



## **O Teste de 21 genes para orientar as decisões de tratamento com quimioterapia no manejo do câncer de mama em estágio inicial.**

Preparado com exclusividade para submissão ao Rol da ANS 2019

Análise de impacto orçamentário

03 maio 2019

**Desenvolvido por:**

Elena Atkinson, PhD  
Consultor científico, MAPESolutions  
*E-mail: elena.atkinson@mapesolutions.com*

Mariana Rosim, PhD  
Consultor científico, MAPESolutions  
*E-mail: mariana.rosim@mapesolutions.com*

Bruno Salgado Riveros, MSc, PhD  
Scientific Chief Office, MAPESolutions  
*E-mail: bruno.riveros@mapesolutions.com*

Marcelo Eidi Nita, MD, MSc, PhD  
Chief Scientific Office, MAPESolutions  
*E-mail: marcelo.nita@mapesolutions.com*

**Declaração de conflito de interesse dos autores**

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste parecer técnico-científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

# SUMÁRIO

---

LISTA DE FIGURAS .....	4
LISTA DE TABELAS .....	4
LISTA DE QUADROS.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS .....	5
RESUMO EXECUTIVO .....	6
1. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	8
<b>1.1. População</b> .....	8
<b>1.2. Dinâmica do mercado – Market share</b> .....	9
<b>1.3. Dinâmica do mercado – Market share</b> .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>1.4. Perspectiva</b> .....	10
<b>1.5. Custos</b> .....	10
<b>1.6. Suposições de modelo</b> .....	14
<b>1.7. Análise de impacto orçamentário – Resultados</b> .....	14
<b>1.8. Conclusões da análise de impacto orçamentário</b> .....	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1. Modelo proposto .....	8
Figura 2. Impacto orçamentário resultante da incorporação do Teste de 21 genes. ....	15

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1. População elegível ao teste. ....	9
Tabela 2. Market share .....	9
Tabela 3. Número final de pacientes.....	9
Tabela 4. Custo das quimioterapias.....	11
Tabela 5. Custo da administração de quimioterapia .....	11
Tabela 6.Custo do acompanhamento com cardiologista.....	12
Tabela 7. Tratamento da neutropenia febril .....	12
Tabela 8. Procedimentos e custos do manejo de eventos adversos de curto prazo. ....	13
Tabela 9. Procedimentos e custos do manejo da leucemia mieloide aguda.....	13
Tabela 10. Procedimentos e custos do manejo da recidiva a distância. ....	13
Tabela 11. Resultados do impacto orçamentário .....	14

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

---

Sigla/Abrevatura	Significado
<b>ACE</b>	Análise de custo-efetividade
<b>AIO</b>	Análise de impacto orçamentário
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ATS</b>	Avaliação de tecnologias em saúde
<b>CONITEC</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS
<b>MA</b>	<b>Metanálise</b>
<b>MOC</b>	Manual de Oncologia Clínica do Brasil
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>
<b>NICE</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PVM</b>	Prolapso da válvula mitral
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RCEI</b>	Relação de custo-efetividade incremental
<b>RE</b>	Receptor de estrógeno
<b>RH</b>	Receptor de hormônios
<b>RS</b>	Revisão sistemática
<b>SBU</b>	<i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i>

# RESUMO EXECUTIVO

## Título

O Teste de 21 genes para orientar as decisões de tratamento com quimioterapia no manejo do câncer de mama em estágio inicial.

## Motivo da solicitação

Sabe-se do grande impacto que o tratamento com quimioterapia adjuvante reaz para paciente, com a ocorrência de eventos adversos de curto prazo, como anemia, fadiga e náuseas, além que eventos adversos de longo prazo, como insuficiência cardíaca e leucemia mieloide aguda. Esse impacto, além de diminuir a qualidade da vida do paciente, tem alta carga econômica sobre o sistema de saúde. Nesse cenário, são necessárias ferramentas que auxiliem, de maneira objetiva, na determinação de pacientes que realmente necessitam e se beneficiariam da quimioterapia adjuvante.

## Especialidade envolvida

Oncologia

## Descrição da Tecnologia

Ensaio diagnóstico multigênico validado que prevê a probabilidade de benefício da quimioterapia adjuvante em um subgrupo de pacientes com câncer de mama. A análise avalia a expressão de um painel de 21 genes (16 genes tumorais e 5 genes de referência) de uma amostra do tumor (biópsia ou ressecção cirúrgica) usando um método de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (*real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction* - RT-PCR) de alta velocidade, em tempo real. O padrão da expressão gênica da amostra tumoral resulta em um valor de Recurrence score, que classifica o paciente quanto ao risco de recidiva a distância e a probabilidade de benefícios da quimioterapia.

