

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento: uma avaliação da
qualidade da assistência ao câncer de pele tipo melanoma no Brasil**

GABRIELA DUARTE PEREIRA SHIMADA

Dourados - MS

2021

GABRIELA DUARTE PEREIRA SHIMADA

Tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento: uma avaliação da qualidade da assistência ao câncer de pele tipo melanoma no Brasil

Área do CNPq: Medicina II

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Doenças Crônicas e Infecto-Parasitárias

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Sara Santos Bernardes

Co-orientador: Prof^ª. Dr^ª. Mirian Carvalho de Souza

Dourados - MS

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

P436t Pereira, Gabriela Duarte

Tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento: uma avaliação da qualidade da assistência ao câncer de pele tipo melanoma no Brasil [recurso eletrônico] / Gabriela Duarte Pereira. -- 2022.

Arquivo em formato pdf.

Orientador: Sara Santos Bernardes.

Coorientador: Mirian Carvalho de Souza.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2021.

Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:

<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. Tumores da pele. 2. Tempo para o tratamento. 3. Registros hospitalares. 4. Acesso aos serviços de saúde. I. Bernardes, Sara Santos. II. Souza, Mirian Carvalho De. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



UFGD

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
DA SAÚDE

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA POR, GABRIELA DUARTE PEREIRA SHIMADA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO “DOENÇAS CRÔNICAS E INFECTO-PARASITÁRIAS”.

Aos vinte e cinco dias do mês de junho de dois mil e vinte e um, às 13 horas e 30 minutos, em sessão pública, realizou-se por videoconferência a defesa de dissertação de Mestrado intitulada **“Tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento: uma avaliação da qualidade da assistência ao câncer de pele tipo melanoma no Brasil”** apresentada pela aluna **Gabriela DuartePereira Shimada**, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos membros: Prof.^a Dr.^a Sara Santos Bernardes - PPGCS/UFGD (presidente), Prof.^a Dr.^a Silvia Aparecida Oesterreich - PPGCS/UFGD e Dr.^a Patricia Abrão Possik/Instituto Nacional do Câncer-INCA. Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer à candidata e aos integrantes da Banca as normas a serem observadas na apresentação da dissertação. Após a candidata ter apresentado a sua explanação, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Defesa, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo sido a candidata considerada **APROVADA**, fazendo *jus* ao título de **MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**. **A presidente da banca abaixo-assinado atesta que as doutoras Silvia Aparecida Oesterreich e Patricia Abrão Possik participaram de forma remota desta defesa de dissertação, conforme o § 3º do Art. 1º da Portaria RTR/UFGD n. 200, de 16/03/2020 e a Instrução Normativa PROPP/UFGD Nº 1, de 17/03/2020, considerando a candidata APROVADA, conforme declarações anexas.** Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pela presidente da Comissão Examinadora.

Dourados, 25 de junho de 2021.

Dr.^a Sara Santos Bernardes - PPGCS/UFGD _____

Dr.^a Silvia Aparecida Oesterreich - PPGCS/UFGD (participação remota)

Dr.^a Patricia Abrão Possik/INCA (participação remota)

ATA HOMOLOGADA EM: ____ / ____ / ____, PELA PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA / UFGD.

Pró-Reitoria de Ensino de Pós-Graduação e Pesquisa
Assinatura e Carimbo

1 **Tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento: uma avaliação da qualidade da**
2 **assistência ao câncer de pele tipo melanoma no Brasil**

3 **RESUMO**

4 O melanoma é o câncer de pele mais agressivo devido sua elevada capacidade de metastização.
5 Diversos fatores dificultam o início do primeiro tratamento da doença, repercutindo em um pior
6 prognóstico. No Brasil, é lei desde 2013 que o tratamento de câncer inicie no prazo máximo de
7 60 dias após o diagnóstico histopatológico. O objetivo dessa pesquisa foi avaliar as
8 características socioeconômicas e clínicas que influenciam no tempo entre o diagnóstico e o
9 início do primeiro tratamento do melanoma. Foi realizado um estudo retrospectivo dos casos
10 de melanoma cutâneo registrados na base de dados do Registros Hospitalares de Câncer (RHC)
11 entre 2009 e 2017, tendo sido coletados dados referentes as características sociodemográficas,
12 clínicas e de atendimento. Foram observadas disparidades socioeconômicas e geográficas. A
13 realização do primeiro tratamento após 60 dias do diagnóstico foi associada ao sexo feminino,
14 baixa escolaridade e residir ou receber o tratamento na região Norte do país. A escolaridade
15 aumentou 26% o risco de iniciar o primeiro tratamento em até 60 dias para aqueles com ensino
16 superior. Os tratados na região Norte do país, tiveram o maior tempo mediano para iniciar o
17 primeiro tratamento (56 dias). Os casos atendidos no Sistema Único de Saúde, com diagnóstico
18 fora do hospital registrador e com o tratamento iniciado por radioterapia ou terapia sistêmica
19 também foram associados a um atraso para o primeiro tratamento do melanoma. Embora 65%
20 dos casos analisados, tenham iniciado o primeiro tratamento em até 60 dias, a implementação
21 da lei não impactou significativamente na proporção de casos que realizaram o primeiro
22 tratamento para doença nesse período. Desta maneira, concluiu-se que o acesso ao primeiro
23 tratamento do melanoma é desigual no Brasil, e que fatores sociodemográficos e clínicos estão
24 associados ao maior tempo de espera para o mesmo, refletindo assim, barreiras de acesso ao
25 tratamento no período de tempo preconizado por lei.

26 **Palavras-chave:** Tumores da pele; Tempo para o tratamento; Registros hospitalares; Acesso
27 aos serviços de saúde.

28

29

30

31 **Time from diagnosis to treatment: an assessment of the healthcare quality of melanoma**
32 **in Brazil**

33

ABSTRACT

34 Melanoma is the most aggressive skin cancer due to its high capacity for metastasis. Several
35 factors make it difficult to start the first treatment of the disease, resulting in a worse prognosis.
36 In Brazil, it has been a law since 2013 that cancer treatment begins within a maximum period
37 of 60 days after the histopathological diagnosis. The aim of this research was to evaluate the
38 socioeconomic and clinical characteristics that influence the time between diagnosis and the
39 start of the first treatment for melanoma. A retrospective study of cutaneous melanoma cases
40 registered in the Hospital Cancer Registry (RHC) database was carried out between 2009 and
41 2017. Data regarding sociodemographic, clinical and care characteristics have been collected.
42 Socioeconomic and geographic disparities were observed. Performing the first treatment 60
43 days after diagnosis was associated with female gender, low education and living or receiving
44 treatment in the northern region of the country. Education increased 26% the risk of starting the
45 first treatment within 60 days for those with higher education. Those treated in the northern
46 region of the country had the longest median time to start the first treatment (56 days). Cases
47 treated in the Unified Health System, diagnosed outside the recording hospital and with
48 treatment initiated by radiotherapy or systemic therapy were also associated with a delay in the
49 first treatment of melanoma. Although 65% of the analyzed cases started the first treatment
50 within 60 days, the implementation of the law did not significantly impact the proportion of
51 cases that underwent the first treatment for the disease in that period. Thus, it was concluded
52 that access to the first treatment for melanoma is unequal in Brazil, and that sociodemographic
53 and clinical factors are associated with longer waiting times for it, thus reflecting barriers to
54 access to treatment in the period of time recommended by law.

55 **Keywords:** Skin Neoplasms; Time – to- treatment; Hospital Records; Health Services
56 Accessibility.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	08
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	10
2.1 Epidemiologia do melanoma no Mundo e no Brasil	10
2.2 Melanoma	11
2.2.1 Diagnóstico, tratamento e prognóstico do melanoma.....	13
2.3 Tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento	16
2.4 Lei 12.732/2012: Lei dos “sessenta dias”.....	17
2.5 Registros de câncer no Brasil	18
2.6 Metodologias para analisar o tempo entre o diagnóstico e o início do primeiro tratamento	21
3 OBJETIVOS.....	22
3.1 Objetivo geral	22
3.2 Objetivos específicos	22
4 METODOLOGIA.....	22
4.1 Tipo de estudo	22
4.2 Fonte de dados	23
4.3 População de estudo	23
4.4 Critérios de inclusão e exclusão	23
4.5 Aspectos éticos	26
4.6 Análise estatística	26
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
6 APÊNDICES.....	36
APÊNDICE I – Artigo Científico.....	37
APÊNDICE II- . Median time of time-to-treatment initiation for cutaneous melanoma based on Law of 60-days enactment (Brazil, 2009-2017)	57

1

2 **INTRODUÇÃO**

3

4 Ao longo dos anos, tem se verificado uma importante mudança no perfil epidemiológico
5 dos agravos à saúde, com significativo aumento das doenças crônicas não-transmissíveis
6 (DCNT). No Brasil, as DCNTs seguem uma tendência mundial e constituem-se no problema
7 de maior magnitude do país, apresentando uma proporcionalidade de 59,6% em 1990, que
8 passou para 75,8% em 2015, entre elas o câncer (INCA, 2019). O câncer pode ser compreendido
9 como uma desordem na multiplicação celular, com um grande aumento no número de células
10 e formação de tumores, também chamado de neoplasia maligna (BRASIL, 2017; INCA, 2017).
11 Apesar dos tratamentos alcançados devido a tecnologias diferenciadas e o aumento nos
12 progressos diagnósticos, tanto a incidência quanto a mortalidade por câncer continuam
13 aumentando, em especial nos países em desenvolvimento (PARKIN et al., 2008; DHILLON et
14 al., 2011).

15 De acordo com a Sociedade Americana de Câncer (2016), dentre os diversos cânceres
16 existentes, o câncer de pele é o mais comum, sendo o carcinoma basocelular (CBC), o
17 carcinoma espinocelular (CEC) e o melanoma os tipos mais frequentes (DA SILVA et al.,
18 2017). O melanoma é uma neoplasia que merece atenção, pois pode se apresentar de forma
19 muito agressiva, por possuir elevada capacidade de metastização (COSTA et al., 2018). A
20 gênese do melanoma parece estar mais relacionada a fatores ambientais do que genéticos, e
21 alguns estudos mostram que exposições solares agudas intermitentes na infância e na
22 adolescência aumentem em até 40% a probabilidade de desenvolvimento da doença (MILLER;
23 MIHM, 2006). O diagnóstico do melanoma é eminentemente clínico. A dermatoscopia
24 (equipamento óptico para uma visão detalhada) auxilia na observação da lesão, entretanto, o
25 exame histopatológico é o padrão ouro para a confirmação diagnóstica (BELFORT et al., 2010).

26 Diversos estudos mostram que o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento é
27 crucial para um melhor prognóstico do câncer. A demora no diagnóstico e atraso para o início
28 do tratamento podem causar danos emocionais e físicos ao portador da doença, além de
29 provocar um aumento nos gastos públicos, pois esses fatores podem colaborar para sua
30 progressão, e conseqüentemente, levar a tratamentos mais onerosos ao sistema de saúde, bem
31 como a períodos maiores de afastamento das atividades laborais (PAIVA; CESSE, 2015). Um
32 estudo realizado na Catalunha (Espanha), cujo objetivo foi analisar o intervalo entre o

33 diagnóstico e o início do tratamento e fatores relacionados aos cânceres mais incidentes, chegou
34 à conclusão de que uma parcela considerável de pacientes com câncer vivencia atrasos no
35 tratamento que podem afetar negativamente o bem-estar psicológico, a qualidade de vida e a
36 sobrevida específica da doença (GLÓRIA et al., 2008). Quanto maior for o tempo para
37 estabelecimento do diagnóstico e para o início do primeiro tratamento, mais graves podem ser
38 as consequências para o paciente, diminuindo as chances de cura e causando um aumento da
39 mortalidade (DA SILVA et al., 2020). No melanoma, o tempo entre o diagnóstico e o início do
40 primeiro tratamento estão relacionados diretamente com a taxa de sobrevida, sendo que quanto
41 maior esse tempo, maior a mortalidade pela doença (KITTLER et al., 2002; WRIGHT et al.,
42 2011).

43 Em 2012, os pacientes brasileiros com câncer conquistaram um importante direito para
44 seu tratamento médico. Trata-se da lei 12.732 – também chamada de *Lei dos 60 dias* – que
45 garante aos portadores de câncer o início do tratamento médico em até 60 dias após o
46 diagnóstico patológico, e que entrou em vigor em 23 de maio de 2013. Isso se torna
47 extremamente importante, sobretudo para os pacientes com melanoma, cujo a doença detectada
48 precocemente e tratada em tempo hábil favorece substancialmente o prognóstico (KITTLER et
49 al., 2002, WRIGHT et al., 2011; BRASIL, 2012).

50 Embora seja estabelecido por lei o tempo máximo entre o diagnóstico e o início do
51 primeiro tratamento em até 60 dias, sabe-se que infelizmente essa não é a realidade para a
52 maioria dos brasileiros (LIMA et al., 2019; RODRIGUES et al., 2020). Também, o acesso aos
53 métodos de diagnóstico e aos tratamentos mais adequados nem sempre estão disponíveis,
54 principalmente no Sistema Único de Saúde (SUS) (LIMA et al., 2019; SOUZA et al., 2015).
55 Neste contexto, pretendemos caracterizar os casos de melanoma registrados no país entre os
56 anos de 2009 e 2017 no Registros Hospitalares de Câncer (RHC) quanto ao tempo entre o
57 diagnóstico e o início do primeiro tratamento, bem como identificar os fatores
58 sociodemográficos e clínicos relacionados ao maior intervalo de tempo para o início do
59 tratamento.

