poucos milivolts, é possível promover uma perturbação mínima ao sistema, onde permite desta forma, investigar fenômenos eletroquímicos próximos ao estado de equilíbrio (DAMOS; MENDES; KUBOTA, 2004). Neste mesmo sistema de eletrodos é sobreposto um sinal alternado com diferentes valores de frequência, capaz de produzir uma corrente alternada de natureza senoidal na célula eletroquímica (MACDONALD, 1990, 1992; BOTT; PH, 2001; SUNI, 2008). Desta forma, por meio do monitoramento das relações entre o potencial aplicado e a corrente resultante, a impedância do sistema é calculada (BARD; FAULKNER, 2001; DAMOS; MENDES; KUBOTA, 2004). Através da análise de EIE é possível avaliar a taxa de transferência de carga, condutividade dos materiais, capacitância entre outras propriedades (JIANG, J.; KUCERNAK, 2002).

A impedância originalmente foi criada para descrever a resposta de um sistema composto por capacitâncias, resistências e indutâncias, no entanto, estendeu-se para os sistemas

eletroquímicos devido vários processos contribuírem para compreensão da relação entre corrente e o potencial do sistema. Primordialmente a impedância de um sistema elétrico é composta por três componentes: (I) componente resistivo (resistência); (II) componente capacitivo (capacitância); e (III) componente indutivo (indutância). O componente resistivo é responsável por realizar a perda de energia elétrica na forma de calor. O componente capacitivo é responsável por armazenar carga (energia eletrostática) em um local específico do sistema, dificultando a passagem de corrente elétrica. Já o componente indutivo é responsável por acumular energia em um campo magnético (KATZ; WILLNER, 2003; LISDAT; SCHÄFER, 2008). A impedância (Z) é calculada por meio da razão entre a voltagem e a corrente, ambas em função do tempo e considerando as diferentes frequências de excitação (Equação 1) (WANG; YE; YING, 2012).

$$Z = \frac{V(t)}{i(t)} \quad \text{Equação 1}$$

Os valores de impedância correspondem a números complexos compostos por um componente real (Z') e um componente imaginária ($-Z''$), estando relacionados respectivamente, à resistência e a capacitância do circuito elétrico (MACDONALD, 1990; KATZ; WILLNER, 2003; SUNI, 2008). Estes valores estão correlacionados de acordo com as equações 2 e 3 abaixo.

$$Z' = R_s + \frac{R_{CT}}{1 + \omega^2 C_{dl}^2 R_{CT}^2} \quad \text{Equação 2}$$

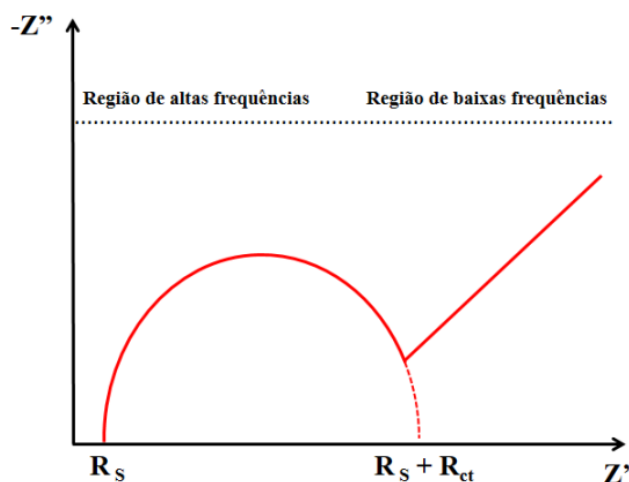
$$-Z'' = \frac{\omega C_{dl} R_{CT}^2}{1 + \omega^2 C_{dl}^2 R_{CT}^2} \quad \text{Equação 3}$$

Onde, R_s – resistência da solução, R_{CT} – resistência à transferência de carga, ω – frequência angular e C_{dl} – capacitância de dupla camada elétrica (BARD; FAULKNER, 2001).

A representação gráfica mais comum para avaliar os dados de EIE – Z'' (componente imaginária da impedância) vs. Z' (componente real da impedância), é por meio do diagrama de Nyquist, também chamado de semicírculo de Cole-Cole, onde cada componente real da impedância é plotado contra seu real componente imaginário (Figura 12). No diagrama de Nyquist, cada ponto representa a impedância total do sistema em uma determinada frequência. Nas regiões de frequências mais elevadas forma-se um semicírculo caracterizando os processos

limitantes da transferência de carga, como a R_s e R_{CT} . Já nas regiões onde as frequências são menores, observa-se uma linha reta caracterizando o processo difusional na dupla camada elétrica. O diagrama de Nyquist é um tipo de representação gráfica amplamente utilizado na eletroquímica devido fornecer informações sobre a cinética de transferência de elétrons e de fácil interpretação visual (ALVES; BRETT, 2002; WANG; YE; YING, 2012; BAHADIR; SEZGINTÜRK, 2016).

Figura 12. Representação de um diagrama de Nyquist



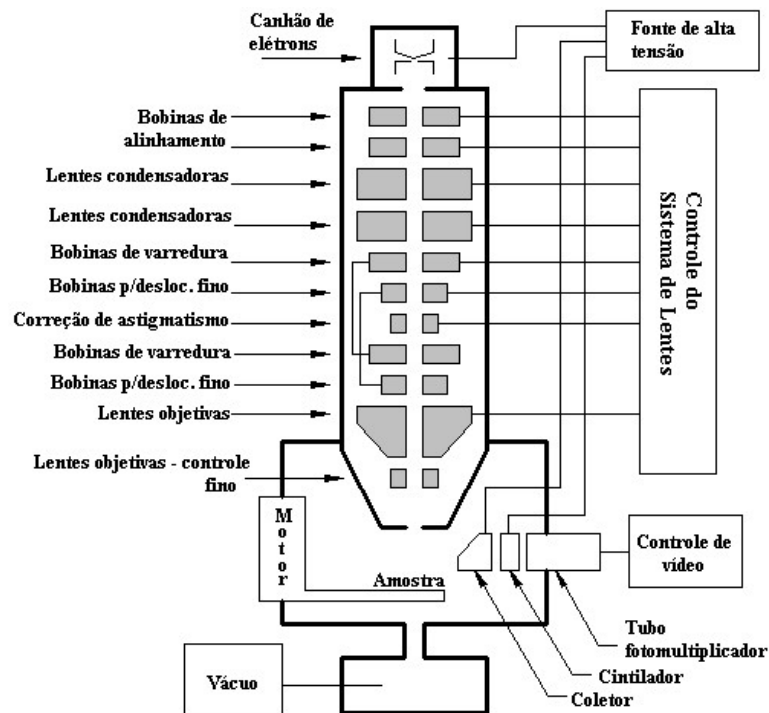
Fonte: Avelino,2017 (AVELINO, 2017).

A EIE é um método eletroquímico que se destaca dos demais devido sua sensibilidade. Embora originalmente a espectroscopia de impedância tenha sido desenvolvida para uso da engenharia elétrica, atualmente é uma técnica muito utilizada em diversas áreas como análises clínicas e biomédicas, tecnologia farmacêutica, ciências de materiais, entre outras. Devido sua capacidade de monitorar propriedades físico-químicas, tais como a capacitância e a resistência à passagem de elétrons, definir eventos moleculares à nível da dupla camada elétrica e permitir a caracterização estrutural de biossensores e a compreensão de fenômenos interfaciais, como os processos de biodeteção na superfície dos eletrodos modificados (KATZ; WILLNER, 2003; GUAN; MIAO; ZHANG, 2004; PARK; PARK, 2009; BAHADIR; SEZGINTÜRK, 2016).

2.25 AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) é uma técnica de caracterização microestrutural de superfícies irregulares. Seu princípio de funcionamento consiste na emissão de um feixe de elétrons por meio de um filamento de tungstênio, que concentrado, controlado e reduzido por um sistema de lentes eletromagnéticas, diafragmas e bobinas, incide sobre a amostra, promovendo uma série de sinais relacionados com a interação do feixe de elétrons incidente e a amostra. A interação do feixe com a amostra permite caracterizar as propriedades da topografia da superfície, composição e a cristalografia da amostra (Figura 13) (DEDAVID; GOMES; MACHADO, 2007).

Figura 13. Desenho esquemático de um microscópio eletrônico de varredura



Fonte: Oréfice et al., 2006 (ORÉFICE, R. L., PEREIRA, M. M., MANSUR, 2006).

Os sinais obtidos da interação do feixe incidente com a amostra são: elétrons secundários, elétrons retroespalhados, raio-X característicos, raio-X contínuos, fótons de luz (fotoluminescência) e elétrons Auger. Dentre os sinais utilizados mais frequentes estão os elétrons secundários, elétrons retroespalhados e raio-X característicos. Os elétrons secundários são espalhados inelasticamente pelo feixe de elétrons primário, e são provenientes de regiões superficiais da amostra, entre 1 e 10 nm (GOLDSTEIN et al., 2003). A partir desses elétrons é

possível obter imagens com informações morfológicas da amostra. Os elétrons retroespalhados são gerados por meio de colisões elásticas entre o feixe de elétron primário e o núcleo atômico. Os elétrons retroespalhados são originados em regiões mais profundas da amostra, até 1,5 μm (GOLDSTEIN et al., 2003). Os elétrons retroespalhados são responsáveis por fornecer imagens características da variação de composição da amostra. Já os raios-X característicos são produzidos em qualquer região da amostra pelos elétrons primários e possui energia suficiente para remover um elétron de uma camada interna de outro átomo. Eles podem surgir de regiões com até 3 μm e por possuir energia característica de cada átomo, fornecem informações elementares (DA RÓZ et al., 2015).

2.26 LECTINA COMO COMPONENTE DE BIORRECONHECIMENTO EM BIOSSENSORES

Carboidratos estão presentes na maioria das células e desempenham um papel importante no crescimento e desenvolvimento celular, no reconhecimento e resposta imune, transdução de sinal e na comunicação celular (INATANI et al., 2003; OHTSUBO; MARTH, 2006; CHEN; CHEN; DEMETRIOU, 2007; PILOBELLO; MAHAL, 2007). A glicosilação anormal tem sido associada com o desenvolvimento de diversas doenças, como, artrite reumatoide, infecção viral, bacteriana e cânceres (OHYAMA; TSUBOI; FUKUDA, 1999; SHARON; LIS, 2004). Desta forma, a da caracterização da expressão de carboidratos na superfície celular tornou-se importante para compreensão do seu papel na doença, bem como, no desenvolvimento de dispositivos para diagnóstico (S.Y. CHEN, T. ZHENG, M.R. SHORTREED, C. ALEXANDER, 2007).

Diversos são os componentes biológicos que apresentam potencial para serem utilizados em sistemas de biossensores. Entre os compostos orgânicos utilizados, a Concanavalina A (Con A), é uma lectina (proteína ligante à carboidratos) extraída originalmente do feijão Jack, que possui atividade biotecnológica de grande relevância, dada sua versatilidade para imobilizar uma variedade de glicoproteínas (BARNES et al., 1991; QUINN et al., 1997; R. BALLERSTADT, 1997; M.V. MIRANDA, M.L. MAGRI, A.A.N. DEL CANIZO, 2002; K. SUGAWARA, T. SHIROTORI, G. HIRABAYASHI, H. KURAMITZ, 2004).

A Con A é uma proteína que apresenta mudança na conformação de sua estrutura quaternária quando colocada em solução aquosa, com variação de pH (ZAND; AGRAWAL; GOLDSTEIN, 1971), temperatura (SENEAR; TELLER, 1981) e força iônica da solução

(MCKENZIE; SAWYER; NICHOL, 1972). A variação do pH favorece ou não a agregação de seus dímeros em tetrâmeros. A subunidade monomérica é constituída por 237 resíduos de aminoácidos e possui uma massa molecular equivalente a 26,5 Kda, cuja agregação de dois monômeros em pH < 5,6, forma um dímero com massa molecular aproximadamente de 53 Kda, conhecido como dímero canônico. A mudança do pH para valores superiores a 7,0, resulta na agregação de dois dímeros em um tetrâmero (massa molecular = 104 Kda), chamado de dímero de dímero (MANDAL; BREWER, 1993; NAEEM; KHAN; KHAN, 2005).

A atividade biológica desempenhada pela Con A está relacionada a sua capacidade em reconhecer especificamente resíduos de α -D-manopiranosil e α -D-glicopiranosil. A ligação ao sacarídeo na conformação da cadeia, ocorre através de ligações de hidrogênio entre quase todas suas hidroxilas (aceptoras e doadoras) e o domínio de reconhecimento de carboidratos da lectina. Dentre as sete ligações de hidrogênio presentes, quatro são realizadas entre os α -aminos da lectina, arginina e tirosina e três entre os radicais livres de espartato e aspargina, ligados ao íon cálcio; além de interações de van der Waals entre os resíduos aromáticos de tirosina e os carbonos glicosídicos C-5 e C-6 (DEREWENDA, Z.; YARIV, J.; HELLIWEI, J. R.; KALB (GILBOA), A. J.; DODSON; M. Z.; WAN, T.; CAMPBELL, 1989; LORIS et al., 1998).

2.27 APLICAÇÕES MÉDICAS DA NANOTECNOLOGIA

A nanotecnologia na medicina está voltada para o diagnóstico, prevenção e tratamento, tendo como objetivo principal melhorar a qualidade de vida das populações (FREITAS, 2005). O uso de nanoestruturas na medicina surgiu como ferramenta para alavancar os avanços na medicina tradicional e está relacionado a dois fenômenos que ocorrem na nanoescala: transições em propriedades físico-químicas e transições em interações fisiológicas (ETHERIDGE et al., 2013).

A liberação controlada e o uso de nano carreadores são algumas das aplicações da nanotecnologia que possibilitam após vultosos investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D), o resgate de drogas descartadas devido seus potenciais efeitos tóxicos e baixa disponibilidade (ROSSI-BERGMANN, 2008). A rápida metabolização e os efeitos tóxicos ao organismo são problemas que comumente impedem a aprovação e o registro de fármacos. Desta forma, o encapsulamento de um fármaco, além de protege-lo contra a degradação prematura e promover a solubilização, pode ajudar a direcionar os fármacos para regiões específicas (ROSSI-BERGMANN, 2008; GARUD; SINGH; GARUD, 2012). Na produção de fármacos e

sistemas de distribuições de medicamentos, em especial para o tratamento do câncer, as nanotecnologias apresentam um grande potencial de inovação, sobretudo pelos seus benefícios associados.

O uso da nanotecnologia para o diagnóstico de doenças tem sido incorporado aos biodispositivos para aumentar a relação sinal/ruído, reduzir o tempo de resposta, aumentar a estabilidade e sensibilidade, e obter um limite de detecção em concentrações nanomolares (CHOI et al., 2007; PERIASAMY; UMASANKAR; CHEN, 2009; TIWARI; NORDIN, 2014). A nanotecnologia possibilitou o desenvolvimento de uma nova geração de dispositivos com características específicas, como menores dimensões, mais rápidas e barato e não requerem manuseio especializado. Estes dispositivos apresentam maior acurácia e sensibilidade, utilizando uma menor quantidade de amostra (SYEDMORADI et al., 2017).

Os biossensores geralmente são compostos por três elementos: o elemento biológico, transdutor e aparelho de leitura. Onde, um elemento biológico como a enzima, é capaz de reconhecer e sinalizar a presença, atividade ou concentração de determinada biomolécula (CHOI, 2012). A interação entre a biomolécula investigada e o elemento biológico do biossensor produz uma variação nas propriedades físico-químicas deste (Ex. mudança de pH, transferência de elétrons, mudança de temperatura, massa, entre outros) que são detectadas pelo transdutor. O sinal resultante desta interação indica a presença do analito de interesse e sua concentração (BOULAIZ et al., 2011).

A capacidade de detectar biomoléculas associada a doenças, tais como metabólitos específicos, ácidos nucleicos, proteínas, patógenos e células, tais como células tumorais circulantes, são essenciais não somente para o diagnóstico da doença, mas também para a investigação biomédica que envolve a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos (CHOI, 2012).

A especificidade de ligação a carboidratos conferida as lectinas (Con A), permite que elas sejam empregadas em diversas soluções biotecnológicas, como a purificação e caracterização de carboidratos complexos e glicoproteínas (WU et al., 2009), ensaios de diagnósticos (OLIVEIRA; CORREIA; DINIZ, 2009), marcações histoquímicas (CORREIA et al., 2010) e no desenvolvimento de biossensores para diagnóstico de dengue (DÉBORA M.N. LUNA, MARIA D.L. OLIVEIRA, MAURÍCIO L. NOGUEIRA, 2014).

O desenvolvimento e a utilização de biossensores tem representado um grande avanço em diversas áreas, na saúde, a nanotecnologia tem contribuído de forma crescente e exponencial, com grandes ganhos para o campo da promoção à saúde. É cada vez mais constante, o desenvolvimento de novas técnicas e materiais, o que representa uma ampliação

da aplicabilidade. O uso de biossensores para identificação precoce e tratamento do câncer, é uma importante ferramenta para uso na medicina, pois, além de permitir o uso de técnicas menos invasivas, auxiliam no desenvolvimento de novos fármacos menos nocivos aos pacientes. Aumentando desta forma, as chances de sucesso no tratamento.

Face ao exposto, esta etapa do estudo teve como objetivo, construir uma plataforma bioconjugada por meio de uma série de ligações covalentes entre moléculas de lectina e uma camada de cisteína imobilizada sobre nanomembranas tridimensionais de TiO_2 revestida com ouro.

3 MÉTODOS PARA DESENVOLVIMENTO DA REVISÃO SISTEMÁTICA, ANÁLISE ECONÔMICA E DO BIOSSENSOR

3.1 PROTOCOLO DE REVISÃO

Realizou-se uma revisão sistemática de acordo com as orientações dos relatórios preferenciais para análise sistemática e meta-análises (PRISMA) (Anexo A) (MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, 2009). O protocolo foi registrado no Prospecto Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) (CRD42017065309).

3.2 CONSTRUÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA

A pergunta condutora neste estudo foi estruturada usando a população, intervenção, comparador e resultados - outcomes (PICO), este processo foi utilizado para dividir a pergunta em conceitos e termos de pesquisa. A pergunta de pesquisa foi estruturada de acordo com o modelo PICO da seguinte forma:

- **População** – compreendeu todos pacientes adultos com diagnóstico de câncer metastático, avançado ou incurável.
- **Intervenção** – compreendeu o cuidado paliativo precoce fornecidos logo após o diagnóstico de câncer avançado.
- **Comparação** – compreendeu ao cuidado padrão (exceto terapias paliativas para prolongar a vida ou aliviar os sintomas como quimioterapia ou radioterapia paliativa).
- **Outcomes** – os desfechos principais foram a melhoria da qualidade de vida, medida aos 3, 6 e 12 meses de acompanhamento e o aumento da sobrevida dos pacientes com câncer avançado. Outros desfechos avaliados incluíram a redução na intensidade dos sintomas, melhora do humor deprimido e ansiedade.

3.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SUMARIZAÇÃO DOS RESULTADOS

3.3.1 Bases de dados eletrônicas

A busca por evidências sobre a eficácia clínica do CPP em pacientes com câncer avançado constitui a plataforma central desta Tese. Os objetivos dos ECRs individuais e os dados deles disponíveis determinaram quais desfechos foram viáveis meta-analisar. A análise da eficácia dos CPP possibilitou determinar a análise de custo-efetividade.

Uma busca detalhada da literatura foi realizada usando vários bancos de dados eletrônicos: MEDLINE (via PubMed), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), The Cochrane Library, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), EMBASE e Google Scholar. Além disso, foi pesquisado estudos em andamento nas plataformas International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP, www.who.int/ictip) e ClinicalTrials.gov.

A estratégia de pesquisa combinou termos e sinônimos MeSH como cuidado paliativo, neoplasia, QV e sobrevida. Além disso, filtros de pesquisa específicos para ECRs também foram aplicados. Todas as pesquisas foram realizadas desde o início até junho de 2017. As estratégias de busca utilizadas, juntamente com o número de estudos recuperados nas bases de dados pesquisadas, são apresentadas no Apêndice A.

3.4 SELEÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

3.4.1 Critério de seleção dos estudos

Os resultados da pesquisa dos diferentes bancos de dados foram importados e incorporados na ferramenta da Cochrane - Covidence e as duplicatas foram removidas automaticamente ou excluídas manualmente. Dois revisores (FZ e IZ) avaliaram de forma independente os títulos e resumos recuperados para identificar os potenciais artigos para inclusão na meta-análise. Em seguida, ambos os revisores analisaram os demais documentos completos. Todo o desacordo foi resolvido através de discussões até chegar ao consenso. Se o

consenso não puder ser alcançado entre os dois revisores, a opinião de um terceiro revisor (CASA) foi solicitada.

3.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

A qualidade de cada artigo selecionado para compor a meta-análise foi avaliada usando a ferramenta de colaboração da Cochrane para avaliar o risco de viés de estudos randomizados. Os riscos avaliados foram:

- Risco de viés de seleção (geração de sequência aleatória e ocultação da alocação)
- Risco de viés de desempenho (cegamento dos participantes)
- Risco de viés de detecção (cegamento dos avaliadores de resultados)
- Risco de viés de atrito (dados de resultados incompletos)
- Risco de viés de resultados (relato seletivo dos resultados, subgrupos ou análise)
- Risco de outras fontes de viés (quaisquer preocupações importantes sobre outras possíveis fontes de viés, como fonte de financiamento, adequação dos métodos estatísticos utilizados, tipo de análise, heterogeneidade entre os grupos em importantes fatores)

Os riscos foram avaliados como baixo risco de viés (+), alto risco de viés (-) ou risco de viés incerto (?). A qualidade da evidência e a força da recomendação foram avaliadas usando a abordagem Grading of Recommendations Assessment, Developing, and Evaluation (GRADE) (GUYATT et al., 2009, 2011a). Pretendeu-se avaliar o potencial viés de publicação através da análise de funnel plot, no entanto, devido ao pequeno número de estudos identificados para revisão, isso não foi possível realizar (STERNE et al., 2011b).

3.6 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Finalmente, com os artigos considerados relevantes selecionados, os dados foram extraídos e inseridos em um formulário especialmente projetado para resumir as principais características dos estudos. O objetivo principal do estudo, delineamento, método de randomização, população, principais características, prognóstico e resultados foram

documentados. Os resultados obtidos foram registrados de acordo com o tempo de acompanhamento – 3, 6 e 12 meses. Quando essa informação não pôde ser recuperada, um e-mail foi enviado aos autores solicitando dados não relatados.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As estimativas de resultados foram agrupadas em uma meta-análise, usando modelo de efeito randomizado com base no método DerSimonian-Laird. O modelo de efeito randomizado explica o erro de amostragem e entre as variações do estudo. Este modelo é preferível quando há heterogeneidade nos resultados e fornece estimativas que são mais conservadoras (PEREIRA; IOANNIDIS, 2011). Além disso, o modelo de efeito fixo (inverso da variância) também foi utilizado como análise de sensibilidade. O intervalo preditivo que incorpora a extensão da heterogeneidade e inconsistência na análise foi utilizado para avaliar a extensão da incerteza no tamanho do efeito estimado em cada resultado medido (RILEY; HIGGINS; DEEKS, 2011).

Quando o desfecho é relatado em uma escala significativa (escala de uso generalizado) e todos os estudos na análise utilizam a mesma escala, a meta-análise pode ser realizada diretamente pela diferença bruta das médias. Considere um estudo que reporta a média de dois grupos (tratamento e controle) e suponha que você deseja comparar as médias dos dois grupos. Assumindo que μ_1 e μ_2 , representam a verdadeira média nos dois grupos, a diferença da média da população é definida como:

$$\Delta = \mu_1 - \mu_2 \quad (3.1)$$

No entanto, os estudos selecionados para compor a meta-análise possuem dois grupos independentes e utilizaram diferentes instrumentos para medir os resultados. Se diferentes estudos utilizam diferentes instrumentos para avaliar os resultados, a escala de medida será diferente de estudo para estudo, desta forma, não é significativo combinar o tamanho do efeito pela diferença bruta das médias. Nesse caso, podemos dividir a diferença da média em cada estudo pelo desvio padrão (DP) desse estudo para criar um índice - a diferença de média padronizada (DMP) que seria comparável através dos estudos (COHEN, 1988a).

Assumindo que μ_1 e σ_1 representa a verdadeira média (população) e DP do primeiro grupo e μ_2 e σ_2 representa a verdadeira média (população) e DP no outro grupo. Se os dois DPs da população forem os mesmos (como é assumido na maioria das técnicas de análise de dados paramétricos), de modo que $\sigma_1 = \sigma_2 = \sigma$, então a DMP da população é definida como (BORENSTEIN et al., 2009):

$$\delta = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma} \quad (3.2)$$

A DMP (δ) de estudos que utilizam dois grupos independentes pode ser estimada como:

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{within}} \quad (3.3)$$

No numerador, $\bar{x}$ -barra 1 e $\bar{x}$ -barra 2 representam as médias da amostra nos dois grupos. No denominador, o S_{within} é o DP ponderado e combinado entre os dois grupos

$$S_{within} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}} \quad (3.4)$$

onde n_1 e n_2 são o tamanho da amostra nos dois grupos, e S_1 e S_2 são os DPs nos dois grupos. Usamos o símbolo δ para denotar o parâmetro de tamanho do efeito e o d para a estimativa da amostra deste parâmetro, a variância de d (uma boa aproximação) pode ser calculada por (BORENSTEIN et al., 2009):

$$V_d = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} + \frac{d^2}{2(n_1 + n_2)} \quad (3.5)$$

Nesta equação, a primeira parte à direita reflete a incerteza na estimativa da diferença da média (numerador em 3.3) e a segunda reflete a incerteza na estimativa de S_{within} (denominador em 3.3). O erro padrão de d é calculado pela raiz quadrada de V_d .

$$SE_d = \sqrt{V_d} \quad (3.6)$$

Acontece que d tem um ligeiro viés, tendendo a superestimar o valor absoluto em amostras pequenas. Este viés pode ser removido por uma simples correção que produz uma

estimativa imparcial de δ , chamada Hedges' g (HEDGES, 1981). Para converter de d para Hedges' g , usamos um fator de correção chamado, J . Hedges que pode ser obtido através da fórmula:

$$J = 1 - \frac{3}{4df - 1} \quad (3.7)$$

Nesta expressão, df representa o grau de liberdade usado para estimar Swithin, que para dois grupos independentes é $n_1 + n_2 - 2$. Esta aproximação sempre tem um erro inferior a 0.007 e menos que 0.035 por cento quando $df \geq 10$ (HEDGES, 1981). Então,

$$g = J \times d, \quad (3.8)$$

$$V_g = J^2 \times V_d, \quad (3.9)$$

$$SE_g = \sqrt{V_g} \quad (3.10)$$

Os desfechos medidos como DMP têm o objetivo de comparar os resultados em diferentes estudos através de diferentes medidas. Por esse motivo, não pode ser interpretado como uma diferença de pontos na escala de avaliação ou na melhoria percentual. Uma abordagem para interpretar a magnitude da DMP é usar as diretrizes amplamente aceitas de Cohen (COHEN, 1988a). Para DMPs, ele definiu 0,2 como um efeito pequeno, 0,5 como efeito médio e 0,8 como grande. A análise de sobrevivência foi avaliada usando o modelo de efeito randomizado e a métrica escolhida foi o odds ratio (OR).

A heterogeneidade estatística foi avaliada e quantificada usando o Q de Cochran e I^2 . Devido ao pequeno número de estudos incluídos na meta-análise, utilizamos $p < 0,10$ como indicação de significância estatística e evidência de heterogeneidade (HIGGINS; THOMPSON, 2002; PEREIRA et al., 2010b). Todas as análises foram realizadas usando o Software Stata 14 (STATACORP, 2015).

3.8 MÉTODOS PARA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

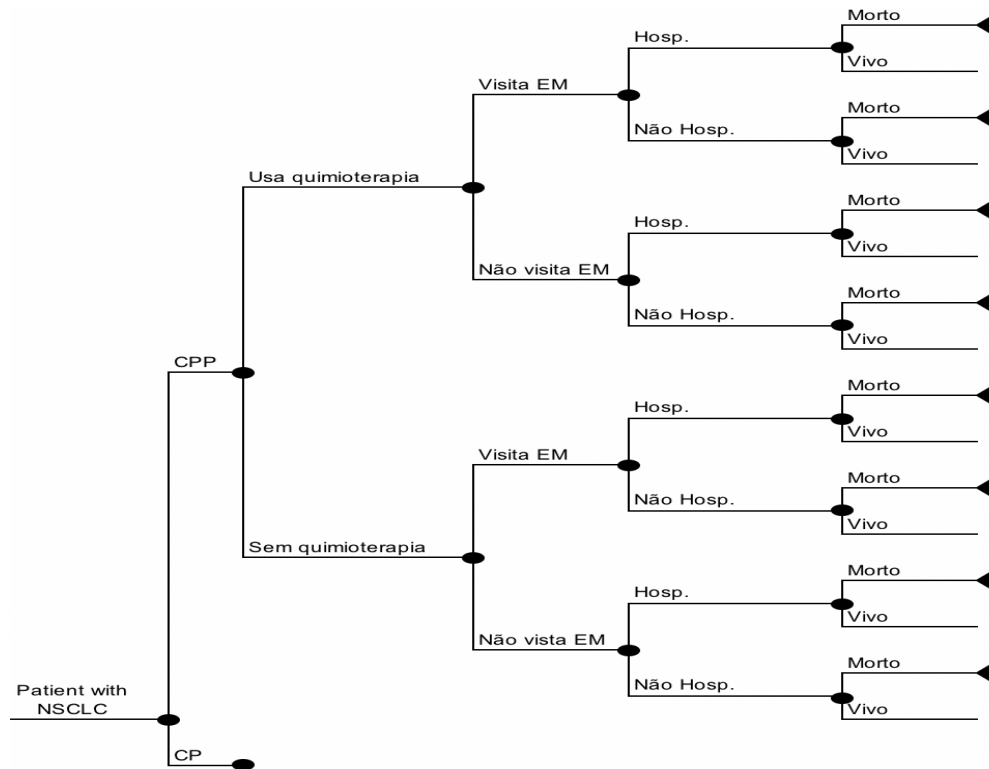
3.8.1 Estrutura do modelo

Uma análise de custo-efetividade foi conduzida para modelar os custos e os resultados obtidos através do CPP em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, diagnosticado com câncer de pulmão em células não pequenas, de acordo com a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro. O delineamento de custo-utilidade foi escolhido para destacar a importância dos CPP, como oportunidade para fazer o melhor para os pacientes, familiares e serviços de saúde em termos de melhoria na QV e economia de recursos (MORRISON; MEIER, 2004; MORRISON, 2008). Uma hipotética árvore de decisão foi construída para refletir duas estratégias clínicas concorrentes: fornecer CPP versus cuidado padrão para pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas.

Os CPP foram definidos de acordo com o modelo apresentado por Temel et al. (2010). Neste modelo, os CPP foram iniciados até 8 semanas após o diagnóstico de câncer de pulmão em células não pequenas incurável. Pacientes atribuídos para receber CPP reuniram-se mensalmente com um membro da equipe de cuidados paliativos para manutenção dos sintomas, estabelecer metas para o melhor cuidado e auxiliar na tomada de decisão sobre o tratamento. Os pacientes designados ao grupo de cuidado padrão, não foram agendados para receber cuidados paliativos, a menos que o paciente, a família ou o oncologista tenham solicitado uma consulta. Em ambas as estratégias clínicas, os pacientes continuam a receber cuidados oncológicos de rotina (TEMEL et al., 2010).

Na média, o tempo de sobrevivência dos pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas é inferior a um ano. Alguns estudos mostraram que as estimativas medianas de sobrevivência dos pacientes com câncer avançado atribuído ao CPP variaram entre 11 e 18 meses (BAKITAS et al., 2009a, 2015; TEMEL et al., 2010). Assumindo essa suposição, o modelo analítico da árvore de decisão foi desenvolvido no Microsoft Excel 2013, para refletir uma estrutura temporal ao longo de um período de 12 meses. A Figura 14 mostra como uma coorte de pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas pode percorrer através da hipotética árvore de decisão, durante esse período. No final do caminho, cada ramo da árvore de decisão fornece os resultados do modelo.

Figura 14. Modelo de árvore de decisão do CPP



CP = Cuidado Padrão; CPP = Cuidado Paliativo Precoce; EM = Emergência; Hosp = Hospitalização.

Fonte: Elaborado pelo autor.

O estágio avançado da doença e o uso de quimioterapia podem levar o paciente a experimentar vários sintomas e efeitos, tais como aumento da intensidade da dor, depressão, anorexia, falta de ar, constipação, náuseas, vômitos e outros. Conforme o paciente com câncer de pulmão em células não pequenas entra no modelo, ele/ela pode receber CPP ou não com base na probabilidade de usar cuidados paliativos na linha de base. Quando um paciente atribuído ao CPP faz uso de quimioterapia, ele pode visitar a sala de emergência ou possivelmente ser hospitalizado para tratamento de sintomas ou efeitos adversos. Cada evento que requer cuidado médico resultará na permanência do paciente vivo ou na morte do mesmo.

O principal desfecho analisado foi o custo por Quality Adjusted Life Year (QALY) ganho, representado pelo ICER. Adicionalmente, assumindo o limiar de R\$ 30.179,67 (uma vez o Produto Interno Bruto (PIB) per capita - 2016) (WHO, 2003a), o net monetary benefit (NMB) foi calculado para representar o valor da intervenção em termos monetários (GROSSE, 2008). Um NMB positivo indica que a estratégia correspondente vale a pena ser implementada, enquanto, um NMB negativo sugere o contrário. Uma taxa de desconto sobre os custos e efeitos não foi aplicada devido à estrutura temporal da análise não exceder 1 ano.

3.9 SUPOSIÇÕES DO MODELO

Na formulação dos principais pressupostos da análise de custo-efetividade, fizemos estimativas conservadoras para evitar o favorecimento da intervenção. As principais suposições do modelo foram: assumimos que todos os pacientes foram hospitalizados e observados na sala de emergência uma vez durante o horizonte temporal de 12 meses; devido à falta de informações sobre o custo individual de fornecer CPP, uso de quimioterapia e serviço de emergência no Brasil, calculamos os custos de cada serviço citado, com base na proporção dos custos de atendimento ambulatorial; os custos utilizados no modelo foram baseados em um único estudo sobre os custos estimados dos cuidados em pacientes com câncer de pulmão em um hospital público de referência no Brasil. Os pacientes atribuídos ao grupo CPP foram vistos como pacientes ambulatoriais e receberam uma visita inicial, seguida de uma visita mensal. Dado que não há dados sobre a eficácia do CPP e QV em pacientes brasileiros com câncer de pulmão em células não pequenas, assumimos informações sobre risco relativo (RR) e QV provenientes de outros locais (países); uma vez que não há informações sobre o impacto do CPP na sobrevida global de pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas, assumimos a mesma taxa de sobrevida entre aqueles que receberam CPP e aqueles que receberam cuidados padrão. As principais suposições do estudo foram exploradas pela análise de sensibilidade.

3.10 PARÂMETROS DE ENTRADA DO MODELO

3.10.1 Estimativas clínicas

As probabilidades de requerer um serviço de cuidado de saúde entre os pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas estão listadas na Tabela 2. As estimativas da probabilidade de requerer um serviço de saúde com o uso de CPP, quimioterapia, visita à sala de emergência e admissão hospitalar, foram baseadas nos dados disponíveis sobre câncer de pulmão (VERA-LLONCH et al., 2011; SHI; ZHU, 2016). O RR de redução no uso desses serviços com a introdução do CPP foi calculado com base nos resultados obtidos por Triplett et al. (2017) e usados no modelo. Este estudo de coorte retrospectiva usou dados do banco de dados vinculado ao SEER-Medicare. Os registros de câncer do SEER-Medicare são compilados

pelo Instituto Nacional do Câncer e incluem informações individuais de pacientes que representam 28% da população dos Estados Unidos. O estudo avaliou o efeito dos cuidados paliativos em pacientes ($n = 6.580$) com câncer avançado com idade acima dos 65 anos diagnosticados entre 2000 e 2009. Os participantes eram homens e mulheres (52,7%), maiores de 66 anos, diagnosticados com um dos quatro tipos de câncer mais comuns: mama (5%), colo retal (15,7%), pulmão (75,1%) e próstata (4,2%) (TRIPLETT et al., 2017). Os RRs de redução das estimativas clínicas (0,53 para admissão hospitalar, 0,62 para visita à sala de emergência e 0,46 para uso de quimioterapia) foram aplicado aos valores da linha de base de cada serviço, a fim de estimar o grau de efetividade dos CPP. Isso resultou no pressuposto de que CPP em pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas poderia potencialmente reduzir a admissão hospitalar de 72,1% para 38,2%, as visitas de emergência de 62,2% para 38,6% e em uso de quimioterapia de 55,5% para 25,5% nos últimos 12 meses de vida.