## Justificativa

É bem reconhecido que há administração excessiva significativa (e, por vezes, administração insuficiente) de tratamento com quimioterapia adjuvante, quando se usam parâmetros convencionais de decisão do tratamento para pacientes diagnosticados com câncer de mama RE+ em estágio inicial. O benefício clínico absoluto da quimioterapia adjuvante no câncer de mama com linfonodo negativo é modesto, com um benefício absoluto estimado de 4% (92% com contra 88% sem quimioterapia adjuvante, em termos de recidiva em 10 anos no ensaio NSABP-20). No entanto, a toxicidade pode ser significativa; portanto, a seleção dos pacientes apropriados para quimioterapia adjuvante continua sendo uma questão clínica importante. A abordagem padrão é basear esta decisão na percepção do risco de recidiva usando parâmetros prognósticos tradicionais: pacientes com um "alto" risco de recidiva são oferecidos tratamento adjuvante endócrino mais quimioterapia, enquanto pacientes com um "baixo" risco de recidiva são oferecidos apenas tratamento adjuvante endócrino. A eficácia desse paradigma de decisão é limitada, em parte, pela confiabilidade das ferramentas disponíveis para estimar o risco de recidiva e mortalidade subsequente.

O Teste de 21 genes fornece informações clinicamente valiosas relacionadas à biologia subjacente do tumor do paciente, que vão além dos parâmetros prognósticos tradicionais, facilitando, assim, a elaboração de um plano de tratamento mais personalizado. O exame identifica pacientes de alto risco com probabilidade de se beneficiar da quimioterapia que, caso contrário, poderiam talvez ser não identificados através da prática clínica padrão (com um impacto direto resultante em melhor sobrevida do paciente e menos recidivas de câncer). De forma importante, o teste identifica também muitos pacientes de baixo risco que não serão beneficiados com a quimioterapia, assim poupando-lhes toxicidades e riscos inerentes aos regimes com medicamentos tóxicos.

## População-alvo

Pacientes com câncer de mama com linfonodo negativo e positivo, positivo para receptor de estrogênio (RE+), negativo para Her2, em estágio inicial

## Descrição da evidência científica clínica

Existe um extenso e robusto corpo de evidências que mostra que o Teste de 21 genes é uma ferramenta confiável que apresenta capacidade prognóstica, a fim de identificar as pacientes

que estão sob maior ou menor risco de apresentarem recidiva no futuro, além de capacidade preditiva em detectar pacientes que mais que se beneficiam ou não de quimioterapia adjuvante. Todos os estudos realizados mostram que o Recurrence score possui correlação com o risco de desenvolvimento de recidiva a distância, bem como à probabilidade de benefícios com a quimioterapia adjuvante. Além disso, existe uma alta taxa de alterações na indicação de tratamento pelos oncologistas após a realização do teste de 21 genes.

#### Descrição das avaliações econômicas

Levando em consideração um horizonte temporal lifetime, custos relacionados ao tratamento e eventos adversos de curto e longo prazo, além dos benefícios clínicos decorrentes da delimitação de pacientes que realmente devem realizar tratamento com quimioterapia adjuvante, observa-se que o uso do **teste de 21 genes é dominante em relação a parâmetros prognósticos tradicionais**, ou seja, existe uma diminuição no custo médio de tratamento dos pacientes e, adicionalmente, um benefício clínico em termos de ganho de anos de vida e ganho de anos de vida ajustados à qualidade.

Com relação ao impacto orçamentário, a incorporação do Teste de 21 genes tem o potencial de gerar economia para o sistema de saúde quando são considerados os custos totais de tratamento.