60
61
62
63
64

65

66

67 **2 REVISÃO DE LITERATURA**

68 **2.1 Epidemiologia do melanoma no mundo e no Brasil**

69 Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no mundo ocorrem cerca de 324,625
70 novos casos de melanoma por ano, e 57,043 mortes (OMS, 2020). O número estimado de casos
71 novos de melanoma no Brasil, para o ano de 2020 foi de 4,200 para os homens e de 4,250 para
72 as mulheres. Para ambos os sexos, a região Sul foi estimada como a de maior incidência quando
73 comparada as demais regiões (INCA, 2019). No Brasil ocorreram, em 2019, 1,159 óbitos pela
74 doença em homens, e 819 óbitos em mulheres (INCA, 2021).

75 Dados epidemiológicos apontam que as maiores incidências mundiais de melanoma se
76 encontram em países como a Austrália e Nova Zelândia, locais onde se destacam a população
77 predominantemente de pouca pigmentação de pele e uma alta taxa de radiação ultravioleta
78 (STEWART; WILD, 2014).

79 O Brasil apresenta uma grande diversidade demográfica, cultural e de miscigenação, e
80 devido a essas características existe uma grande versatilidade de exposição à radiação
81 ultravioleta e da pigmentação cutânea da sua população (DE MELO et al., 2018). O Sul do país
82 apresenta os maiores indicadores de prevalência do melanoma, fato esse relacionado à maior
83 população de ascendência europeia e com pouca pigmentação de pele, residente nesta região
84 (FLORES et al., 2019).

85 Quando se trata da população não caucasiana, diversos casos são passados
86 despercebidos devido a maior concentração de melanina ou as regiões acometidas serem menos
87 comuns (sola dos pés, palma das mãos e leito ungueal, por exemplo). Como consequência,
88 dados nacionais mostram que o diagnóstico do melanoma é feito em estágios mais avançados
89 da doença. Enquanto em países desenvolvidos cerca de 12% dos pacientes com melanoma são
90 diagnosticados nos estágios clínicos mais avançados, no Brasil essa frequência é quase quatro
91 vezes maior (REZENDE et al., 2009; QUINTELLA-MENDES&KOIFFMAN, 2013; DE
92 MELO et al., 2018).

93 O mais alto índice de mortalidade por melanoma no Brasil foi encontrado na região Sul,
94 entretanto, em todas as regiões do país as projeções realizadas com dados do sistema de
95 informação sobre mortalidade, indicaram um aumento no número de mortes até 2032

96 (SANTOS & SOUZA, 2019). Em outro estudo, que buscou avaliar a tendência temporal da
97 mortalidade por melanoma, foi observado que a mortalidade aumentou para as faixas etárias
98 acima de 50 anos, com redução nas faixas etárias abaixo de 35 anos. O autor cita que nas faixas
99 etárias mais jovens, é esperado que a doença se apresente de forma menos agressiva
100 (QUINTELLA et al., 2014).

101

102 **2.2 Melanoma**

103 O melanoma consiste na proliferação maligna dos melanócitos, células responsáveis
104 pela pigmentação da pele, e sua forma primária também pode ocorrer em mucosas e nos olhos
105 (OMS, 2008). As áreas de fotoexposição são locais preferenciais para o surgimento da
106 neoplasia, principalmente em região de cabeça e pescoço, seguido das mãos, braços e pernas
107 (GARCIA, 2019).

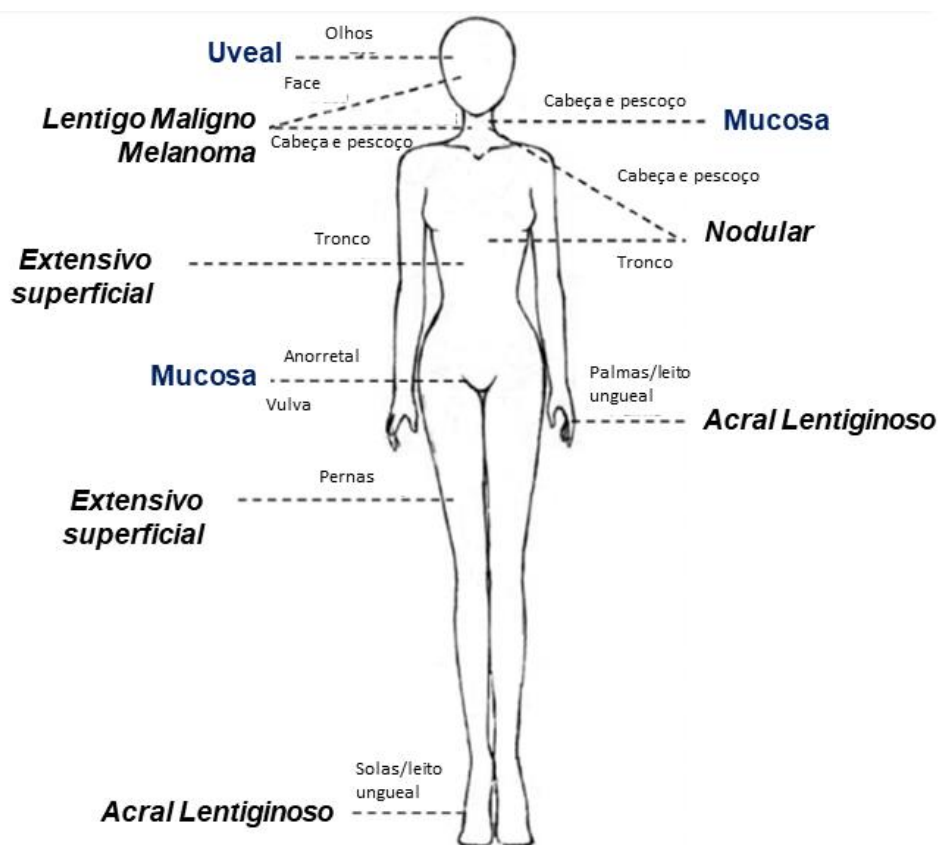
108 De acordo com o local onde o tumor primário tem origem, o melanoma é classificado
109 em cutâneo, mucoso e uveal. Os subtipos histopatológicos da doença cutânea costumam
110 apresentar perfis genéticos diferentes (ELDER et al., 2018). As principais localizações do
111 melanoma cutâneo e seus subtipos histopatológicos estão representados na Figura 1.

112 O melanoma Extensivo Superficial (MES) é o tipo mais incidente em caucasianos,
113 apresentando crescimento lento e melhor prognóstico. Em mulheres ele se apresenta geralmente
114 nas pernas e nos homens, no tronco (VICENTE & VAZQUEZ 2016). Este subtipo representa
115 70% dos casos da doença cutânea e frequentemente está associado a nevos precursores (DE
116 MORAES et al; 2015). Já os subtipos Melanoma Nodular (MN) e o melanoma Acral
117 Lentiginoso (MAL) apresentam maior letalidade (ELDER et al., 2018). O MN é o segundo mais
118 comum. Sua apresentação se dá através de lesão papulosa elevada. Geralmente se desenvolve
119 na região da cabeça, pescoço e tronco. Anatomopatologicamente, tem seu crescimento de forma
120 vertical e de evolução rápida (de seis a oito meses) com agressão prioritariamente dérmica,
121 acometendo secundariamente a epiderme (DE MORAES et al., 2015). O MAL ocorre na pele
122 glabra (sem pelos) e não tem ligação com a exposição solar, possuindo biologia diferente dos
123 demais (NEVES et al., 2018).

124 O quarto subtipo da doença cutânea é o Lentigo Maligno Melanoma (LMM), que tem
125 desenvolvimento lento e que pode se manter inativo durante anos. É chamado de Lentigo
126 Maligno a sua fase de crescimento radial, que pode durar anos até seu crescimento se tornar

127 vertical e passar a ser chamado de LMM. Esse subtipo da doença costuma estar associado com
128 o envelhecimento e ser observado em áreas do corpo com maior exposição solar crônica, como
129 a cabeça e o pescoço (NEVES et al., 2018).

130 Além dos quatro subtipos principais de melanoma primário cutâneo, existem outras
131 variantes, igualmente prejudiciais quanto ao seu prognóstico (ARGYROPOULOU, 2016). O
132 melanoma de mucosa é um tipo raro e agressivo, oriundo dos melanócitos na mucosa, não sendo
133 a exposição solar considerada etiológica. Ele se difere do melanoma cutâneo tanto em nível
134 molecular, quanto clínico. Cerca de 25% a 50% dos casos, ocorrem na região da cabeça e
135 pescoço, e o restante na vulva, vagina, anus e reto (ARGYROPOULOU, 2016; NASSAR; TAN,
136 2019). Geralmente eles se apresentam e são diagnosticados em estágios tardios, provavelmente
137 devido ao fato de que ocorrem em áreas mais ocultas do corpo. Devido a isso associa-se a um
138 maior índice de mortalidade em comparação com os melanomas cutâneos (NASSAR & TAN,
139 2019).



140

141 Figura 2.1. Representação esquemática das principais localizações primárias do
142 melanoma. O melanoma cutâneo se encontra representado pelos seus subtipos
143 histopatológicos Extensivo Superficial, Nodular, Lentigo Maligno Melanoma e Acral
144 Lentiginoso. Adaptado de ALICEA & REBECCA, 2020.

145

146 O melanoma ocular se divide em dois grandes grupos: conjuntivo e uveal. O melanoma
147 uveal se apresenta em 90% dos casos de melanoma ocular, enquanto o melanoma de conjuntiva
148 está presente de 5% a 10% dos casos. De acordo com Kalik e colaboradores (2016), o melanoma
149 uveal é mais comum na população idosa e atinge seu pico geralmente aos 70 anos. Ainda, o
150 autor cita que o aumento da ocorrência de melanoma uveal em pessoas de pele mais clara e
151 olhos claros, pode estar relacionado à menor presença de melanina no epitélio pigmentar da
152 retina e coroide, o que resulta em uma menor proteção contra a luz ultravioleta e em um maior
153 risco de desenvolver melanoma uveal (KALIK et al., 2016).

154

155 **2.2.1 Diagnóstico, tratamento e prognóstico do melanoma**

156 O diagnóstico do melanoma deve acontecer baseado na história e nas manifestações
157 clínicas do paciente e no exame histopatológico da lesão (BARELLA et al., 2013). A sobrevida
158 do paciente irá depender do tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento proposto, sendo
159 que o tratamento dos pacientes é definido após o resultado do exame histopatológico e da
160 definição do estadiamento (KITTLER et al., 2002; WRIGHT et al., 2011).

161 O estadiamento do melanoma é fundamental para orientação clínica do paciente, e é
162 realizado pelo sistema de classificação TNM – (*Classification of Malignant Tumors*). O sistema
163 TNM visa analisar a extensão anatômica da neoplasia e avalia três componentes. O T
164 corresponde a extensão do tumor primário, com combinação de três fatores importantes: a
165 profundidade do melanoma em milímetros (índice de Breslow) e a presença ou não de
166 ulceração; o N trata da ausência ou presença de metástase em linfonodos regionais; e por fim,
167 a letra M, que se refere a ausência ou presença de metástase à distância, onde M0 é a ausência
168 de metástase e M1 a presença de lesões à distância. A extensão da neoplasia maligna é feita
169 com a adição de números e/ou letras a estes três componentes (DO NASCIMENTO et al.,
170 2019).

171 Desta maneira, o paciente é enquadrado nos critérios para estadiamento clínico, onde
172 existem 4 estágios. O estágio clínico 0 ou melanoma *in situ*, onde a neoplasia não invade a
173 derme, os estágios I e II, onde o melanoma invade a derme em diferentes profundidades, o
174 estágio III, que indica a presença de metástases regionais, e por fim, o estágio IV, quando há
175 metástases distantes (SANTOS et al., 2017).

176 A cirurgia é o tratamento de preferência para o melanoma localizado e para o melanoma
177 com disseminação regional. Para o tumor primário geralmente o tratamento é realizado com
178 ampla excisão local, e após o estadiamento, se necessário é realizada uma excisão local para
179 ampliação de margens (DA COSTA et al., 2019; DOHERTY; WAY, 2004;). A biópsia do
180 primeiro linfonodo de drenagem (linfonodo sentinela – LS) permite a avaliação do
181 acometimento linfático regional, e não havendo comprometimento no LS há mais de 95% de
182 possibilidade de que não ocorra metástase naquela cadeia linfonodal (WRIGHT et al., 2011).