Tabela 2. Modelo de probabilidades de requerer um serviço de saúde entre os pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas

Parâmetros clínicos	Distribuições usadas			
	Estimativa média	na análise de sensibilidade probabilística	Variação	
CPP	54,1%	Beta	27.1%	81.2%
Uso de quimioterapia	55,5%	Beta	27.8%	83.3%
Visita à sala de emergência	62,2%	Beta	31.1%	93.3%
Admissão hospitalar	72,1%	Beta	36.1%	99.9%
Uso de quimioterapia	0,46	Lognormal	0,39	0,53
Visita à sala de emergência	0,62	Lognormal	0,52	0,74
Admissão hospitalar	0,53	Lognormal	0,44	0,65
Doença estável, sem EA	0,653	Beta	0.327	0.980
Moderado EA	0,625	Beta	0.313	0.938
Severo EA	0,591	Beta	0.296	0.887
Doença progressiva	0,473	Beta	0.237	0.710

1. A variação foi calculada entre +/- 50% para análise de sensibilidade. CPP = cuidado paliativo precoce; EA = eventos adversos; RR = Risco Relativo. Fonte: Elaborado pelo autor.

3.10.2 Custos

Com base na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro, o consumo estimado de recursos considerou apenas os custos médicos diretos. A estimativa de custo total foi calculada a partir do estudo realizado por Knust et al (2017) e incluiu os custos com cuidados de rotina e CPP, uso de quimioterapia, visita à sala de emergência e internação hospitalar

(KNUST et al., 2017a). Todos os custos foram expressos em Real (R\$) e os custos estimados em 2014 foram inflados até 2017, com base no Índice de Preços ao Consumidor (IPC) acumulado no período.

Os custos relacionados aos cuidados de rotina foram calculados com base nos custos ambulatoriais e compreendem os seguintes componentes: radioterapia e quimioterapia, medicamentos, exames de imagem (exceto tomografia por emissão de positrões - tomografia computadorizada), exames laboratoriais e patológicos, consulta ambulatorial com especialistas e transfusão de sangue (KNUST et al., 2017a). Devido à falta de informações individualizadas sobre os custos dos cuidados paliativos e dos serviços de emergência em pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas no Brasil, os custos desses serviços foram calculados em relação ao custo total. Assumimos assim, uma porcentagem de 6% dos custos totais para calcular cada um desses serviços (KNUST et al., 2017a; SIQUEIRA ASE, GONÇALVES JG, MENDONÇA PEX, MERHY EE, 2017) (Tabela 3).

Tabela 3. Recursos usados na análise de custo-efetividade

Recursos usados	Média (R\$) ²	Distribuições usadas na análise de sensibilidade probabilística			Variações (R\$) ³
Cuidado oncológico de rotina¹ + CPP	3.101,35	Gamma	4.652,03	7.753,38	
Uso de quimioterapia	4.102,36	Gamma	6.153,54	10.255,91	
Visita à sala de emergência	591,03	Gamma	886,55	1.477,58	
Admissão hospitalar	3.064,49	Gamma	4.596,74	7.661,23	

1. Cuidado oncológico de rotina incluiu: medicamentos (exceto quimioterápico), exames laboratoriais e patológicos, exames de imagem (exceto tomografia por emissão de positrões - tomografia computadorizada), consulta ambulatorial com especialistas e transfusão de sangue; 2. Valores ajustados para dezembro de 2017; 3. As variações dos valores foram calculadas entre 50% e 150% para análise de sensibilidade. Fonte: Elaborado pelo autor.

3.10.3 Escores de utilidade (utilities)

Os valores de utilidade foram coletados do estudo conduzido por Nafees et al. (2008). O referido estudo considerou o estado de resposta do tumor quanto a toxicidade em pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas (NAFEES et al., 2008). O escore de utilidade para pacientes com a doença estável, sem efeitos colaterais e nenhuma necessidade de atendimento de emergência ou hospitalização foi 0,653. A neutropenia e fadiga foram consideradas efeitos adversos graves relacionados à necessidade de hospitalização. Para cálculos de utilidades dos pacientes que necessitaram de hospitalização, o escore foi 0,591. Enquanto a diarreia e vômito foram considerados efeitos colaterais moderados relacionados à necessidade de cuidados de emergência. Para esses pacientes, o escore de utilidade foi de 0,625. Para cálculos de utilidade nos casos mais graves (doença progressiva) na qual o paciente necessita de cuidados de emergência e hospitalização, o valor da utilidade foi 0,473.

3.10.4 Sobrevivência

As porcentagens médias de sobrevivência usadas no modelo foram estimadas a partir dos ECR (BAKITAS et al., 2009a, 2015; TEMEL et al., 2010). A taxa média de sobrevivência no grupo CPP foi 59,5%, enquanto que no grupo de cuidado padrão o valor foi de 47% após 12 meses.

3.11 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Para avaliar a robustez do modelo, várias análises de sensibilidade unidirecional foram realizadas com base nos parâmetros de maior nível de incertezas (custos, escores de utilidade e RR). As análises de sensibilidade consistiram em variar cada parâmetro chave dentro do menor e maior valor de seu intervalo de confiança. Quando o intervalo de confiança não foi disponibilizado para o parâmetro, este foi calculado dentro de uma faixa de $\pm 50\%$ para estimativas relacionadas ao escore de utilidade e entre 50% e 150% para estimativas de custos (Tabela 2 e 3). Adicionalmente, o impacto das incertezas em torno dos parâmetros chave do modelo sobre a relação custo-efetividade incremental foram avaliados através de 1.000 análises

de sensibilidade probabilística, usando a simulação de Monte Carlo. As curvas de aceitabilidade de custo-efetividade foram criadas a partir dessas análises.

A análise de sensibilidade probabilística foi realizada através da atribuição de distribuições beta (β) para os parâmetros clínicos (probabilidades) e escores utilidade, lognormal para taxas de RR e distribuição gamma (γ) para os custos.

3.12 MÉTODOS PARA DESENVOLVIMENTO DO BIOSSENSOR

3.12.1 Materiais

Albumina de soro bovino, meio RPMI 1640, solução salina tamponada com fosfato, ConA, WGA, cisteína (Cys), 1-etil-3- (3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) e N-hidroxissuccinimida (NHS), isopropóxido de titânio $\text{Ti}(\text{OC}_3\text{H}_7)_4$ (99,999%) e Ferroceno $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ (98%) foram obtidos da Sigma Chemical Co. (St Louis, EUA) e usado como recebido. Ferri e ferrocianeto de potássio foram obtidos da VETEC (Brasil). Todos os produtos químicos e solventes foram de grau analítico e utilizados como recebidos, sem purificação adicional. Toda a água utilizada nos experimentos foi obtida a partir de um sistema de purificação Milli-Q plus (Billerica, EUA).

O NHSF da linhagem celular CCDSK e as linhagens de células de câncer de mama (MCF-7 e T47D) foram obtidos do banco de células do Rio de Janeiro (BCRJ, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil). As células foram cultivadas em RPMI 1640 suplementado com 10% de soro bovino fetal, 2 mM de glutamina, 100 mg mL^{-1} de estreptomicina e 100 U mL^{-1} de penicilina a 37 °C com 5% de CO_2 (Samoszuk et al. 2005). Neste estudo, células com um número de passagem inferior a 30 foram empregadas para todos os experimentos in vitro. A tripsinização de culturas de células foi realizada com tripsina a 1,0% para dissociar as células aderidas, as quais foram contadas e ajustadas para um número conhecido de células. Para a investigação de biossensores, as suspensões de células foram centrifugadas a 3000 rpm durante 5 minutos e depois lavadas duas vezes com PBS, em seguida o eléctrodo de lectina $\text{TiO}_2\text{-MN}$ foi imerso nas suspensões de células durante 30 minutos.

3.12.2 Instrumentos

Utilizou-se um dispositivo de pulverização catódica rápida SC-701 (Sanyo Electronics, Tóquio, Japão) para evaporar uma fina camada de ouro sobre a superfície nanoestruturada para permitir a imobilização de lectina e também para preparar amostras de microscopia. A caracterização morfológica do substrato nanoestruturado foi realizada utilizando microscópio eletrônico de varredura JSM 5900 (JEOL Instruments, Japão). O comprimento da varredura, a distância de trabalho e a ampliação foram ajustados para obter uma resolução adequada. As experiências eletroquímicas foram realizadas numa célula de três eletrodos utilizando um potenciostato/galvanostato PGSTAT 128N (Autolab, Eco Chemie, Holanda). A superfície nanoestruturada de TiO_2 -MN foi utilizada como eletrodo de trabalho, enquanto fios de platina e Ag/AgCl saturados com KCl foram usados, respectivamente, como eletrodos de contagem e de referência. As medições de corrente versus voltagem foram realizadas a uma taxa de varredura de 50 mVs^{-1} e um potencial de variação de $-0,2$ a $+0,7 \text{ V}$ foi usado. Medidas de impedância foram registradas entre 100 mHz e 100 kHz . A amplitude do potencial de onda senoidal aplicada foi de 10 mV . As medidas eletroquímicas foram realizadas em diferentes estágios durante a preparação do substrato nanoestruturado e realizadas quando imersas em $10 \text{ mM K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}/\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ (1: 1, v / v) solução de sonda redox tamponada em PBS a pH 7,4. Todas as medidas eletroquímicas foram repetidas em triplicata e realizadas à temperatura ambiente dentro de uma gaiola de Faraday.

3.13 FABRICAÇÃO DO SENSOR

3.13.1 Crescimento da nanoestrutura tridimensional de TiO_2

O TiO_2 -MN foi preparado de acordo com um método previamente relatado (Fabreguette et al. 2001; Lazar et al. 2011; Lazar et al. 2008), com uma ligeira modificação da espessura do substrato e da temperatura de crescimento do TiO_2 -MN. Resumidamente, um filme de cobalto de 5 nm de espessura foi obtido usando o método físico de deposição de vapor por feixe de elétrons em substrato de vidro de cal sodada. O filme foi então recozido a $500 \text{ }^\circ\text{C}$ por 1 hora sob condições de ar atmosférico. As estruturas de TiO_2 foram cultivadas em um reator MOCVD caseiro de geometria horizontal operando sob 76 torr com uma temperatura de crescimento de

550 °C, usando N₂ como gás de arraste (0,6 litros por minuto), Ti(OC₃H₇)₄ como fonte para tanto Ti como O e Fe(C₅H₅)₂ como catalisador. Estas eram as únicas condições fixas definidas para pressão de crescimento e fluxo de gás de arraste.

3.13.2 Modificação da superfície nanoestruturada de TiO₂-MN

A fim de conseguir uma ligação forte entre lectinas e TiO₂-MN, uma camada de ouro de 10 nm foi evaporada em cima de TiO₂-MN, ao qual foram adicionados 5 µL de solução de Cys (30 mM). O aminoácido Cys ancora sobre a superfície nanoestruturada através da ligação ouro-tiolato e, simultaneamente, servirá de imobilizador para as lectinas. Após um tempo de espera de 15 min, lavamos a superfície com quantidades generosas de solução tampão PBS para remover quaisquer moléculas não ligadas. Posteriormente, a superfície do eletrodo de TiO₂-MN modificado por Cys foi tratada com uma solução de 0,4 M EDC e 0,1 M NHS (1: 1, v/v) durante 10 min para ativar o grupo carboxílico terminal de Cys. Após esse período, a superfície foi tratada por 10 min com 5 µL de solução de lectina para estabelecer ligações covalentes terminais. Por fim, utilizou-se albumina de soro bovino para bloquear os restantes locais ativos. O procedimento descrito fornece ao transdutor uma forte imobilização da camada de bio-reconhecimento como resultado da subsequente ancoragem covalente das lectinas. A capacidade de detecção da plataforma para células cancerígenas foi avaliada testando soluções a diferentes concentrações celulares, entre 10 e 10⁶ células. Solução de linhagem celular NHSF foi empregada como uma amostra negativa.

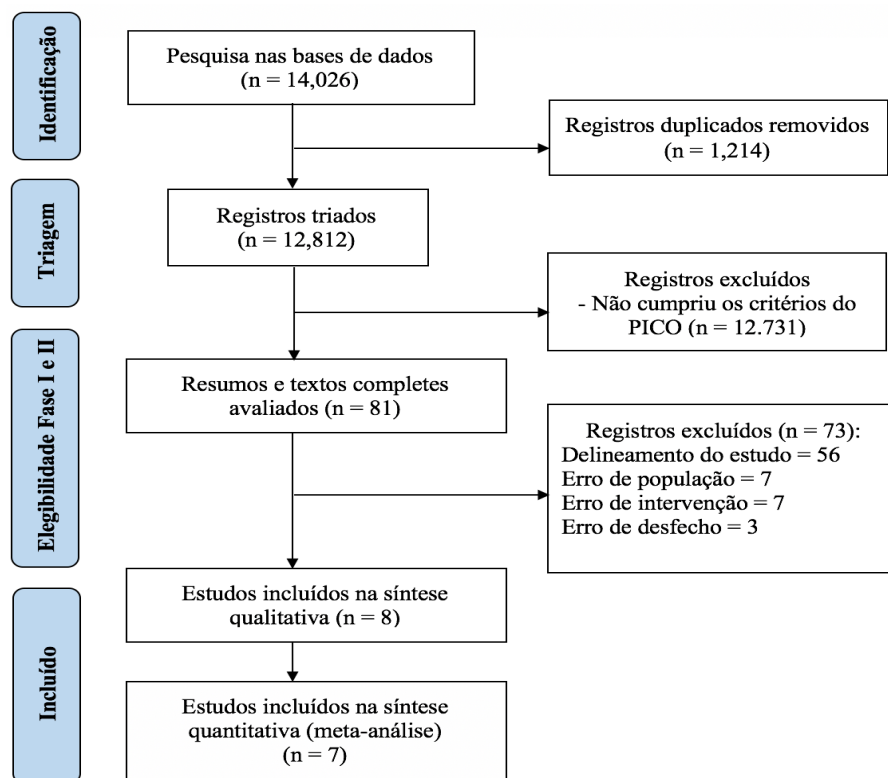
4 RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE, AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE CUSTO-EFETIVIDADE E DO BIOSSENSOR

4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DA EFETIVIDADE CLÍNICA DOS CUIDADOS PALIATIVOS PRECOCE

4.1.1 Seleção dos estudos

A Figura 15 descreve o fluxograma do processo de identificação dos estudos relevantes incluídos na revisão. No geral, a pesquisa nos bancos de dados recuperou 14.026 artigos, dos quais 81 foram lidos na íntegra. Após outras exclusões, oito estudos foram selecionados devido preencherem todos os critérios de inclusão (Tabela 4). Razões para exclusão dos estudos estão listadas na tabela do Apêndice B.

Figura 15. Diagrama de fluxo da prospecção dos estudos comparando a eficácia e a segurança do CPP com o tratamento padrão em pacientes com câncer avançado ou metastático



Fonte: Elaborado pelo autor

[illegible]

Tabela 4. Características dos ECR selecionados sobre a efetividade do CPP vs. cuidado padrão em pacientes com câncer avançado (continuação)

	Bakitas et al. 2009 (BAKITAS et al., 2009a)		Temel et al. 2010 (TEMEL et al., 2010)		Tattersall et al. 2014 (TATTERSALL MHN, MARTIN A, DEVINE R, JOAN RYAN RN, JANSEN J, 2014)		Zimmermann et al. 2014 (ZIMMERMANN et al., 2014a)		Bakitas et al. 2015 (BAKITAS et al., 2015)	
Próstata (%)	-	-	-	-	0 (0)	2 (3)	-	-	-	-
Cabeça e pescoço (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nunca fumou ou < 10 pacotes por ano (%)	-	-	18 (24)	16 (22)	-	-	-	-	72 (70)	73 (71)
Fumante ou ex- fumante (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	17 (24)	14 (20)
Não sabe responder (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ensino médio ou menos (%)	17 (12)	20 (15)	-	-	-	-	18 (8)	24 (10)	8 (8)	3 (3)

Tabela 4. Características dos ECR selecionados sobre a efetividade do CPP vs. cuidado padrão em pacientes com câncer avançado (continuação)

	Bakitas et al. 2009 (BAKITAS et al., 2009a)		Temel et al. 2010 (TEMEL et al., 2010)		Tattersall et al. 2014 (TATTERSALL MHN, MARTIN A, DEVINE R, JOAN RYAN RN, JANSEN J, 2014)		Zimmermann et al. 2014 (ZIMMERMANN et al., 2014a)		Bakitas et al. 2015 (BAKITAS et al., 2015)	
Curso nível superior (%)	83 (57)	74 (55)	-	-	23 (38)	32 (53)	56 (25)	57 (24)	61 (59)	50 (49)
Pós-Graduação (%)	43 (30)	38 (28)	-	-	-	-	152 (65)	151 (65)	35 (34)	50 (49)
Quimioterapia (%)	107 (74)	96 (72)	50 (65)	46 (65)	-	-	174 (76)	182 (78)	76 (73)	80 (78)
Radioterapia (%)	30 (21)	30 (22)	27 (35)	26 (35)	-	-	16 (7)	13 (6)	20 (19)	20 (19)

Tabela 4. Características dos ECR selecionados sobre a efetividade do CPP vs. cuidado padrão em pacientes com câncer avançado (continuação)

	McCorkle et al. 2015 (MCCORKLE et al., 2015)		Maltoni et al. 2016 (MALTONI et al., 2016)		Temel et al. 2016 (TEMEL et al., 2016)	
Características	CPP	CP	CPP	CP	CPP	CP
N	66	80	97	89	175	175
Idade média (DP)	60	60	67	66	65.6 (11)	64.0 (10)
Masculino (%)	19 (29)	45 (56)	59 (62)	47 (53)	91 (52)	98 (56)
Feminino (%)	47 (71)	35 (44)	37 (38)	42 (47)	84 (48)	77 (44)
Branco (%)	58 (88)	66 (83)	-	-	156 (89)	167 (95)
Americano (%)	-	-	-	-	4 (2)	0 (0)
Asiático (%)	-	-	-	-	5 (3)	3 (2)
Negro (%)	-	-	-	-	6 (3)	4 (2)
Hispanico (%)	-	-	-	-	7 (4.0)	2 (1.1)
Outros (%)	8 (12)	14 (17)	-	-	4 (2)	1 (0.6)
Perdido seguimento (%)	-	-	-	-	-	-
Pulmão (%)	37 (56)	-	-	-	95 (54)	96 (55)
Gastrointestinal (%)	-	53 (66)	97 (52)	89 (48)	80 (46)	79 (45)
Ginecológico (%)	29 (44)	-	-	-	-	-

Tabela 4. Características dos ECR selecionados sobre a efetividade do CPP vs. cuidado padrão em pacientes com câncer avançado (continuação)

	McCorkle et al. 2015 (MCCORKLE et al., 2015)		Maltoni et al. 2016 (MALTONI et al., 2016)		Temel et al. 2016 (TEMEL et al., 2016)	
Cabeça e pescoço (%)	-	27 (34)	-	-	-	-
Nunca fumou ou < 10 pacotes por ano (%)	-	-	-	-	75 (43)	67 (38)
Fumante ou ex-fumante (%)	-	-	-	-	93 (53)	95 (54)
Não sabe responder (%)	-	-	-	-	7 (4)	13 (7)
Ensino médio ou menos (%)	18 (27)	24 (30)	-	-	58 (33)	73 (42)
Curso nível superior (%)	48 (73)	56 (70)	-	-	76 (43)	69 (40)
Pós-Graduação (%)	-	-	-	-	41 (23)	33 (19)
Quimioterapia (%)	28 (42)	36 (45)	-	-	-	-

CPP = Cuidado Paliativo Precoce, CP = Cuidado Padrão, N = Número, DP = Desvio Padrão

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.1.2 Características dos estudos

Dos oito estudos incluídos, três foram realizados nos EUA (TEMEL et al., 2010, 2016; MCCORKLE et al., 2015), dois no Líbano (BAKITAS et al., 2009a, 2015) e um no Canadá (ZIMMERMANN et al., 2014a), Austrália (TATTERSALL MHN, MARTIN A, DEVINE R, JOAN RYAN RN, JANSEN J, 2014) e Itália (MALTONI et al., 2016). Entre os estudos selecionados, o número de pacientes avaliados em cada estudo variou de 107-461, com a idade média dos pacientes variando de 60 a 67 anos de idade. Os tipos de câncer mais avaliados foram câncer de pulmão, gastrointestinal, geniturinário, mama e ginecológico. As características básicas dos ensaios clínicos randomizados incluídos são apresentados na Tabela 4.

4.1.3 Descrição da intervenção avaliada

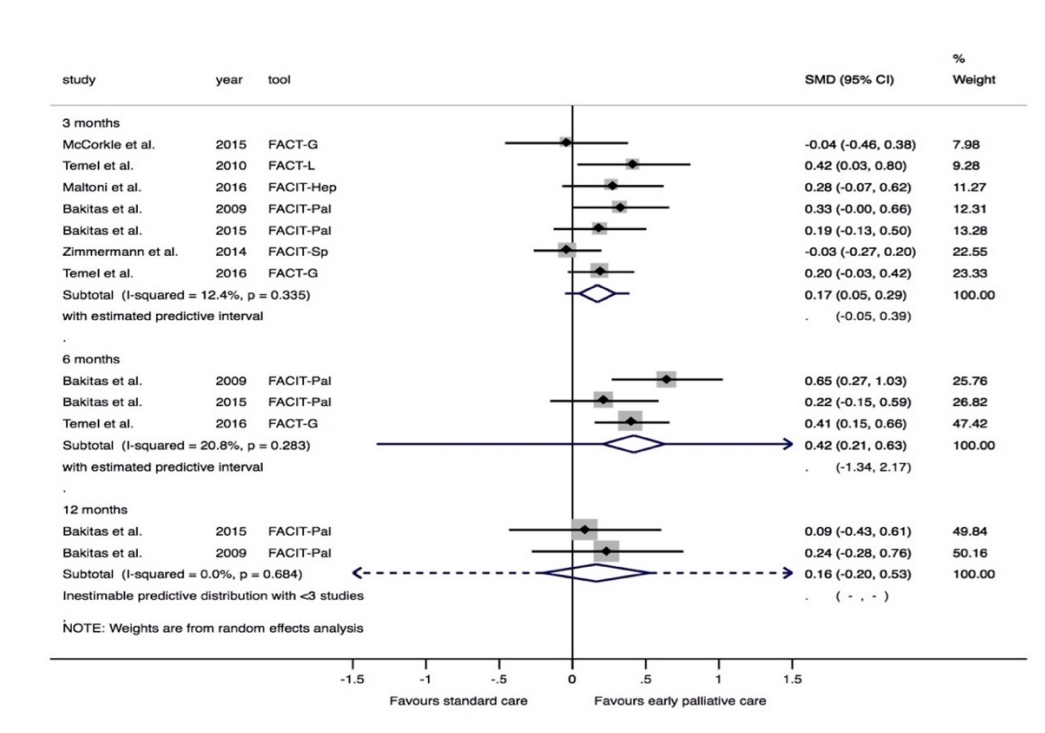
Foram incluídos todos os tipos de serviços de cuidados paliativos profissionais prestados a pacientes em estágios avançados de câncer. Nestes estudos, pacientes que receberam cuidados paliativos até oito semanas após o diagnóstico avançado de câncer. Além do tratamento padrão do câncer, o CPP incluiu o monitoramento do status dos pacientes, o gerenciamento dos sintomas, a resolução de problemas, a comunicação e o apoio social e o planejamento antecipado dos cuidados. Os pacientes reuniram-se com enfermeiros e médicos de cuidados paliativos para avaliação de rotina e discussão dos objetivos do cuidado, ou as necessidades de apoio do paciente e da família. As práticas clínicas foram guiadas por orientações específicas para pessoas e famílias que vivem com câncer. Duas formas principais de fornecer o CPP foram identificadas entre os ECRs incluídos: (a) intervenções realizadas principalmente por telefone e consultas presenciais (BAKITAS et al., 2009a, 2015; TATTERSALL MHN, MARTIN A, DEVINE R, JOAN RYAN RN, JANSEN J, 2014; ZIMMERMANN et al., 2014a; MCCORKLE et al., 2015) e (b) intervenções realizadas por meio de consultas face a face apenas (TEMEL et al., 2010, 2016; MALTONI et al., 2016). Os pacientes designados para o grupo de cuidados padrão foram autorizados a usar todos os tratamentos padrão de câncer.

4.1.4 Qualidade de vida - QV

A qualidade de vida foi medida por meio da ferramenta FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*). Esta ferramenta tem um intervalo de pontuação de 0 a 184 e mede o bem-estar físico, emocional, social e funcional de pessoas com doenças potencialmente fatais. Escores mais altos (valores positivos) indicam melhor QV. Sete estudos relataram a eficácia do CPP na QV (BAKITAS et al., 2009a, 2015, TEMEL et al., 2010, 2016; ZIMMERMANN et al., 2014a; MCCORKLE et al., 2015; MALTONI et al., 2016). Os resultados de todos os estudos, exceto dois, mostraram que o CPP foi associado à melhoria da QV (MCCABE; CLAXTON; CULYER, 2008; ZIMMERMANN et al., 2014a). Os dados agrupados mostraram que os pacientes inscritos no CPP estavam associados a uma melhora significativa na QV do que aqueles recebendo tratamento padrão aos 3 meses (DMP 0,17; IC95% 0,05, 0,29) e aos 6 meses (DMP 0,42; IC95% 0,21, 0,63) (Figura 16). No entanto, de acordo com os critérios de Cohen, a magnitude do desfecho avaliado foi pequena (COHEN, 1988a). Dois estudos relataram melhora na qualidade de vida aos 12 meses, mas a análise conjunta não alcançou significância estatística. Um resultado qualitativamente similar foi obtido pelo modelo de efeito fixo. Os intervalos preditivos sugeriram que estudos futuros podem variar na direção e na magnitude dos tamanhos de efeitos estimados, o efeito estimado de um novo estudo seria entre (-0,05, 0,39) e (-1,34, 2,17) após 3 e 6 meses, respectivamente.

Usando a abordagem GRADE, a qualidade da evidência foi classificada entre moderada e baixa (Apêndice C). Consideramos a redução da qualidade geral das evidências nos seguintes critérios: risco de viés e imprecisão (ZIMMERMANN et al., 2014a; BAKITAS et al., 2015; MCCORKLE et al., 2015; MALTONI et al., 2016; TEMEL et al., 2016) (Apêndice D).

Figura 16. Forest plot comparando CPP versus tratamento padrão em termos de melhoria da qualidade de vida



Fonte: Elaborado pelo autor.

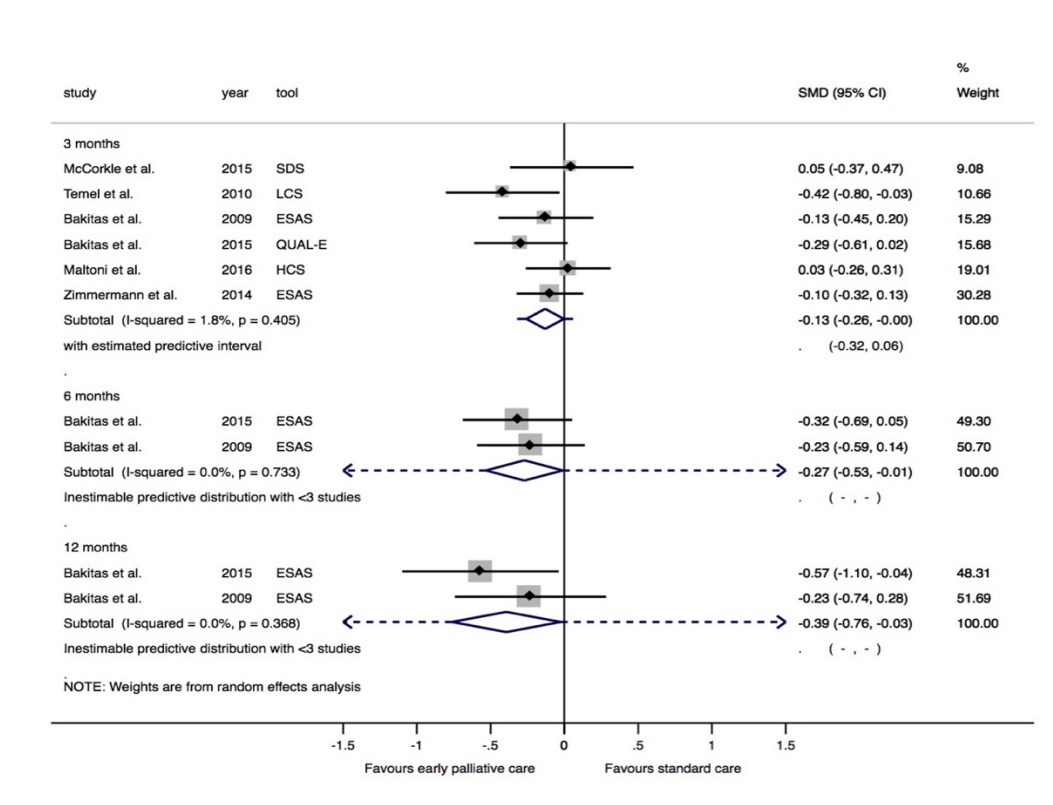
4.1.5 Intensidade dos sintomas

A intensidade dos sintomas foi medida pela *Edmonton Symptom Assessment Scale* (ESAS) (BRUERA et al., 1991) e *Symptom Distress Scale* (SDS) (COOLEY; SHORT; MORIARTY, 2003). A pontuação varia de 0 a 900 e 13 a 65, respectivamente. Ambas as ferramentas avaliam a intensidade dos sintomas mais comuns no câncer, como dor, atividade, náusea, depressão, ansiedade, sonolência, apetite, sensação de bem-estar e falta de ar. Escores mais altos (valores positivos) indicam maior intensidade dos sintomas. Seis estudos relataram a eficácia do CPP no humor deprimido (BAKITAS et al., 2009a, 2015; TEMEL et al., 2010; ZIMMERMAN et al., 2014a; MCCORKLE et al., 2015; MALTONI et al., 2016). Os resultados de todos os estudos, exceto dois, mostraram que o CPP estava associado à melhora da intensidade dos sintomas do que o tratamento padrão (MCCORKLE et al., 2015; MALTONI et al., 2016). As análises agrupadas mostraram que a intensidade do sintoma foi significativamente menor no grupo CPP após 3, 6 e 12 meses de acompanhamento (DMP -0,13, IC 95% -0,26, -0,00; DMP -0,27, IC 95% -0,53,

- 0,01 e DMP -0,39, 95% IC -0,76, -0,03) (Figura 17). Um resultado qualitativamente similar foi obtido através da análise de efeito fixo. No entanto, os intervalos preditivos sugeriram que estudos futuros podem variar na direção e na magnitude dos tamanhos de efeito estimados.

Segundo os critérios do GRADE, classificamos a qualidade geral da evidência como baixa devido aos seguintes critérios: risco de viés (TEMEL et al., 2010; ZIMMERMANN et al., 2014a; BAKITAS et al., 2015; MCCORKLE et al., 2015), inconsistência (ZIMMERMANN et al., 2014a; BAKITAS et al., 2015; MCCORKLE et al., 2015) e imprecisão (BAKITAS et al., 2009a, 2015; ZIMMERMANN et al., 2014a; MCCORKLE et al., 2015; MALTONI et al., 2016) (Apêndice C e Apêndice D).

Figura 17. Diferenças médias padronizadas na intensidade dos sintomas comparando CPP com tratamento padrão



Fonte: Elaborado pelo autor.

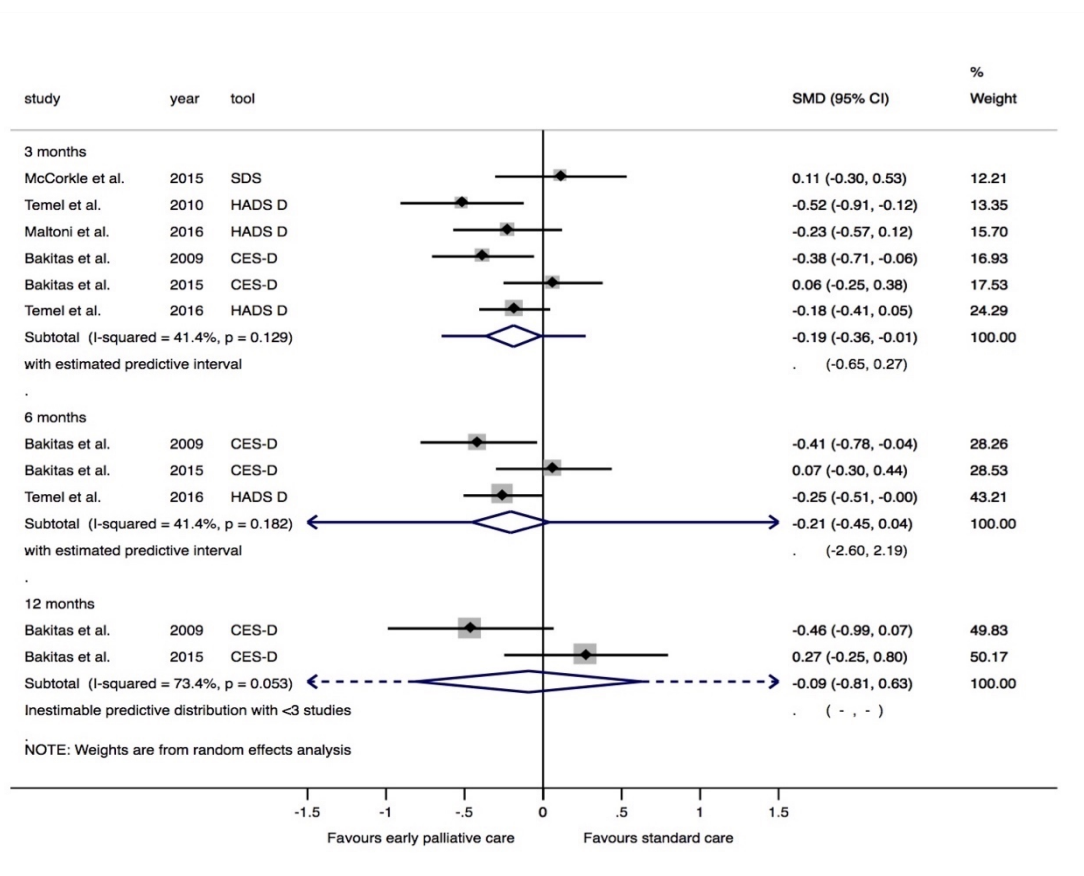
4.1.6 Humor depressivo

A melhora do humor foi medido pelos instrumentos, *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) (LOWE et al., 2004), *Centre for Epidemiological Studies Depression Scale* (CES-D) (RADLOFF, 1977) e *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (ZIGMOND; SNAITH, 1983). Suas pontuações variam de 0 a 27, 0 a 60 e 0 a 21, respectivamente. Nestes instrumentos, escores mais altos (valores positivos) indicam um nível maior de humor deprimido.

Seis estudos relataram a eficácia do CPP no humor deprimido (BAKITAS et al., 2009a, 2015, TEMEL et al., 2010, 2016; MCCORKLE et al., 2015; MALTONI et al., 2016). Os resultados de todos os estudos, exceto dois, mostraram que o CPP foi associado a um escore de humor mais alto do que o tratamento padrão (BAKITAS et al., 2015; MCCORKLE et al., 2015). Durante um período de 3 meses, o CPP foi associado com melhora estatisticamente significativa no escore de humor em comparação com os cuidados padrão (DMP -0,19, IC 95% -0,36, -0,01). No entanto, isso não foi observado em 6 e 12 meses (Figura 18). Podemos observar que houve evidência de substancial inconsistência entre os estudos que contribuíram para a análise de 3 meses, e apenas três e dois estudos contribuíram para as análises de 6 e 12 meses, respectivamente. Além disso, os intervalos preditivos também sugeriram que estudos futuros podem variar na direção e na magnitude dos tamanhos de efeito estimados.