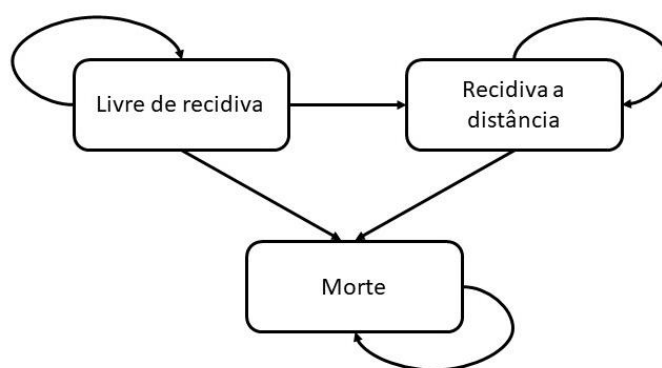
#### Recomendação

Recomenda-se a incorporação do teste de 21 genes no Rol de Procedimentos da ANS, tendo em vista os benefícios incorridos ao paciente e sistema de saúde.

# 1. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi realizada análise de impacto orçamentário referente à incorporação do Teste de 21 genes no Sistema Suplementar de Saúde (SSS). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR<sup>1</sup>. A análise custo efetividade baseia-se na comparação de dois cenários, o cenário atual em que a recomendação de tratamento de quimioterapia adjuvante é realizada por meio de parâmetros prognósticos tradicionais, e o cenário proposto em que há incorporação do Teste de 21 genes.

A análise foi realizada de maneira acomplada com a análise de custo-efetividade (Figura 1).



**Figura 1. Modelo proposto**

## 1.1. População

A população foi formada por pacientes com câncer de mama em estágio inicial, RH positivo, Her2 negativo e que apresentem no máximo três linfonodos comprometidos.

A delimitação da população encontra-se apresentada na Tabela 1. Iniciou-se a análise a partir da projeção da população brasileira<sup>2</sup>. A essa população foi aplicada a taxa de novos casos de câncer de mama (0,041%) e foram aplicadas as proporções de pacientes que são de estágios iniciais (85%), receptor de estrógeno positivo (85%), de nenhum a três linfonodos acometidos. Tais proporções foram fornecidas pelo fabricante, e são dados provenientes da análise do mercado brasileiro nos últimos anos. Por fim, foi aplicada a taxa que corresponde aos pacientes que são cobertos por planos de saúde<sup>3</sup>.



**Tabela 1. População elegível ao teste.**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>População Brasileira</b>	212.077.375	213.440.458	214.747.509	215.998.724	217.193.093
<b>Incidência de câncer de mama</b>	86.803	87.361	87.896	88.408	88.897
<b>Estádio I-IIIa</b>	60.762	61.153	61.527	61.886	62.228
<b>ER+</b>	51.648	51.980	52.298	52.603	52.894
<b>Her2-</b>	43.901	44.183	44.453	44.712	44.960
<b>Lin 0-3</b>	35.669	35.899	36.118	36.329	36.530
<b>ANS</b>	8.204	8.257	8.307	8.356	8.402

Lin- linfonodo

### 1.2. Dinâmica do mercado – Market share

Foi estimado um incremento de 10% ao ano de utilização da nova tecnologia pela população elegível (Tabela 2).

**Tabela 2. Market share**

#### Cenário atual

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Teste de 21 genes</b>	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Critérios prognósticos</b>	100%	100%	100%	100%	100%

#### Cenário proposto

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Teste de 21 genes</b>	10%	20%	30%	40%	50%
<b>Critérios prognósticos</b>	90%	80%	70%	60%	50%

Com base no market share, a população que utilizaria a tecnologia por ano é estimada conforme apresentado na (Tabela 3).

**Tabela 3. Número final de pacientes**

#### Cenário atual

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Teste de 21 genes</b>	-	-	-	-	-
<b>Critérios prognósticos</b>	8.204	8.257	8.307	8.356	8.402

#### Cenário proposto

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Teste de 21 genes</b>	820	1.651	2.492	3.342	4.201
<b>Critérios prognósticos</b>	7.384	6.605	5.815	5.013	4.201

### **1.3. Horizonte temporal**

A análise teve horizonte temporal de 5 anos, como recomendados nas diretrizes do Ministério da Saúde.

### **1.4. Perspectiva**

Essa análise foi realizada sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde.

### **1.5. Custos**

O modelo compreende os custos relacionados:

- Aquisição e realização do teste;
- Custos dos estados de saúde:
  - Livre de recidiva
    - Custo da hormonioterapia adjuvante
    - Custo da quimioterapia adjuvante
    - Custo dos eventos adversos de curto prazo
    - Custo dos eventos adversos de longo prazo
  - Recidiva a distância
    - Custo do tratamento com quimioterapia

Para a valoração dos componentes de custos foram considerados dados obtidos com fabricante, dados de literatura, tabela Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 2018<sup>4</sup>. Os custos de medicamento foram considerados a partir da Tabela CMED (PF 17%) (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos). Assume-se área corpórea de 1,8m<sup>2</sup> para os pacientes (170 cm e 70 kg).