183 Historicamente o melanoma é considerado um tumor resistente à radioterapia quando
184 comparado a outros tipos de tumores sólidos (KHAN et al., 2011). Apesar do tratamento
185 curativo ser a cirurgia de ressecção completa da lesão primária, a radioterapia mantém-se útil
186 para casos selecionados de tumores irresssecáveis, quando o resultado cosmético da cirurgia for
187 desfavorável, principalmente em estruturas da região da face, da cabeça e do pescoço. O uso de
188 radioterapia adjuvante após ressecção linfática também diminui a recidiva local, embora não
189 aumente a sobrevida global. A radioterapia permanece como uma modalidade de tratamento
190 paliativo, principalmente nos casos de metástases para o sistema nervoso central, coluna
191 vertebral e ossos (BURMEISTER et al., 2012). De maneira bastante limitada, a imunoterapia
192 com interferon-alfa ou interleucina-2 sozinhas ou combinadas com agentes quimioterápicos
193 pode fornecer aos pacientes com melanoma disseminado um aumento na sobrevida global
194 (LOPES et al., 2018).

195 No melanoma disseminado (Estágio IV), a terapia sistêmica é considerada a base do
196 tratamento. Apesar do melanoma ter sido classificado como quimiorresistente por diversos
197 anos, até pouco tempo a quimioterapia citotóxica com dacarbazina representou a única opção
198 terapêutica disponível, proporcionando a esses pacientes uma sobrevida global média de 6
199 meses (GUERRA et al., 2019). Com a introdução em 2010 de terapias-alvo como uma nova
200 classe para o tratamento sistêmico – como os inibidores de BRAF – foi proporcionado aos
201 pacientes com mutações no gene BRAF uma melhora significativa da resposta terapêutica
202 (CARLINO et al., 2014; DAVEY et al., 2016). Para os pacientes com ou sem mutação em
203 BRAF, os inibidores do controle imunológico ipilimumabe e nivolumabe são considerados
204 primeira linha para o tratamento do melanoma metastático. O ipilimumabe isolado aumenta a
205 sobrevida global para 19,9 meses, e o nivolumabe, em 37,6 meses. Embora os resultados
206 tenham se mostrado animadores, a combinação dos dois medicamentos não ocasionou o ganho
207 da sobrevida global, mesmo tendo aumentado a sobrevida livre de recidiva para 11,5 meses

208 (McDERMOTT et al., 2019). Acredita-se que isso se deve ao fato de o tratamento combinado
209 estar associado a elevada incidência de eventos adversos imunomediados, alguns dos quais
210 potencialmente graves (McDERMOTT et al., 2019).

211 No Brasil, a quimioterapia com a dacarbazina é o tratamento fornecido pelo SUS para
212 os pacientes com doença sistêmica (BRASIL, 2014). De acordo com Mendes e colaboradores
213 (2014), a quimioterapia baseada na dacarbazina produz respostas de 10% a 15% nos indivíduos
214 e um impacto questionável na sobrevida global (MENDES et al., 2014). Em um estudo recente,
215 Guerra e colaboradores (2019) mostraram que diante da ampla discrepância entre o custo médio
216 incremental e o ganho de benefício proporcionado pelas terapias-alvo em comparação à
217 dacarbazina, a incorporação dessas tecnologias no SUS produziria um gasto adicional de pelo
218 menos 19 vezes o PIB *per capita* brasileiro para aumentar em um ano a sobrevida ajustada por
219 qualidade de vida de cada paciente com melanoma metastático BRAF-mutante (GUERRA et
220 al., 2019)

221 Uma importante conquista para os pacientes com melanoma disseminado no Brasil se
222 deu por meio da portaria nº 23, de 04 de Agosto de 2020, que torna pública a decisão de
223 incorporar a classe anti-PD1 (nivolumabe e pembrolizumabe) para o tratamento de primeira
224 linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático no SUS. De acordo com o relatório
225 da CONITEC (Comissão Nacional de incorporação de Tecnologias no SUS), esse é um passo
226 inicial que reforça a interpretação das esferas governamentais e regulatórias de que o melanoma
227 vive um cenário desafiador no SUS, pela escassez de opções de tratamentos. Entretanto,
228 naturalmente, a incorporação da imunoterapia traz ainda algumas preocupações quanto aos
229 custos, a seleção de pacientes para esses tratamentos, e a forma de lidar com seus efeitos
230 colaterais (BRASIL, 2020).

231 Em relação ao acompanhamento dos pacientes com melanoma, é preconizado o exame
232 periódico com o intuito de detectar a recorrência da doença. Os padrões de seguimento são
233 baseados na frequência de recorrência para cada estadiamento clínico do melanoma. Alguns
234 autores observaram em seus estudos que em estágios iniciais da doença, os indivíduos
235 apresentam uma chance estável de recidiva, mesmo vários anos após o tratamento. Já portadores
236 da doença em estágios mais avançados apresentam um risco maior nos primeiros meses após o
237 diagnóstico (LEITER, 2012; SALAMA, 2013; SOONG, 2009).

238

239 **2.3 Tempo entre o diagnóstico e o início do primeiro tratamento**

240 Alguns fatores relacionados ao atraso do diagnóstico são cruciais para a sobrevivência do
241 paciente com câncer. Fatores como a conduta do paciente frente a doença, a biologia das células
242 tumorais, os procedimentos realizados pela rede de atendimento (clínicas médicas, laboratórios
243 e hospitais) e o desempenho do sistema de saúde, são alguns dos fatores relacionados ao atraso
244 para o diagnóstico e o início do tratamento (ESTEVA et al., 2007). De acordo com PAIVA e
245 colaboradores (2015), as neoplasias malignas requerem um dinamismo, desde quando é
246 observado os sinais/sintomas iniciais até o momento do diagnóstico e tratamento do paciente
247 em tempo oportuno (PAIVA et al., 2015)

248 O termo “atraso” é utilizado por alguns autores para expressar o intervalo de tempo
249 entre o início dos sintomas até a primeira consulta. Atraso na porta de entrada (atenção primária)
250 quando relacionado ao tempo entre a primeira consulta e o encaminhamento para investigação
251 por um especialista. Atrasos também relacionados a atenção secundária (se tratando de hospital
252 ou clínica onde está ocorrendo a investigação), que diz respeito ao intervalo entre a primeira
253 consulta na atenção secundária até o diagnóstico da doença (ESTEVA et al., 2007; NEAL &
254 ALLGAR, 2005; ROBERTSON et al., 2004).

255 Dependendo das características do paciente, o tempo entre o diagnóstico e o tratamento
256 pode sofrer variação (LIMA et al., 2019). Alguns fatores associados ao paciente e a atenção
257 hospitalar, tais como o paciente não dar devida importância para os sintomas, medo de um
258 possível diagnóstico de câncer, idade do paciente, falta de confiança na equipe médica, atraso
259 para realização de exames e até mesmo a permanência nas listas de espera da regulação para
260 referência (ESTEVA et al., 2007). A literatura apresenta alguns “atrasos” que são atribuídos
261 como fatores que influenciam no prognóstico do paciente, como (i) o atraso no diagnóstico
262 (intervalo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico da doença); (ii) atraso no
263 encaminhamento para um médico da especialidade; (iii) atraso por parte do sistema de saúde
264 (intervalo entre o primeiro contato com o médico e um diagnóstico preciso) e (iv) atraso no
265 início do primeiro tratamento após o diagnóstico (BRASME et al., 2012; DANG et al., 2008;).

266 No melanoma o tempo entre o diagnóstico e o início do primeiro tratamento é crucial
267 para um prognóstico favorável da doença (CÔNICA et al., 2018). No atual cenário de
268 diagnóstico e tratamento do melanoma, os pacientes podem seguir caminhos diferentes, que
269 levam a desfechos clínicos diversos. Em um estudo que avaliou a jornada dos pacientes
270 brasileiros com melanoma no SUS e no sistema de saúde suplementar, bem como o

271 envolvimento de diferentes profissionais neste cenário, os médicos oncologistas relataram que
272 poucos pacientes procuram um oncologista por conta própria (9,1%), e que 18,2% dos pacientes
273 são encaminhados por outros especialistas. Esses dados corroboram com o estudo realizado por
274 DANG e colaboradores (2008), que aponta como um atraso para o início do tratamento o tempo
275 entre a consulta com um médico de outra área e o encaminhamento para o especialista (médico
276 oncologista). 41,2% dos médicos oncologistas relataram que diagnosticaram e trataram
277 pacientes em estágios iniciais na rede de saúde suplementar, e apenas 18,2% desses
278 profissionais vivenciaram essa realidade no SUS (DANG et al., 2008; PEREIRA DA VEIGA
279 et al., 2018;).

280 O momento recomendado para o tratamento do melanoma, predominantemente
281 cirúrgico, permanece indeterminado (CRAWFORD et al., 2018). Existe uma preocupação por
282 parte dos profissionais de saúde em oferecer o tratamento imediato. Pacientes tratados em todos
283 os estágios em mais de 90 dias após o diagnóstico apresentaram um risco maior de morte em
284 comparação com os pacientes tratados em até 30 dias (CÔNICA et al., 2018).

285

286 **2.4 Lei 12.732/2012: a “Lei dos 60 dias”**

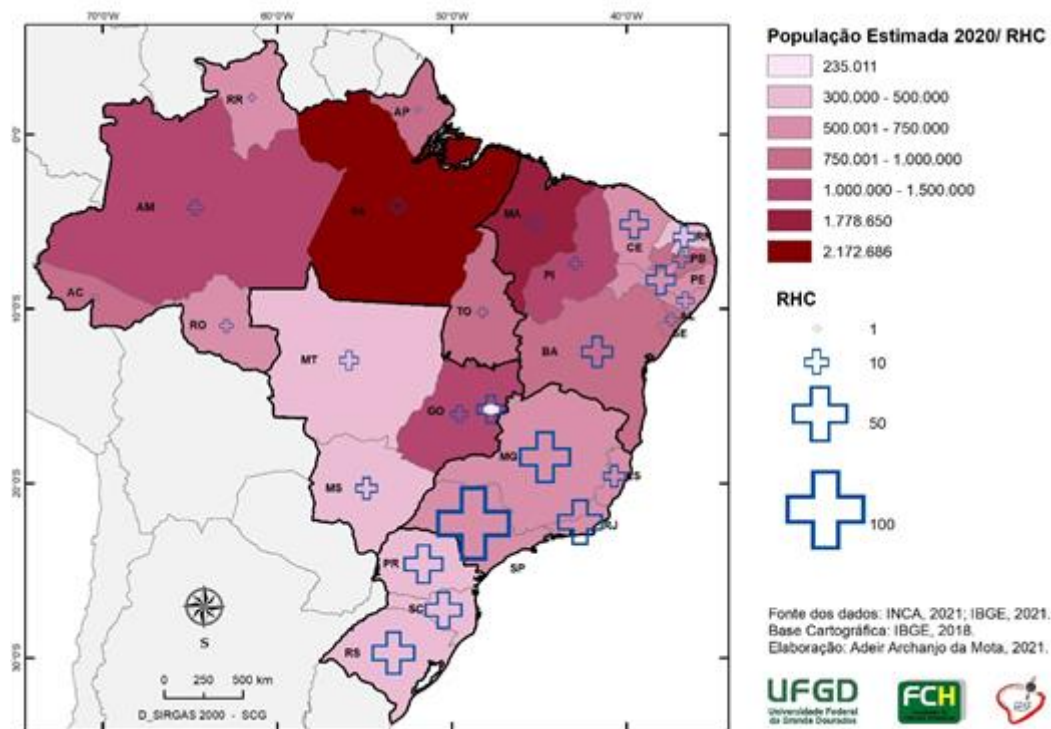
287 A Lei 12.732/2021 discorre sobre a oferta gratuita, por meio do SUS, de uma lista de
288 procedimentos terapêuticos para o tratamento oncológico (artigo 1º), e ainda determina que a
289 pessoa com câncer tem o direito de iniciar o seu tratamento médico no prazo máximo de 60
290 dias no SUS, contado a partir do dia em que foi firmado o diagnóstico em laudo. Cita que em
291 caso do não cumprimento do previsto na referida lei, os gestores responsáveis pelo serviço serão
292 penalizados administrativamente, de acordo com o artigo 3º. Para regulamentá-la, o Ministério
293 da Saúde lançou a Portaria 874/ GM/ MS de 16 de maio de 2013, que institui a prevenção e o
294 controle do câncer na rede de atenção à saúde das pessoas com doenças crônicas no âmbito do
295 SUS. Segundo a portaria, a finalidade é reduzir a mortalidade e a incapacidade causadas pelo
296 câncer, diminuir a incidência de alguns tipos de câncer e contribuir para a melhoria da qualidade
297 de vida dos usuários com câncer por meio de ações de promoção, prevenção, tratamento
298 oportuno e cuidados paliativos (BRASIL, 2013).

299

300 **2.5 Registros de câncer no Brasil**

301 Os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) coletam informações de todos os pacientes
302 diagnosticados com câncer atendidos nos diversos hospitais registradores, onde são informados
303 dados referentes ao diagnóstico, ao tratamento e a evolução dos casos de neoplasias malignas.
304 Os registros hospitalares de câncer contribuem na avaliação da qualidade da assistência,
305 servindo de base para pesquisas e planejamento das ações de saúde (INCA, 2017).