De acordo com a abordagem GRADE, reduzimos a qualidade geral da evidência de acordo com os seguintes critérios: risco de viés (TEMEL et al., 2010; BAKITAS et al., 2015; MCCORKLE et al., 2015), inconsistência (BAKITAS et al., 2015; MCCORKLE et al., 2015) e imprecisão (BAKITAS et al., 2015; MCCORKLE et al., 2015; MALTONI et al., 2016; TEMEL et al., 2016) (Apêndice C e Apêndice D).

Figura 18. Diferenças médias padronizadas no nível de humor deprimido ao comparar CPP com tratamento padrão

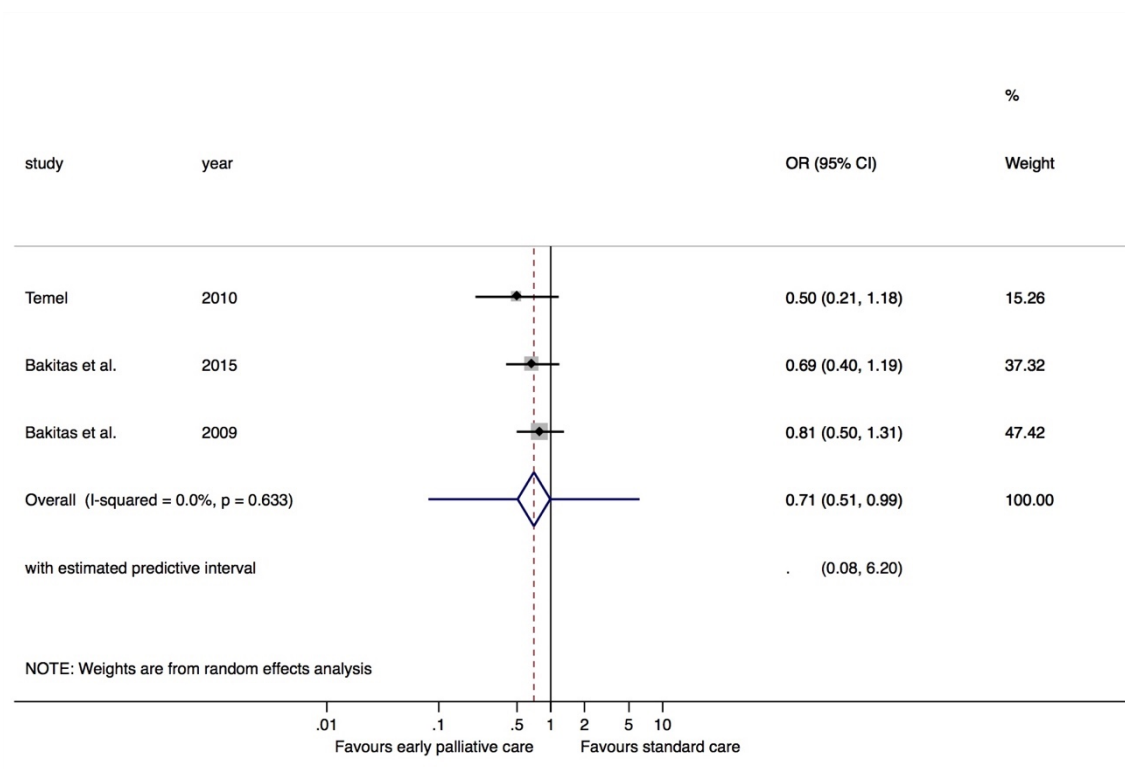


Fonte: Elaborado pelo autor.

4.1.7 Mortalidade

Apenas três estudos relataram a eficácia do CPP na redução da mortalidade (BAKITAS et al., 2009a, 2015; TEMEL et al., 2010). No geral, todos os estudos relataram um ganho de sobrevida com CPP quando comparado com o tratamento padrão, e os resultados foram consistentes. A mediana de sobrevivência variou de 11,6 a 18 meses no grupo CPP e 8,5 a 11,8 meses no grupo que recebeu tratamento padrão. A análise agrupada mostrou que o CPP foi associado com redução estatisticamente significativa na mortalidade quando comparado com o tratamento padrão (OR 0,71; IC 95% 0,51, 0,99) (Figura 19). No entanto, o intervalo preditivo (variou de 0,08 a 6,20) sugeriu que estudos futuros podem variar na direção e na magnitude dos tamanhos de efeito estimados. Com base na abordagem GRADE, a confiança da evidência foi classificada como moderada.

Figura 19. Odds ratio para mortalidade ao comparar CPP com tratamento padrão



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DOS CUIDADOS PALIATIVOS PRECOCE VERSUS TRATAMENTO PADRÃO EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS

4.2.1 Caso base

Ao final de 12 meses, os resultados da análise de custo-efetividade mostraram um domínio do CPP (custo: R\$ 3.005,69; QALYs: 0,194) sobre o tratamento padrão (custo: R\$ 3.452,83; QALYs: 0,119), gerando uma economia de R\$ 447,15; e um aumento na qualidade de vida em 0,075 QALYs por paciente com CPP (Tabela 5). Adotando um limite de pagamento de R\$ 30.179,67/QALY, é observado um benefício monetário líquido positivo em ambas as estratégias clínicas de cuidado. Nesse caso, o custo para obter o benefício em ambas as estratégias de cuidado é menor do que o valor máximo que o tomador de decisão estaria disposto a pagar por esse benefício. No entanto, conforme apresentado na figura 20, as estimativas de benefício líquido incremental em função dos diferentes limiares de disposição a pagar foram maiores no grupo CPP. Confirmando que o CPP é uma estratégia clínica custo-efetiva dominante que vale a pena ser implementada a partir da perspectiva de custo analisada.

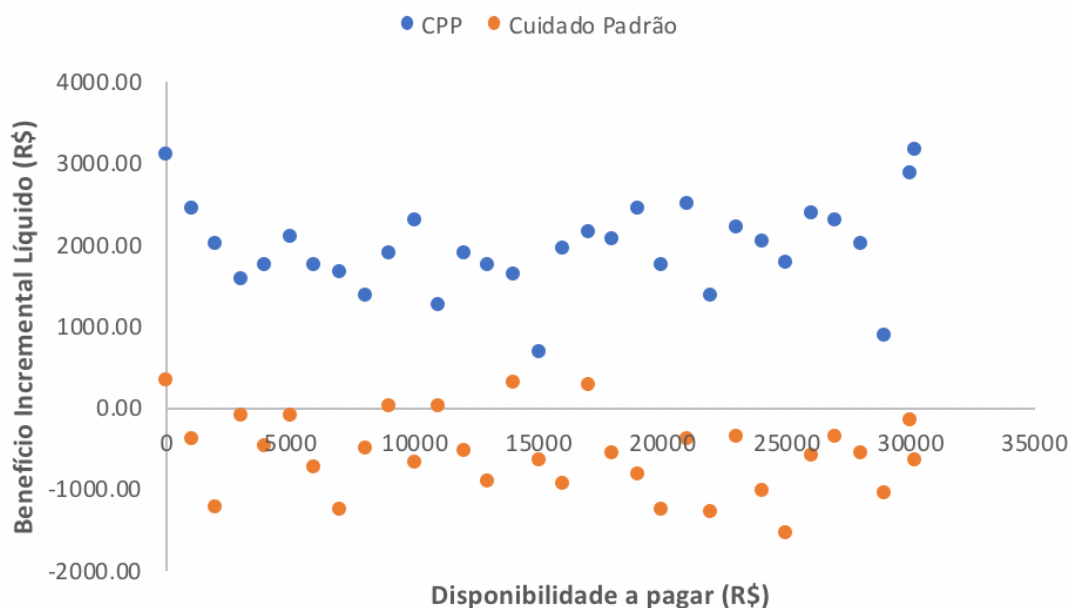
Tabela 5. Resultados da análise de custo-efetividade

	Custo	QALYs	Incremental		BML	ICER
			Custo	QALYs		
CPP	R\$3.005,69	0,194	- R\$447,15	0,075	R\$2.857,98	
CP	R\$3.42,83	0,119			R\$142,49	Dominado

BML = Benefício Monetário Líquido; CP = Cuidado Padrão; CPP = Cuidado Paliativo Precoce; ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio; QALYs = Quality Adjusted Life Years.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 20. Estimativas de benefício monetário líquido em função dos diferentes valores de disposição a pagar

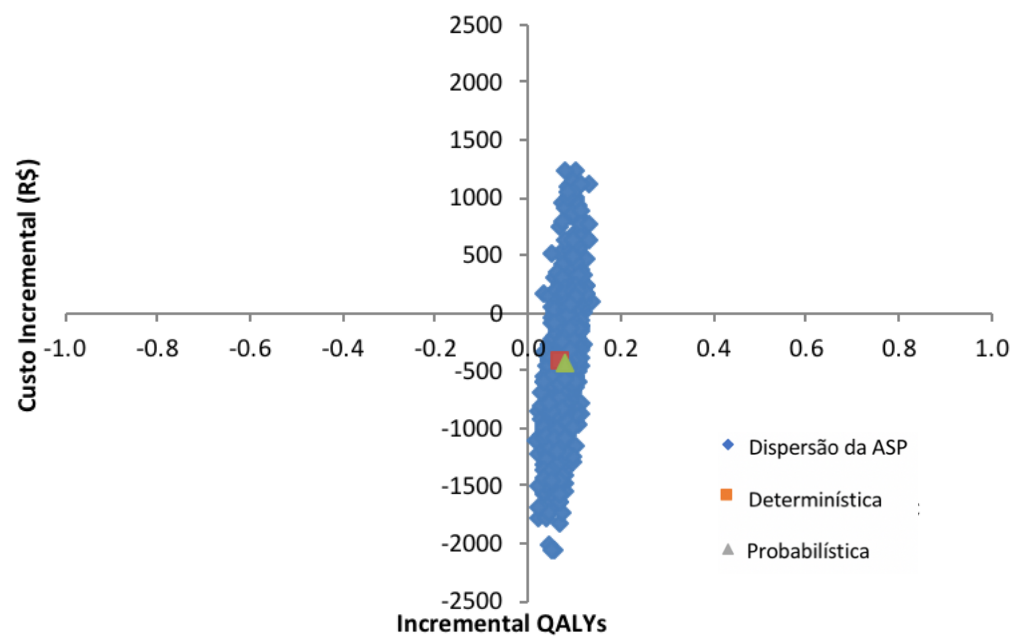


Fonte: Elaborado pelo autor

4.2.2 Análise de sensibilidade probabilística

Usando como limiar o valor de R\$ 30.179,67, o plano de custo-efetividade e as curvas de aceitabilidade de custo-efetividade são apresentadas na figura 21 e 22. Apesar do gráfico de dispersão (Figura 21) mostrar uma incerteza na relação custo-efetividade incremental do CPP versus cuidado padrão, considerando o limiar de um PIB *per capita*. A análise de sensibilidade probabilística demonstra que a maioria dos ICERs (78%) estão distribuídos dentro do quadrante 2 (portanto, são dominantes, menos dispendiosos e mais eficazes). Embora 22% dos ICERs estejam distribuídos no quadrante 1 (ou seja, mais efetivo e mais caro), eles estão abaixo do limite de R\$ 30.179,67 por QALY ganho. Tanto o gráfico de dispersão quanto as curvas de aceitabilidade de custo-efetividade refletem as incertezas das variáveis que moldam os diferentes cenários. Os demais cenários analisados pela simulação de Monte Carlo são apresentados na tabela 6 e demonstra que o CPP permanece como uma opção custo-efetiva em todos os cenários testados.

Figura 21. Gráfico de dispersão da relação custo-efetividade incremental do cuidado paliativo precoce versus cuidado padrão



ASP = Análise de Sensibilidade Probabilística

Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 6. Resultados de análise de sensibilidade unidirecional

Parâmetros clínicos	Análise de sensibilidade	Estratégia	Custo (R\$)	QALYs	Custo incremental (R\$)	QALYs incremental	ICER/QALY (R\$)
Cuidado oncológico de rotina + CPP	4.652,03 (IC Inferior)	CPP	3.829,91	0.195	387,23	0.077	5.042,38
	2.683,69 (IC Inferior)	CP	3.442,68	0.118			
	7.753,38 (IC Superior)	CPP	5.556,68	0.195	2.106,85	0.076	27.649,00
	2.683,69 (IC Superior)	CP	3.449,84	0.119			
	4.596,74 (IC Inferior)	CPP	3.308,36	0.195	650,03	0.076	Dominante
Admissão hospitalar	4.596,74 (IC Inferior)	CP	3.958,39	0.119			
	7.661,23 (IC Superior)	CPP	3.960,50	0.195	1.03,56	0.076	Dominante
	7.661,23 (IC Superior)	CP	R\$4.984,06	0.119			

Tabela 6. Resultados de análise de sensibilidade unidirecional (Continuação)

Parâmetros clínicos	Análise de sensibilidade	Estratégia	Custo (R\$)	QALYs	Custo incremental (R\$)	QALYs incremental	ICER/QALY (R\$)
Uso de quimioterapia	6.153,54 (IC Inferior)	CPP	3.283,14	0.195	722,08	0.076	Dominante
	6.153,54 (IC Inferior)	CP	4.005,21	0.119			
	10.255,91 (IC Superior)	CPP	3.857,72	0.194	1.202,20	0.075	Dominante
	10.255,91 (IC Superior)	CP	5.059,92	0.119			
Visita à sala de emergência	886,55 (IC Inferior)	CPP	3.070,47	0.195	483,44	0.076	Dominante
	886,55 (IC Inferior)	CP	3.553,91	0.119			
	1.477,58 (IC Superior)	CPP	3.199,99	0.194	522,21	0.075	Dominante
	1.477,58 (IC Superior)	CP	3.722,20	0.119			

Tabela 6. Resultados de análise de sensibilidade unidirecional (Continuação)

Parâmetros clínicos	Análise de sensibilidade	Estratégia	Custo (R\$)	QALYs	Custo incremental (R\$)	QALYs incremental	ICER/QALY (R\$)
Admissão hospitalar	0.440 (IC Inferior)	CPP	2.913,30	0.197	527,28	0.079	Dominante
	0.440 (IC Inferior)	CP	3.440,58	0.119			
	0.650 (IC Superior)	CPP	3.139,60	0.191	345,81	0.072	Dominante
	0.650 (IC Superior)	CP	3.485,41	0.120			
Visita à sala de emergência	0.520 (IC Inferior)	CPP	2.984,62	0.196	490,15	0.077	Dominante
	0.520 (IC Inferior)	CP	3.474,76	0.119			
	0.74 (IC Superior)	CPP	3.018,16	0.193	444,49	0.074	Dominante
	0.74 (IC Superior)	CP	3.462,65	0.119			
Uso de quimioterapia	0.390 (IC Inferior)	CPP	2.923,89	0.196	515,72	0.077	Dominante
	0.390 (IC Inferior)	CP	3.439,61	0.119			
	0.530 (IC Superior)	CPP	3.105,82	0.195	343,12	0.077	Dominante
	0.530 (IC Superior)	CP	3.448,94	0.119			
Severo EA	0.296 (IC Inferior)	CPP	2.994,09	0.172	479,07	0.071	Dominante
	0.296 (IC Inferior)	CP	3.473,16	0.101			
	0.887 (IC Superior)	CPP	3.009,45	0.217	452,90	0.082	Dominante
	0.887 (IC Superior)	CP	3.462,35	0.136			

Tabela 6. Resultados de análise de sensibilidade unidirecional (Continuação)

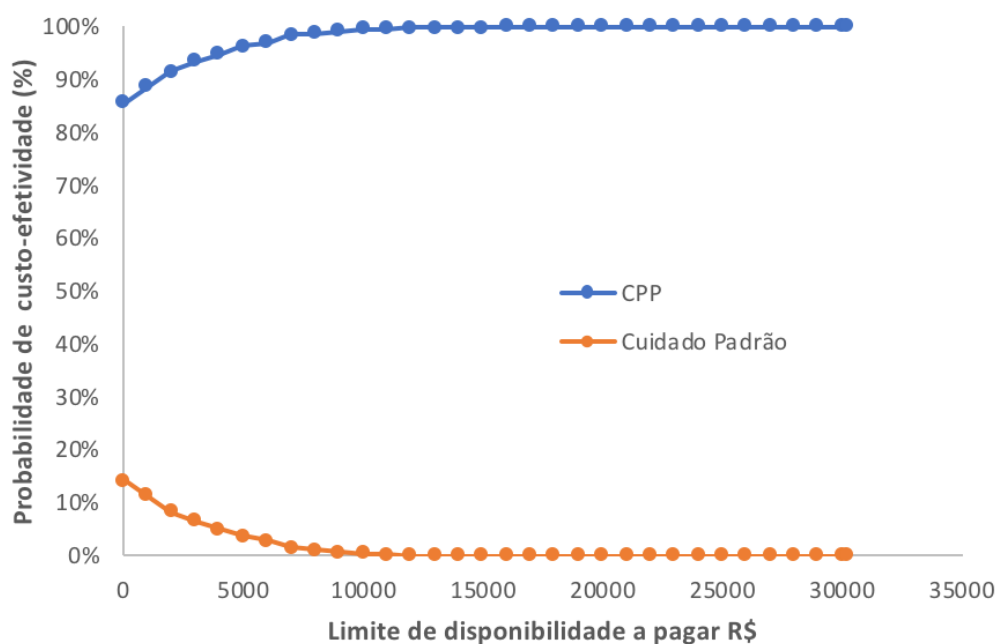
Parâmetros clínicos	Análise de sensibilidade	Estratégia	Custo (R\$)	QALYs	Custo incremental (R\$)	QALYs incremental	ICER/QALY (R\$)
Doença progressiva	0.237 (IC Inferior)	CPP	3.022,85	0.183	455,55	0.087	Dominante
	0.237 (IC Inferior)	CP	3.478,40	0.096			
	0.710 (IC Superior)	CPP	3.018,70	0.206	442,47	0.065	Dominante
	0.710 (IC Superior)	CP	3.461,17	0.141			
Doença estável, sem EA	0.327 (IC Inferior)	CPP	3.001,53	0.155	471,34	0.043	Dominante
	0.327 (IC Inferior)	CP	3.471,87	0.111			
	0.980 (IC Superior)	CPP	3.022,06	0.235	445,89	0.109	Dominante
	0.980 (IC Superior)	CP	3.467,95	0.126			
Moderado EA	0.313 (IC Inferior)	CPP	3.001,82	0.171	453,75	0.064	Dominante
	0.313 (IC Inferior)	CP	3.455,58	0.107			
	0.938 (IC Superior)	CPP	2.985,23	0.218	488,92	0.087	Dominante
	0.938 (IC Superior)	CP	3.474,15	0.131			

BML = Benefício Monetário Líquido; CP = Cuidado Padrão; CPP = Cuidado Padrão Precoce; EA = Eventos Adversos; IC = Intervalo de Confiança; ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio; QALYs = Quality Adjusted Life Years

Fonte: Elaborado pelo autor.

As curvas de aceitabilidade (Figura 22) para o cenário estudado indicam a probabilidade da intervenção ser custo-efetiva quando comparada às alternativas, de acordo com os diferentes limiares ou valores por QALYs. Em todos os casos, as curvas suportam os resultados sugeridos pelo gráfico de dispersão. Quando se comparam os CPP com cuidados padrão, todos os cenários mostram que os CPP são uma opção custo-efetiva, com um limiar de pelo menos 1 PIB per capita.

Figura 22. Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade do cuidado paliativo precoce versus cuidado padrão



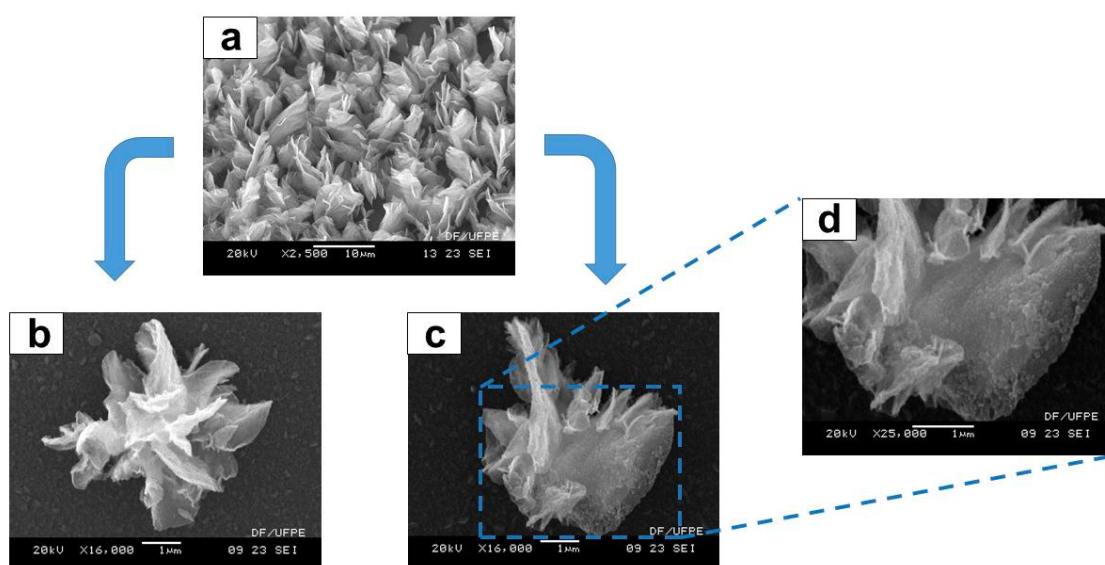
Fonte: Elaborado pelo autor.

4.3 BIOSSENSOR PARA CÉLULAS DE CÂNCER DE MAMA BASEADA EM UM TRANSDUTOR TRIDIMENSIONAL DE MEMBRANAS DE TiO_2

4.3.1 Estudo morfológico

A estratégia proposta para diferenciar as células do câncer de mama de acordo com o perfil glicômico da membrana externa é ilustrada na Figura 23. O processo de fabricação do biossensor foi monitorado por microscopia eletrônica de varredura. A Figura 23a mostra uma microscopia de varredura eletrônica do substrato primitivo após crescimento de TiO_2 -MN. Notamos um arranjo de crescimento firme e homogêneo das nanoestruturas sobre o vidro. Na Figura 23b, apresentamos uma estrutura semelhante a membrana de TiO_2 -MN após imobilizar a camada de Cys em sua superfície. A morfologia no formato de asa é evidente. A Figura 23c mostra uma micrografia de uma nanoestrutura de membrana única após a sua modificação com aglutinina de gérmen de trigo. Nesta etapa, uma grande quantidade de agregados é claramente visualizada, um resultado que sugere a imobilização bem-sucedida das lectinas. Atribuímos a presença desses aglomerados de lectinas ao incremento de impedância encontrado em nossos resultados obtidos pelas medidas da espectroscopia de impedância eletroquímica (EIE).

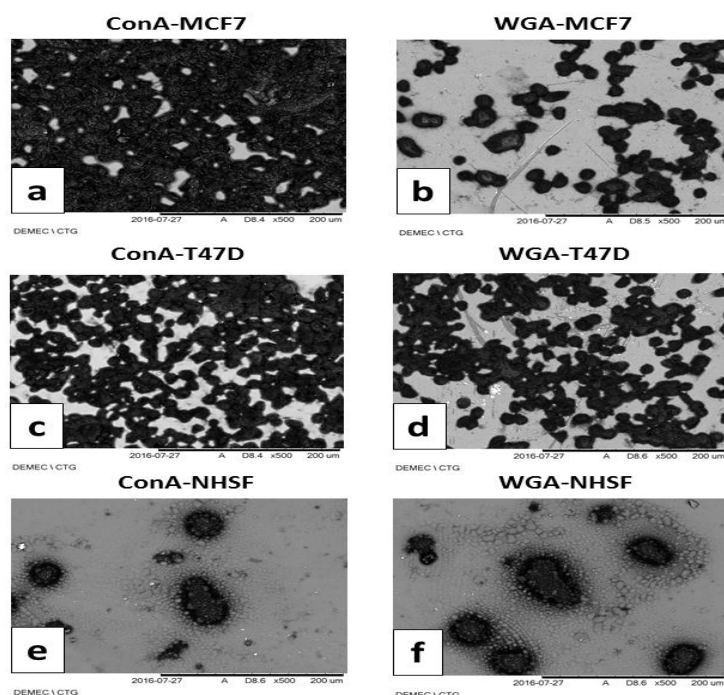
Figura 23. Micrografias de microscopia eletrônica de varredura de TiO_2 -MN (a), TiO_2 -MN modificado com cisteína (b) e TiO_2 -MN modificado com WGA (c)



Fonte: Elaborado pelo autor.

A fim de facilitar o entendimento do evento de biorecognição, realizamos uma microscopia de varredura eletrônica dos eletrodos antes das medidas eletroquímicas (figura 24). Nestas amostras, foram utilizadas soluções celulares de 10^6 . Os eletrodos foram expostos à solução celular por 30 min. Depois de enxaguar as células não ligadas, os eletrodos foram tratados com uma solução de glutaraldeído a 2,5% por 1 h a 4 °C para fixar as células e torná-las resistentes à metalização e microscopia de varredura eletrônica (Chen et al. 2016). Na Figura 2a observamos uma quantidade maior de células MCF7 aderidas ao eletrodo. Este comportamento surpreendente é o resultado da modificação da ConA nas estruturas de TiO₂-NM. As maiores respostas foram observadas para ConA reconhecendo MCF7 e T47D (Figuras 24a e 24c). Por outro lado, notamos uma quantidade menor de células MCF7 e T47D aderidas aos eletrodos modificados pelo WGA (Figuras 24b e 24d). Quando NHF foram testados, notamos que uma pequena quantidade de células foi aderida a eles. No entanto, eles são maiores que as linhas de células de câncer de mama, o que explica sua resposta eletroquímica. Esses resultados estão de acordo com nossas medições eletroquímicas.

Figura 24. Micrografias de microscopia eletrônica de varredura de TiO₂-MN-ConA expostas a T47D (a), TiO₂-MN-WGA expostas a MCF7 (b), TiO₂-MN ConA expostas a MCF7(c), TiO₂-MN-WGA expostas a T47D (d), TiO₂-MN-ConA exposto a NHSF (e) e TiO₂-MN-WGA expostos a NHSF (f)

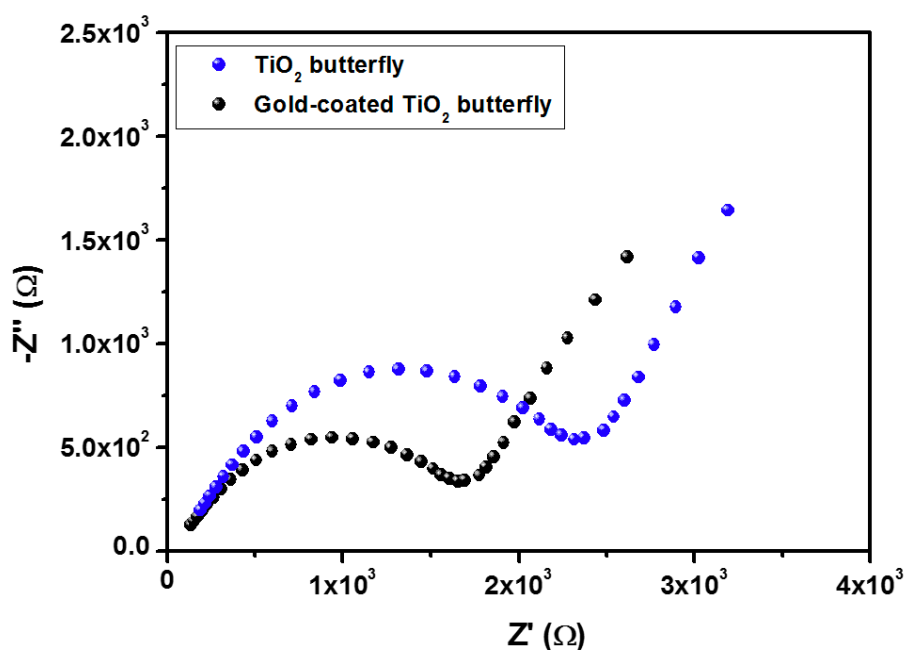


Fonte: Elaborado pelo autor.

4.3.2 Espectroscopia de impedância eletroquímica

A espectroscopia de impedância eletroquímica foi conduzida para estudar o comportamento da plataforma antes e após cada etapa de modificação da superfície do eletrodo e para quantificar a afinidade de cada linha de células em direção a uma lectina específica. A metodologia empregada pode ser encontrada na seção 2.2. A superfície do eletrodo modificada com TiO_2 -MN (Figura 25a) mostrou um processo limitado por difusão que revela sua natureza condutora, o que melhora a sensibilidade do sensor. Uma melhor condutividade foi observada para o nano- TiO_2 após a evaporação de uma fina película de ouro em sua superfície melhorou o limite de detecção do biossensor (Figura 25a). Resultados semelhantes foram obtidos por outros autores (Shi et al. 2007). Um circuito equivalente modificado de Randles foi adotado para analisar o comportamento do TiO_2 -MN e o desempenho do sensor. O circuito de Randles inclui a resistência ôhmica da solução eletrolítica (R_Ω), impedância de Warburg (W) resultante da difusão do íon do eletrólito volumoso para a interface do eletrodo, elemento constante de fase (Q) e resistência à transferência de carga (R_{CT}) reconhecida quando a solução eletrolítica contém uma sonda redox. O diâmetro de um semicírculo de Nyquist está relacionado ao R_{CT} .

Figura 25. Resposta eletroquímica das nanomembranas tridimensionais do tipo borboleta do tipo TiO_2 (a) e do circuito equivalente de Randles (b)



Fonte: Elaborado pelo autor.

A Tabela 7 mostra os parâmetros elétricos calculados a partir do ajuste matemático das respostas do EIS. O procedimento de montagem da lectina TiO₂-MN e interações entre WGA ou ConA com o perfil glicêmico das linhas celulares escolhidas são apresentados.

Tabela 7. Comparação com outros sensores de células cancerosas publicados

Técnica	Transdutor	Linhagem celular	Intervalo linear (células mL⁻¹)	Limite de detecção (células mL⁻¹)	Referência
CV, EIS	Apatâmetro de sgc8c-DNA tiolado em disco de ouro.	CCRF-CEM	1.0 x 10 ⁴ até 1.0 x 10 ⁷	6.0 x 10 ³	(Pan et al. 2009)
CV	Carbono de vidro-MWNT-Au-ConA	A549	3.0 x 10 ⁴ até 3.0 x 10 ⁷	7.0 x 10 ³	(Zhang et al. 2010)
		H1299	3.0 x 10 ⁵ até 3.0 x 10 ⁸	8.0 x 10 ⁴	
		95-D	2.5 x 10 ⁵ até 2.5 x 10 ⁸	7.0 x 10 ⁴	
		QGY-7701	3.6 x 10 ⁵ até 3.6 x 10 ⁸	1.1 x 10 ⁵	
		QGY-7703	10 até 1.0 x 10 ⁶	5.0	
		LNCaP	2.0 x 10 ⁵ até 5.0 x 10 ⁸	5.0 x 10 ⁴	
EIS	TiO ₂ MN-Gold Cys-ConA	T47D	10 até 1.0 x 10 ⁶	10.0	Este trabalho
		MCF7	10 até 1.0 x 10 ⁶	10.0	
		NHSF	10 até 1.0 x 10 ⁶	10.0	
	TiO ₂ MN-Gold Cys-WGA	T47D	10 até 1.0 x 10 ⁶	10.0	
		MCF7	10 até 1.0 x 10 ⁶	100.0	
		NHSF	10 até 1.0 x 10 ⁶	10.0	

Fonte: Elaborado pelo autor.

A Figura 26 mostra a natureza gradual da modificação do eletrodo de lectina TiO₂-MN e a interação ConA/WGA com diferentes linhas celulares de câncer (MCF7, T47D e NHSF). Um aumento pode ser observado nos valores de RCT após imobilização de ConA ($0,80 \times 10^6 \Omega$) e

WGA ($2,56 \times 10^3 \Omega$) no eletrodo modificado com $\text{TiO}_2\text{-MN}$. A resposta impedimétrica ao WGA foi menor que a ConA, devido ao peso molecular e à estrutura tridimensional dessas lectinas. O ConA apresenta uma distribuição conformacional do tetrâmero que influencia o processo de adsorção na superfície do eletrodo e o fim das respostas eletroquímicas (Oliveira et al. 2008). A albumina de soro bovino foi usada para bloquear os locais ativos restantes na superfície do eletrodo e, como esperado, promove um aumento no R_{CT} após a adsorção.

Além disso, $\text{TiO}_2\text{-MN-ConA}$ e $\text{TiO}_2\text{-MN-WGA}$ revelaram uma boa interação com linhagens celulares de câncer testadas. Como esperado, os sistemas de células cancerígenas num fenótipo maligno estão associados a uma variedade de padrões alterados de glicosilação celular. Esses padrões de carboidratos são observados em glicolipídios, glicoesfingolipídeos e glicoproteínas (Goetz et al. 2009). Adicionalmente, a informação estrutural indica que a atividade de ligação à hidratos de carbono da maioria das lectinas foi gerado por resíduos de ácido amido designados como o domínio de reconhecimento de hidratos de carbono. De facto, o domínio de reconhecimento de hidratos de carbono reconhece tipicamente os resíduos de hidrato de carbono não redutores terminais das glicoproteínas e glicolipídios da membrana celular (Mody et al. 1995). O sistema $\text{TiO}_2\text{-MN-WGA}$ demonstrou a melhor resposta à linha T47D ($R_{CT} = 15,0 \times 10^3 \Omega$) quando comparado com a linha MCF7 ($R_{CT} = 4,5 \times 10^3 \Omega$).

Nota-se que o T47D é composto por um padrão de glicosilação simples, predominando o NeuAc α 2-3Gal β 1-3GalNAc-01, Gal β 1-3GalNAc-ol e GalNAc-ol (Lloyd et al. 1996). Essas características são um importante fator chave envolvido na resposta do WGA contra a linha T47D. Além disso, WGA liga-se com alta afinidade aos resíduos GlcNAc internos em grandes oligossacarídeos contendo sequências repetidas de Gal β (1-4) GlcNAc β (1-3) que reforçam a resposta R_{CT} obtida na análise impedimétrica (Gallagher et al. 1985).

Células MCF7 são tumores hipoglicosilados que resultam diretamente em uma resposta impedimétrica mais baixa (Engelmann et al. 2008). Além disso, um estudo anterior revelou que o MCF7 possui estruturas de manose elevada com glicanos dominantes de manose elevada (Man5-9GlcNAc2) acompanhado por tri- e tetraantenário fucosilado menos abundantes, que promovem o reconhecimento de carboidratos ConA (Lattová et al. 2011; Lattova et al. 2010). ConA é uma lectina específica para Gly/Man e é um tetrâmero a pH fisiológico, com cada monômero possuindo um local sacarídeo bem como um sítio de íon metálico (Bhattacharyya et al. 1991). O sistema $\text{TiO}_2\text{-MN-ConA}$ (Figura 26d) revelou uma importante resposta impedimétrica para a linha MCF7. Este comportamento está associado ao reconhecimento de açúcar ConA e estudos prévios mostraram atividades biológicas para interagir com diferentes

glicoproteínas presentes no plasma humano (Lima et al. 1997), e uma resposta seletiva a células mamárias humanas normais e transformadas (Beltrão et al. 1998).