#### ***Aquisição e realização do teste***

O custo do teste foi obtido do fabricante, sendo considerado o valor de R\$ 15.000.

### **Custo da hormonioterapia**

Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, uma das opções de hormonioterapia é o tamoxifeno, com posologia de 20mg/dia durante 5 ou 10 anos<sup>5</sup>. Assume-se no presente modelo que todos os pacientes livres de recidiva realizam esse tratamento durante os cinco primeiros anos. De acordo com a tabela CMED, o custo de R\$ 90,52 é relativo a uma caixa contendo 30 blisters com 10 comprimidos de 10 mg. **O custo anual da hormonioterapia é de R\$ 2.719.**

### **Custo da quimioterapia**

Assume-se que 50% dos pacientes utilizem o regime TC (ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> IV associada a docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 21 dias por 4 ciclos) e 50% utilize regime AC-T (doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> IV associado a ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 21 dias por 4 ciclos, seguidos de docetaxel, 100 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 21 dias por 4 ciclos). Os regime são recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e está de acordo com as práticas observadas no Sistema Suplementar de Saúde.

Os custos de cada componente das opção de quimioterapia estão sumarizados na **Erro! Fonte de referência não encontrada..** O custo de quimioterapia foi de R\$ 64.036.

**Tabela 4. Custo das quimioterapias.**

	Medicamentos	Quantidade total (mg)	Custo/mg	Custo
AC-T	Doxorrubicina	432	R\$ 5,07	R\$ 2.189,81
	Ciclofosfamida	4.320	R\$ 0,07	R\$ 304,15
	Docetaxel	720	R\$ 28,49	R\$ 61.542,00
TC	Ciclofosfamida	4320	R\$ 0,07	R\$ 304,15
	Docetaxel	540	R\$ 54,41	R\$ 29.383,63

Além do custo dos medicamentos que compõem os regimes quimioterápicos, foram considerados os custos de administração dos quimioterápicos, com base nos valores da tabela CBHPM (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

**Tabela 5. Custo da administração de quimioterapia**

Código	Procedimento	Custo
2.01.04.29-4	Terapia oncológica – planejamento e 1º dia de tratamento	R\$ 471,79
2.01.04.30-8	Terapia oncológica – por dia subsequente de tratamento (até o início do próximo ciclo)	R\$ 59,53

A doxorubicina é um fármaco da classe das antraciclinas e apresenta um potencial cardiotoxíco. Por isso, a pacientes que realizam tratamento com esse tipo de medicamento recomenda-se o acompanhamento trimestral por cardiologista e realização de ecocardiografia (fração de ejeção do ventrículo esquerdo)<sup>6</sup>. Dessa forma, foi considerado que 50% dos pacientes que realizam quimioterapia realizam o acompanhamento (Tabela 6).

**Tabela 6. Custo do acompanhamento com cardiologista**

	Custo unitário		Frequência anual	Custo total
Ecodopplercardiograma transtorácico	R\$	473,65	4	R\$1.894,60
Consulta cardiologista	R\$	93,15	4	R\$418,56
				R\$2.313,16

Além da cardiotoxicidade, foi considerado que 50% pacientes em tratamento com quimioterapia realizaram tratamento com fatores de crescimento a fim de evita a ocorrência de neutropenia febril. A duração considerada do tratamento foi de 14 dias. O custo do tratamento com filgrastim total é de R\$ 6.633.

Considerou-se uma incidência de 20%<sup>7</sup> de neutropenia febril nos pacientes que realizaram quimioterapia adjuvante. Os pacientes que apresentaram esse evento receberam tratamento com antibiótico e foram hospitalizados (Tabela 7).

**Tabela 7. Tratamento da neutropenia febril**

	Valor unitário	Quantidades	
CEFEPIME	5,6672	2 mg/dia x 3	102,0096
Internação	1500	3 dias	4500

### ***Custo de eventos adversos de curto prazo***

Os eventos adversos de curto prazo da quimioterapia são principalmente anemia, neutropenia, trombocitopenia, náuseas e vômitos<sup>8,9</sup>. Os procedimentos para manejo desses eventos, bem como seus custos foram sumarizados abaixo (Tabela 8). Como muitos dos procedimentos são semelhantes entre os eventos, os mesmos foram agrupados e o custo geral para eventos adversos de curto prazo. Assume-se que todos os pacientes sofram desses eventos adversos e, portanto, esses custos foram atribuídos a todos os pacientes que realizam quimioterapia.