306 Atualmente o RHC é reconhecido como um sistema contínuo de informações e indicado
307 como uma ferramenta importante no acompanhamento e avaliação da qualidade da assistência
308 aos pacientes com câncer que é prestada nos diversos hospitais e centros de tratamento
309 oncológico do Brasil. O RHC está presente em todas as regiões brasileiras, e de acordo com
310 informações fornecidas pelo INCA (2020), até 31 dezembro de 2020 o país contava com 367
311 RHC em hospitais classificados como UNACON (Unidade de Assistência de Alta
312 Complexidade em Oncologia) ou CACON (Centro de Assistência de Alta Complexidade em
313 Oncologia). Quanto à distribuição nas regiões Brasileiras, 46,6% se concentram na região
314 Sudeste do país. As regiões Centro-Oeste e Norte são as que apresentam a menor concentração
315 de hospitais/centros que contam com esse serviço, sendo respectivamente, 8,7% e 4,4%. Já as
316 regiões Sul e Nordeste, demonstraram metade dos RHC, quando comparado a região de maior
317 proporção (Figura 2.2). Esses hospitais registram os casos, e são considerados como uma fonte
318 de dados sistemático referente ao diagnóstico, tratamento e evolução dos casos de neoplasia
319 maligna atendidos na instituição (BRASIL, 2020).



320

321 **Figura 2.2 Densidade populacional por unidades Hospitalares com Registros de Câncer**
 322 **(RHC) no Brasil.** + Corresponde ao método de Figura Geométrica Proporcional, indicando os
 323 valores de referência da quantidade dos RHC em cada Estado do Brasil. Nota-se que o Pará
 324 (PA), localizado na região Norte do país, possui 1 RHC para aproximadamente 2.172.686
 325 habitantes, enquanto para os Estados da região Sul a estimativa é de 1 RHC para
 326 aproximadamente 235.011 habitantes. O mapa foi elaborado de acordo com os dados fornecidos
 327 pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
 328 (IBGE) em maio de 2021. Autor: Adeir Archanjo da Mota, grupo de pesquisa "Saúde, Espaço
 329 e Fronteira(s) - GESF", Universidade Federal da Grande Dourados, Brasil.

330

331 O RHC cadastra os casos de câncer atendidos no hospital e classifica-os em casos
 332 analíticos e casos não-analíticos, onde o primeiro segue uma dessas três situações abaixo
 333 (INCA, 1995; INCA, 2017):

334

1) Casos diagnosticados e tratados no hospital registrador do RHC;

335

2) Casos diagnosticados no hospital registrador, mas com o início da etapa terapêutica
 336 realizada em outra instituição, conforme planejado pelo hospital, e que retornam para
 337 complementação terapêutica e acompanhamento;

338 3) Casos diagnosticados em outra instituição, porém com toda ou parte da primeira etapa
339 terapêutica realizada no hospital registrador, e que ficam em acompanhamento no hospital
340 registrador.

341 Os casos não-analíticos correspondem a pacientes que já chegam ao hospital tratados;
342 que não realizam o tratamento preconizado pelo hospital registrador; casos que já chegam ao
343 hospital sem possibilidades terapêuticas; pacientes com recidiva tumoral e aqueles cujo
344 diagnóstico só foi estabelecido pela necrópsia (INCA, 2010). Tais tipos de casos não são
345 adequados para avaliação da qualidade da assistência hospitalar, embora todos sejam
346 quantificados a fim de conhecer o perfil de paciente que procura a unidade hospitalar (INCA,
347 2010). Já os casos analíticos são tratados com maior atenção, incluindo o seguimento desses
348 casos ao longo dos anos após o diagnóstico. Esses casos são prioridade pelos registros
349 hospitalares de câncer, pois a instituição é responsável pela indicação, realização e resultados
350 dos tratamentos de câncer (INCA, 2010).

351 A Organização Mundial da Saúde (OMS), realizou uma análise nos processos internos
352 de suas recomendações, e identificou em 2005 que elas eram elaboradas sem a utilização de
353 evidências científicas de forma sistemática e transparente. Essa constatação levou a uma
354 mobilização internacional para fortalecer e integrar as pesquisas e a elaboração de políticas em
355 saúde. Esse processo direcionou a conceituação de políticas informadas por evidências (PIE) e
356 resultou na criação de plataformas de tradução do conhecimento e a implementação de uma
357 rede com abrangência global, denominada “Rede de Políticas Informadas por Evidências” (em
358 inglês, Evidence-Informed Policy Network (EVIPNet) (WHO, 2019).

359 O objetivo central da EVIPNet é fortalecer políticas e sistemas de saúde pública
360 mediante o uso sistemático de evidências. Essa iniciativa promove o uso sistemático dos
361 resultados de pesquisas científicas, formulando e implementando políticas e programas de
362 saúde, mediante gestores, pesquisadores e representantes da sociedade civil (DIAS et al., 2014).
363 A EVIPNet desde o seu início, foi pioneira em uma abordagem para colocar evidências no
364 centro de formulação de políticas. Ao utilizar pesquisas locais e sistemáticas, seguidas de
365 diálogos entre profissionais de saúde, se tem uma resposta rápida nos serviços, fornecendo
366 evidências necessárias para os formuladores de políticas públicas (WHO, 2016). Visando
367 estimular o uso de evidências no SUS, o Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) da
368 Secretaria de Ciência, Tecnologias e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, em 2007,
369 apresentou a Organização Pan- Americana da Saúde (OPAS) uma proposta de adesão do Brasil

370 à EVIPNet e desde então o Brasil participa do EVIPNet das Américas e do EVIPNet global,
371 contribuindo para análise de dados em saúde e gerando resultados que fortalecem a políticas
372 informadas por evidências (PIE) (DIAS, et al. 2014).

373

374 **2.6 Metodologias para analisar o tempo entre o diagnóstico e o início do primeiro** 375 **tratamento**

376 Para avaliar os fatores associados ao tempo entre o diagnóstico e o início do primeiro
377 tratamento podem ser utilizadas técnicas de análise de sobrevivência. Essas técnicas servem
378 para estudar dados associados ao tempo transcorrido entre um evento inicial até um desfecho
379 de interesse (por exemplo: atendimento, tratamento, cura ou óbito). A grande vantagem dessa
380 metodologia é que permite utilizar as informações de todos os indivíduos no momento que
381 desenvolveram o evento ou que foram censurados, ou seja, casos em que o desfecho não foi
382 observado até o final do período de seguimento (LIRA et al., 2020).

383 A fim de estimar a função de sobrevivência, uma das primeiras propostas que introduziu
384 observações censuradas foi desenvolvida em 1958 por Kaplan e Meier. O estimador não-
385 paramétrico de Kaplan-Meier oferece, em cada intervalo de tempo entre a ocorrência de eventos
386 de interesse, a probabilidade acumulada de sobrevida, de acordo com probabilidades adicionais
387 (CLAUDINO & OLIVEIRA, 2013). As curvas de sobrevida obtidas pelo método de Kaplan-
388 Meier são utilizadas de forma descritiva, auxiliando na visualização do pressuposto de
389 proporcionalidade do risco das covariáveis que serão incluídas no modelo semi-paramétrico de
390 Cox. Na análise de sobrevida o teste de hipóteses de log-rank é utilizado para comparar duas
391 ou mais curvas de sobrevivência. Este teste verifica se a frequência de ocorrência do evento de
392 interesse é semelhante a frequência esperada (BUSTAMANTE - TEIXEIRA, et al., 2002).

393 Em 1972, Cox desenvolveu um modelo de regressão semi-paramétrico, levando em
394 consideração o pressuposto de riscos proporcionais no tempo. Essa técnica é indicada para
395 estudar a sobrevivência sob a perspectiva da causa ou da predição, visto que fornece estimativas
396 de risco. Ela avalia simultaneamente os efeitos das variáveis estudadas na sobrevida (COX,
397 1972). A razão de risco (HR, do inglês *Hazard Ratio*) compara a incidência instantânea com
398 que os eventos ocorrem nos diferentes grupos (BOTELHO et al., 2009). A HR é interpretada
399 de forma análoga a outras medidas de associação do tipo razão. Ou seja, se $HR < 1$ a covariável
400 é um fator de proteção; se $HR = 1$ não podemos afirmar que há associação entre a covariável e o
401 desfecho; se $HR > 1$ a covariável aumenta o risco da ocorrência do desfecho (CARVALHO et

402 al., 2011). Desta maneira as análises de sobrevida refletem e avaliam avanços diagnóstico e
403 terapêuticos, contribuindo na descrição do comportamento da doença e dos fatores prognósticos
404 a ela relacionados.

405

406 **3 OBJETIVOS**

407 **3.1 Objetivo geral**

408 O objetivo do presente estudo é avaliar os fatores associados ao tempo entre o
409 diagnóstico e o início do primeiro tratamento do melanoma cutâneo no Brasil em uma coorte
410 da base de dados do Registros Hospitalares de Câncer, entre os anos de 2009 e 2017.

411

412 **3.2 Objetivos específicos**

- 413 • Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos casos de melanoma diagnosticados no
414 Brasil no período de 2009 a 2017 cadastrados no RHC, bem como a associação entre as
415 variáveis avaliadas;
- 416 • Determinar o tempo mediano transcorrido entre o diagnóstico e o início do primeiro
417 tratamento de melanoma no Brasil no período de 2009 a 2017;
- 418 • Estimar a probabilidade de iniciar o tratamento até 60 dias após o diagnóstico do
419 melanoma no Brasil no período de 2009 a 2017;
- 420 • Conhecer os fatores associados ao risco de iniciar o tratamento até 60 dias após o
421 diagnóstico do melanoma no Brasil no período de 2009 a 2017;
- 422 • Verificar se a implementação da “lei dos 60 dias” influenciou na assistência ao
423 melanoma no período avaliado.

424

425 **4 METODOLOGIA**

426 **4.1 Tipo de estudo**

427 Trata-se de um estudo observacional retrospectivo.

428 **4.2 Fonte de dados**

429 Foi realizado um levantamento na base de dados secundários dos Registros Hospitalares
430 de Câncer (RHC) usando o Integrador RHC, disponível em: <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>.
431 O Integrador RHC é um sistema WEB, que se apresenta como uma ferramenta que permite a
432 consolidação de base de dados dos RHC, facilitando o acesso a essas informações. Esses
433 registros reúnem informações dos pacientes diagnosticados com câncer atendidos nos diversos
434 hospitais brasileiros. Esta base de dados secundária conta com variáveis referentes a
435 características: (i) sociodemográficas; (ii) do diagnóstico; (iii) do tumor; (iv) do primeiro
436 tratamento recebido na unidade onde foi registrado e (v) do acompanhamento do paciente
437 (BRASIL, 2010). A ficha de coleta de dados do RHC pode ser encontrada no Anexo I.

438

439 **4.3 População de estudo**

440 A população de estudo consiste em todos os casos de melanoma cutâneo e de mucosa
441 que foram registrados no RHC do Brasil, diagnosticados entre os anos de 2009 e 2017 e que
442 iniciaram o tratamento na unidade do registro (casos analíticos) por cirurgia, tratamento
443 sistêmico (quimioterapia ou imunoterapia) ou radioterapia.

444 Foi realizado o *download* dos bancos de dados, de cada ano do período analisado, no dia
445 04 de abril de 2020. Posteriormente, foi criado um banco de dados único no software Stata
446 (Versão 15), e aplicados os critérios de inclusão e de exclusão descritos a seguir.

447

448 **4.4 Critérios de inclusão e exclusão**

449 Os casos incluídos foram os registrados no RHC nos anos de 2009 a 2017 classificados
450 como melanoma de pele (cutâneo) conforme descrito na Classificação Internacional de Doenças
451 para Oncologia (CID-O). Foram selecionados os casos com topografia C44 (Pele, exceto pele
452 da vulva, do pênis e do escroto) com os códigos morfológicos referentes ao melanoma cutâneo,
453 conforme descrito na Tabela 4.1.