Os resultados para a interação entre a linhagem de células do NHSF e lectinas (WGA ou ConA) mostraram menores valores de R_{CT} e n , o que corresponde a um menor efeito de bloqueio da superfície do biossensor associado a uma menor dispersão capacitiva. Q e n são parâmetros constantes do elemento de fase, e esses elementos estão associados à reatância e dispersão do elemento de fase constante, respectivamente. Nossos resultados forneceram informações sobre a variação de n . Este parâmetro é próximo de 1 na maioria das experiências e próximo de 0,5 apenas para o eletrodo modificado com lectina TiO_2 -MN que reconhece células NHSF. Isso é uma indicação de vários aspectos difusionais do processo de transferência de carga na interface. Estes resultados indicam limitações difusionais presentes no material imobilizado na superfície do eletrodo. Além disso, alguns autores destacaram a rugosidade (de Levie 1965), a geometria fractal da superfície (Nyikos e Pajkossy 1985), adsorção (Pajkossy 1997), distribuições geométricas 2D e 3D (Jorcin et al. 2006) e heterogeneidades na escala atômica. (Bouckaert et al. 2000) podem influenciar n valores.

Entre outros componentes de impedância, as mudanças no R_{CT} foram as mais significativas. As modificações da superfície do eletrodo afetam o elemento R_{CT} devido a um bloqueio na transferência de elétrons, resultando em uma diminuição na diminuição da permeabilidade do sistema de sonda redox na interface. Pode ser visto que, em geral, as resistências de transferência de carga para sistemas com ConA são maiores do que aquelas com WGA. A sequência das medições do eletrodo modificado por TiO_2 -MN, TiO_2 -MN-lectina e TiO_2 -MN-lectina células modificadas, mostra, aproximadamente, o bloqueio aditivo da interface, confirmando que a quantidade de material imobilizado e / ou adsorvido diretamente na superfície do eletrodo correlaciona com a impedância (diâmetro do semicírculo). Nossos resultados demonstram que essas lectinas mantêm sua capacidade de reconhecimento após a exposição na superfície do eletrodo. As diferenças nas respostas dielétricas são devidas ao sítio de ligação a monossacarídeos das lectinas ConA e WGA.

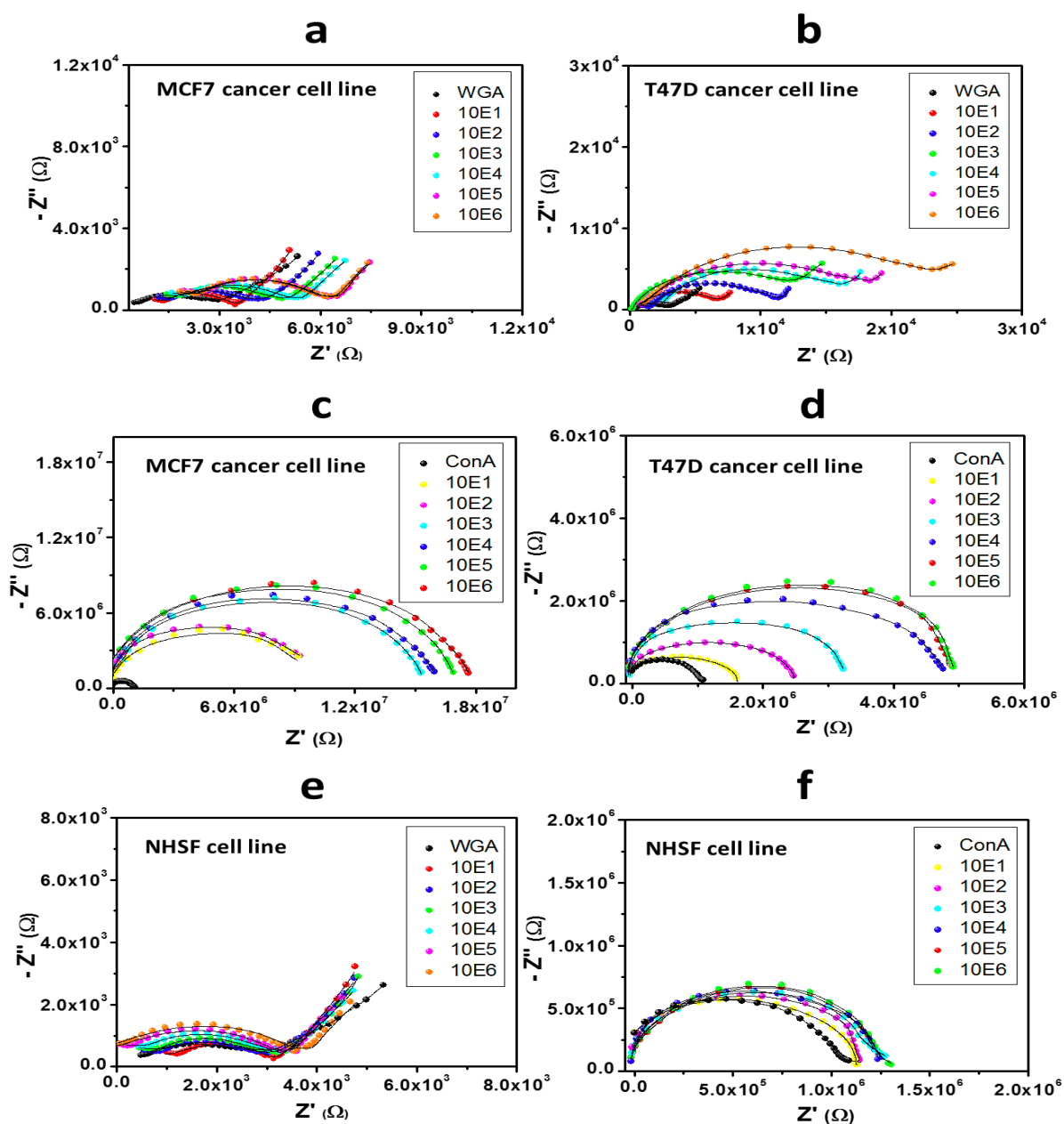
Uma bioagregação não significativa entre lectina e células NHSF, devido ao perfil de sacarídeo na superfície deste último também é digno de nota. Uma resposta mais baixa é observada porque todas as células de mamíferos expressam ácidos siálicos e outras cadeias de glicano na superfície de sua membrana externa. De fato, uma membrana celular humana normal, como o NHSF, possui mais de 10 milhões de moléculas de glicano na sua membrana

celular externa (Varki e Schauer, 2009). É digno de nota que as células do NHSF são compostas principalmente de galactose e ácido siálico (Tsay et al. 1975).

Além disso, a resposta obtida para o eletrodo modificado por WGA é maior quando ele é exposto ao T47D (mais invasivo) em comparação com a linhagem celular MCF7 (menos invasiva). Alterações específicas ocorrem durante o processo tumorigênico, além do acúmulo de N-acetil glucosamina, particularmente, mudanças e mudanças nas ligações de glicano (Varki e Schauer 2009). Essas modificações estão relacionadas à característica mais invasiva presente na linhagem celular T47D. Por outro lado, encontramos uma resposta ainda maior para o sensor ConA contra a linhagem de células cancerígenas, uma vez que sua lectina se liga diretamente às frações manose presentes em todos os tipos de glicanos ligados a N.

Os resultados apresentados na Figura 26 mostram claramente que ambas as lectinas foram capazes de reconhecer carboidratos alterados presentes nas linhas celulares de câncer, como pode ser visto pelo aumento no RCT. Como este componente resistivo controla a cinética de transferência de carga da sonda redox na interface do eletrodo, seu valor varia de acordo com a quantidade de células adsorvidas na superfície do eletrodo. Por esse motivo, utilizamos $\Delta R_{CT}\%$ para avaliar a sensibilidade do nosso biossensor através da linearidade das respostas coletadas em cada concentração de células cancerosas, como segue ($\Delta R_{CT}\% = \frac{R_{CT}^{Lectina} - R_{CT}^{Linha\ celular}}{R_{CT}^{Lectina}} \times 100$). R_{CT} (Lectina) é o valor da resistência de transferência de carga do eletrodo modificado por lectina TiO_2 -MN e R_{CT} (Linhagem Celular) é o valor da resistência de transferência de carga da plataforma de lectina TiO_2 -MN após exposição a uma solução contendo diferentes concentrações de células MCF-7, T47D ou NHSF.

Figura 26. Respostas eletroquímicas após o teste de diferentes concentrações celulares de 10 células mL⁻¹ a 1 × 10⁶ células mL⁻¹. (a) TiO₂-MN-WGA exposto a MCF-7, (b) TiO₂-MNWGA exposto a T47D, (c) TiO₂-MN-ConA exposto a MCF-7, (d) TiO₂-MN-ConA exposto a T47D, (e) TiO₂-MN-WGA exposto a NHSF, e (f) TiO₂-MN-ConA exposto a NHSF

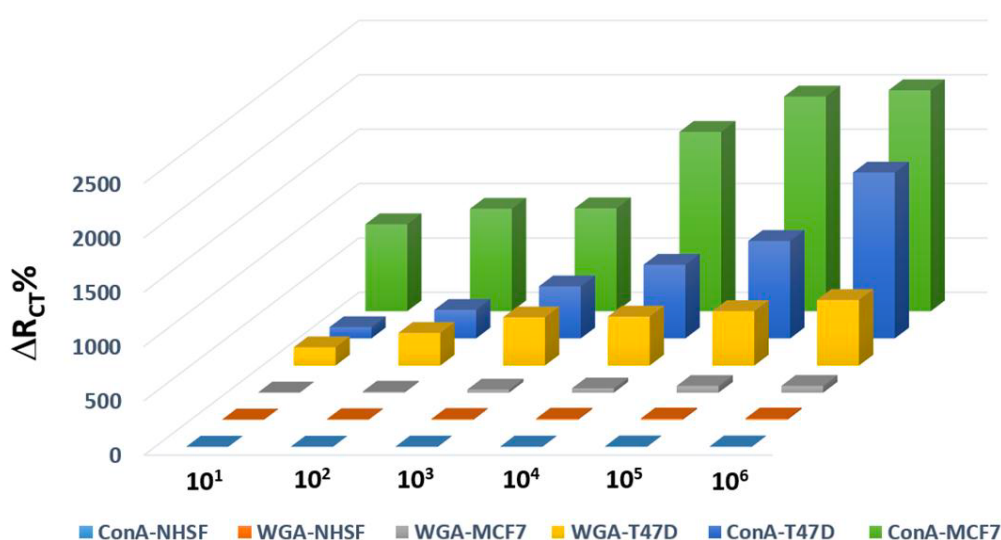


Fonte: Elaborado pelo autor.

Como pode ser visto, um estudo foi realizado para diferentes concentrações celulares. Uma análise mais detalhada que resume a interação entre o perfil glicômico das células e as

lectinas seleccionadas é mostrada na Figura 27. ΔR_{CT} aumenta claramente com a concentração celular. A resposta ΔR_{CT} indicou que as interações entre lectinas e células cancerígenas podem ser detectadas pelo eletrodo modificado. O aumento no ΔR_{CT} é diferente para ambas as lectinas; no entanto, para maiores concentrações de células, ConA e WGA apresentaram um maior ΔR_{CT} (Figura 27). Observamos que mudanças menores na resistência à transferência de elétrons foram detectadas com experimentos usando células NHSF. O fato de que ambas as lectinas são conhecidas por terem diferentes interações com carboidratos em células normais e cancerígenas, indica que as mudanças na resistência à transferência de elétrons observadas com açúcar de células cancerígenas foram devidas a uma interação específica entre lectina e açúcar.

Figura 27. $\Delta R_{CT}\%$ para eletrodos modificados com lectina TiO₂-MN após exposição a diferentes concentrações de células de MCF-7, T47D e NHSF



Fonte: Elaborado pelo autor.

A capacidade de biorecognição das lectinas foi avaliada com base na inibição dos sítios de ligação. Açúcares específicos, como glicose e N-acetilglucosamina foram então usados para inibir os locais específicos de ConA e WGA, respectivamente (Liu et al. 2016; Sadik e Yan 2007). Como pode ser visto, após o contato do biossensor com carboidratos, um aumento no R_{CT} foi observado devido ao processo de biointeração. Subsequentemente, estes sistemas modificados foram expostos a linhas celulares MCF-7 e T47D. Como esperado, nenhuma resposta significativa foi observada durante a resposta impedimétrica.

A Tabela 7 mostra os resultados para o ensaio quantitativo de linhas celulares associadas à biointeracção que ocorre entre as lectinas ConA e WGA e as linhas celulares MCF-7, T47D e NHSF. Com base em biossensores baseados em células relatados na literatura (Tabela 7), confirmamos que o biossensor proposto teve um bom desempenho para a detecção de células de câncer de mama com amplas faixas lineares e baixos limites de detecção. Esses resultados interessantes sugerem que a habilidade de biorecognition da lectina foi preservada após a imobilização. Além disso, a plataforma de sensoriamento proposta usada em conjunto com a espectroscopia de impedância eletroquímica mostrou alta sensibilidade e especificidade. Nossos biossensores foram capazes de discriminar e quantificar células cancerígenas de amostras reais de tecido mamário, sugerindo uma potencial aplicação no diagnóstico de câncer.

5 DISCUSSÃO

5.1 RESULTADOS PRINCIPAIS

Em média, a qualidade de vida no grupo de cuidados paliativos precoces foi maior após 3 e 6 meses de acompanhamento. Além disso, os pacientes incluídos no grupo CPP apresentaram menor intensidade dos sintomas e maior sobrevida. Segundo Murray et al., uma queda na trajetória de bem-estar psicológico e espiritual pode ocorrer em quatro momentos durante a evolução da doença: em torno do diagnóstico, no retorno ao domicílio, na recorrência e na fase terminal (MURRAY et al., 2017). O efeito limitado na melhora da QV e humor deprimido observado após 12 meses de seguimento pode ser explicado pela variação na trajetória de bem-estar e progressão da doença, ou também pela falta de dados.

No geral, a qualidade das evidências e a força da recomendação mostraram algumas preocupações. De acordo com o GRADE, a certeza dos resultados variou de muito baixa a moderada nos diferentes desfechos. Uma razão importante para o rebaixamento dos resultados foi a imprecisão em relação ao tamanho do efeito combinado e ao alto risco de viés no nível do estudo. Provavelmente, as incertezas encontradas se devem ao pequeno número de estudos concluídos neste campo em expansão e com vários estudos em andamento. Apesar dos resultados a favor dos CPP, a maioria dos desfechos não possui robustez adequada e são inconsistentes neste momento. Além disso, embora a ferramenta GRADE não garanta a coerência das conclusões, oferece avaliações explícitas e transparentes para revisões sistemáticas (GUYATT et al., 2011b).

O resultado da nossa meta-análise contribui com as crescentes evidências de que o CPP pode melhorar a qualidade de vida e a sobrevida de pacientes com câncer avançado ou metastático, que são dois dos principais objetivos dos cuidados paliativos (PARIKH et al., 2013b; ASSEMBLY, 2014). A integração do CPP ao tratamento global dos pacientes com câncer avançado mostrou uma melhora clinicamente significativa na qualidade de vida, redução dos cuidados agressivos no final da vida e sobrevida potencialmente prolongada (PARIKH et al., 2013b; TOKITO et al., 2015). A qualidade de vida engloba mais do que sintomas físicos, inclui também o bem-estar funcional, psicológico, social e espiritual. O CPP prestado por uma equipe interdisciplinar pode abordar esses elementos centrais da QV de forma abrangente e flexível durante todo o curso da doença (RUMMANS et al., 2006).

5.2 COMPLETUDE, APLICABILIDADE E QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA

Embora tenhamos feito uma pesquisa eletrônica altamente sensível, o resultado de nossa revisão sistemática identificou poucos estudos publicados na literatura. Os intervalos preditivos dos sete estudos agrupados sugerem substancial heterogeneidade e incerteza. Pode ser que, em alguns tipos de câncer, haja mais benefícios do que outros. No entanto, não temos dados suficientes para estratificar de acordo com os tipos de câncer. Os resultados da pesquisa nos registros de ensaios clínicos mostraram que novos ensaios clínicos randomizados estão em andamento e podem contribuir para aumentar a força das evidências.

Alguns estudos mostraram diferenças relacionadas as características dos pacientes atribuídos ao grupo CPP e isso pode ter afetado a qualidade e a heterogeneidade das evidências (ZIMMERMANN et al., 2014a; MCCORKLE et al., 2015; TEMEL et al., 2016). Outras preocupações que merecem ser abordadas são: comparar o efeito da prestação de cuidados paliativos precoces versus tardios e o trade-off de recrutar pacientes altamente estressados devido ao câncer avançado recentemente diagnosticado pode limitar a capacidade de identificar as diferenças e afetar os resultados (BAKITAS et al., 2015; MCCORKLE et al., 2015).

Implicações para a prática clínica e serviços de saúde

A prestação de cuidados paliativos visa aliviar o sofrimento e alcançar a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares cuidadores. Os resultados encontrados mostraram que o CPP é apropriado e potencialmente benéfico quando introduzida após o diagnóstico e combinado ao tratamento oncológico padrão. Algumas questões ainda precisam ser esclarecidas. Por exemplo, o motivo para maior sobrevida no grupo CPP é desconhecido. Este benefício pode ser devido à melhoria da QV ou à melhora da gravidade dos sintomas. No entanto, os estudos avaliados não foram projetados para avaliar essa questão.

Implicações para pesquisa

Novos estudos com amostras robustas e estratificadas por tipo de câncer são necessários para avaliar se existem populações específicas que podem se beneficiar mais. Além disso, os benefícios do CPP para os cuidadores e a relação custo-eficácia precisam ser avaliados.

Discussão da análise de custo-efetividade

Em todos os países, os formuladores de políticas enfrentam dificuldades sobre como alocar recursos escassos na saúde. A análise de custo-efetividade oferece um meio de comparar os custos e os ganhos em saúde das intervenções como base para informar as decisões de investimento e fundamentar políticas informadas por evidências (GOEREE; DIABY, 2013;

NEUMANN; COHEN; WEINSTEIN, 2014). Uma análise de árvore de decisão com um horizonte temporal de 12 meses foi desenvolvida para incorporar os potenciais resultados. De acordo com a perspectiva utilizada, a análise mostrou que o CPP foi uma estratégia dominante em relação ao cuidado padrão, gerando uma economia de custos e um aumento na qualidade de vida dos pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas.

No Brasil, ainda não foi definido um valor explícito do limiar de custo-efetividade para incorporação de novas tecnologias em saúde no SUS. Embora o limiar baseado no PIB apresente algumas restrições, devido geralmente estar acima do limite de custo de oportunidade (CLAXTON et al., 2013; BERTRAM et al., 2016; WOODS et al., 2016). A falta de identificação da relação incremental entre os custos e a eficácia das alternativas, expõe o sistema ao risco de aumentos orçamentários inaceitáveis. Um limiar bem estabelecido pode ajudar a melhorar a transparência nas análises, diminuir a arbitrariedade nos processos decisórios e apoiar a sustentabilidade do sistema de saúde (NEUMANN; COHEN; WEINSTEIN, 2014; BERTRAM et al., 2016; PINTO; SANTOS; TRAJMAN, 2016; VALLEJO-TORRES et al., 2016).

Os benefícios do CPP em pacientes com câncer foram estudados e comprovados em vários cenários, uma meta-análise realizada por Haun et al. (2017) mostrou que os CPP podem melhorar a QV e também diminuir a intensidade dos sintomas em pacientes com câncer avançado (HAUN et al., 2017). Adicionalmente, evidências mostraram que o envolvimento precoce em serviços de cuidados paliativos resulta em menos internações hospitalares, atendimentos de emergência, uso de quimioterapia e ajuda aos cuidadores terem níveis mais baixos de ansiedade e depressão (TEMEL et al., 2010; PFEIFER, 2014; DIONNE-ODOM et al., 2015). Assim, pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas são candidatos ideais para receber os CPP porque são reconhecidos como tendo uma doença incurável, com um tempo médio de sobrevivência inferior a um ano (TEMEL et al., 2010). Em perspectiva, o CPP é um campo emergente e, até o momento, nenhuma análise de custo-efetividade avaliou o efeito da intervenção em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

Atualmente, no Brasil faltam dados prospectivos sobre a eficácia, qualidade de vida e escore de utilidade relacionados aos cuidados paliativos precoces em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, a fim de melhor adequar nosso modelo. Embora algumas das suposições iniciais e estimativas de modelo tenham sido derivadas de estudos conduzidos em diferentes países, os parâmetros utilizados foram obtidos de grandes estudos observacionais e os resultados apresentados são potencialmente aplicáveis. Consequentemente, modelamos os

parâmetros clínicos de referência, a medida de RR com a introdução de cuidados paliativos e o escore de utilidade (QV), usando dados obtidos de estudos de coorte retrospectivos (NAFEES et al., 2008; VERA-LLONCH et al., 2011; SHI; ZHU, 2016; TRIPLETT et al., 2017).

Em geral, os custos com o tratamento do câncer variam significativamente, dependendo do estágio e da extensão do tumor, sendo maiores no primeiro ano após o diagnóstico e na fase final da doença (KNUST et al., 2017a). A tendência de aumento dos custos na fase terminal sugere que os serviços de saúde devem estar preparados para suportar esse aumento; especialmente aqueles relacionados ao uso de recursos humanos e repetidas internações.

Os custos foram obtidos de um hospital especializado e de referência em atendimento oncológico de alta complexidade dentro do SUS. Este fato limita a generalização dos resultados, uma vez que cada hospital credenciado para tratamento oncológico no Ministério da Saúde, está livre para incorporar diferentes esquemas terapêuticos de acordo com o protocolo clínico em oncologia (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2014). No entanto, os custos utilizados refletem o perfil dos custos da saúde pública.

O modelo é sensível ao aumento nos custos dos CPP quando comparado aos dados da linha de base, pois a variação nos custos do CPP entre 50% e 150% levaram a um ICER consideravelmente maior (R\$5.042,38/QALY e R\$27.649,00/QALY ganho, respectivamente). Este estudo tem vários pontos fortes. Até onde sabemos, nenhuma outra análise de custo-efetividade que compara as duas estratégias de cuidado em pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas foi relatada. A abordagem do passo a passo usada para conduzir e relatar os resultados do estudo é totalmente transparente. As suposições do modelo são justificadas, o que permite que outros pesquisadores interessados repliquem o estudo ou adotem a estrutura para outros tópicos. Esta análise utilizou as estimativas mais conservadoras das fontes de dados disponíveis. A análise de sensibilidade probabilística avaliou os parâmetros com maior nível de incerteza (custos, valores de utilidade e RR).

No entanto, algumas suposições que podem limitar a força do modelo também se aplicam. Devido à falta de evidências sobre a eficácia do CPP e da QV em pacientes brasileiros com câncer de pulmão em células não pequenas, foram utilizados os valores de RR e QV relatados em estudos realizados em outros países. Pela mesma razão, assumimos as mesmas taxas de sobrevida global entre os dois grupos avaliados. Considerando a pouca informação disponível sobre os custos dos cuidados paliativos, principalmente em pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas, assumimos os dados de um hospital especializado e de

referência em tratamento oncológico de alta complexidade no SUS. Algumas preocupações relacionadas ao uso de dados retrospectivos devem ser destacadas como um potencial risco de viés; por outro lado, o uso de dados retrospectivos tem a vantagem de evitar influências e representar a prática clínica real. Existem vários esquemas de quimioterapia aprovados para o tratamento do câncer, no entanto, consideramos os custos do uso da quimioterapia como um custo único, ou seja, as diferenças entre os esquemas não foram consideradas.

Apesar das limitações, nossa análise sugere que há justificativa sólida para recomendar o uso de CPP em pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas. O resultado da nossa análise pode contribuir para apoiar os tomadores de decisão na definição de políticas baseadas em evidências, bem como contribuir para o desenvolvimento de diretrizes para o atendimento de pacientes com câncer.

6 CONCLUSÕES

Nossos achados sugerem que os cuidados paliativos precoces efetivamente melhoram a qualidade de vida, reduz os sintomas e aumenta a probabilidade de sobrevivência dos pacientes com câncer avançado. Embora o tamanho do efeito tenha sido pequeno, clinicamente pode ser relevante, considerando uma diminuição da saúde ao longo do tempo. Finalmente, os resultados devem ser interpretados com cautela, pois há poucos estudos publicados e a qualidade das evidências observadas.

A análise econômica apresentada indica que, considerando os atuais parâmetros avaliados, os CPP podem ser uma estratégia dominante (ou seja, a tecnologia avaliada é mais barata e mais efetiva) em relação ao tratamento padrão.

Mesmo sob premissas menos favoráveis, onde os parâmetros com o maior nível de incerteza (custos, valores de utilidade e RR) foram variados, o CPP permanece como uma alternativa custo efetiva, baseada no limiar de um PIB per capita.

Assim, com base nos resultados encontrados, nosso modelo sugere que os CPP em pacientes com câncer de pulmão em células não pequenas é potencialmente custo-efetivo e economiza custos.

O desenvolvimento do biossensor apresentou a construção de uma plataforma de bio-reconhecimento tridimensional alcançada através de ligações covalentes entre a cisteína-ouro e a ligação covalente das lectinas. ConA tem uma ampla reatividade para as metades de manose encontradas em glicanos ligados em N e WGA tem afinidade específica para N-acetilglucosamina (GlcNAc) de N-glicanos que ocorrem na superfície celular. As diferentes especificidades de cada lectina permitiram o reconhecimento e diferenciação de linhas celulares de cancro altamente invasivas a partir de linhas celulares fracamente invasivas e células de tecidos normais. Nossos resultados demonstraram que o uso do eletrodo modificado com TiO₂-MNConA fornece excelente reprodutibilidade e seletividade em relação à linhagem celular T47D. A abordagem proposta demonstrou limites de detecção tão baixos quanto 10 células mL⁻¹ e faixa linear de 10 a $1,0 \times 10^6$ células mL⁻¹. Como a plataforma construída quantificou com sucesso as células cancerígenas, ela poderia ser empregada para facilitar o diagnóstico nos estágios iniciais do câncer. Além disso, como os perfis glicêmicos atípicos também estão associados a doenças degenerativas e distúrbios neurológicos, esses tipos de biossensores baseados em lectina podem servir para explorar a natureza dos açúcares alcínílicos sobrejacentes à membrana das células afetadas.

REFERÊNCIAS

- A. AMIRUDIN, D. T.; AMIRUDIN, A.; THIERRY, D. Application of electrochemical impedance spectroscopy to study the degradation of polymer-coated metals. **Progress in Organic Coatings**, v. 26, n. 3, p. 1–28, 1995.
- AALABAF-SABAGHI, M. Decision modelling for health economic evaluation. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 61, n. 9, p. 839–839, 2007. Disponível em: <<http://jech.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jech.2007.059576>>.
- AGUILAR, Z. Eric Drexler. Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology. In: **Nanomaterials for Medical Applications**. [s.l: s.n.]p. 543–4.
- ALEXE-IONESCU, a L.; BARBERO, G.; FREIRE, F. C. M.; MERLETTI, R. Effect of composition on the dielectric properties of hydrogels for biomedical applications. **Physiological measurement**, v. 31, n. 10, p. S169-82, 2010.
- ALVES, V. A.; BRETT, C. M. A. Characterisation of passive films formed on mild steels in bicarbonate solution by EIS. In: *Electrochimica Acta*, 13–14, **Anais...**2002.
- ARAÚJO DA SILVA I, P.; DA, S.; RIUL, S. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 64, n. 6, p. 1016–21, 2011.
- ARESPACOCCHAGA, E. Appropriate Use of Medical Resources. **American Hospital Association**, p. 1–17, 2013.
- ARIF, S.; QUDSIA, S.; UROOJ, S.; CHAUDRY, N.; ARSHAD, A.; ANDLEEB, S. **Blueprint of quartz crystal microbalance biosensor for early detection of breast cancer through salivary autoantibodies against ATP6AP1** *Biosensors and Bioelectronics*, 2015. .
- ARMITAGE, S. Discount rates for long-term projects: the cost of capital and social discount rate compared. **European Journal of Finance**, v. 23, n. 1, p. 60–79, 2017.
- ASSEMBLY, W. H. Strengthening of palliative care as a component of integrated treatment throughout the life course. **Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy**, v. 28, n. 2, p. 130–134, 2014.
- ASSOCIATION, B. M. **End-of-life care and physician-assisted dying. Vol 3. Reflections and recommendations**. Disponível em: <<http://www.bma.org.uk/working-for-change/improving-and-protecting-health/end-of-life-care#recommendations>>. Acesso em: 15 jan. 2018.
- AVELINO, K. Y. P. D. S. **DESENVOLVIMENTO DE BIOSSENSORES ELETROQUÍMICOS BASEADOS EM NANOESTRUTURAS PARA O DIAGNÓSTICO ULTRASSENSÍVEL DO ONCOGENE QUIMÉRICO BCR/ABL**. 2017. Universidade Federal de Pernambuco, 2017.
- BAHADIR, E. B.; SEZGINTÜRK, M. K. A review on impedimetric biosensors. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 44, n. 1, p. 248–262, 2016.

BAIO, G.; DAWID, A. P. Probabilistic sensitivity analysis in health economics. **Statistical methods in medical research**, n. 292, p. 1–20, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930515>>.

BAIO, G.; DAWID, A. P. Probabilistic sensitivity analysis in health economics. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 24, n. 6, p. 615–634, 2015.

BAKITAS, M. A.; TOSTESON, T. D.; LI, Z.; LYONS, K. D.; HULL, J. G.; LI, Z.; DIONNE-ODOM, J. N.; FROST, J.; DRAGNEV, K. H.; HEGEL, M. T.; AZUERO, A.; AHLES, T. A. Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: Patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 13, p. 1438–1445, 2015.

BAKITAS, M.; LYONS, K. D.; HEGEL, M. T.; BALAN, S.; BROKAW, F. C.; SEVILLE, J.; HULL, J. G.; LI, Z.; TOSTESON, T. D.; BYOCK, I. R.; AHLES, T. A. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: The project ENABLE II randomized controlled trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 302, n. 7, p. 741–749, 2009a.

BAKITAS, M.; LYONS, K. D.; HEGEL, M. T.; BALAN, S.; BROKAW, F. C.; SEVILLE, J.; HULL, J. G.; LI, Z.; TOSTESON, T. D.; BYOCK, I. R.; AHLES, T. A. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. **JAMA**, v. 302, n. 7, p. 741–749, 2009b.

BARAWID, E.; COVARRUBIAS, N.; TRIBUZIO, B.; LIAO, S. The Benefits of Rehabilitation for Palliative Care Patients. **American Journal of Hospice and Palliative Medicine**, v. 32, n. 1, p. 34–43, 2015.

BARAWID, E. L.; COVARRUBIAS, N.; TRIBUZIO, B.; KARIMI, D. P.; LIAO, S. Rehabilitation Modalities in Palliative Care. **Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 25, n. 1–2, p. 77–100, 2013. Disponível em: <<http://www.dl.begellhouse.com/journals/757fcb0219d89390,4ad21a6e021863fa,0f3dad96bc88109.html>>.

BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. **Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications**. [s.l.: s.n.]v. 677

BARNES, C.; D'SILVA, C.; JONES, J. P.; LEWIS, T. J. A concanavalin A-coated piezoelectric crystal biosensor. **Sensors and Actuators: B. Chemical**, v. 3, n. 4, p. 295–304, 1991.

BARSOUKOV, E.; MACDONALD, J. R. **Impedance Spectroscopy: Theory, Experiment, and Applications**. [s.l.: s.n.]

BENNETT, K. J.; TORRANCE, G. W. Measuring health state preferences and utilities: rating scale, time trade-off, and standard gamble techniques. **Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials**, p. 253–265, 1996.

BERIOT-MATHIOT, A.; VESTENBAEK, U.; POULSEN, P. B. Influence of time horizon

and treatment patterns on cost-effectiveness measures: The case of allergen-specific immunotherapy with Grazax. **Journal of Medical Economics**, v. 10, n. September, p. 215–228, 2007. Disponível em:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L47478745>
<http://dx.doi.org/10.3111/13696990701438587>
<http://novacat.nova.edu:4550/resserv?sid=EMBASE&issn=13696998&id=doi:10.3111/13696990701438587&atitle=Influence+of+time+horizo>.

BERTRAM, M. Y.; LAUER, J. A.; DE JONCHEERE, K.; EDEJER, T.; HUTUBESSY, R.; KIENY, M.-P.; HILL, S. R. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 12, p. 925–930, 2016. Disponível em:
<http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/94/12/15-164418.pdf>.

BHARADWAJ, P.; HELFEN, K. M.; DELEON, L. J.; THOMPSON, D. M.; WARD, J. R.; PATTERSON, J.; YENNURAJALINGAM, S.; KIM, J. B.; ZIMBRO, K. S.; CASSEL, J. B.; BLEZNAK, A. D. Making the Case for Palliative Care at the System Level: Outcomes Data. **Journal of Palliative Medicine**, v. 19, n. 3, p. 255–258, 2016. Disponível em:
<http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/jpm.2015.0234>.

BLACK, W. C. The CE Plane: A Graphic Representation of Cost-Effectiveness. **Medical Decision Making**, v. 10, n. 3, p. 212–214, 1990.

BLOMQVIST, Å. G. Health Economics. In: **International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences**. [s.l.: s.n.]p. 614–619.

BLUMENSCHNEIN, K.; JOHANNESSON, M.; YOKOYAMA, K. K.; FREEMAN, P. R. Hypothetical versus real willingness to pay in the health care sector: Results from a field experiment. **Journal of Health Economics**, v. 20, n. 3, p. 441–457, 2001.

BORENSTEIN, M.; HEDGES, L. V.; HIGGINS, J. P. T.; ROTHSTEIN, H. R. Effect Sizes Based on Means. **Introduction to Meta-Analysis**, p. 21–32, 2009. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1002/9780470743386.ch6>.

BOTT, A. W.; PH, D. Electrochemical Techniques for the Characterization of Redox Polymers. **Current Separations**, v. 19, n. 3, p. 71–75, 2001.

BOULAIZ, H.; ALVAREZ, P. J.; RAMIREZ, A.; MARCHAL, J. A.; PRADOS, J.; RODRÍGUEZ-SERRANO, F.; PERÁN, M.; MELGUIZO, C.; ARANEGA, A. **Nanomedicine: Application areas and development prospects** *International Journal of Molecular Sciences*, 2011. .

BRETT, A. M. O.; BRETT, C. M. A. Electroquímica: Princípios, Métodos e Aplicações. **Oxford University Press**, v. 5, p. 236–244, 1996.

BRIGGS, A.; CLAXTON, K.; SCULPHER, M. Key aspects of decision modelling for economic evaluation. **Decision modelling for health economic evaluation**, p. 29, 2006.

BRIGGS, A. H. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. In: *PharmacoEconomics*, 5, **Anais...**2000.

BRIGGS, A.; SCULPHER, M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. **PharmacoEconomics**, v. 13, n. 4, p. 397–409, 1998.

BRIGGS, A.; SCULPHER, M.; BUXTON, M. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: The role of sensitivity analysis. **Health Economics**, v. 3, n. 2, p. 95–104, 1994.

BRUCE, B.; FRIES, J. F. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). **Clinical and experimental rheumatology**, v. 23, p. 14–8, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16273780>>.

BRUERA, E.; HUI, D. **Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: Establishing goals and models of care** *Journal of Clinical Oncology*, 2010. .

BRUERA, E.; HUI, D. Conceptual Models for Integrating Palliative Care at Cancer Centers. **Journal of Palliative Medicine**, v. 15, n. 11, p. 1261–1269, 2012. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jpm.2012.0147>>.

BRUERA, E.; KUEHN, N.; MILLER, M. J.; SELMSER, P.; MACMILLAN, K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. **Journal of palliative care**, v. 7, n. 2, p. 6–9, 1991.

CARO, J. J.; BRIGGS, A. H.; SIEBERT, U.; KUNTZ, K. M. Modeling good research practices-overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. **Medical Decision Making**, v. 32, n. 5, p. 667–677, 2012.

CAVERS, D.; HACKING, B.; ERRIDGE, S. E.; KENDALL, M.; MORRIS, P. G.; MURRAY, S. A. Social, psychological and existential well-being in patients with glioma and their caregivers: A qualitative study. **CMAJ**, v. 184, n. 7, 2012.

CAYGILL, R. L.; BLAIR, G. E.; MILLNER, P. A. **A review on viral biosensors to detect human pathogens** *Analytica Chimica Acta*, 2010. .