Tabela 8. Procedimentos e custos do manejo de eventos adversos de curto prazo.

	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Consulta médica	4	104,64	418,56
Hemograma	2	17,02	34,04
Coagulograma	2	48,26	96,52
VHS	2	7,67	15,34
Proteína C reativa	2	22,83	45,66
Hemocultura	2	44,6	89,2
Radiografia de tórax	2	65,54	131,08
TC de tórax	1	661,33	661,33
Transfusão	2	104,64	209,28
<b>CUSTO TOTAL</b>			<b>R\$1.701,01</b>

### Custo de eventos adversos de longo prazo

Verifica-se que os pacientes que realizam tratamento com quimioterapia adjuvante podem desenvolver leucemia mieloide aguda a longo prazo, existe uma probabilidade acumulada de 0,37% em 8 anos<sup>10</sup>. Os custos relativos a esses pacientes encontram-se apresentados na **Erro! Fonte de referência não encontrada..** O regime proposto é recomendado pelo INCA<sup>11</sup>

Tabela 9. Procedimentos e custos do manejo da leucemia mieloide aguda.

		Dose	Custo/mg	Total
<b>Indução</b>	Idarrubicina	54	130,137	7.027,40
	Citarabina	360	0,1308	47,09
<b>Consolidação</b>	Idarrubicina	54	130,137	7.027,40
	Citarabina	360	0,1308	47,09
<b>Intensificação</b>	Idarrubicina	54	130,137	7.027,40
	Citarabina	32400	0,1308	4.237,92
				<b>25.414,29</b>

### Custo de tratamento de recidiva

Supõe-se que a recidiva local seja tratada com a mesma quimioterapia adjuvante anterior (Tabela 10), enquanto pacientes com recidiva a distância serão tratados com o regime FEC de quimioterapia (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, epirrubicina 100 mg/m<sup>2</sup>e ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>).

Tabela 10. Procedimentos e custos do manejo da recidiva a distância.

<b>Fluoracila</b>	<b>0,01136</b>	<b>3600</b>	<b>40,896</b>
<b>Epirrubicina</b>	9,327	720	6715,44
<b>Ciclofosfamida</b>	0,070405	3600	253,458
			<b>R\$ 7.009,79</b>

### 1.6. Suposições de modelo

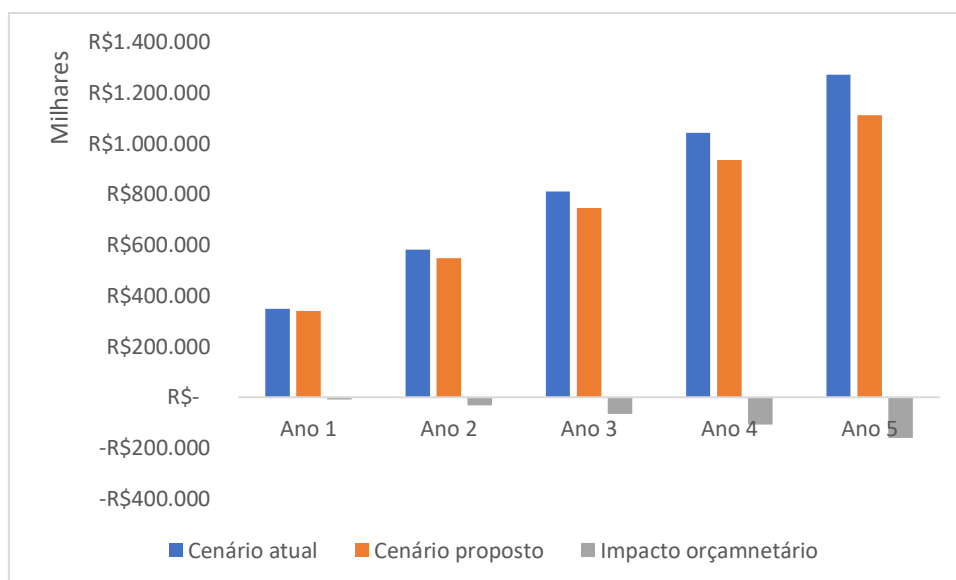
As suposições são as mesmas feitas no modelo de custo-efetividade.