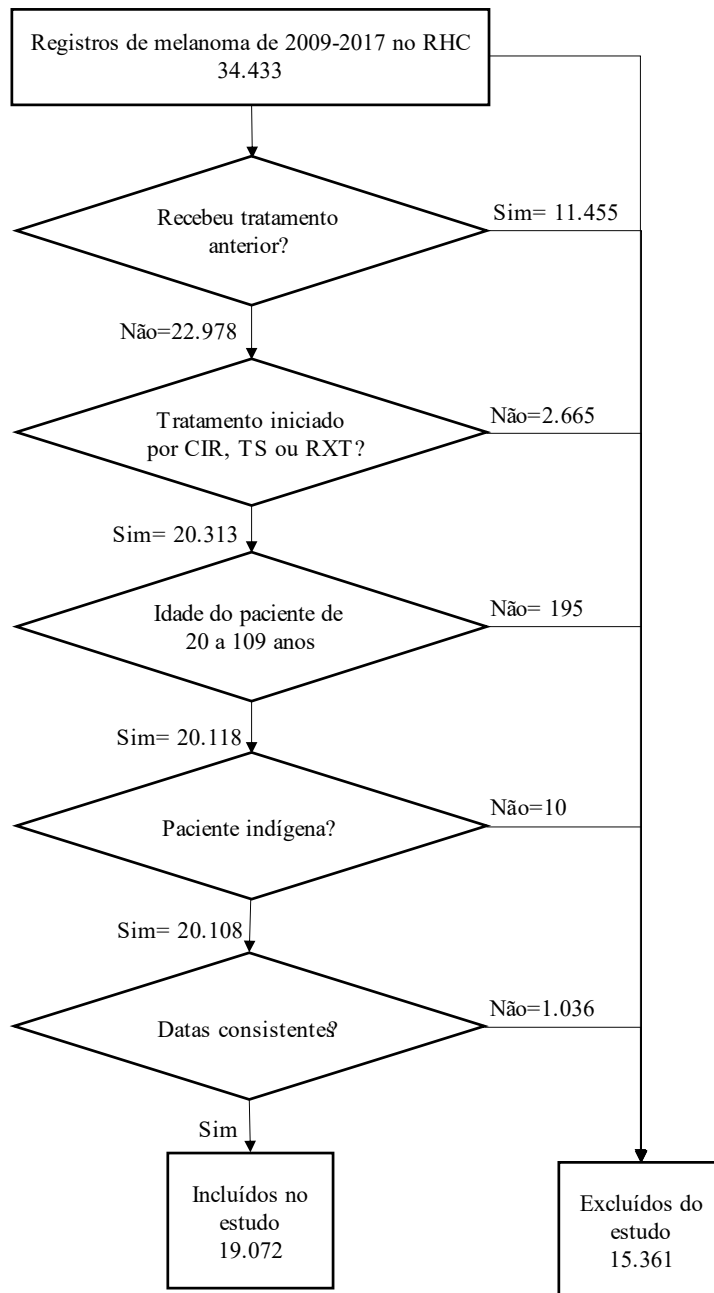
454

455 **Tabela 4.1. Códigos de classificação do melanoma de acordo com a Classificação**
456 **Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O)**

457

Código	Descrição
8720/2	Melanoma <i>in situ</i>
8720/3	Melanoma Maligno, SOE (Exceto melanoma juvenil M- 8770/0)
8721/3	Melanoma nodular
8722/3	Melanoma de células baloniformes
8723/3	Melanoma maligno em regressão
8730/3	Melanoma amelanótico
8740/3	Melanoma maligno em nevo juncional
8742/3	Melanoma em lentigo maligno
8743/3	Melanoma de propagação superficial
8744/3	Melanoma lentiginoso maligno das extremidades
8745/3	Melanoma desmoplásico maligno
8761/3	Melanoma maligno em nevo pigmentado gigante
8770/3	Melanoma misto epitelióide e fusocelular
8771/3	Melanoma de células epitelióides
8772/3	Melanoma fusocelular, SOE
8773/3	Melanoma fusocelular, tipo A
8774/3	Melanoma Fusocelular, tipo B

458 Fonte: (CID-O, 2005).



460 **Figura 4.1. Fluxograma da população de estudo de acordo com os critérios de inclusão e**
 461 **exclusão.**

462

463 Conforme ilustrado na Figura 4.1, dos 34,433 casos de melanoma registrados no período
464 analisado, 19,072 foram classificados como elegíveis. Para este estudo foram excluídos os casos
465 com tratamento anterior a entrada no hospital registrador, e com tratamento inicial diferente de
466 cirurgia, terapia sistêmica (quimioterapia ou imunoterapia) ou radioterapia. Os pacientes
467 indígenas foram excluídos devido à falta de representatividade amostral. Não foi possível
468 calcular o tempo entre o diagnóstico e início do tratamento para os casos que não possuíam um
469 ou nenhuma das datas informadas (tendo sido excluídos 371 casos nessa situação). Também
470 foram classificados como datas inconsistentes os casos em que o tempo entre o diagnóstico e o
471 início do tratamento ultrapassava 365 dias (425 casos) e quando o primeiro tratamento ocorreu
472 antes do diagnóstico histopatológico (240 casos). Ao final, foram incluídos nas análises 19,072
473 casos de melanoma diagnosticados no Brasil entre 2009 a 2017.

474

475 **4.5 Aspectos éticos**

476 Trata-se de um estudo retrospectivo com análise de dados que foram adquiridos
477 através da base pública e anônima do RHC. A pesquisa não foi realizada de maneira direta ao
478 paciente, e, portanto, não os ofereceu riscos. Desta forma, este estudo dispensou o Termo de
479 Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa
480 Envolvendo Seres Humanos (CEP).

481

482 **4.6 Análise estatística**

483 A base de dados do RHC conta com uma variedade de informações coletadas, mas
484 variáveis com mais de 30% de valores faltantes ou “*missing values*” foram excluídas das
485 análises dos dados, sendo elas: raça/cor, situação conjugal, estadiamento e tipo histológico do
486 tumor. As variáveis incluídas nas análises foram: sexo, idade, escolaridade, Unidade Federativa
487 (UF) de residência e de tratamento, origem do encaminhamento, diagnóstico previamente
488 confirmado, base mais importante para o diagnóstico, primeiro tratamento recebido no hospital,
489 datas do diagnóstico e do início do tratamento.

490 Para avaliar os fatores associados ao tempo entre o diagnóstico e o início do primeiro
491 tratamento dos casos de melanoma no Brasil foram calculadas frequências absolutas e relativas
492 para as variáveis categóricas; as variáveis contínuas foram expressas em medianas,
493 acompanhadas dos intervalos com 95% de confiança (IC95%).

494 A fim de analisar as diferenças entre os que iniciaram o primeiro tratamento em até 60
495 dias e aqueles que aguardaram mais de 60 dias para iniciar o tratamento foi aplicado o teste
496 Qui-Quadrado. As categorias foram consideradas diferentes entre si quando p-valor <0,05.

497 O tempo mediano entre o diagnóstico e o início do primeiro tratamento e seus respectivos
498 IC95% foi calculado por análise de sobrevivência, onde o evento inicial foi o diagnóstico de
499 melanoma e o evento final foi o início do tratamento do melanoma.

500 Para estimar a probabilidade de iniciar o tratamento até 60 dias após o diagnóstico de
501 acordo com as características estudadas, foi aplicado o método de Kaplan-Meier. Para
502 determinação da existência de diferenças entre a sobrevida estimada foi utilizado o teste de
503 hipóteses de log-rank.

504 O risco de iniciar o tratamento em até 60 dias após o diagnóstico, foi avaliado através do
505 modelo semi-paramétrico de riscos proporcionais de Cox. As variáveis cujo p-valor <0,20 na
506 análise univariada foram incluídas na análise final (multivariada) do modelo de risco. No
507 modelo de risco o critério de escolha para base comparativa em cada variável foi a categoria
508 com maior frequência. As análises estatísticas foram realizadas no *software* Stata (Versão 15).

509

510

511

512

513

514

515

516

517

518

519

520

521

522

523 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

524

525 ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: **Anvisa**; 2017.

526

527 AMERICAN CANCER SOCIETY. **About Basal and Squamous Cell Skin Cancer**. Atlanta,
528 2016.

529

530 ARGYROPOULOU, D. Melanoma: novas perspectivas de classificação; 2016.

531

532 BARELLA, C. S; BLANCO, L. F; YAMANE, A. Análise dos dados epidemiológicos dos
533 laudos de carcinoma espinocelular. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, p. 43-47, 2013.

534

535 BALMANT, N. V; SILVA, N. D. P; SANTOS, M. D. O; REIS, R. D. S; CAMARGO, B. D.
536 Delays in the health care system for children, adolescents, and young adults with bone tumors
537 in Brazil. **Jornal de pediatria**. v. 95, n. 6, p. 744-751, 2019.

538

539 BELFORT, F; WAISNTEIN, A. Melanoma Diagnóstico e Tratamento. 2 ed: Lemar; 2010.

540

541 BORSATO, F.G; NUNES, E.F.P.A. Neoplasia de pele não melanoma: um agravo relacionado
542 ao trabalho. **Ciências cuid saúde**. 2009.

543

544 BOTELHO, F; SILVA, C; CRUZ, F. Epidemiologia explicada–análise de sobrevivência. **Acta**
545 **Urológica**, v. 26, n. 4, p. 33-38, 2009.

546

547 BOX, N.F; TORCHIA, E.C; ROOP, D.R. Are stem cell niches shared for skin cancers?
548 **Pigment Cell Melanoma Research**. 2010.

549

550 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação,
551 Avaliação e Controle. **Coordenação Geral de Sistemas de Informação** – 2014.

552

553 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias**
554 **de Saúde no Sistema Único de Saúde**. Relatório de recomendação: Terapia-alvo
555 (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe,
556 nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-
557 cirúrgico e metastático. Brasília, DF, 2020.

558

559 BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. **Sistema de informações**
560 **sobre mortalidade**. Brasília, DF, 2017.

561

562 BRASIL. Gabinete do Ministério. Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013(a). Institui a Política
563 Nacional para Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com
564 Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), 2013.

565

566 BRASIL. Lei 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre a aplicação da Lei nº 12.732,
567 de 22 de novembro de 2012, que versa a respeito do primeiro tratamento do paciente com
568 neoplasia maligna comprovada, no âmbito do Sistema Único de Saúde, 2012.
569

570 BRASME, J. F; MORFOUACE, M; GRILL, J., MARTINOT, A; AMALBERTI, R; BONS-
571 LETOUZEY, C; CHALUMEAU, M. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic
572 review and comparison with expert testimony in lawsuits. **The lancet oncology**, v. 13, n. 10, p.
573 e445-e459, 2012.
574

575 BURMEISTER, B. H; HENDERSON, M. A; AINSLIE, J. Et al., Adjuvant radiotherapy versus
576 observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic
577 lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. **The lancet oncology**, v. 13, n. 6, p. 589-
578 597, 2012.
579

580 BUSTAMANTE- TEIXEIRA, M. T; FAERSTEIN, E; LATORRE, M. D. R. Técnicas de
581 análise de sobrevida. **Cadernos de Saúde Pública**, 2002.
582

583 CAMPOS, E.C.R; SIMÕES, J.C; KAMEI, D.J. Et al., Análise do perfil epidemiológico, clínico
584 e patológico de pacientes portadores de câncer de pele não melanoma tratados no Hospital
585 Universitário Evangélico de Curitiba. **Rev. Méd. Resi**. 2011.
586

587 CARLINO, M. S; HAYDU, L. E; KAKAVAND, H. Et al., Correlation of BRAF and NRAS
588 mutation status with outcome, site of distant metastasis and response to chemotherapy in
589 metastatic melanoma. **British journal of cancer**, v. 111, n. 2, p. 292, 2014.
590

591 CARVALHO, C. A; CUNHA, M. E. D; GIUGLIANI, R; BAKOS, L; ASHTON-PROLLA, P.
592 Melanoma hereditário: prevalência de fatores de risco em um grupo de pacientes no Sul do
593 Brasil. **Anais brasileiros de dermatologia**, 2004.
594

595 CARVALHO, M; ANDREOZZI, L; CODEÇO, C; CAMPOS, D. P; BARBOSA, M. S;
596 SHIKAMURA, S. E. Análise de sobrevida: teoria e aplicações em saúde. 2a ed. Rio de Janeiro
597 RJ: Editora Fiocruz; 2011.
598

599 CID - 0 – Classificação Internacional de Doenças para Oncologia / Organização Mundial de
600 Saúde; editores Constance Percy, Valerie Van Holten, Calum Munir; tradução Fundação
601 Oncocentro de São Paulo. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo: Fundação
602 Oncocentro de São Paulo, 2005. pp 106-107.
603

604 CLAUDINO, J.E; OLIVEIRA, R.H. Modelo de fração de cura na análise de sobrevida de
605 pacientes com câncer de pele. Curitiba, 2013.
606

607 COSTA. M. M. C; FREITAS, P. F. Tendência temporal da mortalidade por melanoma cutâneo
608 no Brasil no período de 2001 a 2013. *Medicina- Pedra Branca*, 2018.
609

610 CRAWFORD, A. B; NESSIM, C; WEAVER, J; VAN WALRAVEN, C. Wait Times for
611 Melanoma Surgery: Is There an Association with Overall Survival?. **Annals of surgical**
612 **oncology**, v. 25, n. 1, p. 265-270, 2018.
613
614