CELLA, D. F.; BONOMI, A. E.; LLOYD, S. R.; TULSKY, D. S.; KAPLAN, E.; BONOMI, P. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-lung (FACT-L) quality of life instrument. **Lung Cancer**, v. 12, n. 3, p. 199–220, 1995.

CELLA, D.; HAHN, E. A.; DINEEN, K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: Differences between improvement and worsening. **Quality of Life Research**, v. 11, n. 3, p. 207–221, 2002.

CHAPKO, M. K.; LIU, C. F.; PERKINS, M.; LI, Y. F.; FORTNEY, J. C.; MACIEJEWSKI, M. L. Equivalence of two healthcare costing methods: Bottom-up and top-down. **Health Economics**, v. 18, n. 10, p. 1188–1201, 2009.

CHASTEK, B.; HARLEY, C.; KALLICH, J.; NEWCOMER, L.; PAOLI, C. J.; TEITELBAUM, A. H. Health care costs for patients with cancer at the end of life. **J Oncol Pract**, v. 8, n. 6, p. 75s–80s, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500487/pdf/jop75s.pdf>>.

CHEN, I. J.; CHEN, H. L.; DEMETRIOU, M. Lateral compartmentalization of T cell receptor versus CD45 by galectin-N-glycan binding and microfilaments coordinate basal and activation signaling. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 48, p. 35361–35372, 2007.

CHENG, M. S.; LAU, S. H.; CHAN, K. P.; TOH, C. S.; CHOW, V. T. Impedimetric cell-based biosensor for real-time monitoring of cytopathic effects induced by dengue viruses. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 70, p. 74–80, 2015.

CHOI, C. **Integrated nanobiosensor technology for biomedical application** *Nanobiosensors in Disease Diagnosis*, 2012. .

CHOI, J. W.; OH, B. K.; KIM, Y. K.; MIN, J. **Nanotechnology in biodevices** *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2007. .

CLAXTON, K.; MARTIN, S.; SOARES, M.; RICE, N.; SPACKMAN, E.; HINDE, S.; DEVLIN, N.; SMITH, P. C.; SCULPHER, M. Methods for the Estimation of the NICE Cost Effectiveness Threshold. **CHE Research Paper 81**, 2013. Disponível em: <http://www.york.ac.uk/media/che/documents/reports/resubmitted_report.pdf>.

CLAXTON, K.; SCULPHER, M.; MCCABE, C.; BRIGGS, A.; AKEHURST, R.; BUXTON, M.; BRAZIER, J.; O'HAGAN, T. **Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: Not an optional extra** *Health Economics*, 2005. .

COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences** *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 1988a. . Disponível em: <<http://books.google.com/books?id=Tl0N2lRAO9oC&pgis=1>>.

COHEN, J. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd ed.)**. [s.l: s.n.]v. 2nd

CONNOR, S. R.; PYENSON, B.; FITCH, K.; SPENCE, C.; IWASAKI, K. Comparing Hospice and Nonhospice Patient Survival Among Patients Who Die Within a Three-Year Window. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 33, n. 3, p. 238–246, 2007.

CONNOR, S. R.; SEPULVEDA BERMEDO, M. C. **Global atlas of palliative care at the end of life** *World Health Organization*. [s.l: s.n.].

COOLEY, M. E.; SHORT, T. H.; MORIARTY, H. J. Symptom prevalence, distress, and change over time in adults receiving treatment for lung cancer. **Psycho-Oncology**, v. 12, n. 7, p. 694–708, 2003.

CORREIA, M. T. D. S.; DE LIMA, A. L. R.; CAVALCANTI, C. C. B.; SILVA, M. C. C.; PAIVA, P. M. G.; COELHO, L. C. B. B.; BELTRÃO, E. I. C. Histochemical evaluation of human prostatic tissues with cratylia mollis seed lectin. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2010, 2010.

COSTA, D. S. J.; MERCIÉCA-BEBBER, R.; RUTHERFORD, C.; GABB, L.; KING, M. T. The Impact of Cancer on Psychological and Social Outcomes. **Australian Psychologist**, v. 51, n. 2, p. 89–99, 2016.

COTTERELL, P.; HARLOW, G.; MORRIS, C.; BERESFORD, P.; HANLEY, B.; SARGEANT, A.; SITZIA, J.; STALEY, K. Service user involvement in cancer care: The impact on service users. **Health Expectations**, v. 14, n. 2, p. 159–169, 2011.

COYLE, D.; BUXTON, M. J.; O'BRIEN, B. J. Stratified cost-effectiveness analysis: A framework for establishing efficient limited use criteria. **Health Economics**, v. 12, n. 5, p. 421–427, 2003.

CURIE, J.; CURIE, P. Development, via compression, of electric polarization in hemihedral crystals with inclined faces. **Comptes-Rendus de l'Académie des Sciences**, v. 91, p. 294–295, 1880.

DA RÓZ, A. L.; DE LIMA LEITE, F.; FERREIRA, M.; DE OLIVEIRA, O. N.; DE ASSUMPÇÃO PEREIRA-DA-SILVA, M.; FERRI, F. A. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA. In: **Técnicas de Nanocaracterização**. [s.l: s.n.]p. 1–42.

DAMOS, F. S.; MENDES, R. K.; KUBOTA, L. T. **Aplicações de QCM, EIS e SPR na investigação de superfícies e interfaces para o desenvolvimento de (bio)sensores**Quimica Nova, 2004. .

DAVIS, J. B.; MCMASTER, R. **Health care economics**. [s.l: s.n.]

DAVIS, M. P.; BRUERA, E.; MORGANSTERN, D. Early integration of palliative and supportive care in the cancer continuum: challenges and opportunities. **American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO. American Society of Clinical Oncology. Meeting**, p. 144–50, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23714482>>.

DE CARVALHO, R. M.; RATH, S.; KUBOTA, L. T. SPR - New tool for biosensors | SPR - Uma nova ferramenta para biossensores. **Quimica Nova**, v. 26, n. 1, 2003.

DE HAES, H.; TEUNISSEN, S. **Communication in palliative care: A review of recent literature**Current Opinion in Oncology, 2005. .

DÉBORA M.N. LUNA, MARIA D.L. OLIVEIRA, MAURÍCIO L. NOGUEIRA, C. A. S. A. Biosensor based on lectin and lipid membranes for detection of serumglycoproteins in infected patients with dengue. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 180, p. 7–14, 2014.

DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA - Aplicações e preparação de amostras - Materiais Poliméricos, metálicos e semicondutores. **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**, p. 60, 2007.

DEREWENDA, Z.; YARIV, J.; HELLIWEIL, J. R.; KALB (GILBOA), A. J.; DODSON, E. J. . P.; M. Z.; WAN, T.; CAMPBELL, J. The structure of the saccharide-binding site of concanavalin A. **The EMBO Journal**, v. 8, n. 8, p. 2189–2193, 1989.

DEVLIN, N. J.; SUSSEX, J. **Incorporating Multiple Criteria in HTA: Methods and Processes**. [s.l: s.n.]

DIAS, S.; WELTON, N. J.; SUTTON, A. J.; ADES, A. E. Evidence synthesis for decision making 5: The baseline natural history model. **Medical Decision Making**, v. 33, n. 5, p. 657–670, 2013.

DIELEMAN, J. L.; CAMPBELL, M.; CHAPIN, A.; ELDRENKAMP, E.; FAN, V. Y.; HAAKENSTAD, A.; KATES, J.; LI, Z.; MATYASZ, T.; MICAH, A.; REYNOLDS, A.; SADAT, N.; SCHNEIDER, M. T.; SORESENSEN, R.; ABBAS, K. M.; ABERA, S. F.; AHMAD KIADALIRI, A.; AHMED, M. B.; ALAM, K.; ALIZADEH-NAVAEI, R.; ALKERWI, A.; AMINI, E.; AMMAR, W.; ANTONIO, C. A. T.; ATEY, T. M.; AVILA-BURGOS, L.; AWASTHI, A.; BARAC, A.; BERHETO, T. M.; BEYENE, A. S.; BEYENE, T. J.; BIRUNGI, C.; BIZUAYEHU, H. M.; BREITBORDE, N. J. K.; CAHUANA-HURTADO, L.; CASTRO, R. E.; CATALÁ-LÓPEZ, F.; DALAL, K.; DANDONA, L.; DHARMARATNE, R. D. S. D.; DUBEY, M.; FARO, A.; FEIGL, A. B.; FISCHER, F.; FITCHETT, J. R. A.; FOIGT, N.; GIREF, A. Z.; GUPTA, R.; HAMIDI, S.; HARB, H. L.; HAY, S. I.; HENDRIE, D.; HORINO, M.; JÜRISSEN, M.; JAKOVLJEVIC, M. B.; JAVANBAKHT, M.; JOHN, D.; JONAS, J. B.; KARIMI, S. M.; KHANG, Y. H.; KHUBCHANDANI, J.; KIM, Y. J.; KINGE, J. M.; KROHN, K. J.; KUMAR, G. A.; LEUNG, R.; MAGDY ABD EL RAZEK, H.; MAGDY ABD EL RAZEK, M.; MAJEED, A.; MALEKZADEH, R.; MALTA, D. C.; MERETOJA, A.; MILLER, T. R.; MIRRAKHIMOV, E. M.; MOHAMMED, S.; MOLLA, G.; NANGIA, V.; OLGATI, S.; OWOLABI, M. O.; PATEL, T.; PATERNINA CAICEDO, A. J.; PEREIRA, D. M.; PERELMAN, J.; POLINDER, S.; RAFAY, A.; RAHIMI-MOVAGHAR, V.; RAI, R. K.; RAM, U.; RANABHAT, C. L.; ROBA, H. S.; SAVIC, M.; SEPANLOU, S. G.; TE AO, B. J.; TESEMA, A. G.; THOMSON, A. J.; TOBE-GAI, R.; TOPOR-MADRY, R.; UNDURRAGA, E. A.; VARGAS, V.; VASANKARI, T.; VIOLANTE, F. S.; WIJERATNE, T.; XU, G.; YONEMOTO, N.; YOUNIS, M. Z.; YU, C.; ZAIDI, Z.; EL SAYED ZAKI, M.; MURRAY, C. J. L. Future and potential spending on health 2015–40: Development assistance for health, and government, prepaid private, and out-of-pocket health spending in 184 countries. **The Lancet**, v. 389, n. 10083, p. 2005–2030, 2017.

DIONNE-ODOM, J. N.; AZUERO, A.; LYONS, K. D.; HULL, J. G.; TOSTESON, T.; LI, Z.; LI, Z.; FROST, J.; DRAGNEV, K. H.; AKYAR, I.; HEGEL, M. T.; BAKITAS, M. A. Benefits of early versus delayed palliative care to informal family caregivers of patients with advanced cancer: Outcomes from the ENABLE III randomized controlled trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 13, p. 1446–1452, 2015.

DRUMMOND, M. F.; STODDARD, G. L.; TORRANCE, G. W. **Methods for the economic evaluation of health care programmes** *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 1988. .

DRUMMOND, M.; SCULPHER, M. J.; TORRANCE, G. W.; BJ, O.; STODDART, G. L. **Methods for the economic evaluation of healthcare programmes**. [s.l.: s.n.]

EDMONDSON, R.; BROGLIE, J. J.; ADCOCK, A. F.; YANG, L. Three-dimensional cell culture systems and their applications in drug discovery and cell-based biosensors. **Assay Drug Dev Technol.**, v. 12, n. 4, p. 207–218, 2014.

ERIC DREXLER, K. A-radical future for nanotechnology. **Futurist**, v. 47, n. 5, p. 14–20,

2013.

ESPINOZA, M. A.; MANCA, A.; CLAXTON, K.; SCULPHER, M. J. The value of heterogeneity for cost-effectiveness subgroup analysis: conceptual framework and application. **Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making**, v. 34, n. 8, p. 951–64, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24944196>><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4232328>>.

ETHERIDGE, M. L.; CAMPBELL, S. A.; ERDMAN, A. G.; HAYNES, C. L.; WOLF, S. M.; MCCULLOUGH, J. **The big picture on nanomedicine: The state of investigational and approved nanomedicine products** *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 2013. .

EUNETHTA. HTA Core Model Handbook,. **EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf); Available from www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx**, v. 2, p. 408, 2016.

EUROQOL GROUP. EuroQol Group EQ-5D™ Health Questionnaire. **[Http://Www.Euroqol.Org/Eq-5D-Products/How-To-Obtain-Eq-5D.Html](http://www.euroqol.org/Eq-5D-Products/How-To-Obtain-Eq-5D.html)**, p. 3, 2009.

EXCELLENCE., N. I. for H. and C. Improving supportive and palliative care for adults with cancer, NICE cancer service guidance. **London: National Institute for Health and Clinical Excellence**, p. <https://www.nice.org.uk/guidance/csg4/resources/im>, 2004.

FALLOWFIELD, L.; JENKINS, V. Effective communication skills are the key to good cancer care. **European Journal of Cancer**, v. 35, n. 11, p. 1592–1597, 1999.

FANSHEL, S.; BUSH, J. W. **A Health-Status Index and its Application to Health-Services Outcomes Operations Research**, 1970. . Disponível em: <<http://pubsonline.informs.org/doi/abs/10.1287/opre.18.6.1021>>.

FATIBELLO-FILHO, O.; CAPELATO, M. D. Biossensores. **Quimica Nova**, v. 15, n. 1, p. 28–39, 1992.

FENG, C.; DAI, S.; WANG, L. **Optical aptasensors for quantitative detection of small biomolecules: A review** *Biosensors and Bioelectronics*, 2014. .

FERLAY J, SOERJOMATARAM I, ERVIK M, DIKSHIT R, ESER S, MATHERS C, REBELO M, PARKIN DM, FORMAN D, BRAY, F. **GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11**. 9 April 2014.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359–E386, 2015.

FERRELL, B. R.; TEMEL, J. S.; TEMIN, S.; ALES, E. R.; BALBONI, T. A.; BASCH, E. M.; FIRN, J. I.; PAICE, J. A.; PEPPERCORN, J. M.; PHILLIPS, T.; STOVALL, E. L.;

ZIMMERMANN, C.; SMITH, T. J. Integration of palliative care into standard oncology care: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 1, p. 96–112, 2017.

FERRIS, F. D.; BRUERA, E.; CHERNY, N.; CUMMINGS, C.; CURROW, D.; DUDGEON, D.; JANJAN, N.; STRASSER, F.; VON GUNTEN, C. F.; VON ROENN, J. H. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps -- from the American Society of Clinical Oncology. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 27, n. 18, p. 3052–8, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451437>>.

FIDLER, M. M.; BRAY, F.; SOERJOMATARAM, I. The global cancer burden and human development: A review. **Scandinavian Journal of Public Health**, v. 46, n. 1, p. 27–36, fev. 2018. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1403494817715400>>.

FOX-RUSHBY, J.; CAIRNS, J. Efficiency and economic evaluation. In: **Economic Evaluation**. [s.l: s.n.]p. 7–18.

FRANKEN, M.; HEINTZ, E.; GERBER-GROTE, A.; RAFTERY, J. Health Economics as Rhetoric: The Limited Impact of Health Economics on Funding Decisions in Four European Countries. **Value in Health**, v. 19, n. 8, p. 951–956, 2016.

FREEMANTLE, N. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. **BMJ**, v. 315, n. 7109, p. 689, 1997.

FREITAS, R. A. Nanotechnology, nanomedicine and nanosurgery. **International Journal of Surgery**, v. 3, n. 4, p. 243–246, 2005.

FUKUI, S.; OGAWA, K.; YAMAGISHI, A. Effectiveness of communication skills training of nurses on the quality of life and satisfaction with healthcare professionals among newly diagnosed cancer patients: A preliminary study. **Psycho-Oncology**, v. 20, n. 12, p. 1285–1291, 2011.

FURLONG, W. J.; FEENY, D. H.; TORRANCE, G. W.; BARR, R. D. The Health Utilities Index (HUI®) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. In: Annals of Medicine, 5, **Anais...**2001.

GABRIELLI, C. Identification of electrochemical processes by frequency response analysis. **Technical Report No. 004/83**, v. 4, n. 004, p. 130, 1998.

GAERTNER, J.; WEINGÄRTNER, V.; WOLF, J.; VOLTZ, R. **Early palliative care for patients with advanced cancer: How to make it work?** **Current Opinion in Oncology**, 2013. .

GAERTNER, J.; WOLF, J.; HALLEK, M.; GLOSSMANN, J. P.; VOLTZ, R. Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy-a disease specific approach. **Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 7, p. 1037–1043, 2011.

GAFNI, A.; BIRCH, S. **Guidelines for the adoption of new technologies: A prescription**

for uncontrolled growth in expenditures and how to avoid the problemCMAJ, 1993. .

GARUD, A.; SINGH, D.; GARUD, N. Solid Lipid Nanoparticles (SLN): Method , Characterization and Applications. **International Current Pharmaceutical Journal**, v. 1, n. 11, p. 384–393, 2012.

GAU, V.; MA, S.-C.; WANG, H.; TSUKUDA, J.; KIBLER, J.; HAAKE, D. A. Electrochemical molecular analysis without nucleic acid amplification. **Methods (San Diego, Calif.)**, v. 37, n. 1, p. 73–83, 2005.

GEISLER, B. P.; SIEBERT, U.; GAZELLE, G. S.; COHEN, D. J.; GÖHLER, A. Deterministic sensitivity analysis for first-order Monte Carlo simulations: A technical note. **Value in Health**, v. 12, n. 1, p. 96–97, 2009.

GIL, E.C.; MELO, G. R. Electrochemical biosensors in pharmaceutical analysis. **J., Braz. Sci, Pharm.**, v. 46, n. 3, p. 375–391, 2010.

GLARE, P. A. Early implementation of palliative care can improve patient outcomes. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN**, v. 11 Suppl 1, n. March, p. S3-9, 2013.

GOEREE, R.; DIABY, V. Introduction to health economics and decision-making: Is economics relevant for the frontline clinician? **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**, v. 27, n. 6, p. 831–844, 2013.

GOLDSTEIN, J.; NEWBURY, D. E.; JOY, D. C.; LYMAN, C. E.; ECHLIN, P.; LIFSHIN, E.; SAWYER, L.; MICHAEL, J. R. **Scanning Electron Microscopy and X-ray Microanalysis**. [s.l: s.n.]v. 44

GOLLIER, C. Time horizon and the discount rate. **Journal of Economic Theory**, v. 107, n. 2, p. 463–473, 2002.

GOODMAN, C. S. Introduction to Health Technology Assessment. **Www.Nlm.Nih.Gov**, n. January, p. HTA 101: II. FUNDAMENTAL CONCEPTS, 2016. Disponível em: <<https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10104.html>>.

GÖTZE, H.; BRÄHLER, E.; GANSERA, L.; POLZE, N.; KÖHLER, N. Psychological distress and quality of life of palliative cancer patients and their caring relatives during home care. **Supportive Care in Cancer**, v. 22, n. 10, p. 2775–2782, 2014.

GRAVELLE, H.; SMITH, D. Discounting for health effects in cost-benefit and cost-effectiveness analysis. **Health Economics**, v. 10, n. 7, p. 587–599, 2001.

GREER, J. A.; TRAMONTANO, A. C.; MCMAHON, P. M.; PIRL, W. F.; JACKSON, V. A.; EL-JAWAHRI, A.; PARIKH, R. B.; MUZIKANSKY, A.; GALLAGHER, E. R.; TEMEL, J. S. Cost Analysis of a Randomized Trial of Early Palliative Care in Patients with Metastatic Nonsmall-Cell Lung Cancer. **Journal of Palliative Medicine**, v. 19, n. 8, p. 842–848, 2016. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/jpm.2015.0476>>.

GRIESHABER, D.; MACKENZIE, R.; VÖRÖS, J.; REIMHULT, E. Electrochemical Biosensors -Sensor Principles and Architectures. **Sensors**, v. 8, p. 1400–1458, 2008.

GRIFFIN, S.; CLAXTON, K.; HAWKINS, N.; SCULPHER, M. **Probabilistic analysis and computationally expensive models: Necessary and required?Value in Health**, 2006. .

GROSSE, S. D. **Assessing cost-effectiveness in healthcare: History of the \$50,000 per QALY thresholdExpert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, 2008. .

GUAN, J.-G.; MIAO, Y.-Q.; ZHANG, Q.-J. Impedimetric biosensors. **Journal of bioscience and bioengineering**, v. 97, n. 4, p. 219–226, 2004.

GUYATT, G. H. A taxonomy of health status instruments. In: *Journal of Rheumatology*, 6, **Anais...**1995.

GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; SULTAN, S.; GLASZIOU, P.; AKL, E. A.; ALONSO-COELLO, P.; ATKINS, D.; KUNZ, R.; BROZEK, J.; MONTORI, V.; JAESCHKE, R.; RIND, D.; DAHM, P.; MEERPOHL, J.; VIST, G.; BERLINER, E.; NORRIS, S.; FALCK-YTTER, Y.; MURAD, M. H.; SCHÜNEMANN, H. J. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 12, p. 1311–1316, 2011a.

GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; VIST, G. E.; KUNZ, R.; FALCK-YTTER, Y.; ALONSO-COELLO, P.; SCHÜNEMANN, H. J. **GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendationsChinese Journal of Evidence-Based Medicine**, 2009.

GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; VIST, G.; KUNZ, R.; BROZEK, J.; ALONSO-COELLO, P.; MONTORI, V.; AKL, E. A.; DJULBEGOVIC, B.; FALCK-YTTER, Y.; NORRIS, S. L.; WILLIAMS, J. W.; ATKINS, D.; MEERPOHL, J.; SCHÜNEMANN, H. J. **GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence - Study limitations (risk of bias)Journal of Clinical Epidemiology**, 2011b.

GUYATT, G.; OXMAN, A. D.; AKL, E. A.; KUNZ, R.; VIST, G.; BROZEK, J.; NORRIS, S.; FALCK-YTTER, Y.; GLASZIOU, P.; DEBEER, H.; JAESCHKE, R.; RIND, D.; MEERPOHL, J.; DAHM, P.; SCHÜNEMANN, H. J. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 4, p. 383–394, 2011c.

HANDZO, G. Spiritual Care for Palliative Patients. **Current Problems in Cancer**, v. 35, n. 6, p. 365–371, 2011.

HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa**. 5 ed. ed. [s.l: s.n.]

HARRISON, J. D.; YOUNG, J. M.; PRICE, M. A.; BUTOW, P. N.; SOLOMON, M. J. What are the unmet supportive care needs of people with cancer? A systematic review. **Supportive Care in Cancer**, v. 17, n. 8, p. 1117–1128, 2009.

HAUN, M. W.; ESTEL, S.; RÜCKER, G.; FRIEDERICH, H.-C.; VILLALOBOS, M.; THOMAS, M.; HARTMANN, M. Early palliative care for adults with advanced cancer.

Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017. Disponível em:
<<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011129.pub2>>.

HEDGES, L. V. Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect size and Related Estimators. **Journal of Educational and Behavioral Statistics**, v. 6, n. 2, p. 107–128, 1981. Disponível em: <<http://jeb.sagepub.com/cgi/doi/10.3102/10769986006002107>>.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 21, n. 11, p. 1539–1558, 2002.

HIGGINS JPT; ALTMAN DG; GÖTZSCHE PC; JÜNI P; MOHER D; OXMAN AD; SAVOVIĆ J; SCHULZ KF; WEEKS L; JAC, S. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. . **British Medical Journal**, v. 343, p. 889–893, 2011.

HIGGINSON, I. J.; EVANS, C. J. What is the evidence that palliative care teams improve outcomes for cancer patients and their families? **Cancer journal (Sudbury, Mass.)**, v. 16, n. 5, p. 423–35, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20890138>>.

HOBSON, D. W. The Commercialization of Medical Nanotechnology for Medical Applications. In: Intracellular Delivery III. **Springer International Publishing**, p. 405–449, 2016.

HU, L.; ZOU, L.; QIN, Z.; FANG, J.; HUANG, L.; WANG, P. A novel label-free bioengineered cell-based biosensor for salicin detection. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 238, p. 1151–1158, 2017.

HUDSON, P. L.; REMEDIOS, C.; THOMAS, K. **A systematic review of psychosocial interventions for family carers of palliative care patients** **BMC Palliative Care**, 2010. .

HUDSON, P. L.; ZORDAN, R.; TRAUER, T. Research Priorities Associated with Family Caregivers in Palliative Care: International Perspectives. **Journal of Palliative Medicine**, v. 14, n. 4, p. 397–401, 2011. Disponível em:
<<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/jpm.2010.0345>>.

HUDSON, P.; REMEDIOS, C.; ZORDAN, R.; THOMAS, K.; CLIFTON, D.; CREWDSON, M.; HALL, C.; TRAUER, T.; BOLLETER, A.; CLARKE, D. M.; BAULD, C. Guidelines for the Psychosocial and Bereavement Support of Family Caregivers of Palliative Care Patients. **Journal of Palliative Medicine**, v. 15, n. 6, p. 696–702, 2012. Disponível em:
<<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jpm.2011.0466>>.

HUGHES, M. T.; SMITH, T. J. The Growth of Palliative Care in the United States. **Annual Review of Public Health**, v. 35, n. 1, p. 459–475, 2014. Disponível em:
<<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-publhealth-032013-182406>>.

HUI, D.; BRUERA, E. Models of integration of oncology and palliative care. **Annals of Palliative Medicine**, v. 4, n. 3, p. 89–98, 2015. Disponível em:
<<http://apm.amegroups.com/article/view/6316>>.

HUI, D.; BRUERA, E. **Integrating palliative care into the trajectory of cancer care***Nature Reviews Clinical Oncology*, 2016. .

HUI, D.; DE LA CRUZ, M.; MORI, M.; PARSONS, H. A.; KWON, J. H.; TORRES-VIGIL, I.; KIM, S. H.; DEV, R.; HUTCHINS, R.; LIEM, C.; KANG, D. H.; BRUERA, E. **Concepts and definitions for “supportive care,” “best supportive care,” “palliative care,” and “hospice care” in the published literature, dictionaries, and textbooks***Supportive Care in Cancer*, 2013. .

HUI, D.; ELSAYEM, A.; DE LA CRUZ, M.; BERGER, A.; ZHUKOVSKY, D. S.; PALLA, S.; EVANS, A.; FADUL, N.; PALMER, J. L.; BRUERA, E. Availability and integration of palliative care at US cancer centers. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v. 303, n. 11, p. 1054–1061, 2010.

ILBAWI, A. M.; ANDERSON, B. O. Cancer in global health: How do prevention and early detection strategies relate? **Science translational medicine**, v. 7, n. 278, p. 278cm1, 2015.

INATANI, M.; IRIE, F.; PLUMP, A. S.; TESSIER-LAVIGNE, M.; YAMAGUCHI, Y. Mammalian brain morphogenesis and midline axon guidance require heparan sulfate. **Science (New York, N.Y.)**, v. 302, n. 5647, p. 1044–1046, 2003.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2016**. [s.l: s.n.]

INSTITUTO NACIONAL DE CANCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. [s.l: s.n.]

ISE, Y.; MORITA, T.; KATAYAMA, S.; KIZAWA, Y. The activity of palliative care team pharmacists in designated cancer hospitals: A nationwide survey in Japan. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 47, n. 3, p. 588–593, 2014.

JIANG, J.; KUCERNAK, A. Nanostructured platinum as an electrocatalyst for the electrooxidation of formic acid. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 520, n. 1, p. 64–70, 2002.

JUSTINO, C. I. L.; FREITAS, A. C.; PEREIRA, R.; DUARTE, A. C.; ROCHA SANTOS, T. A. P. **Recent developments in recognition elements for chemical sensors and biosensors***TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 2015.

JUSTINO, C. I. L.; ROCHA-SANTOS, T. A.; DUARTE, A. C.; ROCHA-SANTOS, T. A. Review of analytical figures of merit of sensors and biosensors in clinical applications. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 29, n. 10, p. 1172–1183, 2010.

K. SUGAWARA, T. SHIOTORI, G. HIRABAYASHI, H. KURAMITZ, S. T. Voltammetric evaluation of lectin–sugar binding at a mannose/thionine-modified Au electrode. **J. Electroanal. Chem.**, v. 568, p. 7–12, 2004.

KAASA, S. **Integration of general oncology and palliative care***The Lancet Oncology*, 2013.

KAMIŃSKA, M.; CISZEWSKI, T.; ŁOPACKA-SZATAN, K.; MIOTŁA, P.; STAROSŁAWSKA, E. Breast cancer risk factors. **Przegląd menopauzalny = Menopause review**, v. 14, n. 3, p. 196–202, 2015.

KARNON, J.; STAHL, J.; BRENNAN, A.; CARO, J. J.; MAR, J.; MÖLLER, J. Modeling using discrete event simulation: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-4. **Medical Decision Making**, v. 32, n. 5, p. 701–711, 2012.

KATZ, E.; WILLNER, I. **Probing biomolecular interactions at conductive and semiconductive surfaces by impedance spectroscopy: Routes to impedimetric immunosensors, DNA-sensors, and enzyme biosensors** *Electroanalysis*, 2003. .

KAZEROONI, H.; NASSERNEJAD, B. A novel biosensor nanomaterial for the ultrasensitive and ultrasensitive electrochemical diagnosis of the breast cancer-related BRCA1 gene. **Anal. Methods**, v. 8, n. 15, p. 3069–3074, 2016.

KIRKOVA, J.; RYBICKI, L.; WALSH, D.; AKTAS, A. Symptom Prevalence in Advanced Cancer: Age, Gender, and Performance Status Interactions. **American Journal of Hospice and Palliative Medicine**, v. 29, n. 2, p. 139–145, 2012.

KISSINGER, P. T.; HEINEMAN, W. R. Cyclic voltammetry. **Journal of Chemical Education**, v. 60, n. 9, p. 9242–5, 1983.

KNAUL, F. M.; BHADLIA, A.; ATUN, R.; FRENK, J. Achieving effective universal health coverage and diagonal approaches to care for chronic illnesses. **Health Affairs**, v. 34, n. 9, p. 1514–1522, 2015.

KNUST, R. E.; PORTELA, M. C.; PEREIRA, C. C. de A.; FORTES, G. B. Estimated costs of advanced lung cancer care in a public reference hospital. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, n. 0, 2017a. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102017000100264&lng=en&tlng=en>.

KNUST, R. E.; PORTELA, M. C.; PEREIRA, C. C. de A.; FORTES, G. B. Estimated costs of advanced lung cancer care in a public reference hospital. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, n. 0, 2017b. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102017000100264&lng=en&tlng=en>.

KNUTSON, D.; STEINER, E. Screening for breast cancer: current recommendations and future directions. **Am Fam Physician**, v. 75, n. 11, p. 1660–1666, 2007.

KOHLES, S. S.; BRADSHAW, S.; MASON, S. S.; LOOFT, F. J. A Multivariate Logistical Model for Identifying the Compressive Sensitivity of Single Rat Tactile Receptors as Nanobiosensors. **Journal of nanotechnology in engineering and medicine**, v. 2, n. 1, p. 1–7, 2011.

KURZWEIL, R.; SMART, J.; HALL, J. S.; BRODERICK, D.; ECKERSLEY, R. **Reinventing humanity: The future of machine-human intelligence** *Futurist*, 2006. .

LANDIM, V. P. A. **Desenvolvimento de imunossensor eletroquímico empregando nanohíbrido Pirrol – nanotubos de haloisita para detecção da troponina T cardíaca humana.** 2014. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014.

LEE, J. O.; SO, H. M.; JEON, E. K.; CHANG, H.; WON, K.; KIM, Y. H. Aptamers as molecular recognition elements for electrical nanobiosensors. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 390, n. 4, p. 1023–1032, 2008.

LEVY, M. H.; BACK, A.; BENEDETTI, C. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Palliative care. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 7, p. 436–473, 2009.

LI, Q.; MICHAELIS, M.; WEI, G.; CIACCHI, L. C. A novel aptasensor based on single-molecule force spectroscopy for highly sensitive detection of mercury ions. **Analyst**, v. 140, n. 15, p. 5243–5250, 2015.

LIM, J. W.; HA, D.; LEE, J.; LEE, S. K.; KIM, T. Review of Micro/Nanotechnologies for Microbial Biosensors. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 3, n. May, p. 1–13, 2015.

LISDAT, F.; SCHÄFER, D. **The use of electrochemical impedance spectroscopy for biosensing** *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2008. .

LOJOU, É.; BIANCO, P. Application of the electrochemical concepts and techniques to amperometric biosensor devices. **Journal of Electroceramics**, v. 16, n. 1, p. 79–91, 2006.

LORDELO, R. a.; MANCINI, M. C.; CERCATO, C.; HALPERN, A. Eixos hormonais na obesidade: causa ou efeito? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 1, p. 34–41, 2007.

LORIS, R.; HAMELRYCK, T.; BOUCKAERT, J.; WYNS, L. **Legume lectin structure** *Biochimica et Biophysica Acta - Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1998. .

LOVE, A. W.; LIVERSAGE, L. M. Barriers to accessing palliative care: A review of the literature. **Progress in Palliative Care**, v. 22, n. 1, p. 9–19, 2014. Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84896695892&partnerID=40&md5=bc9311346452d85e29ed218c3e09a4de>>.

LOWE, B.; UNUTZER, J.; CALLAHAN, C. M.; PERKINS, A. J.; KROENKE, K. Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. **Med Care**, v. 42, n. 0025–7079 (Print), p. 1194–1201, 2004. Disponível em: <<c:%5CEMH%5CScannede artikler referanser%5CRefMan9752.pdf>>.

LUPPA, P. B.; SOKOLL, L. J.; CHAN, D. W. Immunosensors—principles and applications to clinical chemistry. **Clinica Chimica Acta**, v. 314, n. 1–2, p. 1–26, 2001.

LUTZ, S.; NORRELL, R.; BERTUCIO, C.; KACHNIC, L.; JOHNSON, C.; ARTHUR, D.; SCHWARZ, M.; PALARDY, G. Symptom frequency and severity in patients with metastatic or locally recurrent lung cancer: a prospective study using the Lung Cancer Symptom Scale

in a community hospital. **Journal of palliative medicine**, v. 4, n. 2, p. 157–165, 2001.

LYONS, K. D.; BAKITAS, M.; HEGEL, M. T.; HANSCOM, B.; HULL, J.; AHLES, T. A. Reliability and Validity of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative Care (FACIT-Pal) Scale. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 37, n. 1, p. 23–32, 2009.

M.V. MIRANDA, M.L. MAGRI, A.A.N. DEL CANIZO, O. C. Study of variables involved in horseradish and soybean peroxidase purification by affinity chromatography on concanavalin A-agarose. **Process Biochem.**, v. 38, p. 537–543, 2002.

MAAS, E. A. T.; MURRAY, S. A.; ENGELS, Y.; CAMPBELL, C. What tools are available to identify patients with palliative care needs in primary care: a systematic literature review and survey of European practice. **BMJ Supportive & Palliative Care**, v. 3, n. 4, p. 444–451, 2013. Disponível em: <<http://spcare.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjspcare-2013-000527>>.

MACDONALD, D. D. Review of mechanistic analysis by electrochemical impedance spectroscopy. **Electrochimica Acta**, v. 35, n. 10, p. 1509–1525, 1990.

MACDONALD, D. D. Reflections on the history of electrochemical impedance spectroscopy. In: *Electrochimica Acta*, 8–9, **Anais...**2006.

MACDONALD, J. R. IMPEDANCE SPECTROSCOPY. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 20, n. 3, p. 289–305, 1992.

MAGUIRE, R.; PAPADOPOULOU, C.; KOTRONOULAS, G.; SIMPSON, M. F.; MCPHELM, J.; IRVINE, L. **A systematic review of supportive care needs of people living with lung cancer** *European Journal of Oncology Nursing*, 2013. .