### 1.7. Análise de impacto orçamentário – Resultados

Os resultados do impacto orçamentário encontram-se na Tabela 11. A incorporação do Teste de 21 genes apresenta o potencial de gerar economia ao sistema de saúde. Tal resultado é baseado na diminuição de realização de quimioterapia e consequente diminuição da necessidade de tratamento de eventos adversos. A diminuição de tais gastos foi maior do que o custo atrelado à realização do teste de 21 genes. O resultado encontra-se apresentado também na Figura 2.

**Tabela 11. Resultados do impacto orçamentário**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Cenário atual</b>					
Teste 21 genes	-	-	-	-	-
Parâmetros convencionais	R\$349.317.921	R\$581.279.525	R\$812.494.442	R\$1.042.854.287	R\$1.272.184.854
<b>total</b>	<b>R\$349.317.921</b>	<b>R\$581.279.525</b>	<b>R\$812.494.442</b>	<b>R\$1.042.854.287</b>	<b>R\$1.272.184.854</b>
<b>Cenário proposto</b>					
Teste 21 genes	R\$25.776.411	R\$65.247.848	R\$118.449.875	R\$185.402.675	R\$266.106.893
Parâmetros convencionais	R\$314.386.129	R\$483.082.023	R\$628.087.583	R\$749.276.593	R\$846.487.397
<b>total</b>	<b>R\$340.162.540</b>	<b>R\$548.329.871</b>	<b>R\$746.537.458</b>	<b>R\$934.679.269</b>	<b>R\$1.112.594.290</b>
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>-R\$9.155.381</b>	<b>-R\$32.949.655</b>	<b>-R\$65.956.985</b>	<b>-R\$108.175.018</b>	<b>-R\$159.590.564</b>



**Figura 2. Impacto orçamentário resultante da incorporação do Teste de 21 genes.**

### 1.8. Conclusões da análise de impacto orçamentário

A incorporação do Teste de 21 genes para análise do perfil de expressão gênica de tumores de mama resultou em potencial de economia para a saúde no horizonte de 5 anos. Tal resultado é baseado na diminuição da realização de quimioterapia e consequente diminuição da necessidade de tratamento de eventos adversos. A diminuição de tais gastos foi maior do que o custo atrelado à realização do teste de 21 genes.

É de extrema importância que os custos totais de tratamento sejam analisados na tomada de decisão. O custo incremental da realização do teste é totalmente coberto pelos benefícios que o mesmo traz. A melhor delimitação do grupo de pacientes que realmente deve receber a quimioterapia é o fator que impulsiona esse potencial de geração de economia do teste de 21 genes.

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Sullivan, S. D. *et al.* Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health* **17**, 5–14 (2014).
2. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. (2017). Available at: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>. (Accessed: 8th February 2017)
3. ANS. TabNet Linux 2.7: Beneficiários por UFs, Regiões Metropolitanas (RM) e Capitais.
4. Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). (2016).
5. Vieira, N., Zola, F., Ades, F., Colli, L. & Almeida, T. *Carcinoma de mama - Adjuvância*. (2017).
6. Kalil Filho, R. *et al.* I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **96**, 01-52 (2011).
7. Neto, O. & *et al.* NEUTROPENIA FEBRIL EM PACIENTES ACIENTES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA TERAPIA: EXPERIÊNCIA DE 12 ANOS. *Rev Assoc Med Bras* **50**, 363–6 (2004).
8. Odle, T. G. Adverse effects of breast cancer treatment. *Radiologic technology* **85**, 297M–319M; quiz 320M–323M
9. Jiwa, M. *et al.* The Management of Acute Adverse Effects of Breast Cancer Treatment in General Practice: A Video-Vignette Study. *Journal of Medical Internet Research* **16**, e204 (2014).
10. Praga, C. *et al.* Risk of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome in Trials of Adjuvant Epirubicin for Early Breast Cancer: Correlation With Doses of Epirubicin and Cyclophosphamide. *Journal of Clinical Oncology* **23**, 4179–4191 (2005).
11. INCA. Leucemia Mielóide Aguda em Adultos. *Revista Brasileira de Cancerologia* **48**, 313–315 (2002).