- 615 DA COSTA, L. M. M; DE SOUZA CROVADOR, C; DE CARVALHO, C. E. B; DE LIMA,
616 V. V. Characteristics of Brazilian melanomas: real-world results before and after the
617 introduction of new therapies. **BMC research notes**, v. 12, n. 1, p. 296, 2019.
- 618 DA SILVA RODRIGUES, A; DE ALENCAR, L. C. F. S; BRANCO, V. R. M. C.. Efetividade
619 da Lei nº 12.732/2012 na assistência às neoplasias malignas e sua associação com a mortalidade
620 no Estado do Amazonas. **Revista Eletrônica Direito e Sociedade-REDES**, v. 8, n. 1, p. 49-
621 61, 2020.
- 622
- 623 DA SILVA, R. D; DIAS, M. A. I. Incidência do carcinoma basocelular e espinocelular em
624 usuários atendidos em um hospital de câncer. **Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no**
625 **Contexto Social**, v. 5, n. 2, p. 228-234, 2017.
- 626
- 627 DANG - TAN, T; TROTTIER, H; MERY, L.S; MORRISON, H. I; BARR, R. D;
628 GREENBERG, M. L; FRANCO, E. L. Delays in diagnosis and treatment among children and
629 adolescents with cancer in Canada. **Pediatric blood & cancer**, v. 51, n. 4, p. 468-474, 2008.
- 630
- 631 DARRAGH, C. T; CLAYTON, A S. Melanoma In Situ. In: **Um Guia Prático para o Câncer**
632 **de Pele** . Springer, Cham, 2018.
- 633
- 634 DAVEY, R. J; VAN DER WESTHUIZEN, A; BOWDEN, N. A. Metastatic melanoma
635 treatment: combining old and new therapies. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 98,
636 p. 242-253, 2016.
- 637
- 638 DE MELO, A. C; WAINSTEIN, A. J; BUZAID, A. C; THULER, L. Melanoma signature in
639 Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed
640 population country in the past 15 years. **Melanoma research**, v. 28, n. 6, p. 629-636, 2018.
- 641
- 642 DE MORAES MATHEUS, L. G; VERRI, B. H. M. A. Aspectos epidemiológicos do melanoma
643 cutâneo. **Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina**, v. 1, n. 03, 2015.
- 644
- 645 DHILLON, P. K; YEOLE, B. B; DIKSHIT, R; KURKURE, A. P; BRAY, F. Trends in breast,
646 ovarian and cervical cancer incidence in Mumbai, India over a 30-year period, 1976–2005: an
647 age–period–cohort analysis. **British journal of cancer**, v. 105, n. 5, p. 723, 2011.
- 648
- 649 DIAS, R. I; BARRETO, J. O. M; SOUZA, N. M; Desenvolvimento atual da Rede de Políticas
650 Informadas por Evidências (EVIPNet Brasil): relato de caso. **Rev Panam Salud Publica**.
651 2014;36(1):50–6.
- 652
- 653 DOHERTY, G. M; WAY, L. W. Trato biliar. Cirurgia: diagnóstico e tratamento. 11ª ed. Rio de
654 Janeiro: Guanabara Koogan, p. 495-519, 2004.
- 655
- 656 DO NASCIMENTO, A. M. Correlação entre estadiamento TNM e parâmetros clínicos,
657 prognóstico e sobrevida dos pacientes portadores de Carcinoma Epidermóide oral
658 diagnosticados no Centro de referência de lesões bucais da UEFS 2019.
- 659
- 660 ELDER D. E; BARNHIL, R. L; BASTIAN, B. C; COOK, M.G; DE LA FOUCHARDIÈRE,
661 A; GERAMI, P. Melanocytic tumour classification and the pathway concept of melanoma

662 pathogenesis. In: ELDER, D. E; MASSI D, SCOLYER, R. A; WILLEMZE, R (Org.). **WHO**
663 **Classification of Skin Tumours**. Lyon: IARC, 4^a edição, v. 11, 2018.

664

665 ESTEVA, M; RAMOS, M; CABEZA, E; LLOBERA, J; RUIZ, A; PITA, S; GONZÁLEZ-
666 LUJAN, L. Factors influencing delay in the diagnosis of colorectal cancer: a study protocol.
667 **BMC Cancer**, v. 7, p. 86, 21 maio 2007.

668

669 FERLAY, J; SHIN, H. R; BRAY, F; FORMAN, D; MATHERS, C; PARKIN, D. M. Cancer
670 incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. **Lyon, France: International**
671 **agency for research on cancer**, v. 2016, 2013.

672

673 FLORES, D. A; CASANOVA, P. H. Perfil epidemiológico da mortalidade por melanoma
674 cutâneo no Estado de Santa Catarina entre 2005 e 2017. 2019.

675

676 FREITAS, C. A. F; LUZA, A. C; SALES, S. C; SILVA, E. G; PERRONY, J. S. Tratamento
677 cirúrgico da neoplasia maligna de pele não melanoma. Estudo de 100 casos tratados em Campo
678 Grande. **Rev Bras Cir Cabeça Pescoço**. 2009;38(3):190-3.

679

680 GANDINI, S. SERA, F; CATTARUZZA, M. S; PASQUINI, P; ZANETTI, R; MASINI, C;
681 MELCHI, C. F. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history,
682 actinic damage and phenotypic factors. **European journal of cancer**, 2005.

683

684 GARCIA, A. M. A exposição solar em militares e a ocorrência de câncer de pele não melanoma
685 em cabeça e pescoço. 2020.

686

687 GUERRA, R. L; DE MIRANDA, C. F; FERNANDES, R. R. A; ZIMMERMAN, I. R. Custo-
688 utilidade de terapias-alvo comparadas à dacarbazina para o tratamento de primeira linha do
689 melanoma avançado não-cirúrgico e metastático no Sistema Único de Saúde do Brasil. **Value**
690 **in health regional issues**, v. 20, p. 103-109, 2019.

691

692 GILCHREST, B. A; ELLER, M. S; GELLER, A. C; YAAR, M. The pathogenesis of melanoma
693 induced by ultraviolet radiation. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 17, p. 1341-
694 1348, 1999.

695

696 GRIEWANK, K. G; WESTEKEMPER, H; MURALI, R. Conjunctival melanomas harbor
697 BRAF and NRAS mutations and copy number changes similar to cutaneous and mucosal
698 melanomas. **Clin Cancer Res**. 2013;

699

700

701 INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. Tipos
702 de câncer. Rio de Janeiro, 2010.

703

704 INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde;
705 Coordenação de Prevenção e Vigilância: Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil /

706 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2018. 128
707 p.
708

709 INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde;
710 Coordenação de Prevenção e Vigilância: Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil/
711 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva- Rio de Janeiro: INCA, 2019.
712

713 INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. Tipos
714 de câncer. Rio de Janeiro, 2017.
715

716 INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde.
717 Monitoramento das ações de controle do câncer de pele. Informativo Detecção Precoce, 2016c.
718

719 INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde;
720 Coordenação de Prevenção e Vigilância: Estimativa: incidência de câncer no Brasil/ Instituto
721 Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva- Rio de Janeiro: INCA, 2021.
722

723 JEMAL, A; WARD, E. M; JOHNSON, C. J; CRONIN, K. A; MA, J; RYERSON, A. B; WEIR,
724 H. K. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2014, Featuring Survival.
725 **Journal of the National Cancer Institute, Bethesda**, v. 109, n. 9, 2017.
726

727 KALIKI, S., & SHIELDS, C. L. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. Eye, 2016.
728

729 KHAN, M. K; KHAN, N; ALMASAN, A; MACKLIS, R. Future of radiation therapy for
730 malignant melanoma in an era of newer, more effective biological agents. **OncoTargets and**
731 **therapy**, v. 4, p. 137, 2011.
732

733 KITTLER, H; PEHAMBERGER, H; WOLFF, K; BINDER, M. J. T. I. O. Diagnostic accuracy
734 of dermoscopy. **The lancet oncology**, v. 3, n. 3, p. 159-165, 2002.
735

736 KORN, E. L; LIU, P. Y; LEE, S. J; CHAPMAN, J. A. W; NIEDZWIECKI, D; SUMAN, V.J;
737 KIRKWOOD, J.M. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV
738 melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II
739 trials. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 4, p. 527-534, 2008.
740

741 LEITER, U; BUETTNER, P.G; EIGENTLER, T. K; BROCKER, E. B; VOIT, C; GOLLNICK,
742 H. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients
743 in the German Central Malignant Melanoma Registry. **Journal of the American Academy of**
744 **Dermatology**, 2012.
745

746 LIAN, C. G; MIHM JUNIOR, M. C. Skin Cancer: Cutaneous Melanoma. In: LYON.
747 BERNARD W. STEWART. (Comp.). **World Cancer Report 2014**. Lyon: International
748 Agency For Research On Cancer, 2014.
749

750 LIMA, M. A. N; VILLELA, D. A. M; Fatores associados ao tempo para o início do tratamento
751 de câncer de cólon e reto no Brasil (2006 2015), 2019.
752

753 LIRA, R. P. C; ANTUNES-FOSCHINI, R; ROCHA, E. M. Survival analysis (Kaplan-Meier
754 curves): a method to predict the future. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, 83(2), V-VII.
755 2020.

756 LOPES, J. D; PEREIRA, T. PRINCIPAIS AVANÇOS NO TRATAMENTO DO
757 MELANOMA CUTÂNEO. **Universidade de Uberaba**. 2018.

758 MALTA, D.C; FRANÇA, E; ABREU, D.M.X; PERILLO, R. D; SALMEN, M. C; TEIXEIRA,
759 R. A. Mortalidade por doenças não transmissíveis no Brasil, 1990 a 2015, segundo estimativas
760 do estudo de Carga Global de Doenças. *São Paulo Med J*. 2017.

761 MC DERMOTT, D. F; SHAH, R; GUPTE-SINGH, K; SABATER, J; LUO, L; BOTTEMAN,
762 M. Without symptoms or toxicity (Q-TWiST) analysis. **Qual Life Res**. 2019.

763

764 MENDES, G. L. Q. Melanoma no Brasil: tendência temporal de mortalidade com modelagem
765 idade-período-coorte, e análise de sobrevida em coorte hospitalar. 2014.

766

767 MILLER, A. J; MIHM, J.R; MARTIN, C. Melanoma. **New England Journal of Medicine**, v.
768 355, n. 1, p. 51-65, 2006.

769

770 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de
771 Câncer. Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo, Prevenção e Vigilância de Câncer
772 – Rotinas e Procedimentos. Ministério da Saúde. 1ª Edição, 2000 Rio de Janeiro – Brasil ISBN
773 85-7318-051-X.

774

775 MONTAGNER, S; COSTA, A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. **An Bras**
776 **Dermatol**, v. 84, n. 3, p. 263-9, 2009.

777

778 MOURA, P. F; DA SILVA, P. C; DE OLIVEIRA, C. F; MIGUEL, M. D. Câncer de pele: uma
779 questão de saúde pública. **Visão Acadêmica**, 2017.

780

781 NASSAR, K.W; TAN, A.C. The Mutational Landscape of Mucosal Melanoma. **Seminars in**
782 **Cancer Biology**, 2019.

783

784 NEAL, R. D; ALLGAR, V. L. Sociodemographic factors and delays in the diagnosis of six
785 cancers: analysis of data from the “National Survey of NHS Patients: Cancer”. **British Journal**
786 **of Cancer**, v. 92, n. 11, pp. 1971–1975, 6 jun. 2005.

787

788 NEVES, P. L. A; FILHO, G. B; NUNES, C. B; BITTENCOURT, F. V. Melanoma cutâneo:
789 aspectos histológicos e clínicos dos casos diagnosticados no Hospital das Clínicas da
790 Universidade Federal de Minas Gerais no período de 1995 a 2017. 2018.

791

792 OMS. Organização Mundial da Saúde. World Cancer Report 2008. Geneva, 2008.

793

794 OMS. Organização Mundial da Saúde. Word Cancer Report 2020. Geneva, 2020.

795

796 PAIVA, C. J. K; CESSE, E. A. P. Aspectos relacionados ao atraso no diagnóstico e tratamento
797 do câncer de mama em uma Unidade Hospitalar de Pernambuco. **Revista Brasileira de**
798 **Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 61, n. 1, p. 23-30, 2015.

799

800 PARKIN, D. M; STILLER, C. A; DRAPER, G.J; BIEBER, C.A. The international incidence
801 of childhood cancer. **International Journal of Cancer**, v. 42, n. 4, p. 511-520, 1998.

802

803 PÉREZ, G; PORTA, M; BORRELL, C; CASAMITJANA, M; BONFILL, X; BOLIBAR, I;
804 FERNÁNDEZ, E; Intervalo do diagnóstico ao início do tratamento para seis principais cânceres
805 na Catalunha, Espanha. **Detecção de Câncer**. 2008.

806

807 PEREIRA DA VEIGA, C. R; VEIGA, C; DRUMMOND-LAGE, A. P; ALVES WAINSTEIN,
808 A. J; CRISTINA DE MELO, A. Melanoma Patient Journey: Understanding Resource Use and
809 Bridging the Gap between Dermatologist, Surgeon and Oncologist in Different Healthcare
810 Systems. **Surgeon and Oncologist in Different Healthcare Systems**, 2018.

811

812 PIRES, C. A. A; FAYAL, A. P; CAVALCANTE, R. H; FAYAL, S. P; LOPES, N. S; FAYAL,
813 F. P; DOS SANTOS, M. A. L. Câncer de pele: caracterização do perfil e avaliação da proteção
814 solar dos pacientes atendidos em serviço universitário. **Journal of Health & Biological**
815 **Sciences**, v. 6, n. 1, p. 54-59, 2017.

816

817 QUINTELLA MENDES, G. L; KOIFMAN, R. J; KOIFMAN, S. Melanoma mortality trends
818 in Brazil, an age-period-cohort analysis. 2014.

819

820 RODRIGUES, A; DE ALENCAR, L.C.F.S; BRANCO, V.R.M.C; Efetividade da Lei nº
821 12.732/2012 na assistência às neoplasias malignas e sua associação com a mortalidade no
822 Estado do Amazonas. **Revista Eletrônica Direito e Sociedade – REDES**, v.8, n.1, p.49-61,
823 2020.