MALTONI, M.; SCARPI, E.; DALL'AGATA, M.; ZAGONEL, V.; BERTÈ, R.; FERRARI, D.; BROGLIA, C. M.; BORTOLUSSI, R.; TRENTIN, L.; VALGIUSTI, M.; PINI, S.; FAROLFI, A.; CASADEI GARDINI, A.; NANNI, O.; AMADORI, D.; FRASSINETI, G. L.; SANSONI, E.; RAGAZZINI, A.; RUSCELLI, S.; CRIVELLARI, G.; GALIANO, A.; RODRIQUENZ, M. G.; BIASINI, C.; PORZIO, R.; PITTURERI, C.; AMADUCCI, E.; FAEDI, M.; CODECÀ, C.; CREPALDI, F.; PEDRAZZOLI, P.; BRAMANTI, A.; BUONADONNA, A.; GARETTO, F.; COMANDONE, A.; GIORDANO, M.; LUCHENA, G.; LUZZANI, M.; CIFATTE, C.; PINO, M. S.; ZOCCALI, S.; CATTANEO, M. T.; DALU, D.; SOZZI, P.; GAUNA, R.; ALQUATI, S.; COSTANTINI, M.; QUADRINI, S.; NARDUCCI, F.; MASTROMAURO, C.; SCOGNAMIGLIO, R.; DEGIOVANNI, D.; NEGRI, F.; CARACENI, A.; MONTANARI, L. Systematic versus on-demand early palliative care: results from a multicentre, randomised clinical trial. **European Journal of Cancer**, v. 65, p. 61–68, 2016.

MANDAL, D. K.; BREWER, C. F. Differences in the binding affinities of dimeric concanavalin A (including acetyl and succinyl derivatives) and tetrameric concanavalin A with large oligomannose-type glycopeptides. **Biochemistry**, v. 32, n. 19, p. 5116–5120, 1993.

MARCHETTI, P.; VOLTZ, R.; RUBIO, C.; MAYEUR, D.; KOPF, A. Provision of palliative

care and pain management services for oncology patients. **JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 11, n. SUPPL.1, 2013.

MARIOTTO, A. B.; ROBIN YABROFF, K.; SHAO, Y.; FEUER, E. J.; BROWN, M. L. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 103, n. 2, p. 117–128, 2011.

MARSEILLE, E.; LARSON, B.; KAZI, D. S.; KAHN, J. G.; ROSEN, S. Thresholds for the cost–effectiveness of interventions: alternative approaches. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 93, n. 2, p. 118–124, 2015. Disponível em: <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/93/2/14-138206.pdf>.

MARSHALL, D. A.; BURGOS-LIZ, L.; IJZERMAN, M. J.; OSGOOD, N. D.; PADULA, W. V.; HIGASHI, M. K.; WONG, P. K.; PASUPATHY, K. S.; CROWN, W. Applying Dynamic Simulation Modeling Methods in Health Care Delivery Research—The SIMULATE Checklist: Report of the ISPOR Simulation Modeling Emerging Good Practices Task Force. **Value in Health**, v. 18, n. 1, p. 5–16, 2015.

MARTIN, A. B.; HARTMAN, M.; WASHINGTON, B.; CATLIN, A. National health spending: Faster growth in 2015 as coverage expands and utilization increases. **Health Affairs**, v. 36, n. 1, p. 166–176, 2017.

MAY, P.; GARRIDO, M. M.; CASSEL, J. B.; KELLEY, A. S.; MEIER, D. E.; NORMAND, C.; SMITH, T. J.; STEFANIS, L.; MORRISON, R. S. Prospective cohort study of hospital palliative care teams for inpatients with advanced cancer: Earlier consultation is associated with larger cost-saving effect. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 25, p. 2745–2752, 2015.

MCCABE, C.; CLAXTON, K.; CULYER, A. J. **The NICE cost-effectiveness threshold: What it is and what that means** *PharmacoEconomics*, 2008.

MCCORKLE, R.; JEON, S.; ERCOLANO, E.; LAZENBY, M.; REID, A.; DAVIES, M.; VIVEIROS, D.; GETTINGER, S. An Advanced Practice Nurse Coordinated Multidisciplinary Intervention for Patients with Late-Stage Cancer: A Cluster Randomized Trial. **Journal of Palliative Medicine**, v. 18, n. 11, p. 962–969, 2015. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/jpm.2015.0113>.

MCKENZIE, G. H.; SAWYER, W. H.; NICHOL, L. W. The molecular weight and stability of concanavalin A. **BBA - Protein Structure**, v. 263, n. 2, p. 283–293, 1972.

MEHRVAR, M.; ABDI, M. Recent Developments, Characteristics, and Potential Applications of Electrochemical Biosensors. **Analytical Sciences**, v. 8, n. August, p. 14, 2004.

MERLIN, T.; TAMBLYN, D.; ELLERY, B. What's in a name? developing definitions for common health technology assessment product types of the international network of agencies for health technology assessment (Inahta). **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 761, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. **Ministério Da Saúde**, v. 1, p. 356, 2014. Disponível em: <<http://old.cremerj.org.br/publicacoes/148.PDF>>.

MINISTERIO DE SALUD. Guía Para el Uso de Evidencia de Costo Efectividad en Intervenciones en Salud. **Ministerio de Salud** , 2011.

MITTAL, S.; KAUR, H.; GAUTAM, N.; MANTHA, A. K. Biosensors for breast cancer diagnosis: A review of bioreceptors, biotransducers and signal amplification strategies. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 88, p. 217–231, 2017.

MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, A. D. **PRISMA 2009 Flow DiagramThe PRISMA statement**, 2009.

MONOŠÍK, R.; STREĎANSKÝ, M.; ŠTURDÍK, E. Biosensors - classification, characterization and new trends. **Acta Chimica Slovaca**, v. 5, n. 1, p. 109–120, 2012.

MOORE, P. M.; RIVERA MERCADO, S.; GREZ ARTIGUES, M.; LAWRIE, T. a. Communication skills training for healthcare professionals working with people who have cancer. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 3, n. 3, p. CD003751, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23543521>>.

MORENO VISCAYA, M.; MEJÍA MEJÍA, A.; CASTRO JARAMILLO, H. E. **Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud**. [s.l: s.n.]

MORGAN, C. L.; NEWMAN, D. J.; PRICE, C. P. **Immunosensors: Technology and opportunities in laboratory medicineClinical Chemistry**, 1996.

MORRISON, R. S. Cost Savings Associated With US Hospital Palliative Care Consultation Programs. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 16, p. 1783, 2008. Disponível em: <<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.168.16.1783>>.

MORRISON, R. S.; DIETRICH, J.; LADWIG, S.; QUILL, T.; SACCO, J.; TANGEMAN, J.; MEIER, D. E. Palliative Care Consultation Teams Cut Hospital Costs For Medicaid Beneficiaries. **Health Affairs**, v. 30, n. 3, p. 454–463, 2011. Disponível em: <<http://content.healthaffairs.org/content/30/3/454%5Cnhttp://content.healthaffairs.org/content/30/3/454.full.pdf%5Cnhttp://content.healthaffairs.org/content/30/3/454.short%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383364>>.

MORRISON, R. S.; MEIER, D. E. Clinical practice. Palliative care. **The New England journal of medicine**, v. 350, n. 25, p. 2582–90, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116516%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201415>>.

MURRAY, S. A.; KENDALL, M.; MITCHELL, G.; MOINE, S.; AMBLÀS-NOVELLAS, J.; BOYD, K. **Palliative care from diagnosis to deathBMJ (Online)**, 2017. .

MURTAGH, F. E. M.; BAUSEWEIN, C.; VERNE, J.; GROENEVELD, E. I.; KALOKI, Y. E.; HIGGINSON, I. J. How many people need palliative care? A study developing and

comparing methods for population-based estimates. **Palliative medicine**, v. 28, n. 1, p. 49–58, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23695827>>.

NAEEM, A.; KHAN, A.; KHAN, R. H. Partially folded intermediate state of concanavalin A retains its carbohydrate specificity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 331, n. 4, p. 1284–1294, 2005.

NAFEES, B.; STAFFORD, M.; GAVRIEL, S.; BHALLA, S.; WATKINS, J. Health state utilities for non small cell lung cancer. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 6, 2008. NCCN. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Palliative Care Version 1.2016**, 2016. . Disponível em: <www.nccn.org/patients>.

NEUMANN, P. J.; COHEN, J. T.; WEINSTEIN, M. C. Updating Cost-Effectiveness — The Curious Resilience of the \$50,000-per-QALY Threshold. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 9, p. 796–797, 2014. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1405158>>.

NEWALL, A. T.; JIT, M.; HUTUBESSY, R. **Are current cost-effectiveness thresholds for low- and middle-income countries useful? Examples from the world of vaccines** *PharmacoEconomics*, 2014. .

NEWMAN, J. D.; SETFORD, S. J. Enzymatic biosensors. **Molecular Biotech**, v. 32, n. 3, p. 249–268, 2006.

NSUBUGA, P.; NWANYANWU, O.; NKENGASONG, J. N.; MUKANGA, D.; TROSTLE, M. **Strengthening public health surveillance and response using the health systems strengthening agenda in developing countries** *BMC Public Health*, 2010. .

OHTSUBO, K.; MARTH, J. D. **Glycosylation in Cellular Mechanisms of Health and Disease** *Cell*, 2006. .

OHYAMA, C.; TSUBOI, S.; FUKUDA, M. Dual roles of sialyl Lewis X oligosaccharides in tumor metastasis and rejection by natural killer cells. **The EMBO journal**, v. 18, n. 6, p. 1516–1525., 1999.

OLIVEIRA, M. D. L.; CORREIA, M. T. S.; COELHO, L. C. B. B.; DINIZ, F. B. Electrochemical evaluation of lectin-sugar interaction on gold electrode modified with colloidal gold and polyvinyl butyral. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 66, n. 1, p. 13–19, 2008.

OLIVEIRA, M. D. L.; CORREIA, M. T. S.; DINIZ, F. B. Concanavalin A and polyvinyl butyral use as a potential dengue electrochemical biosensor. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 25, n. 4, p. 728–732, 2009.

ORÉFICE, R. L., PEREIRA, M. M., MANSUR, H. S. **Biomateriais; fundamentos e aplicações**. 1. ed. ed. [s.l: s.n.]

OWEN, L.; MORGAN, A.; FISCHER, A.; ELLIS, S.; HOY, A.; KELLY, M. P. The cost-effectiveness of public health interventions. **Journal of public health (Oxford, England)**, v. 34, n. 1, p. 37–45, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933796>>.

PACHECO, W. F.; SEMAAN, F. S.; ALMEIDA, V. G. K. De; RITTA, A. G. S. L.; AUCÉLIO, R. Q. Voltamétricas: Uma Breve Revisão Sobre os Conceitos. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 4, p. 516–537, 2013.

PARIKH, R. B.; KIRCH, R. a.; SMITH, T. J.; TEMEL, J. S. Early Specialty Palliative Care — Translating Data in Oncology into Practice. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 24, p. 2347–2351, 2013a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24328469>>.

PARIKH, R. B.; KIRCH, R. A.; SMITH, T. J.; TEMEL, J. S. Early Specialty Palliative Care — Translating Data in Oncology into Practice. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 24, p. 2347–2351, 2013b. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMs1305469>>.

PARK, J.-Y.; PARK, S.-M. DNA Hybridization Sensors Based on Electrochemical Impedance Spectroscopy as a Detection Tool. **Sensors**, v. 9, n. 12, p. 9513–9532, 2009.

PATO PATO, A.; CEBRIÁN PÉREZ, E.; CIMAS HERNANDO, I.; LORENZO GONZÁLEZ, J. R.; RODRÍGUEZ CONSTENLA, I.; GUDE SAMPEDRO, F. Analysis of direct, indirect, and intangible costs of epilepsy. **Neurología (Barcelona, Spain)**, v. 26, n. 1, p. 32–38, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21163205>>.

PEPPERCORN, J. M.; SMITH, T. J.; HELFT, P. R.; DEBONO, D. J.; BERRY, S. R.; WOLLINS, D. S.; HAYES, D. M.; VON ROENN, J. H.; SCHNIPPER, L. E. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 29, n. 6, p. 755–60, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263086>>.

PEREIRA, T. V.; IOANNIDIS, J. P. A. **Statistically significant meta-analyses of clinical trials have modest credibility and inflated effects** *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011.

PEREIRA, T. V.; PATSOPOULOS, N. a.; SALANTI, G.; IOANNIDIS, J. P. a. Critical interpretation of Cochran's Q test depends on power and prior assumptions about heterogeneity. **Research Synthesis Methods**, v. 1, n. 2, p. 149–161, 2010a. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jrsm.13>>.

PEREIRA, T. V.; PATSOPOULOS, N. A.; SALANTI, G.; IOANNIDIS, J. P. A. Critical interpretation of Cochran's Q test depends on power and prior assumptions about heterogeneity. **Research Synthesis Methods**, v. 1, n. 2, p. 149–161, 2010b. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jrsm.13>>.

PERIASAMY, A. P.; UMASANKAR, Y.; CHEN, S. M. **Nanomaterials - Acetylcholinesterase enzyme matrices for organophosphorus pesticides electrochemical sensors: A review** *Sensors*, 2009. .

PETEET, J. R.; BALBONI, M. J. Spirituality and religion in oncology. **CA: A Cancer**

Journal for Clinicians, v. 63, n. 4, p. 280–289, 2013. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21187>>.

PETROU, S.; GRAY, A. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting. **BMJ: British Medical Journal**, v. 342, n. apr11 1, p. d1766, 2011. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d1766%5Cnhttp://www.bmj.com/content/342/bmj.d1766.short?rss=1&utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed:+bmj/recent+\(Latest+from+BMJ\)](http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d1766%5Cnhttp://www.bmj.com/content/342/bmj.d1766.short?rss=1&utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed:+bmj/recent+(Latest+from+BMJ))>.

PFEIFER, G. M. **Palliative care patients fare better with earlier referrals***American Journal of Nursing*, 2014. .

PHELPS, C. E. **Good technologies gone bad: How and why the cost-effectiveness of a medical intervention changes for different populations***Medical Decision Making*, 1997. .

PICHON-RIVIERE, A.; AUGUSTOVSKI, F.; GARCIA MARTI, S. The Efficiency Path To Universal Health Coverage: Derivation Of Cost-Effectiveness Thresholds Based On Health Expenditures And Life Expectancy. Updated Country-Level Estimates For 194 Countries. **Value in Health**, v. 20, n. 9, p. A858, out. 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301517328000>>.

PILOBELLO, K. T.; MAHAL, L. K. **Deciphering the glycode: the complexity and analytical challenge of glycomics***Current Opinion in Chemical Biology*, 2007. .

PINTO, M.; SANTOS, M.; TRAJMAN, A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 8, n. 1, p. 58–60, 2016. Disponível em: <<http://www.jbes.com.br/images/v8n1/09.pdf>>.

PITMAN, R.; FISMAN, D.; ZARIC, G. S.; POSTMA, M.; KRETZSCHMAR, M.; EDMUNDS, J.; BRISSON, M. Dynamic transmission modeling: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force working group-5. **Medical Decision Making**, v. 32, n. 5, p. 712–721, 2012.

PIVIDORI, M. I.; MERKOÇI, A.; ALEGRET, S. Electrochemical genosensor design: Immobilisation of oligonucleotides onto transducer surfaces and detection methods. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 15, n. 5–6, p. 291–303, 2000.

PRODROMIDIS, M. I. **Impedimetric immunosensors-A review***Electrochimica Acta*, 2010.

QUILL, T. E.; ABERNETHY, A. P. Generalist plus Specialist Palliative Care — Creating a More Sustainable Model. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 13, p. 1173–1175, 2013. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1215620>>.

QUINN, J. G.; O’KENNEDY, R.; SMYTH, M.; MOULDS, J.; FRAME, T. Detection of blood group antigens utilising immobilised antibodies and surface plasmon resonance. **J Immunol Methods**, v. 206, n. 1–2, p. 87–96, 1997.

R. BALLERSTADT, J. S. S. Competitive-binding assay method based on fluorescence quenching of ligands held in close proximity by a multivalent receptor. **Anal. Chim. Acta**, v. 345, p. 203–212, 1997.

RABARISON, K. M.; BISH, C. L.; MASSOUDI, M. S.; GILES, W. H. Economic Evaluation Enhances Public Health Decision Making. **Frontiers in Public Health**, v. 3, 2015. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpubh.2015.00164/abstract>>.

RABOW, M.; KVALE, E.; BARBOUR, L.; CASSEL, J. B.; COHEN, S.; JACKSON, V.; LUHRS, C.; NGUYEN, V.; RINALDI, S.; STEVENS, D.; SPRAGENS, L.; WEISSMAN, D. Moving Upstream: A Review of the Evidence of the Impact of Outpatient Palliative Care. **Journal of Palliative Medicine**, v. 16, n. 12, p. 1540–1549, 2013. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jpm.2013.0153>>.

RADLOFF, L. S. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. **Applied Psychological Measurement**, v. 1, n. 3, p. 385–401, 1977.

RAMANATHAN, M.; PATIL, M.; EPUR, R.; YUN, Y.; SHANOV, V.; SCHULZ, M.; HEINEMAN, W. R.; DATTA, M. K.; KUMTA, P. N. Gold-coated carbon nanotube electrode arrays: Immunosensors for impedimetric detection of bone biomarkers. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 77, p. 580–588, 2016.

RAOOF, J.-B.; OJANI, R.; KIANI, A. Kinetic determination of silver ion by its perturbation on Belousov-Zhabotinskii oscillating chemical reaction using potentiometric method. **Analytical sciences : the international journal of the Japan Society for Analytical Chemistry**, v. 20, n. 5, p. 883–6, 2004.

RIBEIRO, RODRIGO A; NEYELOFF, JERUZA L; ITRIA, ALEXANDER; SANTOS, VANIA CC; VIANNA, CID M M; SILVA, E N; ELIAS, FLAVIA TS; WICHMANN, ROBERTA M; SOUZA, KATHIAJA M; CRUZ, LUCIANE N; SILVA, A. L. Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. v.8, n. n.3, p. p.174-184, 2016. Disponível em: <www.jbes.com.br>.

RICE, T. The Behavioral Economics of Health and Health Care. **Annual Review of Public Health**, v. 34, n. 1, p. 431–447, 2013. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-publhealth-031912-114353>>.

RIFFIN, C.; PILLEMER, K.; CHEN, E. K.; WARMINGTON, M.; ADELMAN, R. D.; REID, M. C. Identifying key priorities for future palliative care research using an innovative analytic approach. **American Journal of Public Health**, v. 105, n. 1, p. e15–e21, 2015.

RILEY, R. D.; HIGGINS, J. P. T.; DEEKS, J. J. Interpretation of random effects meta-analyses. **BMJ**, v. 342, n. 7804, p. 964–967, 2011.

RIVERA, E.; GOMEZ, H. Chemotherapy resistance in metastatic breast cancer: the evolving role of ixabepilone. **Breast cancer research : BCR**, v. 12, n. Suppl 2, p. S2, 2010.

ROBERTS, M.; RUSSELL, L. B.; PALTIEL, A. D.; CHAMBERS, M.; MCEWAN, P.;

KRAHN, M. Conceptualizing a model: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-2. **Medical Decision Making**, v. 32, n. 5, p. 678–689, 2012.

ROCQUE, G. B.; CLEARY, J. F. **Palliative care reduces morbidity and mortality in cancer** *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2013. .

ROGÉRIO DOS SANTOS ALVES; ALEX SOARES DE SOUZA, et all. Eletroquímica. **Igarss** 2014, n. 1, p. 1–5, 2014.

ROSSI-BERGMANN, B. (Universidade F. do R. de J. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. **Ciência e Cultura**, v. 60, n. 2, p. 54–57, 2008.

RUBIN, G.; BERENDSEN, A.; CRAWFORD, S. M.; DOMMETT, R.; EARLE, C.; EMERY, J.; FAHEY, T.; GRASSI, L.; GRUNFELD, E.; GUPTA, S.; HAMILTON, W.; HIOM, S.; HUNTER, D.; LYRATZOPOULOS, G.; MACLEOD, U.; MASON, R.; MITCHELL, G.; NEAL, R. D.; PEAKE, M.; ROLAND, M. The expanding role of primary care in cancer control. **Lancet Oncology**, v. 16, n. 12, p. 1231–1272, 2015.

RUMMANS, T. a; CLARK, M. M.; SLOAN, J. a; FROST, M. H.; BOSTWICK, J. M.; ATHERTON, P. J.; JOHNSON, M. E.; GAMBLE, G.; RICHARDSON, J.; BROWN, P.; MARTENSEN, J.; MILLER, J.; PIDERMAN, K.; HUSCHKA, M.; GIRARDI, J.; HANSON, J. Impacting quality of life for patients with advanced cancer with a structured multidisciplinary intervention: a randomized controlled trial. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 24, n. 4, p. 635–42, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446335>>.

RUSSO-NETZER, P.; MAYSELESS, O. Spiritual Identity outside Institutional Religion: A Phenomenological Exploration. **Identity**, v. 14, n. 1, p. 19–42, 2014.

S.Y. CHEN, T. ZHENG, M.R. SHORTREED, C. ALEXANDER, L. M. S. Analysis of cell surface carbohydrate expression patterns in normal and tumorigenic human breast cell lines using lectin arrays. **Anal. Chem.**, v. 79, p. 5698–5702, 2007.

SACKETT, D. L.; ROSENBERG, W. M. C.; GRAY, J. a M.; HAYNES, R. B.; RICHARDSON, W. S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **British medical journal**, v. 312, n. 7023, p. 71–72, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2349778/pdf/bmj00524-0009.pdf>>.

SASSOLAS, A.; BLUM, L. J.; LECA-BOUVIER, B. D. **Immobilization strategies to develop enzymatic biosensors** *Biotechnology Advances*, 2012. .

SCHRIJVERS, D.; CHERNY, N. I. ESMO clinical practice guidelines on palliative care: Advanced care planning. **Annals of Oncology**, v. 25, p. iii138-iii142, 2014.

SCHWARZER, R.; ROCHAU, U.; SAVERNO, K.; JAHN, B.; BORNSCHEIN, B.; MUEHLBERGER, N.; FLATSCHER-THOENI, M.; SCHNELL-INDERST, P.; SROCZYNSKI, G.; LACKNER, M.; SCHALL, I.; HEBBORN, A.; PUGNER, K.; FEHERVARY, A.; BRIXNER, D.; SIEBERT, U. Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents. **Journal of Comparative Effectiveness**

Research, v. 4, n. 5, p. 485–504, 2015. Disponível em:
<<http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/cer.15.38>>.

SCULPHER, M. **Subgroups and heterogeneity in cost-effectiveness analysis***PharmacoEconomics*, 2008. .

SENEAR, D. F.; TELLER, D. C. Thermodynamics of concanavalin A dimer-tetramer self-association: sedimentation equilibrium studies. **Biochemistry**, v. 20, p. 3076–3083, 1981.

SEVERENS, J. L.; BRUNENBERG, D. E. M.; FENWICK, E. A. L.; O'BRIEN, B.; JOORE, M. A. **Cost-effectiveness acceptability curves and a reluctance to lose***PharmacoEconomics*, 2005. .

SEVERENS, J. L.; MILNE, R. J.; SEVERENS, H. Discounting health outcomes in economic evaluation: The ongoing debate. **Value in Health**, v. 7, n. 4, p. 397–401, 2004.

SEZGINTÜRK, M. K. A new impedimetric biosensor utilizing VEGF receptor-1 (Flt-1): Early diagnosis of vascular endothelial growth factor in breast cancer. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 26, n. 10, p. 4032–4039, 2011.

SHARON, N.; LIS, H. **History of lectins: From hemagglutinins to biological recognition molecules***Glycobiology*, 2004. .

SHEIKHZADEH, E.; CHAMSAZ, M.; TURNER, A. P. F.; JAGER, E. W. H.; BENI, V. Label-free impedimetric biosensor for Salmonella Typhimurium detection based on poly [pyrrole-co-3-carboxyl-pyrrole] copolymer supported aptamer. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 80, p. 194–200, 2016.

SHER, D. J. Economic benefits of palliative care consultation continue to unfold. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 25, p. 2723–2724, 2015.

SHI, J.; ZHU, J. Health Resource Utilization in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Chemotherapy in China. **Clinical Drug Investigation**, v. 36, n. 1, p. 77–86, 2016.

SHOCKNEY, L. D.; BACK, A. Communicating with patients on treatment options for advanced disease. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN**, v. 11, n. 5 Suppl, p. 684–6, 2013. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23704243>>.

SHULMAN, L. N.; WILLETT, W.; SIEVERS, A.; KNAUL, F. M. Breast cancer in developing countries: Opportunities for improved survival. **Journal of Oncology**, 2010.

SIDEBOTTOM, D. L. Colloquium: Understanding ion motion in disordered solids from impedance spectroscopy scaling. **Reviews of Modern Physics**, v. 81, n. 3, p. 999–1014, 2009.

SIEBERT, U.; ALAGOZ, O.; BAYOUMI, A. M.; JAHN, B.; OWENS, D. K.; COHEN, D. J.; KUNTZ, K. M. State-transition modeling: A report of the ISPOR-SMDM modeling good

research practices task force-3. **Medical Decision Making**, v. 32, n. 5, p. 690–700, 2012.

SIMÃO, V. M.; MIOTO, R. C. T. O cuidado paliativo e domiciliar em países da América Latina. **Saúde em Debate**, v. 40, n. 108, p. 156–169, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-11042016000100156&lng=pt&tlng=pt>.

SIMOENS, S. **Health economic assessment: A methodological primer** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2009.

SIMOENS, S.; HUMMELSHOJ, L.; D’HOOGHE, T. **Endometriosis: Cost estimates and methodological perspective** *Human Reproduction Update*, 2007.

SIMONE, C. B. Early palliative care and integration of palliative care models in modern oncology practices. **Annals of palliative medicine**, v. 4, n. 3, p. 84–6, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231804>>.

SIQUEIRA ASE, GONÇALVES JG, MENDONÇA PEX, MERHY EE, L. M. Economic Impact Analysis of Cancer in the Health System of Brazil: Model Based in Public Database. **Health Science Journal**, v. 11, n. 4, p. 514, 2017.

SMITH, T. J.; TEMIN, S.; ALES, E. R.; ABERNETHY, A. P.; BALBONI, T. A.; BASCH, E. M.; FERRELL, B. R.; LOSCALZO, M.; MEIER, D. E.; PAICE, J. A.; PEPPERCORN, J. M.; SOMERFIELD, M.; STOVALL, E.; VON ROENN, J. H. **American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: The integration of palliative care into standard oncology care** *Journal of Clinical Oncology*, 2012. .

SONG, Q.; WANG, R.; SUN, F.; CHEN, H.; WANG, Z.; NA, N.; OUYANG, J. A nuclease-assisted label-free aptasensor for fluorescence turn-on detection of ATP based on the in situ formation of copper nanoparticles. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 87, p. 760–763, 2017.

SONG, S.; XU, H.; FAN, C. **Potential diagnostic applications of biosensors: Current and future directions** *International Journal of Nanomedicine*, 2006.

SPETTELL, C. M.; RAWLINS, W. S.; KRAKAUER, R.; FERNANDES, J.; BRETON, M. E.; GOWDY, W.; BRODEUR, S.; MACCOY, M.; BRENNAN, T. A. A comprehensive case management program to improve palliative care. **J Palliat Med**, v. 12, n. 9, p. 827–832, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19719372>>.

STAHL, J. E. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. **Pharmacoeconomics**, v. 26, n. 2, p. 131–148, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198933>>.

STATA CORP. **Stata Statistical Software: Release 14**. College Station, TX: StataCorp LP, 2015.

STERNE, J. A. C.; SUTTON, A. J.; IOANNIDIS, J. P. A.; TERRIN, N.; JONES, D. R.; LAU, J.; CARPENTER, J.; RUCKER, G.; HARBORD, R. M.; SCHMID, C. H.; TETZLAFF, J.; DEEKS, J. J.; PETERS, J.; MACASKILL, P.; SCHWARZER, G.; DUVAL,

S.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D.; HIGGINS, J. P. T. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. **BMJ**, v. 343, n. jul22 1, p. d4002–d4002, 2011a. Disponível em: <<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d4002>>.

STINNETT, a. a.; MULLAHY, J. Net Health Benefits: A New Framework for the Analysis of Uncertainty in Cost-Effectiveness Analysis. **Medical Decision Making**, v. 18, n. 2, p. S68–S80, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9566468>%5Cnhttp://mdm.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0272989X9801800209>.

STOCKTON D, DAVIES T, DAY N, M. J. Retrospective study of reasons for improved survival in patients with breast cancer in east Anglia: earlier diagnosis or better treatment. **BMJ**, v. 314, n. 7079, p. 472–475, 1997.

SU, L.; JIA, W.; HOU, C.; LEI, Y. **Microbial biosensors: A review****Biosensors and Bioelectronics**, 2011. .

SUNI, I. I. Impedance methods for electrochemical sensors using nanomaterials. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 27, n. 7, p. 604–611, 2008.

SYEDMORADI, L.; DANESHPOUR, M.; ALVANDIPOUR, M.; GOMEZ, F. A.; HAJGHASSEM, H.; OMIDFAR, K. **Point of care testing: The impact of nanotechnology****Biosensors and Bioelectronics**, 2017. .

TANGKA, F. K. L.; SUBRAMANIAN, S.; SABATINO, S. A.; HOWARD, D. H.; HABER, S.; HOOVER, S.; RICHARDSON, L. C. End-of-life medical costs of medicaid cancer patients. **Health Services Research**, v. 50, n. 3, p. 690–709, 2015.

TANGKA, F. K.; TROGDON, J. G.; RICHARDSON, L. C.; HOWARD, D.; SABATINO, S. A.; FINKELSTEIN, E. A. Cancer treatment cost in the United States: Has the burden shifted over time? **Cancer**, v. 116, n. 14, p. 3477–3484, 2010.

TATTERSALL MHN, MARTIN A, DEVINE R, JOAN RYAN RN, JANSEN J, et al. Early Contact with Palliative Care Services: A Randomized Trial in Patients with Newly Detected Incurable Metastatic Cancer. **J Palliat Care Med**, v. 4, n. 1, p. 170, 2014.

TEMEL, J. S.; GREER, J. A.; EL-JAWAHRI, A.; PIRL, W. F.; PARK, E. R.; JACKSON, V. A.; BACK, A. L.; KAMDAR, M.; JACOBSEN, J.; CHITTENDEN, E. H.; RINALDI, S. P.; GALLAGHER, E. R.; EUSEBIO, J. R.; LI, Z.; MUZIKANSKY, A.; RYAN, D. P. Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, p. 834–841, 2016. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2016.70.5046>>.

TEMEL, J. S.; GREER, J. a; MUZIKANSKY, A.; GALLAGHER, E. R.; ADMANE, S.; JACKSON, V. a; DAHLIN, C. M.; BLINDERMAN, C. D.; JACOBSEN, J.; PIRL, W. F.; BILLINGS, J. A.; LYNCH, T. J. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. **The New England journal of medicine**, v. 363, n. 8, p. 733–42, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818875>>.

THAVORNCHAROENSAP, M.; TEERAWATTANANON, Y.; NATANANT, S.; KULPENG, W.; YOTHASAMUT, J.; WERAYINGYONG, P. Estimating the willingness to pay for a quality-adjusted life year in Thailand: Does the context of health gain matter? **ClinicoEconomics and Outcomes Research**, v. 5, n. 1, p. 29–36, 2013.

THÉVENOT, D. R.; TOTH, K.; DURST, R. A.; WILSON, G. S. Electrochemical biosensors: Recommended definitions and classification. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 16, n. 1–2, p. 121–131, 2001.

THOMPSON, K. M.; GRAHAM, J. D. Going beyond the single number: Using probabilistic risk assessment to improve risk management. **Human and Ecological Risk Assessment**, v. 2, n. 4, p. 1008–1034, 1996.

THORNTON, H.; PILLARISETTI, R. R. Breast awareness’ and “breast self-examination” are not the same. What do these terms mean? Why are they confused? What can we do? **European Journal of Cancer**, v. 44, n. 15, p. 2118–2121, 2008.

THULER, L. C. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 49, n. 4, p. 227–238, 2003.

TIWARI, A.; NORDIN, A. N. **Advanced Biomaterials and Biodevices**. [s.l.: s.n.]

TOKITO, T.; MURAKAMI, H.; MORI, K.; OSAKA, I.; TAKAHASHI, T. Implementation status and explanatory analysis of early advance care planning for Stage IV non-small cell lung cancer patients. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 45, n. 3, p. 261–266, 2015. Disponível em:

<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L602983251%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyu207%5Cnhttp://sfx.aub.aau.dk/sfxaub?sid=EMBASE&issn=14653621&id=doi:10.1093%2Fjjco%2Fhyu207&atitle=Implementation+status+and+explanato>>.

TOMA, T. S.; REA, M. F. Benefícios da amamentação para a saúde da mulher e da criança: um ensaio sobre as evidências. **Cadernos de Saúde Pública**, p. s235–s246, 2008.

TORRANCE, G. W.; FEENY, D. Utilities and quality-adjusted life years. **International journal of technology assessment in health care**, v. 5, n. 4, p. 559–75, 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2634630>>.

TORRANCE, G. W.; FURLONG, W.; FEENY, D. **Health utility estimationExpert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, 2002. .

TORRANCE, G. W.; THOMAS, W. H.; SACKETT, D. L. A utility maximization model for evaluation of health care programs. **Health services research**, v. 7, n. 2, p. 118–133, 1972.

TORRE, L. A.; SIEGEL, R. L.; WARD, E. M.; JEMAL, A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 25, n. 1, p. 16–27, 2016. Disponível em: <<http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-15-0578>>.

TRIPLETT, D. P.; LEBRETT, W. G.; BRYANT, A. K.; BRUGGEMAN, A. R.; MATSUNO, R. K.; HWANG, L.; BOERO, I. J.; ROELAND, E. J.; YEUNG, H. N.; MURPHY, J. D. Effect of Palliative Care on Aggressiveness of End-of-Life Care Among Patients With Advanced Cancer. **Journal of Oncology Practice**, v. 13, n. 9, p. e760–e769, 2017. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.2017.020883>>.

TUENI, E. **Perspectives in palliative care?** **Journal Medical Libanais**, 2008. .

UITTERHOEVE, R. J.; BENSING, J. M.; GROL, R. P.; DEMULDER, P. H. M.; VAN ACHTERBERG, T. The effect of communication skills training on patient outcomes in cancer care: A systematic review of the literature. **European Journal of Cancer Care**, v. 19, n. 4, p. 442–457, 2010.

UN GENERAL ASSEMBLY. International Covenant on Economic, Social, and Cultural Rights. **United Nations Treaty Series**, v. 999, n. 10, p. 171, 1966. Disponível em: <<http://www.ohchr.org/Documents/ProfessionalInterest/cescr.pdf>>.

UNITED NATION GENERAL ASSEMBLY. Universal Declaration of Human Rights. . 1948, p. 1–6.

VALLEJO-TORRES, L.; GARCÍA-LORENZO, B.; CASTILLA, I.; VALCÁRCEL-NAZCO, C.; GARCÍA-PÉREZ, L.; LINERTOVÁ, R.; POLENTINOS-CASTRO, E.; SERRANO-AGUILAR, P. On the Estimation of the Cost-Effectiveness Threshold: Why, What, How? **Value in Health**, v. 19, n. 5, p. 558–566, 2016.

VERA-LLONCH, M.; WEYCKER, D.; GLASS, A.; GAO, S.; BORKER, R.; BARBER, B.; OSTER, G. Healthcare costs in patients with metastatic lung cancer receiving chemotherapy. **BMC Health Serv Res**, v. 11, p. 305, 2011.

VIVAT, B. Measures of spiritual issues for palliative care patients: a literature review. **Palliative medicine**, v. 22, n. 7, p. 859–68, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18755826>>.

VO-DINH, T.; CULLUM, B. Biosensors and biochips: advances in biological and medical diagnostics. **Fresenius' journal of analytical chemistry**, v. 366, n. 6–7, p. 540–551, 2008.

VON GUNTEN, C. F. Secondary and tertiary palliative care in US hospitals. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v. 287, n. 7, p. 875–881, 2002.

VON ROENN, J. H.; VOLTZ, R.; SERRIE, A. Barriers and approaches to the successful integration of palliative care and oncology practice. **JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 11, n. SUPPL.1, 2013.

WALSH, D.; DONNELLY, S.; RYBICKI, L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 8, n. 3, p. 175–179, 2000. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s005200050281>>.

WALSH, R. I.; MITCHELL, G.; FRANCIS, L.; VAN DRIEL, M. L. **What diagnostic tools exist for the early identification of palliative care patients in general practice? A systematic review** *Journal of Palliative Care*, 2015. .

WANG, J. From DNA biosensors to gene chips. *Nucleic acids research*, v. 28, n. 16, p. 3011–3016, 2000.

WANG, Y.; XU, H.; ZHANG, J.; LI, G. **Electrochemical sensors for clinic analysis** *Sensors*, 2008. .

WANG, Y.; YE, Z.; YING, Y. **New trends in impedimetric biosensors for the detection of foodborne pathogenic bacteria** *Sensors*, 2012. .

WARE, J. E.; SNOW, K. K.; KOSINSKI, M.; GANDEK, B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. **Boston New England Medical Centre**, p. 1 v. (various pagings), 1993. Disponível em: http://books.google.com/books/about/SF_36_health_survey.html?id=WJsgAAAAMAAJ.

WEINSTEIN, M. C.; STASON, W. B. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *The New England journal of medicine*, v. 296, n. 13, p. 716–21, 1977. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/402576>.

WEISSMAN, D. E.; MEIER, D. E. Identifying Patients in Need of a Palliative Care Assessment in the Hospital Setting *A Consensus Report from the Center to Advance Palliative Care*. **Journal of Palliative Medicine**, v. 14, n. 1, p. 17–23, 2011. Disponível em: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/jpm.2010.0347>.

WELLER D, VEDSTED P, RUBIN G, WALTER FM, EMERY J, S. S. et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. **Br J Cancer**, v. 106, n. 7, p. 1262–1267, 2012.

WENTLANDT K, KRZYZANOWSKA MK, SWAMI N, RODIN GM, LE LW, Z. C. Referral practices of oncologists to specialized palliative care. **J Clin Oncol**, v. 30, p. 4380–86, 2012.

WHO-CHOICE. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. **Global Programme on Evidence for Health Policy ,World Health Organization, Geneva**, p. 71, 2003. Disponível em: http://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf.

WHO. **WHO**. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en>. Acesso em: 26 set. 2017.

WHO. WHO guide to cost-effectiveness analysis. **Global Programme on Evidence for Health Policy ,World Health Organization, Geneva**, p. 71, 2003. Disponível em: http://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf.

WHO. Guide to cancer early diagnosis. v. Licence: C, 2017.

WOODS, B.; REVILL, P.; SCULPHER, M.; CLAXTON, K. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. **Value in Health**, v. 19, n. 8, p. 929–935, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. National Cancer Control Programmes: Policies and managerial guidelines. **Health (San Francisco)**, v. 1, p. 1–180, 2002.

WRIGHT, D. **Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)** York Health Economics Consortium, 2017. . Disponível em: <<http://www.yhec.co.uk/glossary/incremental-cost-effectiveness-ratio-icer/>>.

WU, A. M.; LISOWSKA, E.; DUK, M.; YANG, Z. **Lectins as tools in glycoconjugate research** Glycoconjugate Journal, 2009. .

Y, M.; A, A.; S, B.; K, A.; F, S. Household Health Costs: Direct, Indirect and Intangible. **Iranian J Publ Health**, v. 43, n. 2, p. 202–209, 2014.

YANG, W.; DEMPSEY, P. J. **Diagnostic Breast Ultrasound: Current Status and Future Directions** Radiologic Clinics of North America, 2007. .

ZAND, R.; AGRAWAL, B. B.; GOLDSTEIN, I. J. pH-dependent conformational changes of concanavalin A. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 68, n. 9, p. 2173–6, 1971.

ZHUANG, J.; LIANG, Z.; LIN, T.; DE GUZMAN, F. Theory and practice in the choice of social discount rate for cost-benefit analysis: a survey. **ERD Working Paper Series no. 94**, 2007. Disponível em: <http://facweb.knowlton.ohio-state.edu/pviten/courses/crp763/zhuang_etal.pdf>.

ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 67, n. 6, p. 361–370, 1983.

ZIMMERMANN, C.; SWAMI, N.; KRZYŻANOWSKA, M.; HANNON, B.; LEIGHL, N.; OZA, A.; MOORE, M.; RYDALL, A.; RODIN, G.; TANNOCK, I.; DONNER, A.; LO, C. Early palliative care for patients with advanced cancer: A cluster-randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 383, n. 9930, p. 1721–1730, 2014.

APÊNDICE A - ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS ELETRÔNICAS

PUBMED		Date June 29, 2017
#1	(((((("Palliative Care"[Mesh]) AND "Neoplasms"[Mesh]) OR "Neoplasm Metastasis"[Mesh]) AND "Quality of Life"[Mesh]) OR "Survival"[Mesh]) AND (((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [pt] OR evaluation studies as topic [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospective* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))))	3,489
TOTAL		3,489
CRD		Date June 29, 2017
#1	MeSH DESCRIPTOR Palliative Care EXPLODE ALL TREES	331
#2	MeSH DESCRIPTOR Neoplasms EXPLODE ALL TREES	11,898
#3	MeSH DESCRIPTOR Neoplasm Metastasis EXPLODE ALL TREES	705
#4	MeSH DESCRIPTOR Quality of Life EXPLODE ALL TREES	2,723
#5	MeSH DESCRIPTOR Survival EXPLODE ALL TREES	44
#6	#1 and #2 or #3 and #4 or #5	39
TOTAL		39
COCHRANE LIBRARY		Date June 29, 2017
#1	MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees	1,647
#2	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	61,407
#3	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	4,409
#4	MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees	19,824
#5	MeSH descriptor: [Survival] explode all trees	165
#6	#1 and #2 or #3 and #4 or #5	1,494
TOTAL		1,494
CINAHL		Date June 29, 2017
#s1	(MH "Palliative Care")	22,496
#s2	(MH "Neoplasms")	38,799
#s3	(MH "Neoplasm Metastasis")	13,304

#s4	(MH "Quality of Life")	51,360
#s5	(MH "Survival")	21,926
#s6	#s1 AND #s2 OR #s3 AND #s4 OR #s5	519
TOTAL		519

EMBASE		Date June 29, 2017
#1	'palliative therapy'/exp OR 'palliative therapy'	88,140
#2	'neoplasm'/exp OR neoplasm	4,122,279
#3	'metastasis'/exp OR metastasis	582,479
#4	'quality of life'/exp OR 'quality of life'	445,906
#5	'survival'/exp OR survival	1,354,817
#6	#2 OR #3	4,132,886
#7	#4 OR #5	1,736,692
#8	#1 AND #6 AND #7 NOT [medline]/lim	8,485
TOTAL		8,485

Term	Database	Result	Study registered	Date
"early palliative care"	ClinicalTrials.gov	24	15	June 30, 2017
"early palliative care"	ICTRP	34	1	June 30, 2017

APÊNDICE B - LISTA DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

S2 Tabela. Lista dos 73 estudos excluídos e as razões para exclusão.

Primeiro Autor, Ano	Título do estudo	Razão para exclusão
Abernethy, 2013	Delivery strategies to optimize resource utilization and performance status for patients with advanced life-limiting illness: Results from the "palliative care trial"	Erro de intervenção
Ahmedzai, 2015	he SPECIAL trial: Exploring the place of early specialist palliative care in UK lung cancer management	Delineamento do estudo
Alesi, 2014	Palliating oncologists: A pilot study on primary palliative care development in hematology-oncology trainee outpatient clinics	Erro de intervenção
AllendePerez, 2017	Improvement the quality of life in patients with gynecological terminal cancers according to esas	Erro de desfecho
Almeida, 2012	Implementing Advanced Support for Quality-of-Life in Oncology (ASQO): Seeking, intervening, and educating	Erro de desfecho
Atreya, 2016	Early integration of palliative medicine into emergency care: Is it a feasible option	Delineamento do estudo
Anderson, 2016	Upstream adventures: Initial results from a clinical trial of early palliative care, delivered in the community by trained lay persons	Erro de desfecho
Avoine-Blondin, 2014	Quality of life of children with cancer treated with palliative care: A qualitative study on professionals' perceptions	Delineamento do estudo
Avoine-Blondin, 2012	A systematic review comparing quality of life definitions and measurement strategies between adult palliative care and pediatric palliative care	Delineamento do estudo
Back, 2013	Keys to supportive care in pancreatic cancer: Early palliative care, improved communication	Delineamento do estudo
Back, 2014	Clinician roles in early integrated palliative care for patients with advanced cancer: A qualitative study	Delineamento do estudo
Baek, 2011	Late referral to palliative care services in Korea	Delineamento do estudo
Bajaj, 2013	Palliative car referrals and time period between last chemotherapy and death in metastatic breast cancer patients in North Queensland	Delineamento do estudo

Balboni, 2013	Provision of spiritual support to patients with advanced cancer by religious communities and associations with medical care at the end of life	Erro de intervenção
Balboni, 2010	Provision of spiritual care to patients with advanced cancer: associations with medical care and quality of life near death	Erro de intervenção
Becker, 2017	A cluster randomized trial of a primary palliative care intervention (CONNECT) for patients with advanced cancer: Protocol and key design considerations	Delineamento do estudo
Beernaert, 2015	An empirical appraisal of the 'early palliative care needs' model: A cross-sectional survey study in cancer patients	Delineamento do estudo
Bernacki, 2015	Development of the Serious Illness Care Program: a randomised controlled trial of a palliative care communication intervention	Erro de intervenção
Borneman, 2013	Palliative care for quality of life and symptom concerns in lung cancer: Phase 1 results (FR417-B)	Delineamento do estudo
Buchman, 2016	Early integration of palliative care in Ontario: Integrate quality improvement project	Delineamento do estudo
Buss, 2014	Integrating palliative care into care of patients with kidney cancer and melanoma	Delineamento do estudo
Davis, 2015	A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses	Delineamento do estudo
Dionne-Odom, 2015	Benefits of Early Versus Delayed Palliative Care to Informal Family Caregivers of Patients With Advanced Cancer: Outcomes From the ENABLE III Randomized Controlled Trial	Erro população
Dionne-Odom, 2016	Family caregiver grief and depression outcomes from the enable iii randomized controlled trial	Erro população
Dionne-Odom, 2014	Benefits of immediate versus delayed palliative care to informal family caregivers of persons with advanced cancer: Outcomes from the ENABLE III randomized clinical trial	Erro população
Dionne-Odom, 2016	Associations between advanced cancer patients' survival and family caregiver presence and burden	Delineamento do estudo
Dirk, 2010	Early palliative care in non-small-cell lung cancer	Delineamento do estudo

doCarmo, 2015	A phase II study in advanced cancer patients to evaluate the early transition to palliative care (the PREPARe trial): Protocol study for a randomized controlled trial	Delineamento do estudo
El-Jawahri, 2016	Early integrated palliative care to improve family caregivers (FC) outcomes for patients with gastrointestinal and lung cancer	Erro população
Eschbach, 2014	Early palliative care: Fourth modality in metastatic lung cancer	Delineamento do estudo
Farquhar, 2014	Is a specialist breathlessness service more effective and cost-effective for patients with advanced cancer and their carers than standard care? Findings of a mixed-method randomised controlled trial	Erro de intervenção
Singh, 2014	Palliation in metastatic non-small cell lung cancer: Early integration with standard oncological care is the key	Delineamento do estudo
Strasser, 2011	Early palliative cancer care	Delineamento do estudo
Salman, 2013	Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer in Khyber Pakhtunkhwa	Delineamento do estudo
Rowland, 2010	Palliative care: Earlier is better	Delineamento do estudo
Rohrmoser, 2017	Early integration of palliative/supportive cancer care—healthcare professionals' perspectives on the support needs of cancer patients and their caregivers across the cancer treatment trajectory	Delineamento do estudo
Roche-Green, 2017	Early palliative intervention for allogeneic stem cell transplant	Delineamento do estudo
Ramchandran, 2015	Is screening enough? Implications of a pilot utilizing standard screening criteria for early palliative referral	Delineamento do estudo
Prescott, 2014	Effect of early palliative care on depression and survival in patients with advanced cancer	Delineamento do estudo
Prakash, 2013	Early palliative care referral reduces cancer suffering	Delineamento do estudo
Otsuka, 2012	Early palliative care improves the prognosis of cancer patients	Delineamento do estudo
McDonald, 2017	Impact of early palliative care on caregivers of patients with advanced cancer: cluster randomised trial	Erro população
McDonald, 2015	Quality of life and satisfaction with care in caregivers of patients with advanced	Delineamento do estudo

	cancer: Results from a trial of early palliative care	
Mahmood, 2014	Early palliative care consultation for high risk pediatric oncology patients: A feasibility study	Delineamento do estudo
Mahmood, 2014	Early palliative care involvement for children with cancer	Delineamento do estudo
Land, 2011	Early palliative care in non-small cell lung cancer improves quality of life and mood, and may result in longer survival	Delineamento do estudo
Karim, 2013	Patterns of referral to palliative care in clinical practice in patients with stage IV non-small cell lung cancer	Delineamento do estudo
Johnsen, 2014	Detailed statistical analysis plan for the Danish Palliative Care Trial (DanPaCT)	Delineamento do estudo
Johnsen, 2013	A randomised, multicentre clinical trial of specialised palliative care plus standard treatment versus standard treatment alone for cancer patients with palliative care needs: The Danish palliative care trial (DanPaCT) protocol	Delineamento do estudo
Jacobowski, 2016	Pediatric palliative care and end-of-life in childhood cancer: Opportunities for child and adolescent psychiatrists	Delineamento do estudo
Iyer, 2017	Early palliative care in advanced illness: Do right by mama	Delineamento do estudo
Helwick, 2012	The cost of lung cancer at the end of life: Early institution of palliative care improves survival	Delineamento do estudo
Harden, 2015	Early intervention with hsct patients to improve access to and knowledge of palliative care	Delineamento do estudo
Hannon, 2015	Strengthened relationships: Exploring the effects of an early palliative care intervention on patient-caregiver dyads	Delineamento do estudo
Hannon, 2015	The oncology palliative care clinic at the Princess Margaret Cancer Centre: an early intervention model for patients with advanced cancer	Delineamento do estudo
Gu, 2015	Timing of referral to palliative care services and its predictor factors for advanced cancer patients in Mainland China	Delineamento do estudo
Gunatilake, 2014	A multicentre non-blinded randomised controlled trial to assess the impact of regular early specialist symptom control treatment on quality of life in malignant	Delineamento do estudo

	mesothelioma (RESPECT-MESO): Study protocol for a randomised controlled trial	
Gulden, 2010	Metastasized lung carcinoma: Early integration of palliative therapy is useful	Delineamento do estudo
Greer, 2012	Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer	Delineamento do estudo
Glare, 2013	Early implementation of palliative care can improve patient outcomes	Delineamento do estudo
Gilbertson-White, 2014	Performance status, quality of life, and survival in patients with advanced cancer referred to palliative care: A pilot study	Delineamento do estudo
Gaertner, 2011	Facilitating early integration of palliative care into breast cancer therapy. Promoting disease-specific guidelines	Delineamento do estudo
Farquhar, 2014	Is a specialist breathlessness service more effective and cost-effective for patients with advanced cancer and their carers than standard care? Findings of a mixed-method randomised controlled trial	Erro de intervenção
Eschbach, 2014	Early palliative care: Fourth modality in metastatic lung cancer	Delineamento do estudo
El-Jawahri, 2016	Early integrated palliative care to improve family caregivers (FC) outcomes for patients with gastrointestinal and lung cancer	Erro de população
Duska, 2016	Early integration of palliative care in the care of women with advanced epithelial ovarian cancer: The time is now	Delineamento do estudo
Zimmermann, 2016	Perceptions of palliative care among patients with advanced cancer and their caregivers	Delineamento do estudo
Yokoyama, 2015	Changes in quality of life through the early intervention by a palliative care team for patients with advanced lung cancer	Delineamento do estudo
Wuerstlein, 2010	The early integration of palliative care for breast cancer patients in the SOP breast cancer at the cologne bonn CIO (center of interdisciplinary oncology)	Delineamento do estudo
Vanbutsele, 2015	The systematic early integration of palliative care into multidisciplinary oncology care in the hospital setting (IPAC), a randomized controlled trial: the study protocol	Delineamento do estudo
Thoonsen, 2011	Early identification of and proactive palliative care for patients in general	Erro de população

	practice, incentive and methods of a randomized controlled trial	
Thienprayoon, 2015	Early integration of palliative care into the care of patients with cancer	Delineamento do estudo
Temel, 2017	Integrating palliative and oncology care: Where do we go from here?	Delineamento do estudo

APÊNDICE C - RESUMO DO PERFIL DE EVIDÊNCIA DE ACORDO COM A ABORDAGEM GRADE

S4 Tabela. Resumo do perfil das evidências de acordo com a abordagem GRADE para CPP vs. cuidado padrão.

Avaliação da Qualidade						Resumo do achado		
Tempo	Risco de viés	Inconsistência	Indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Qualidade geral da evidência	Nº de participantes (estudos)	Diferença de risco com CPP
QoL								
3 meses	Sério	Não sério	Não sério	Sério	Nenhum	⊕⊕ BAIXO	1,214 (7 ECRs)	SMD 0.17 SD maior (0.05 maior; 0.29 maior)
6 meses	Não sério	Não sério	Não sério	Sério	Nenhum	⊕⊕⊕ MODERADO	468 (3 ECRs)	SMD 0.42 SD maior (0.23 maior; 0.63 maior)
12 meses	Não sério	Não sério	Não sério	Sério	Nenhum	⊕⊕⊕ MODERADO	115 (2 ECRs)	SMD 0.16 SD maior (-0.20 menor; 0.53 maior)
INTENSIDADE DOS SINTOMAS								
3 meses	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhum	⊕⊕ BAIXO	803 (6 ECRs)	SMD -0.13 SD menor (-0.26 menor; 0.00 menor)
6 meses	Sério	Não sério	Não sério	Sério	Nenhum	⊕⊕ BAIXO	229 (2 ECRs)	SMD -0.27 SD menor (-0.53 menor; -0.01 menor)
12 meses	Sério	Não sério	Não sério	Sério	Nenhum	⊕⊕ BAIXO	116 (2 ECRs)	SMD -0.39 SD menor (-0.76 menor; -0.03 menor)
HUMOR DEPRESSIVO								
3 meses	Sério	Não sério	Não sério	Sério	Nenhum	⊕ MUITO BAIXO	929 (6 ECRs)	SMD -0.19 SD menor (-0.36 menor; -0.01 menor)
6 meses	Sério	Não sério	Não sério	Sério	Nenhum	⊕ MUITO BAIXO	469 (3 ECRs)	SMD -0.21 SD menor (-0.45 menor; 0.04 maior)
12 meses	Sério	Não sério	Não sério	Sério	Nenhum	⊕⊕ BAIXO	114 (2 ECRs)	SMD -0.09 SD menor (-0.81 menor; 0.63 maior)
SOBREVIDA								
-	Sério	Não sério	Não sério	Não sério	Nenhum	⊕⊕⊕ MODERADO	637 (3 ECR)	OR 0.71 85 menos per 1,000 (166 menos; 2 menos)

APÊNDICE D - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

S3 Tabela. Avaliação individual do risco de viés nos ECRs selecionados (RoB 2.0).

Estudos	Risco de viés					Viés geral
	Randomização	Desvios das intervenções pretendidas	Dados de resultados ausentes	Medida dos resultados	Seleção dos resultados reportados	
Bakitas et al. (2009)	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Baixo
Temel et al. (2010)	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
Tattersall et al. (2014)	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
Zimmermann et al. (2014)	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
Bakitas et al. (2015)	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações
McCorkle et al. (2015)	Alto	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Alto
Temel et al. (2016)	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Baixo
Maltoni et al. (2016)	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Baixo	Algumas preocupações

APÊNDICES E – BIOSENSING BREAST CANCER CELLS BASED ON A THREE-DIMENSIONAL TiO_2 NANOMEMBRANE TRANSDUCER

ARTICLE IN PRESS

Biosensors and Bioelectronics xx (xxxx) xxx–xxxx



Contents lists available at ScienceDirect

Biosensors and Bioelectronics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bios

Biosensing breast cancer cells based on a three-dimensional TiO_2 nanomembrane transducer

Fernando Zanghelini^a, Isaac A.M. Frías^a, Moacyr J.B.M. Rêgo^a, Maira G.R. Pitta^a,
Marco Sacilloti^b, Maria D.L. Oliveira^c, Cesar A.S. Andrade^{a,c,*}

^a Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, 50670-901 Recife, PE, Brasil

^b Departamento de Física, Universidade Federal de Pernambuco, 50670-901 Recife, PE, Brasil

^c Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, 50670-901 Recife, PE, Brasil

ARTICLE INFO

Keywords:

Cancer cells
Biosensor
Lectins
Impedance spectroscopy

ABSTRACT

The early diagnosis of breast cancer is crucial for the successful treatment and recovery phases of the patients suffering from the disease. Although mammography is considered the gold standard for diagnosis, it fails to detect some cancers in high-density breasts. In this work, we propose for the first time a tridimensional biosensor platform, to be used on an electrochemical point-of-care device. The bioconjugated platform is constructed on a series of covalent linkages between lectin molecules and a cysteine layer immobilized over gold-coated TiO_2 butterfly-like tridimensional nanomembranes. Through the use of vegetal lectins, we managed to take advantage of the markedly atypical glycomic profile of the cancerous mammalian cell membrane and successfully made a distinction between highly invasive (T47D) and less invasive (MCF7) cancer cell lines. The selectivity of the biosensor was tested by using normal human skin-fibroblast. The proposed cytosensor demonstrated limits of detection as low as 10 cells mL^{-1} for every cell line and a linear range from 10 to 1.0×10^6 cells mL^{-1} . Considering that electrochemical impedance values can be correlated with the number of breast cancer cells present in the sample, we suggest that the proposed platform could be useful in facilitating the diagnosis of cancer.

1. Introduction

Unlike triple-negative breast cancer, which is known to lack the expression of estrogen and progesterone receptors (Petrelli et al., 2014), the diagnosis of other primary breast cancers is quite difficult. Because breast cancer is the primary cause of death among women worldwide (Diaby et al., 2015), it is important to develop alternatives to help diagnose breast cancer subgroups. Fortunately, today well-known and characterized tumor-derived mammary epithelial cell lines are available that can serve as models in evaluating the efficiency and specificity of innovative diagnostic platforms. Based on distinct attributes such as their gene expression levels, *in vitro* growth and their *in vivo* tumorigenic and metastatic capabilities (Zajchowski et al., 2001), cell lines such as MDA231, MDA435 and T47D have been classified as highly invasive, while other breast cancer cell lines such as MCF7, MDA453 and SKBR3 are recognized as weakly invasive. T47D and MCF7 are two cancer cell lines that simultaneously express estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR) (Holliday and Speirs, 2011; Pellegrini et al., 1995). The abnormal expression rate of these

receptors on each cell line represents a unique fingerprint constituted by different extracellular and intracellular molecules such as glycoproteins, proteins and nucleic acid aptamers, peptides and glycans.

In the last five years, it has been demonstrated that the differentiation of diverse cancer cell lines can be achieved by constructing a glycomic profile based on the markedly atypical glycosylation of the cancerous mammalian cell membrane (Drake et al., 2010; Hua et al., 2014). Hence, employing the extracellular glycan fingerprint, a kind of glycoprotein, to differentiate breast cancer subtypes is a convenient alternative that obviates the use of animals for the production of antibodies. Additionally, high-throughput techniques sometimes require labeling antibodies with large signaling molecules that decrease their immune recognition activity (Yang et al., 2015).

Lectins are another group of ubiquitous proteins or glycoproteins extracted from plants or animals. They bind strongly to specific glycan moieties found on the surface of the cell membrane (Bertrand et al., 2014). Because of their stability and ease of extraction, lectins have been used in many of the early clinical cancer biomarker tests to detect the carcinoembryonic antigen, colorectal cancer and the prostate

* Corresponding author at: Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, 50670-901 Recife, PE, Brasil.
E-mail address: csrandrade@gmail.com (C.A.S. Andrade).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2016.11.006>

Received 25 August 2016; Received in revised form 2 November 2016; Accepted 3 November 2016

Available online xxx

0956-5663/© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

specific antigen (Hammarström 1999; Meany et al., 2009; van Gisbergen et al., 2005). Currently, there are several protocols that employ single or multiple lectins, such as Concanavalin A (ConA), Wheat germ agglutinin (WGA), *Aleuria aurantia* lectin, *Lens culinaris* agglutinin, *Lycopersicon esculentum* lectin among others, to capture specific glycoproteins and glycopeptides (Drake et al., 2010).

In general, after traditional biopsy, the challenge to classify the invasiveness of breast cancer is an traumatic experience not only for the health services, but also for the patient. The collected sample is usually tested by clinical immunoassays such as immunohistochemistry or fluorescent *in situ* hybridization and chromogenic *in situ* hybridization; however an inconclusive result is by no means uncommon (Hua et al., 2014). The accumulation of knowledge on the behavior of different breast cancer subgroups has encouraged efforts to develop faster, easier and cheaper differentiation platforms in the form of biosensors (Arif et al., 2015; Benvidi et al., 2015; Thiagarajan et al., 2016). Over the last ten years, optical, piezoelectric and electroanalytical transducers have been preferred for fabricating breast cancer immunological biosensors (Arkan et al., 2015; Kosa et al., 2013; Liu et al., 2014; Lucarelli et al., 2008). Nanoscale materials and structures based on conducting polymers and semiconductors (Ali et al., 2015; Arkan et al., 2015; Liu et al., 2014) are used on the recognition ligand or as labels but, their working principle still based on ELISA methodology (Huber et al., 2015). Among the most reported analytical techniques, electrochemical impedance spectroscopy (EIS) is recognized for being a sensitive label-free methodology.

Biosensors developed for the selective detection of cells using electrochemical techniques are known as electrochemical cytosensors. For the most part, they are designed to identify cancer cells and are considered practical and robust. Several electrochemical cytosensors have been appropriately modified to be selective towards cervical cancer (HeLa) and leukemia (Tepeli et al., 2016, 2015). Zhu et al. detailed an electrochemical cytosensor based on human epidermal growth factor receptor 2, which is overexpressed in some breast cancer cells. They obtained a limit of detection (LOD) of 26 cells mL⁻¹. LOD was determined based on the standard deviation (S.D.) of response and calculated slope LOD = 3.3σ/s (s is the slope of the calibration curve and σ is the S.D. of response). In this work, we developed a lectin-based biological sensor that allows us to differentiate between a normal human skin-fibroblast (NHSF) cell line and a less invasive MCF-7 and more invasive T47D cancer cell lines by means of their outer-membrane carbohydrate profile. With this cytosensor, we obtained a LOD of 10 cells mL⁻¹ and a linear range from 10 to 1.0 × 10⁶ cells mL⁻¹. TiO₂ butterfly-like membrane nanostructures (TiO₂-MN) were grown by means of the metal-organic chemical vapor phase deposition (MOCVD) method (Lazar et al., 2008) and used as the electrochemical platform. Since this nanomaterial is known for its non-linear optical properties (Dominguez et al., 2012), we recognize that our methodology has the potential to be simultaneously verified as an optical transducer. Even though other metal oxides such as ZnO exhibit a higher electron mobility and diffusion coefficient (Ali et al., 2015), TiO₂ is known for its minimal protein denaturation activity, excellent biocompatibility and chemical and photochemical stability (Derkus et al., 2014).

The exceptional electrochemical and catalytic properties of metal nanoparticles dispersed over a metal oxide substrate are well documented (Li and Tang, 2014). Furthermore, the prospective use of intradermal biosensors highlights the need for biocompatible and chemically stable materials. TiO₂ is a distinctive material that not only gathers these requirements but also allows the manipulation of its shape at the nanoscale. The use of nanostructures as electrochemical platforms has demonstrated their ability to lower the detection limits below those of conventional non-modified gold-disc electrodes (Sage et al., 2014). By means of nanotechnologies, such as MOCVD, we succeeded in shaping butterfly-like micrometrical TiO₂ structures whose wings are detailed on the nanometer scale. The peculiar shape

of these structures enables the enhancement of an important deriving lattice effect that allows us to construct a robust electrochemical platform. According to computational calculations and experimental results (Tong et al., 2010; Wang et al., 2013), freshly synthesized TiO₂ contains oxygen atoms located at different border positions, namely bridged oxygen atoms, in-plane oxygen atoms and oxygen vacancies resulting from the 5-fold and 6-fold coordinated Ti atoms. Oxygen vacancies are most likely to occur on TiO₂ lattice defects, which are found in abundance on our TiO₂-NM structures. The prompt subsequent vaporization of gold provides the rapid sintering of Au⁺ atoms onto oxygen vacancies. As a result, the deposited gold film remains strongly bound to the O⁻ defects at the interface through apical Au atoms. The robust attachment of the gold film to the TiO₂-NM structures provides an excellent platform for the subsequent cysteine-lectin modification.

We emphasize that the efforts of our group are intended to explore an environmentally friendly functionalization of the TiO₂-NM transducer while maintaining its biocompatibility and simultaneously, enhancing its sensitivity. In this sense, despite the fact that 3D-patterned electrode intrinsically improves the electrochemical response of the cytosensor, the gold-coated surface provides additional benefits. For instance, the adoption of the gold film covering the three dimensional transducer allows the subsequent tethering of multiple ligands, cysteine and lectins. In this manner, multivalency governs the binding affinities of the tethered ligands, enhancing analyte capturing by orders of magnitude (Fukui et al., 2002; Mulder et al., 2004). Furthermore, the incorporation of gold clusters and films creates synergistic functional devices combining molecular functionality with redox and electronic activity (Chandrasekharan and Kamat, 2000; Drechsler et al., 2004; Subramanian et al., 2004). Hence, the redox response of our TiO₂-NM biosensor becomes largely discernable. Shi et al. found a similar effect after gold nanoparticles were assembled on a nanostructured TiO₂ film, resulting in a better conductivity than that of the nano-TiO₂ film alone (Shi et al., 2007). In addition, in our experience (Luna et al., 2015; Oliveira et al., 2011; Simão et al., 2016), the use of cysteine serves as an efficient spacer for the motility of the redox probe and as a stable linker towards lectins, antibodies and aptamers. We compared the electrochemical response of TiO₂-MN conjugated with that of ConA, which has a broad reactivity towards the mannose moieties found on N-linked glycans, to that of TiO₂-MN conjugated with wheat germ agglutinin (WGA), which presents affinity towards cells *via* the specific binding capacity to the N-acetylglucosamin (GlcNAc) found on N-glycans of the cell surface.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Bovine serum albumin (BSA), RPMI 1640 medium, phosphate buffered saline (PBS), ConA, WGA, cysteine (Cys), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC) and N-hydroxysuccinimide (NHS), Titanium (IV) isopropoxide Ti(OC₃H₇)₄ (99.999%) and Ferrocene Fe(C₅H₅)₂ (98%) were obtained from Sigma Chemical Co. (St Louis, USA) and used as received. Potassium ferri- and ferrocyanide were obtained from VETEC (Brazil). All chemicals and solvents were of analytical grade and used as received, without further purification. All water used in the experiments was obtained from a Milli-Q plus (Billerica, USA) purification system.

The NHSF from the CCDSK cell line and breast-cancer cell lines (MCF-7 and T47D) were obtained from Rio de Janeiro Cell bank (BCRJ, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil). The cells were cultured in RPMI 1640 supplemented with 10% fetal bovine serum, 2 mM glutamine, 100 mg mL⁻¹ streptomycin, and 100 U mL⁻¹ penicillin at 37 °C with 5% CO₂ (Samoszuk et al., 2005). In this study, cells with a passage number lower than 30 were employed for all *in vitro* experiments. Trypsinization of cell cultures was carried out with 1.0%

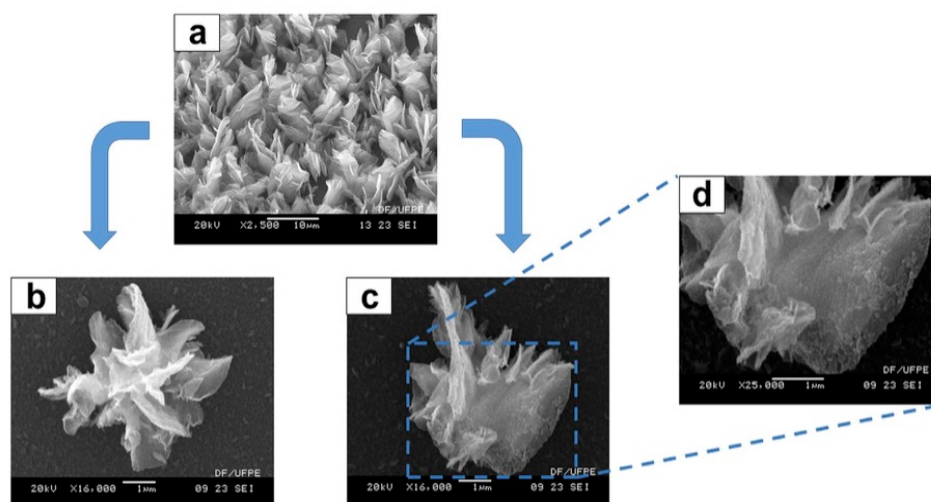


Fig. 1. SEM micrographs of $\text{TiO}_2\text{-MN}$ (a), $\text{TiO}_2\text{-MN}$ modified with cysteine (b) and $\text{TiO}_2\text{-MN}$ modified with WGA(c).

trypsin to dissociate the adhered cells, which were counted and adjusted to a known number of cells. For the biosensing investigation, the cell suspensions were centrifuged at 3000 rpm for 5 min and then washed twice with PBS, following which the $\text{TiO}_2\text{-MN}$ -lectin electrode was immersed in the cell suspensions for 30 min.

2.2. Instruments

A quick coater-SC-701 (Sanyo Electronics, Tokyo, Japan) sputtering device was used to evaporate a thin layer of gold over the nanostructured surface to allow lectin immobilization and also to prepare microscopy samples. Morphological characterization of the nanostructured substrate was performed using a scanning electron microscope (SEM) JSM 5900 electron microscope (JEOL Instruments, Japan). The scan length, working distance and magnification were adjusted to obtain adequate resolution.

The electrochemical experiments were performed on a three-electrode cell using a PGSTAT 128N potentiostat/galvanostat (Autolab, Eco Chemie, The Netherlands). $\text{TiO}_2\text{-MN}$ nanostructured surface was used as the working electrode while platinum wire and Ag/AgCl saturated with KCl were used, respectively, as counter and reference electrodes. Current vs. voltage measurements were carried out at a 50 mVs^{-1} scan rate and a potential ranging from -0.2 to $+0.7 \text{ V}$ was used. Impedance measurements were recorded between 100 mHz to 100 kHz frequency range. The amplitude of the applied sine wave potential was 10 mV. The electrochemical measurements were carried out at different stages during the preparation of the nanostructured substrate and performed when immersed in a 10 mM $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}/\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ (1:1, v/v) redox probe solution buffered in PBS at pH 7.4. All electrochemical measurements were repeated in triplicate and carried out at room temperature inside a Faraday cage.

2.3. Sensor fabrication

2.3.1. Growth of three-dimensional TiO_2 nanostructures

The $\text{TiO}_2\text{-MN}$ were prepared according to a previously reported method (Fabreguette et al., 2001; Lazar et al., 2011, 2008), with a slight modification of the substrate thickness and $\text{TiO}_2\text{-MN}$ growth temperature. Briefly, a 5-nm thick cobalt film was obtained using the electron beam physical vapor deposition method on soda lime glass substrate. The film was then annealed at 500°C for 1 h under atmospheric air conditions. The TiO_2 structures were grown in a horizontal

geometry home-made MOCVD reactor operating under 76 Torr with a growth temperature of 550°C , using N_2 as carrier gas (0.6 slm-standard litres per minute), $\text{Ti}(\text{OC}_3\text{H}_7)_4$ as the source for both Ti and O, and $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ as the catalyst. These were the only fixed conditions set for growth pressure and carrier gas flow.