824

825 ROBERTSON, A. G, SHIH, J; YAU, C; GIBB, E. A, OBA, J; MUNGALL, K. L; THIESSEN,
826 N. A análise integrativa identifica quatro subconjuntos moleculares e clínicos no melanoma
827 uveal. *Célula cancerosa*, 2004.

828

829 REZENDE, M. L; DE PAULA, C. M; DUARTE, E. M. Estimativa do custo do tratamento de
830 câncer de pele tipo melanoma no Estado de São Paulo–Brasil. **An Bras Dermatol**, v. 84, n. 3,
831 p. 237-43, 2009.

832

833 SALAMA, A. K. S, DE ROSA, N; SCHERI, R. P, PRUITT, S. K, HERNDON, I.I.J.E;
834 MARCELO, J. Hazard-rate analysis and patterns of recurrence in early stage melanoma:
835 moving towards a rationally designed surveillance strategy. **PLoS ONE** 2013.

836

837 SANTOS, C. A; SOUZA, D. L. B. Melanoma mortality in brazil: Trends and projections (1998-
838 2032). **Ciencia & saude coletiva**, v. 24, p. 1551-1561, 2019.

839

840 SANTOS, F. Tendências e projeções da mortalidade por câncer de fígado e vias biliares no
841 Brasil até 2030. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. 2018.

842

843 SANTOS, M. E. V; MATTOS, R. M; SEABRA, S. H. Novas terapias para o câncer de pele do
844 tipo melanoma. 2017.
845

846 SCHADENDORF, D; WOLCHOK, J. D; HODI, F. S; CHIARION-SILENI, V; GONZALEZ,
847 R; RUTKOWSKI, P; POSTOW, M. A. Efficacy and safety outcomes in patients with advanced
848 melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse
849 events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials. **Journal of Clinical Oncology**,
850 v. 35, n. 34, p. 3807, 2017.
851

852 SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL.
853 Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília: Ministério da Saúde. 2014.
854

855 SOUZA, M. C; VASCONCELOS, A. G. G; CRUZ, O. G. Trends in lung cancer mortality in
856 Brazil from the 1980s into the early 21st century: age-period-cohort analysis. **Cadernos de**
857 **Saúde Pública**, v. 28, p. 21-30, 2012.
858

859 SOUZA, C. B; FUSTINONI, S. M; AMORIM, M. H. C; ZANDONADE, E; MATOS, J. C;
860 SCHIRMER, J. Estudo do tempo entre o diagnóstico e início do tratamento do câncer de mama
861 em idosas de um hospital de referência em São Paulo, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2015.
862

863 SOONGS, S. J; DING, S; COIT, D. G, BALCH, C. M. Models for predicting melanoma
864 outcome. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S-j, Atkins MB, Thompson JF.
865 Cutaneous Melanoma 5th Ed. St Louis: **Quality Medical Publishing**, 2009.
866

867 STEWART, B. W; WILD, C. P. (Ed.). **World Cancer Report: 2014**. Lyon: IARC, 2014.
868

869 THAKUR, M. D; STUART, D. D. The evolution of melanoma resistance reveals therapeutic
870 opportunities. **Cancer research**, v. 73, n. 20, p. 6106-6110, 2013.
871

872 VICENTE, A. L. S. A; VAZQUEZ, V. L. Perfil Molecular de Melanomas Cutâneos e de
873 Mucosas. 2016.
874

875 WALKER, G. J; SOYER, H. P; TERZIAN, T; BOX, N. F. Modelling melanoma in mice.
876 **Pigment Cell Melanoma. Res**, 2011.
877

878 WRIGHT, F; SPITHOFF, K; EASSON, A; MURRAY, C; TOYE, J; MC- CREADY, D.
879 Primary excision margins and sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative
880 melanoma of the trunk or extremities. **Clin Oncol (R Coll Radiol)**. 2011;
881

882 WHO. World Health Organization. EVIPNet in action: 10 years, 10 stories. Geneva: WHO.
883 2016.
884

885 WHO. World Health Organization. **Alliance for Health Policy and Systems**
886 **Research**. Genebra: WHO; 2019.
887
888

6 APÊNDICE

APÊNDICE I

Artigo 1: Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention

Time-to-treatment initiation for cutaneous melanoma reflects disparities in healthcare access in Brazil

Gabriela Duarte Pereira Shimada¹, Adeir Archanjo da Mota², Mirian Carvalho de Souza³, Sara Santos Bernardes^{1,4}

1. Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados – UFGD, Dourados, Mato Grosso do Sul State, Brazil.
2. Faculty of Human Sciences, Federal University of Grande Dourados – UFGD, Dourados, Mato Grosso do Sul State, Brazil.
3. Population Research Division, National Institute of Cancer, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro State, Brazil.
4. General Pathology Department, Biological Sciences Institute, Federal University of Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil.

Running title: Disparities in cancer care access in Brazil

Keywords: Skin Neoplasms, Health Information Systems, Health Services Accessibility, Medical Oncology.

Corresponding author:

Sara Santos Bernardes

Current affiliation: General Pathology Department, Biological Sciences Institute, Federal University of Minas Gerais

Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627 - Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais. Postal code: 31270-901

Phone number: +55 31 3409-2884

e-mail: sarabernardes@ufmg.br

Conflicts of interest: the authors declare no conflicts of interest

Word count: 5617

Total number of figures: 1; **total number of tables:** 4; **Supplementary material:** 1

Abstract

Objectives: The aim of the current study was to identify the sociodemographic and health assistance characteristics affecting time-to-treatment initiation (TTI) for cutaneous melanoma in Brazil. **Study design:** Retrospective observational study using cutaneous melanoma cases registered in the Brazilian hospital-based cancer registries (HBCR). **Methodology:** 12,783 cutaneous melanoma cases were included in the analysis. Based on the legislation, TTI in Brazil is 60 days; therefore, the cohort was dichotomized into TTI within 60 days and more than 60 days. The association among variables was evaluated through Chi-square test. Kaplan-Meier test and log-rank hypotheses tests were used to find the probability of starting treatment within 60 days. Cox proportional hazards regression model was used for multivariate analysis. **Results:** Median TTI was 28 days (95% CI, 25-29). First treatment provided more than 60 days after diagnosis (34.8%) was associated with female sex; low formal education level; living or receiving treatment in Northern Brazil; being uninsured; being diagnosed and receiving treatment at different health care institutions, and starting treatment with radiotherapy or systemic therapy. There were no significant differences in healthcare access before and after Law of 60-days was enacted. **Conclusion:** Increased TTI for cutaneous melanoma is associated with sociodemographic and health assistance characteristics in Brazil; approximately one-third of cases did not have access to first treatment in the period provided by law. Receiving the diagnosis and treatment at different healthcare institutions is the main independent factor associated with TTI longer than 60 days.

Keywords: Skin Neoplasms, Health Information Systems, Health Services Accessibility, Medical Oncology.

Introduction

Cutaneous melanoma is the most lethal skin cancer. Patients diagnosed in the early stages present specific disease survival rate higher than 78% within 5 years; however, this value drops to 40% in advanced cases (1). Diagnosis of cutaneous melanoma at its advanced clinical stages (III and IV) in Brazil is almost four times higher than that recorded for populations in developed countries (2–4). Curative surgery is the golden protocol to treat cutaneous melanoma patients, assumingly, longer time before surgery worsens patients' outcomes (5).

Time-to-treatment initiation (TTI) is crucial for the best prognosis of several cancer types (6–9), including cutaneous melanoma (5,10). Recent studies have shown that different sociodemographic and health assistance characteristics, such as healthcare system type and provided treatment (8,11,12), transitions in care between health institutions (7,11–13), education level (8,11), race (8,11,14), sex and distance from the hospital of treatment (8), are related to increased TTI. Only race (14) is a known factor associated with longer TTI in cutaneous melanoma cases, so far.

Although the maximum time from diagnosis to first treatment (60 days) in Brazil is provided by law since 2013 (15), it is known that, unfortunately, this is not the reality. The access to the most adequate treatments is not always available in all regions of the country. Accordingly, we have assessed the impact of sociodemographic and health assistance characteristics with TTI for cutaneous melanoma in Brazil.

Materials and methods

Ethical aspects

According to Brazilian National Health Council Resolution n. 510 - from April 07, 2016 -, research using data collected from public databases, without the likely individual identification, do not need to be appreciated by research ethics committees.

Data source

A retrospective observational study was conducted in the public database of the Brazilian hospital-based cancer registries (HBCR), available at <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>. The Brazilian HBCR integrator is a WEB system managed by the Brazilian National Cancer Institute (INCA) that allows easier access to such information.

A thematic map was plotted in ArcGIS 10.5 software to assess the spatial distribution of HBCRs countrywide, based on the Graphic Semiology systematized by Bertin (16). The map was elaborated based on data provided by INCA's Population Research Division and by the Brazilian Geography and Statistics Institute (IBGE) (17).

Study population

Cutaneous melanoma cases were selected based on morphological codes set for this cancer type, as described in the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O): 8720/2, 8720/3, 8721/3, 8722/3, 8723/3, 8730/3, 8740/3, 8742/3, 8743/3, 8744/3, 8745/3, 8761/3, 8770/3, 8771/3, 8772/3. Cases registered between 2009 and 2017 were included in the study to evaluate the effectiveness of "Law of 60 days" (Federal Law number 12.732/12, from May 3rd, 2013) after observing a 5-year interval before and after law enactment. Data from each analyzed year were downloaded on April 4, 2020; they were fed into a single database elaborated in Stata software (Version 15).

Of the 34,433 registered cutaneous melanoma cases, 22,978 did not receive any treatment before their registration at HBCR; they were selected for the study. The first treatment provided to 2,665 cases was not surgery, systemic therapy or radiotherapy; therefore, they were excluded from the cohort. Other 205 cases were excluded because patients were younger than 18 years, older than 109 years, or belonged to the indigenous race.

It was not possible calculating the time from diagnosis to treatment initiation of cases missing information about the dates of diagnosis or/and treatment initiation (n=371). Inconsistent dates and/or typing mistakes were factors taken into consideration in cases excluded because (i) dates were not in the format adopted in Brazil (day, month, year), (ii) time from diagnosis to first treatment was longer than 365 days, and (iii) cases when the first treatment was provided before the histopathological diagnosis (n=665). The exclusion criteria application resulted in 19,072 eligible cutaneous melanoma cases.

Variables presenting 30% or more missing values were not included in the statistical analysis. The final cohort comprised 12,783 cases recording 100% data regarding variables sex, age, formal education, Federative Unit (FU) of residence and treatment, healthcare system type, transitions in care between health institutions and first treatment type.

Statistical analysis

The absolute and relative frequencies of categorical variables were calculated to evaluate the characteristics associated with TTI for cutaneous melanoma cases. Continuous variables were expressed as medians followed by 95% confidence intervals (95% CI).

The Chi-square test was applied to analyze differences between patients who have started treatment within 60 days and those who have started it after this period. Median time from diagnosis to first treatment, and its respective 95% CI, were calculated through survival

analysis; cutaneous melanoma diagnosis was the initial event in this analysis and cutaneous melanoma treatment was the final event in it.

The Kaplan-Meier method followed by the log-rank hypothesis test, was applied to estimate the probability of starting treatment within 60 days after diagnosis. Semi-parametric Cox proportional hazards regression model was used to assess the Hazard Ratio (HR) of TTI within 60 days. Variables whose p -value <0.02 in the bivariate analysis were included in the multivariate analysis, and all variables included in it were adjusted for confounders. Category presenting the highest frequency was the choice criterion for reference basis in the model. Statistical analyses were carried out in Stata software (Version 15), and p -value <0.05 was considered statistically significant.

Results

The number of registering hospitals per FU, and the ratio between the number of registering hospitals and the number of inhabitants are shown in Figure 1. HBCRs are observed in all regions in the country, and 46.6% of them are concentrated in Southeastern Brazil. The Southern and Northeastern regions host 21.0% and 19.3% of these hospitals, respectively. The Midwestern and Northern regions, in their turn, are the ones accounting for the lowest concentration of registering hospitals: 8.7% and 4.4%, respectively.