2.3.2. Modification of the $\text{TiO}_2\text{-MN}$ nanostructured surface

In order to achieve strong bonding between lectins and $\text{TiO}_2\text{-MN}$, a 10 nm gold layer was evaporated on top of $\text{TiO}_2\text{-MN}$, to which 5 μL of Cys solution (30 mM) was subsequently added. Cys amino acid anchors through gold-thiolate bonding to the nanostructured surface and, simultaneously, will serve as the immobilizer for lectins. After a waiting time of 15 min, we rinsed the surface with generous amounts of PBS buffer solution to remove any non-linked molecules. Thereafter, the Cys-modified $\text{TiO}_2\text{-MN}$ electrode surface was treated with a 0.4 M EDC and 0.1 M NHS (1:1, v/v) solution for 10 min to activate the terminal carboxylic group of Cys (Andrade et al., 2015). After this period, the surface was treated for 10 min with 5 μL of lectin solution to establish terminal covalent linkages. Finally, bovine serum albumin was used to block the remaining active sites. The procedure described provides the transducer with a strong immobilization of the bio recognition layer as a result of the subsequent covalent anchoring of the lectins. The sensing ability of the platform towards cancerous cells was assessed by testing solutions at different cell concentrations, between 10 and 10^6 cells. NHSF cell line solution was employed as a negative sample.

3. Results and discussion

3.1. Morphological studies

The proposed strategy to differentiate breast cancer cells according to their outer-membrane glycomic profile is illustrated in Fig. S1. The process to fabricate the biosensor was monitored by scanning electron microscopy. Fig. 1a shows a SEM micrograph of the pristine substrate after $\text{TiO}_2\text{-MN}$ growth. We note a growth tight and homogeneous arrangement of the nanostructures over the glass. In Fig. 1b, we present a single membrane-like structure of $\text{TiO}_2\text{-MN}$ after immobilizing the Cys layer on its surface. The wing-like morphology is evident. Fig. 1c shows a micrograph of a single membrane nanostructure after its modification with WGA. In this step, a large amount of aggregates is clearly visualized, a result that suggests the successful immobilization of lectins. We attribute the presence of these lectin-agglomerates to the

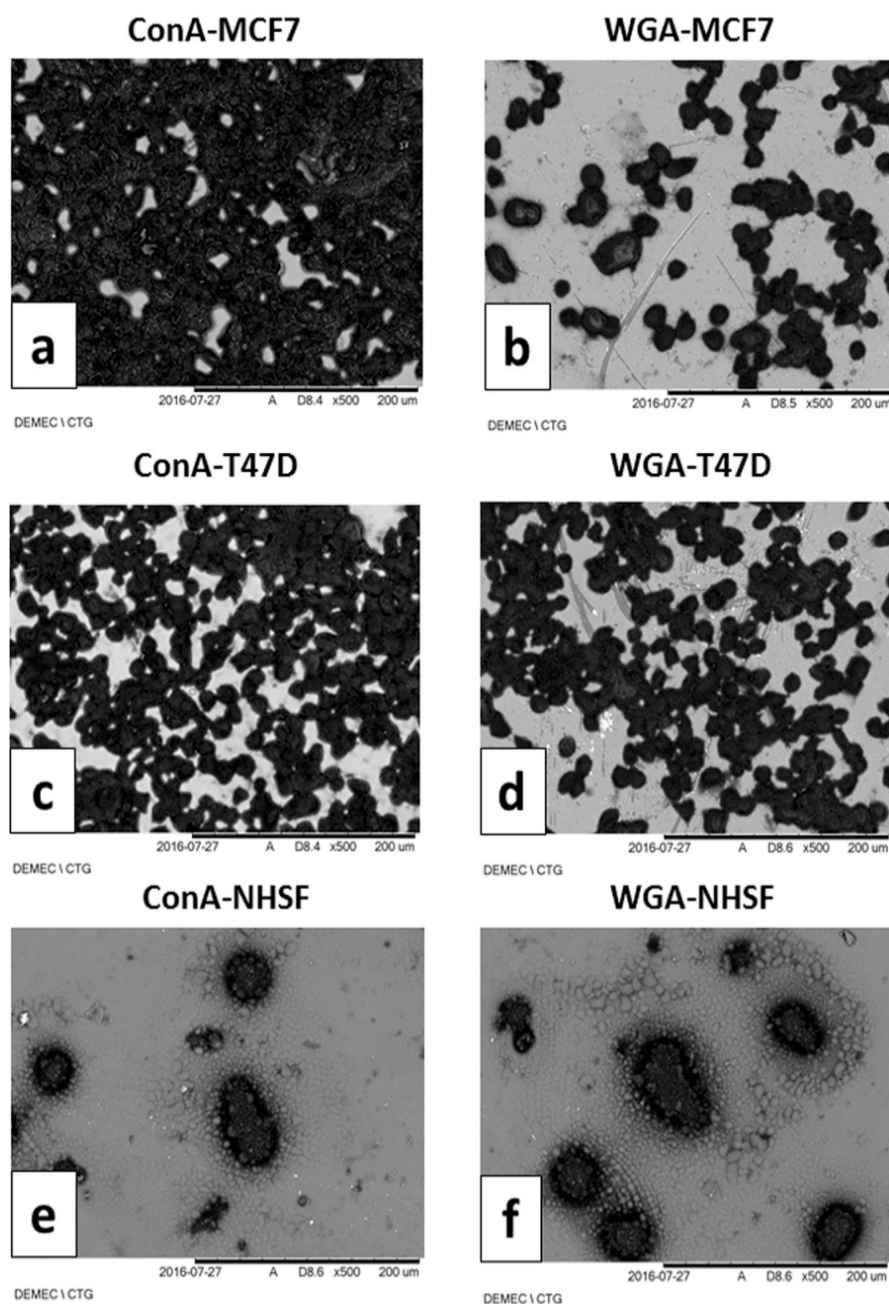


Fig. 2. SEM micrographs of TiO_2 -MN-ConA exposed to T47D (a), TiO_2 -MN-WGA exposed to MCF7 (b), TiO_2 -MN-ConA exposed to MCF7 (c), TiO_2 -MN-WGA exposed to T47D (d), TiO_2 -MN-ConA exposed to NHSF (e) and TiO_2 -MN-WGA exposed to NHSF (f).

impedance increment found in our results obtained by EIS measurements.

In order to facilitate the understanding of the biorecognition event, we performed SEM microscopy of the electrodes before the electrochemical measurements (Fig. 2). In these samples, 10^6 cell solutions were employed. The electrodes were exposed to the cell solution for

30 min. After rinsing out the unbounded cells, the electrodes were treated with a 2.5% glutaraldehyde solution for 1 h at 4 $^{\circ}\text{C}$ to fix the cells and make them resistant to metallization and SEM microscopy (Chen et al., 2016). In Fig. 2a we observe a greater amount of MCF7 cells adhered to the electrode. This amazing behavior is the result of ConA modification of TiO_2 -NM structures. The greatest responses were

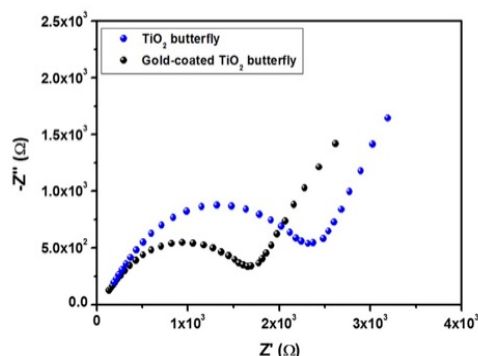


Fig. 3. Electrochemical response of the TiO_2 butterfly-like tridimensional nanomembranes (a) and Randles equivalent circuit (b).

observed for ConA recognizing MCF7 and T47D (Fig. 2a and c). On the other hand, we noticed a lower amount of MCF7 and T47D cells adhered to the WGA-modified electrodes (Fig. 2b and d). When NHF were tested, we noticed that a small amount of cells were adhered to them. However, they are bigger than breast cancer cell lines, which accounts for their electrochemical response. These results are in accordance with our electrochemical measurements.

3.2. Electrochemical impedance spectroscopy

EIS was conducted to study the behavior of the platform before and after each modification step of the electrode surface and to quantify the affinity of each cell line towards a specific lectin. The methodology employed can be found in Section 2.2. The TiO_2 -MN-modified electrode surface (Fig. 3a) showed a process limited by diffusion that reveals its conductive nature, which improves sensor sensitivity. A better conductivity was observed for nano- TiO_2 after the evaporation of a thin gold film on its surface improved the detection limit of the biosensor (Fig. 3a). Similar results have been obtained by other authors (Shi et al., 2007). A modified Randles equivalent circuit was adopted to analyse TiO_2 -MN behavior and sensor performance. The Randles circuit includes the ohmic resistance of the electrolyte solution (R_Ω), Warburg impedance (W) resulting from ion diffusion from the bulk electrolyte to the electrode interface, phase constant element (Q), and the charge-transfer resistance (R_{CT}) recognized when the electrolyte solution contains a redox probe. The diameter of a Nyquist semicircle is related to R_{CT} .

Table S1 shows the electrical parameters calculated from the mathematical fitting of EIS responses. The TiO_2 -MN-lectin mounting procedure and interactions between WGA or ConA with the glycomic profile of the chosen cell lines are presented.

Fig. 4 shows the stepwise nature of the TiO_2 -MN-lectin electrode modification and ConA/WGA interaction with different cancer cell lines (MCF7, T47D and NHF). An increase can be observed in the R_{CT} values after immobilization of ConA ($0.80 \times 10^6 \Omega$) and WGA ($2.56 \times 10^3 \Omega$) at the TiO_2 -MN modified electrode. The impedimetric response to WGA was lower than ConA, owing to the molecular weight and tridimensional structure of these lectins. ConA presents a tetramer conformational distribution that influences the adsorption process at the electrode surface and the end of the electrochemical responses (Oliveira et al., 2008). Bovine serum albumin was used to block the remaining active sites at the electrode surface and, as expected, promotes an increase in the R_{CT} after adsorption.

In addition, TiO_2 -MN-ConA and TiO_2 -MN-WGA revealed a good interaction with tested cancer cell lines. As expected, cancer cell systems in a malignant phenotype are associated with a variety of altered cell glycosylation patterns. These carbohydrate patterns are observed in glycolipids, glycosphingolipids and glycoproteins (Goetz

et al., 2009). In addition, structural information indicates that the carbohydrate-binding activity of most lectins was generated by limited amino acid residues designated as the carbohydrate recognition domain (CRD). In fact, CRD typically recognizes the terminal non reducing carbohydrate residues of cell membrane glycoproteins and glycolipids (Mody et al., 1995). The TiO_2 -MN-WGA system demonstrated the best response to T47D line ($R_{CT} = 15.0 \times 10^3 \Omega$) when compared to the MCF7 line ($R_{CT} = 4.5 \times 10^3 \Omega$).

It is note that T47D is composed of a simple glycosylation pattern, with NeuAc α 2-3 Gal β 1-3GalNAc-ol, Gal β 1-3GalNAc-ol, and GalNAc-ol predominating (Lloyd et al., 1996). These characteristics are an important key factor involved in the WGA response against the T47D line. In addition, WGA binds with high affinity to internal GlcNAc residues in large oligosaccharides containing repeat sequences of Gal β (1-4)GlcNAc β (1-3) that reinforce the R_{CT} response obtained in the impedimetric analysis (Gallagher et al., 1985).

MCF7 cells are hypoglycosylated tumors that resulting directly in a lower impedimetric response (Engelmann et al., 2008). In addition, a previous study revealed that MCF7 have high-mannose structures with dominant high-mannose glycans (Man5-9GlcNAc2) accompanied by less abundant fucosylated tri- and tetraantennary higher sialylated glycans that promote ConA carbohydrate recognition (Lattová et al., 2011; Lattová et al., 2010). ConA is a Gly/Man specific lectin, and is a tetramer at physiological pH, with each monomer possessing one saccharide site as well as a metal ion site (Bhattacharyya et al., 1991). The TiO_2 -MN-ConA system (Fig. 4d) revealed an important impedimetric response for the MCF7 line. This behavior is associated with ConA sugar recognition and previous studies have shown biological activities to interact with different glycoproteins present in human plasma (Lima et al., 1997), and a selective response to normal and transformed human mammary cells (Beltrao et al., 1998).

Results for the interaction between the NHF cell line and lectins (WGA or ConA) showed lower R_{CT} and n values, which corresponds to a smaller blocking effect of the biosensor surface associated with a smaller capacitive dispersion. Q and n are constant phase element parameters, and these elements are associated with the reactance and dispersion of the constant phase element, respectively. Our results provided information on the variation of n . This parameter is close to 1 in most experiments, and close to 0.5 only for the TiO_2 -MN-lectin-modified electrode recognizing NHF cells. This is an indication of a number of diffusional aspects of the charge transfer process in the interface. These results indicate diffusional limitations present in the material immobilized on the electrode surface. In addition, some authors have highlighted that roughness (de Levie, 1965), fractal geometry of surface (Nyikos and Pajkossy, 1985), adsorption (Pajkossy, 1997), 2D and 3D geometric distributions (Jorcin et al., 2006) and heterogeneities in the atomic scale (Bouckaert et al., 2000) can influence n values.

Among other impedance components, the changes in R_{CT} were the most significant. Electrode surface modifications affect the R_{CT} element due to a blockage in the electron transfer resulting in a decrease in the permeability decrease of the redox probe system at the interface. It can be seen that, in general, the charge transfer resistances for systems with ConA are larger than those with WGA. The sequence of TiO_2 -MN, TiO_2 -MN-lectin, and TiO_2 -MN-lectin-cells-modified electrode measurements, approximately shows the additive blockage of the interface, confirming that the amount of material immobilized and/or adsorbed on the electrode surface directly correlates with the impedance (diameter of semicircle). Our results demonstrate that these lectins retain their capability for recognition after exposition on the electrode surface. The differences in the dielectric responses are due to the monosaccharide-binding site of the ConA and WGA lectins.

A nonsignificant bioaggregation between lectin and NHF cells, due to the saccharide profile on the surface of the latter is also of note. A lower response is observed because all mammal cells express sialic acids and other glycan chains on the surface of their outer membrane.

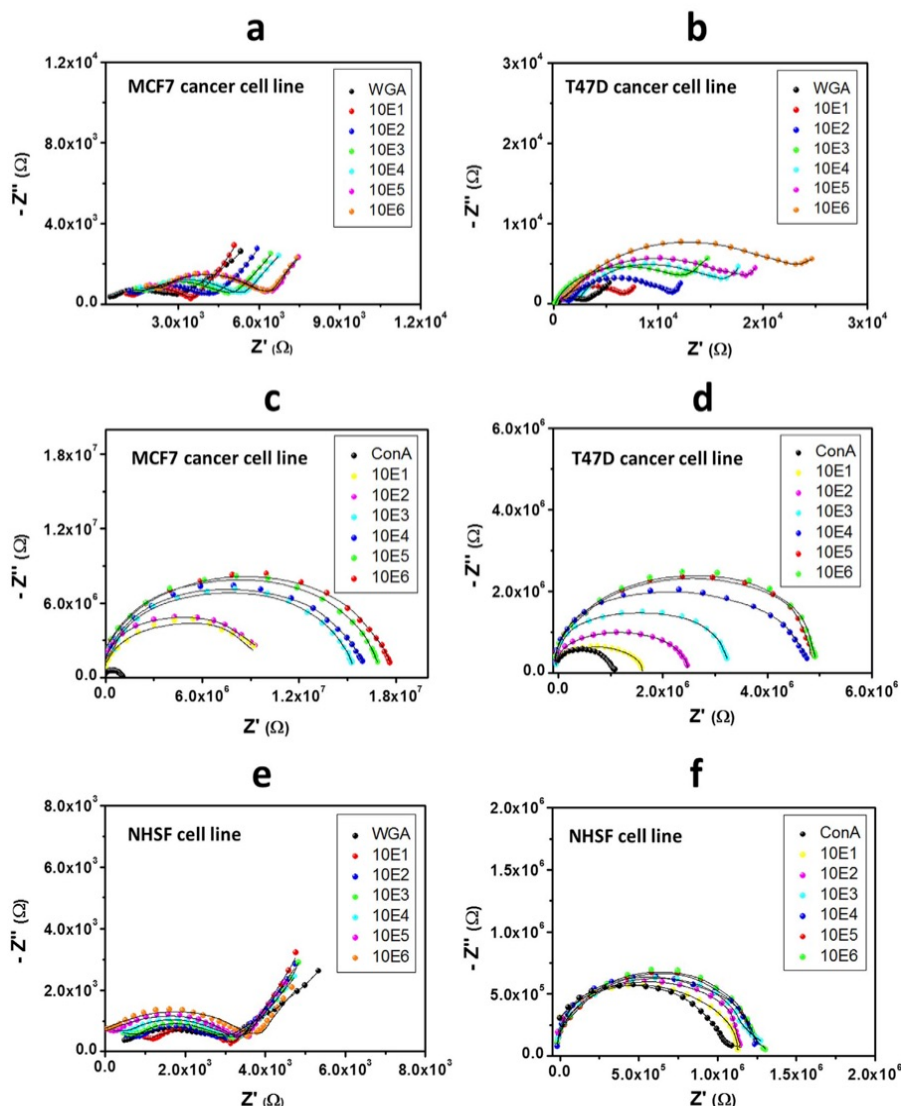


Fig. 4. Electrochemical responses after testing different cell concentrations from 10 cells mL^{-1} to $1 \times 10^6 \text{ cells mL}^{-1}$. (a) $\text{TiO}_2\text{-MN-WGA}$ exposed to MCF-7, (b) $\text{TiO}_2\text{-MN-WGA}$ exposed to T47D, (c) $\text{TiO}_2\text{-MN-ConA}$ exposed to MCF-7, (d) $\text{TiO}_2\text{-MN-ConA}$ exposed to T47D, (e) $\text{TiO}_2\text{-MN-WGA}$ exposed to NHSF, and (f) $\text{TiO}_2\text{-MN-ConA}$ exposed to NHSF.

In fact, a normal human cell membrane such as NHSF has more than 10 million glycan molecules on its outer cell membrane (Varki and Schauer, 2009). It is worthy of note that NHSF cells are composed mainly of galactose and sialic acid (Tsay et al., 1975).

In addition, the response obtained for the WGA-modified electrode is higher when it is exposed to the T47D (more invasive) as compared to the MCF7 (less invasive) cell line. Specific changes occur during the tumorigenic process in addition to the accumulation of N-acetyl glucosamine, particularly, switches and changes in glycan linkages (Varki and Schauer, 2009). These modifications are related to the more invasive characteristic present on the T47D cell line. On the other hand, we found an even greater response for the ConA sensor against the cancer cell line, since its lectin binds directly to the mannose

moieties present in all types of N-linked glycans.

The results presented in Fig. 4 clearly show that both lectins were able to recognize altered carbohydrates present at cancer cell lines, as can be seen by the increase in the R_{CT} . Since this resistive component controls the charge transfer kinetics of the redox probe at the electrode interface, its value will vary according to the amount of cells adsorbed on the electrode surface. For this reason, we used $\Delta R_{CT}\%$ to evaluate the sensitivity of our biosensor through the linearity of the collected responses at each cancer cell concentration, as follows

$$\Delta R_{CT}\% = \left(\frac{R_{CT}^{Lectin} - R_{CT}^{Cell\ line}}{R_{CT}^{Lectin}} \right) \times 100.$$

R_{CT}^{Lectin} is the value of the charge-transfer resistance of the $\text{TiO}_2\text{-MN-lectin}$ -modified electrode and $R_{CT}^{Cell\ line}$ is the value of the charge-transfer resistance of the

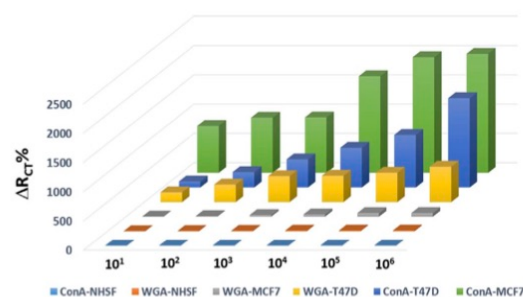


Fig. 5. $\Delta R_{CT}\%$ for the TiO_2 -MN-lectin modified electrodes after exposure to different cell concentrations of MCF-7, T47D and NHSF.

Table 1
Comparison with other published cancer cell sensors.

Technique	Transducer	Cell lineage	Linear range (cells mL^{-1})	Limit of detection (cells mL^{-1})	Reference
CV, EIS	Thiolated sgc8c-DNA aptamer onto gold disc.	CCRF-CEM	1.0×10^4 to 1.0×10^7	6.0×10^3	(Pan et al., 2009)
CV	Glass carbon-MWNT-Au-ConA	A549	3.0×10^4 to 3.0×10^7	7.0×10^3	(Zhang et al., 2010)
		H1299	3.0×10^5 to 3.0×10^8	8.0×10^4	
		95-D	2.5×10^5 to 2.5×10^8	7.0×10^4	
		QGY-7701	3.6×10^5 to 3.6×10^8	1.1×10^5	
		QGY-7703	10 to 1.0×10^6	5.0	
		LNCaP	2.0×10^5 to 5.0×10^8	5.0×10^4	
EIS	TiO_2 MN-Gold Cys-ConA	T47D	10 to 1.0×10^6	10.0	This Work
		MCF7	10 to 1.0×10^6	10.0	
		NHSF	10 to 1.0×10^6	10.0	
	TiO_2 MN-Gold Cys-WGA	T47D	10 to 1.0×10^6	10.0	
		MCF7	10 to 1.0×10^6	100.0	
		NHSF	10 to 1.0×10^6	10.0	

TiO_2 -MN-lectin platform after exposure to a solution containing different concentrations of MCF-7, T47D or NHSF cells.

As can be seen, a study was carried out for different cell concentrations. A more detailed analysis that summarizes the interaction between the glycomic profile of the cells and the selected lectins is shown in Fig. 5. ΔR_{CT} clearly increases with cell concentration. The ΔR_{CT} response indicated that the interactions between lectins and cancer cells can be sensed by the modified electrode. The increase in the ΔR_{CT} is different for both lectins; however, for higher cell concentrations, ConA and WGA showed a higher ΔR_{CT} (Fig. 5). We observed that lower changes in electron-transfer resistance were

detected with experiments using NHSF cells. The fact that both lectins are known to have different interactions with carbohydrates in normal and cancer cells, indicates that the changes in electron-transfer resistance observed with cancer cell sugar were due to a specific lectin-sugar interaction.

The biorecognition capacity of lectins was evaluated based on inhibition of the binding sites. Specific sugars such as glucose and N-acetylglucosamine were then used to inhibit ConA- and WGA-specific sites, respectively (Liu et al., 2016; Sadik and Yan, 2007). As can be seen in supplementary material (Fig. S2), following contact of the biosensor with carbohydrates, an increase in the R_{CT} was observed due to the biointeraction process. Subsequently, these modified systems were exposed to MCF-7 and T47D cell lines. As expected, no significant responses were observed during the impedimetric response.

Table S2 shows the results for the quantitative assay of cell lines associated with the biointeraction occurring between the ConA and WGA lectins and the MCF-7, T47D and NHSF cell lines. Based on cell-based biosensors reported in the literature (Table 1), we confirmed that the proposed biosensor performed well for the detection of breast cancer cells with wide linear ranges and low detection limits. These interesting results suggest that the biorecognition ability of the lectin was preserved after the immobilization. Furthermore, the proposed sensing platform used in conjunction with EIS showed a high sensitivity and specificity. Our biosensors were able to discriminate and quantify cancerous cells from real breast tissue samples, suggesting a potential application in cancer diagnosis.

4. Conclusions

This work presented the construction of a tridimensional bio-recognition layer achieved through covalent linkages between gold-cysteine and the further covalent attachment of lectins. ConA has a broad reactivity for the mannose moieties found on N-linked glycans and WGA has specific affinity for N-acetylglucosamine (GlcNAc) of N-glycans occurring on the cell surface. The different specificities of each lectin allowed the recognition and differentiation of highly invasive cancer cell lines from weakly invasive cell lines and normal tissue cells. Our results demonstrated that the use of the TiO_2 -MN-ConA-modified electrode provides excellent reproducibility and selectivity towards T47D cell line. The proposed approach demonstrated detection limits as low as 10 cells mL^{-1} and a linear range from 10 to $1.0 \times 10^6 \text{ cells mL}^{-1}$. Because the constructed platform successfully quantified cancer cells, it could be employed to facilitate the diagnosis in the early stages of cancer. Furthermore, because untypical glycomic profiles are also associated with degenerative diseases and neurological disorders, these kinds of lectin-based biosensors may serve to explore the nature of the alkynyl sugars overlying the membrane of the affected cells.

Acknowledgments

The authors are grateful for support from the Rede de Nanobiotecnologia/CAPEF, INCT_IF (Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Inovação Farmacêutica), CNPq (grant 302885/2015-3 and 302930/2015-9) and FACEPE. Zanghelini and Frias would like to thank CAPES for a PhD and postdoctoral scholarships, respectively. Sacilotti would like to thank MCT-Cetene for grants related to scholarships.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at <http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2016.11.006>.

References

- Ali, M.A., Mondal, K., Singh, C., Dhar Malhotra, B., Sharma, A., 2015. *Nanoscale* 7 (16), 7234–7245.
- Andrade, C.A.S., Nascimento, J.M., Oliveira, I.S., de Oliveira, C.V.J., de Melo, C.P., Franco, O.L., Oliveira, M.D.L., 2015. *Coll. Surf. B: Biointerf.* 135 (1), 833–839.
- Arif, S., Qudsia, S., Urooj, S., Chaudry, N., Arshad, A., Andleeb, S., 2015. *Biosens. Bioelectron.* 65, 62–70.
- Arkan, E., Saber, R., Karimi, Z., Shamsipur, M., 2015. *Anal. Chim. Acta* 874, 66–74.
- Beltrao, E.I., Correia, M.T., Figueiredo-Silva, J., Coelho, L.C., 1998. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 74 (3), 125–134.
- Benvidi, A., Dehghani Firoozabadi, A., Dehghan Tezerjani, M., Moshtaghian, S.M., Mazloum-Ardakani, M., Ansarin, A., 2015. *J. Electroanal. Chem.* 750, 57–64.
- Bertrand, N., Wu, J., Xu, X., Kamaly, N., Farokhzad, O.C., 2014. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 66, 2–25.
- Bhattacharyya, L., Koenig, S.H., Brown, R.D., 3rd, Brewer, C.F., 1991. *J. Biol. Chem.* 266 (15), 9835–9840.
- Bouckaert, J., Dewallef, Y., Poortmans, F., Wyns, L., Loris, R., 2000. *J. Biol. Chem.* 275, 19778.
- Chandrasekharan, N., Kamat, P.V., 2000. *J. Phys. Chem. B* 104 (46), 10851–10857.
- Chen, S., Goode, A.E., Skepper, J.N., Thorley, A.J., Seiffert, J.M., Chung, K.F., Tetley, T.D., Shaffer, M.S.P., Ryan, M.P., Porter, A.E., 2016. *J. Microsc.* 261 (2), 157–166.
- Derkus, B., Cebesoy Emregul, K., Mazi, H., Emregul, E., Yumak, T., Sinag, A., 2014. *Bioproc. Biosyst. Eng.* 37 (5), 965–976.
- Diaby, V., Tawk, R., Sanogo, V., Xiao, H., Montero, A., 2015. *Breast Cancer Res. Treat.* 151 (1), 27–40.
- Dominguez, C.T., Lacroute, Y., Chaumont, D., Sacilotti, M., de Araújo, C.B., Gomes, A.S.L., 2012. *Opt. Express* 20 (16), 17380–17385.
- Drake, P.M., Cho, W., Li, B., Prakobphol, A., Johansen, E., Anderson, N.L., Regnier, F.E., Gibson, B.W., Fisher, S.J., 2010. *Clin. Chem.* 56 (2), 223–236.
- Drechsler, U., Erdogan, B., Rotello, V.M., 2004. *Nanoparticles: Scaffolds for molecular recognition. Chem. A Euro. J.* 10 (22), 5570–5579. <http://dx.doi.org/10.1002/chem.200306076>.
- Engelmann, K., Shen, H., Finn, O.J., 2008. *Cancer Res.* 68 (7), 2419–2426.
- Fabreguette, F., Guillot, J., Cardoso, L.P., Marcon, R., Imhoff, L., Marco de Lucas, M.C., Sibilot, P., Bourgeois, S., Dufour, P., Sacilotti, M., 2001. *Thin Sol. Films* 400 (1–2), 125–129.
- Gallagher, J.T., Morris, A., Dexter, T.M., 1985. *Biochem. J.* 231 (1), 115–122.
- Goetz, J.A., Mechref, Y., Kang, P., Jeng, M.H., Novotny, M.V., 2009. *Glycoconj. J.* 26 (2), 117–131.
- Hammarström, S., 1999. *Semin. Cancer Biol.* 9 (2), 67–81.
- Holliday, D.L., Speirs, V., 2011. *Breast Cancer Res.: BCR* 13 (4), (215–215).
- Hua, S., Saunders, M., Dimapasoc, L.M., Jeong, S.H., Kim, B.J., Kim, S., So, M., Lee, K.-S., Kim, J.H., Lam, K.S., Lebrilla, C.B., An, H.J., 2014. *J. Proteome Res.* 13 (2), 961–968.
- Huber, F., Lang, H.P., Zhang, J., Rimoldi, D., Gerber, C., 2015. *Wiss. Med. Wkly* 145, w14092.
- Jorcin, J.B., Orazem, M.E., Pèbère, N., Tribollet, B., 2006. *Electrochim. Acta* 51, 1473.
- Kosa, C., Kardos, L., Kovacs, J., Szollosi, Z., 2013. *Pathol. Res. Pract.* 209 (3), 147–150.
- Lattova, E., Tomanek, B., Bartusik, D., Perreault, H., 2010. *J. Proteome Res.* 9 (3), 1533–1540.
- Lattová, E., Bartusik, D., Spicer, V., Jellusova, J., Perreault, H., Tomanek, B., 2011. *Mol. Cell Proteom.* 10 (9).
- Lazar, M., Chaumont, D., Lacroute, Y., Chassagnon, R., Ciobanu, I., Sacilotti, M., 2011. *Sci. Adv. Mater.* 3 (1), 102–106.
- Lazar, M., Chaumont, D., Lacroute, Y., Patriarche, G., Gomez, M.E., Zambrano, G., Sacilotti, M., 2008. *Phys. Status Solidi* 205 (2), 289–293.
- de Levie, R., 1965. *Electrochim. Acta* 10, 113.
- Li, G., Tang, Z., 2014. *Nanoscale* 6 (8), 3995–4011.
- Lima, V.L.M., Correia, M.T.S., Cecchini, Y.M.N., Sampaio, C.A.M., Owen, J.S., Coelho, L.C.B.B., 1997. *Carbohydr. Polym.* 33 (1), 27–32.
- Liu, Y., Zhu, F., Dan, W., Fu, Y., Liu, S., 2014. *Analyst* 139 (20), 5086–5092.
- Liu, Z., Liu, H., Wang, L., Su, X., 2016. *Anal. Chim. Acta* 932, 88–97.
- Lloyd, K.O., Burchell, J., Kudryashov, V., Yin, B.W.T., TaylorPapadimitriou, J., 1996. *J. Biol. Chem.* 271 (52), 33325–33334.
- Lucarelli, F., Tombelli, S., Minunni, M., Marrazza, G., Mascini, M., 2008. *Anal. Chim. Acta* 609 (2), 139–159.
- Luna, D.M.N., Avelino, K.Y.P.S., Cordeiro, M.T., Andrade, C.A.S., Oliveira, M.D.L., 2015. *Sens. Act. B: Chem.* 220, 565–572.
- Meany, D.L., Zhang, Z., Sokoll, L.J., Zhang, H., Chan, D.W., 2009. *J. Proteome Res.* 8 (2), 613–619.
- Modry, R., Joshi, S., Chaney, W., 1995. *J. Pharmacol. Toxicol.* 33 (1), 1–10.
- Mulder, A., Huskens, J., Reinhoudt, D.N., 2004. *Org. Biomol. Chem.* 2 (23), 3409–3424.
- Nyikos, L., Pajkossy, T., 1985. *Electrochim. Acta* 30, 1533.
- Oliveira, M.D., Andrade, C.A.S., Correia, M.T.S., Coelho, L.C.B.B., Singh, P.R., Zeng, X., 2011. *J. Coll. Int. Sci.* 362 (1), 194–201.
- Oliveira, M.D.L., Correia, M.T.S., Coelho, L.C.B.B., Diniz, F.B., 2008. *Coll. Surf. B* 66 (1), 13–19.
- Pajkossy, T., 1997. *Sol. State Ion.* 94, 123.
- Pan, C., Guo, M., Nie, Z., Xiao, X., Yao, S., 2009. *Electroanal* 21 (11), 1321–1326.
- Pellegrini, R., Mariotti, A., Tagliabue, E., Bressan, R., Bunone, G., Coradini, D., Della Valle, G., Fornelli, F., Cleris, L., Radice, P., 1995. *Cell Growth Differ.* 6 (7), 863–869.
- Petrelli, F., Coïnu, A., Borgonovo, K., Cabiddu, M., Ghilardi, M., Lonati, V., Barni, S., 2014. *Breast Cancer Res. Treat.* 144 (2), 223–232.
- Sadik, O.A., Yan, F., 2007. *Anal. Chim. Acta* 588, 292–296.
- Sage, A.T., Besant, J.D., Lam, B., Sargent, E.H., Kelley, S.O., 2014. *Acc. Chem. Res.* 47 (8), 2417–2425.
- Samoszuk, M., Tan, J., Chorn, G., 2005. *Breast Cancer Res.* 7 (3), R274–R283.
- Simão, E.P., Barbieri, G.J.L.S., Andrade, C.A.S., Oliveira, M.D.L., 2016. *J. Braz. Chem. Soc.* 27, 1040–1047.
- Subramanian, V., Wolf, E.E., Kamat, P.V., 2004. *J. Am. Chem. Soc.* 126 (15), 4943–4950.
- Tepeli, Y., Demir, B., Timur, S., Anik, U., 2015. *RSC Adv.* 5 (66), 53973–53978.
- Tepeli, Y., Barlas, F.B., Timur, S., Anik, U., 2016. *Electrochim. Acta* 211, 71–76.
- Thiagarajan, V., Madhuranthakam, S., Sethuraman, S., Balaguru Rayappan, J.B., Maheswari Krishnan, U., 2016. *J. Coll. Interf. Sci.* 462, 334–340.
- Tong, X., Benz, L., Chrétien, S., Metiu, H., Bowers, M.T., Buratto, S.K., 2010. *J. Phys. Chem. C* 114 (9), 3987–3990.
- Tsay, G.C., Dawson, G., Matalon, R., 1975. *J. Clin. Invest* 56, 711–718.
- van Gisbergen, K.P.J.M., Aarnoudse, C.A., Meijer, G.A., Geijtenbeek, T.B.H., van Kooyk, Y., 2005. *Cancer Res.* 65 (13), 5935–5944.
- Varki, A., Schauer, R., 2009. *Sialic acids*. In: Varki, A., Cummings, R.D., Esko, J.D., Freeze, H.H., Stanley, P., Bertozzi, C.R., Hart, G.W., Etzler, M.E. (Eds.), *Source Essentials of Glycobiology* 2nd edition. Cold Spring Harbor, NY, (Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009. Chapter 14).
- Wang, Y.G., Yoon, Y., Glezakou, V.A., Li, J., Rousseau, R., 2013. *J. Am. Chem. Soc.* 135 (29), 10673–10683.
- Yang, H., Li, Z., Shan, M., Li, C., Qi, H., Gao, Q., Wang, J., Zhang, C., 2015. *Anal. Chim. Acta* 863, 1–8.
- Zajchowski, D.A., Bartholdi, M.F., Gong, Y., Webster, L., Liu, H.-L., Munishkin, A., Beauheim, C., Harvey, S., Ethier, S.P., Johnson, P.H., 2001. *Cancer Res.* 61 (13), 5168–5178.
- Zhang, X., Teng, Y., Fu, Y., Xu, L., Zhang, S., He, B., Wang, C., Zhang, W., 2010. *Anal. Chem.* 82 (22), 9455–9460.

ANEXO A - PRISMA - CHECKLIST

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	3
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	3
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	3 to 4
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	4
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	4
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	4

Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	5
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	3 to 5 (Table 1)
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	4 to 5
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	5
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	5

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	4 to 5
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	6, Fig 1, Table 1
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Table 1, S4 Table
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	S3 Table
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Fig 2 to 5

Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	Fig 2 to 5
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	S5 Table
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	15 to 17
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	15 to 17
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	17
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	17