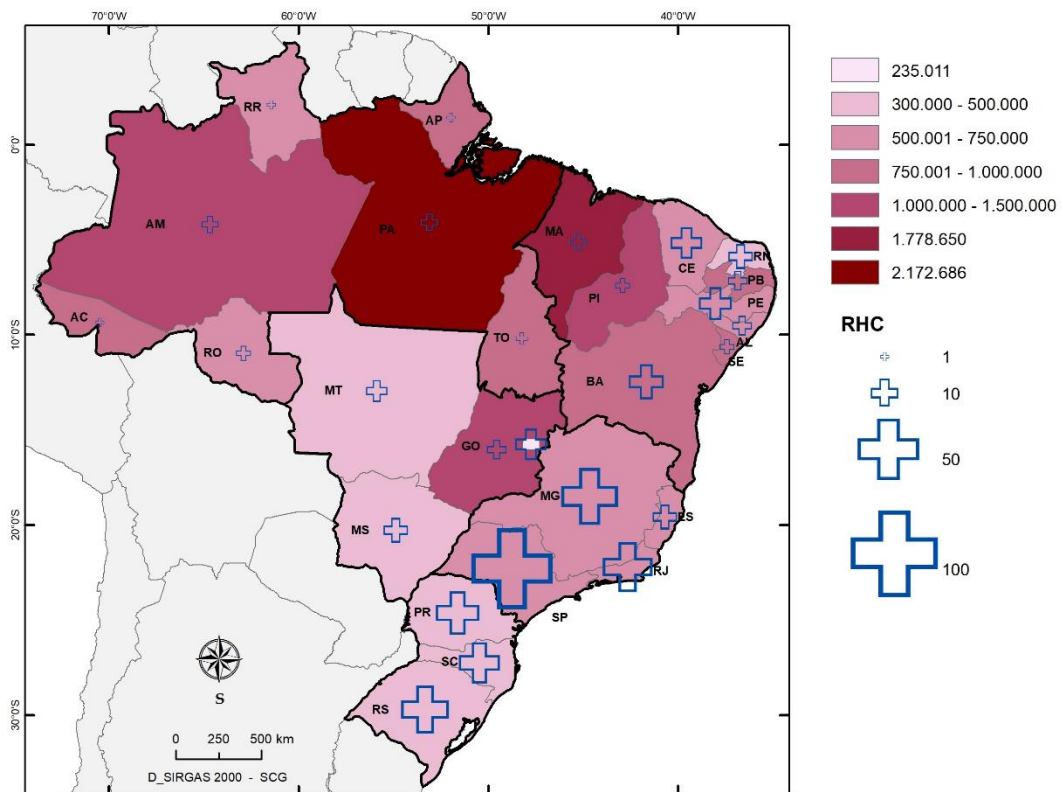


Figure 1. Population density per hospital unit composing the integrated system of Cancer Hospital Registries (CHRs) in Brazil. + Corresponds to the Proportional Geometric Figure method, which points out the number of healthcare units composing the CHBR in each Federative Unit (FU) in Brazil.

Among cutaneous melanoma cases registered in Brazil between 2009 and 2017 included in the analysis, 65.2% started treatment within 60 days after diagnosis (Table 1). Melanoma frequency was similar in both sex groups, and the age group 50-69 accounted for 45.3% of cases. Almost half of our cohort did not complete elementary school. With respect to region of residence, Southeastern Brazil accounted for the highest percentage of registers, whereas the Northern and Midwestern regions presented the lowest percentages of it.

Table 1. Sociodemographic characteristics and time-to-treatment initiation for cutaneous melanoma (Brazil, 2009-2017)

Sociodemographic characteristics	Total		Time-to-treatment initiation				p-value ¹
			Within 60 days		More than 60 days		
	n	%	n	%	n	%	
Total	12,783	100.0	8,335	65.2	4,448	34.8	n.a
Sex							
Male	6,306	49.3	4,215	50.6	2,091	47.0	<0.001
Female	6,477	50.7	4,120	49.4	2,357	53.0	
Age							
20-39 years	1,437	11.2	974	11.7	463	10.4	0.032
40-49 years	1,882	14.7	1,215	14.6	667	15.0	
50-59 years	2,765	21.6	1,767	21.2	998	22.4	
60-69 years	3,033	23.7	2,001	24.0	1,032	23.2	
70-79 years	2,395	18.7	1,524	18.3	871	19.6	
80 years or +	1,271	9.9	854	10.2	417	9.4	
Formal education							
Illiterate	1,151	9.0	700	8.4	451	10.1	<0.001
Incomplete elementary school	5,068	39.6	3,081	37.0	1,987	44.7	
Complete elementary school	2,476	19.4	1,665	20.0	811	18.2	
Complete high school	2,595	20.3	1,771	21.2	824	18.5	
College major degree	1,493	11.7	1,118	13.4	375	8.4	
Region of residence							
South	3,966	31.0	2,662	31.9	1,304	29.3	<0.001
Southeast	6,162	48.2	4,010	48.1	2,152	48.4	
Midwest	337	2.6	224	2.7	113	2.5	
Northeast	2,019	15.8	1,282	15.4	737	16.6	
North	299	2.3	157	1.9	142	3.2	

Note: ¹Corresponds to the p-value in the chi-square test, n.a: does not apply.

When TTI was compared between men and women, the frequency of men who have received first treatment within 60 days was higher than that of women. Age distribution among cases regarding TTI did not present substantial differences. However, with respect to formal education, 54.8% of patients with TTI longer than 60 days did not complete elementary school. Residence region also influenced TTI; the frequency of residents in Northern Brazil who have

initiated treatment more than 60 days after diagnosis was almost 2 times higher than that recorded for the ones who have started it within 60 days.

Table 2. Health assistance characteristics and time-to-treatment initiation for cutaneous melanoma (Brazil, 2009-2017)

Health assistance characteristics	Total		Time-to-treatment initiation				<i>p</i> -value ¹
			Within 60 days		More than 60 days		
	n	%	n	%	n	%	
Total	12,783	100.0	8,335	65.2	4,448	34.8	n.a
Region of treatment							
South	3,987	31.2	2,683	32.2	1,304	29.3	<0.001
Southeast	6,336	49.6	4,101	49.2	2,235	50.2	
Midwest	226	1.8	162	1.9	64	1.4	
Northeast	1,985	15.5	1,261	15.1	724	16.3	
North	249	1.9	128	1.5	121	2.7	
Healthcare type							
SUS	6,815	53.3	4,001	48.0	2,814	63.3	<0.001
Non-SUS	5,968	46.7	4,334	52.0	1,634	36.7	
Transition in care							
Yes	5,322	41.6	1,714	20.6	3,608	81.1	<0.001
No	7,461	58.4	6,621	79.4	840	18.9	
First treatment							
Surgery	11,510	90.0	7,703	92.4	3,807	85.6	<0.001
Radiotherapy	460	3.6	226	2.7	234	5.3	
Systemic Therapy	813	6.4	406	4.9	407	9.2	
Registration							
Prior to the 60-day law	5,589	43.7	3,619	43.4	1,970	44.3	0.345
After the 60-day law	7,194	56.3	4,716	56.6	2,478	55.7	

Note: ¹Corresponds to the p-value in the chi-square test. n.a.: does not apply. SUS: Brazilian Unified Health System (Sistema Único de Saúde).

Table 2 shows the impact of health assistance characteristics on TTI. The analysis of region of treatment showed loss by 33% of cases in the Midwestern region in comparison to residents in this region in the same period (Table 1). Users of the Brazilian Unified Health System (Sistema Único de Saúde, SUS) accounted for most cases of TTI longer than 60 days. Treatment at the same institution where the diagnosis was made (i.e., no transition in care

between health institutions) was related to higher rates of cases of TTI within 60 days. The first treatment was surgery in most cases. Law of 60 days did not influence the ratio of patients who have started the treatment within this period.

Median TTI for cutaneous melanoma in Brazil was 28 days (95% IC 25-29); it did not change much due to the enactment of the aforementioned law. Median time for the assessed variables corroborated the reported findings (Supplementary Table 1).

The probability of TTI within 60 days for cutaneous melanoma in Brazil was estimated at 64.8% - it did not change after Law of 60 days enactment. Men had the higher probability to initiate treatment within 60 days than women. The age groups encompassing the youngest and oldest patients presented the highest probability of TTI within 60 days. The probability of TTI within 60 days increases as formal education level increases (Table 3).

Table 3. Probability of time-to-treatment initiation within 60 days for cutaneous melanoma (Brazil, 2009-2017)

Sociodemographic and health assistance characteristics	Probability of time-to-treatment initiation within 60 days		
	P ₆₀	95% CI	<i>p</i> – value ¹
Global	64.8	64.0 – 65.6	n.a.
Registration			
Prior to the Law of 60 days	64.5	63.2 – 65.8	0.606
After the Law of 60 days	65.1	64.0 – 66.2	
Sex			
Male	66.6	65.4 – 67.7	<0.001
Female	63.2	62.0 – 64.4	
Age			
20-39 years	67.5	65.0 – 69.9	<0.001
40-49 years	63.9	61.7 – 66.0	
50-59 years	63.6	61.8 – 65.4	
60-69 years	65.8	64.1 – 67.5	
70-79 years	63.3	61.3 – 65.2	
80 years or +	66.8	64.2 – 69.4	
Formal education			
Incomplete elementary school	60.5	59.3 – 61.7	<0.001
Complete elementary school	66.7	64.9 – 68.6	
Complete high school	68.0	66.2 – 69.8	

College major degree	74.4	72.1 – 76.5	
Region of treatment			
South	67.0	65.5 – 68.4	
Southeast	64.3	63.1 – 65.5	
Midwest	71.7	65.7 – 77.4	<0.001
Northeast	63.2	61.1 – 65.3	
North	51.4	45.4 – 57.7	
Healthcare type			
SUS	58.3	57.1 – 59.5	
Non-SUS	72.3	71.2 – 73.5	<0.001
Transition in care			
Yes	31.5	30.3 – 32.8	
No	88.6	87.9 – 89.3	<0.001
First treatment			
Surgery	66.5	65.7 – 67.4	
Radiotherapy	48.7	44.2 – 53.3	<0.001
Systemic therapy	49.6	46.2 – 53.0	

Notes: ¹Corresponds to the p-value in the Log-rank test. CI: Confidence interval. SUS: Brazilian Unified Health System (Sistema Único de Saúde).

Hazard Ratio (HR) is a useful measure to quantify the risk or chance of experiencing an event, such as a clinical outcome, at a given point in time. The male sex presented HR 5% higher for TTI within 60 days in the multivariate analysis. Formal education level has significantly influenced HR; it was 10% higher for patients who have completed elementary and high school than for the ones who did not complete elementary school. This rate reached 26% among patients who had higher formal education level. Cases treated in all other regions, rather than the Southeastern one, presented greater HR for TTI within 60 days; this difference was quite remarkable in the Midwestern region. The HR for TTI within 60 days was 34% higher among cases assisted by non-SUS healthcare system; it was approximately 600% higher among cases with no transition in care between health institutions. Starting treatment by radiotherapy or systemic therapy decreased the HR for TTI within 60 days by 34% and 30%, respectively (Table 4).

Table 4. Multivariate analysis adjusted for covariates to estimate the hazard ratio of time to treatment initiation within 60 days for cutaneous melanoma (Brazil, 2009-2017)

Sociodemographic and health assistance characteristics	Adjusted model^a	
	HR	95% CI
Sex		
Female	1.00	-
Male	1.05	1.01 – 1.10
Age		
20-39 years	1.07	0.98 – 1.15
40-49 years	1.01	0.93 – 1.08
50-59 years	0.97	0.90 – 1.03
60-69 years	1.00	-
70-79 years	0.93	0.86 – 0.99
80 years or +	0.99	0.91 – 1.07
Formal education		
Incomplete elementary school	1.00	-
Complete elementary school	1.10	1.03 – 1.17
Complete high school	1.11	1.04 – 1.18
College major degree	1.26	1.17 – 1.35
Region of treatment		
Southeast	1.00	-
South	1.30	1.23 – 1.37
Midwest	1.73	1.47 – 2.03
Northeast	1.22	1.14 – 1.30
North	1.20	1.01 – 1.44
Healthcare type		
SUS	1.00	-
Non-SUS	1.34	1.27 – 1.42
Transition in care		
Yes	1.00	-
No	6.09	5.76 – 6.44
First treatment		
Surgery	1.00	-
Radiotherapy	0.66	0.59 – 0.76
Systemic therapy	0.70	0.64 – 0.78

Notes: HR: *Hazard Ratio*; CI: Confidence interval; ^aModel adjusted by sex, age group, formal education, region of treatment, healthcare type, transition in care and first treatment. SUS: Brazilian Unified Health System (Sistema Único de Saúde).

Discussion

The first cancer treatment must be provided as soon as possible to improve survival rates (5–9,18,19); therefore, TTI has proven to be an important tool to identify potential faults in the cancer care network (8,11,12). Recent studies have shown that there are no adverse patient outcomes if curative surgery is performed within 90 days after diagnosis in stages I, II (localized) and III (regionally spread) of cutaneous melanoma (5,20). On the other hand, significant mortality risk was found in TTI longer than 30 days for stage I patients when they were stratified by clinical stage (5).

TTI for oncological patients is set by law, in Brazil, since 2013; treatment must start 60 days after diagnosis, at most. However, the experimental design of our study allowed concluding that Law of 60 days did not change the rate of cases assisted within this period. Apparently, Law of 60 days remains theoretical. Paulino and colleagues (15) showed that this law did not expand the access to first treatment for gynecological cancer patients in Brazil, in study that has covered a time lapse of 4 years before and after this law was enacted.

Moreover, our results identified sociodemographic and health assistance characteristics related to longer TTI. Sex and age lightly influenced longer TTI in the present, and in other, similar studies (7,11,12). The higher the level of education, the greater the access to first treatment for cutaneous melanoma within 60 days. Education level can be a determining factor for access to health care services, once it is related to understanding medical instructions provided during diagnosis' confirmation (21). The lower the educational level, the longer the TTI in cancer patients (7,8,11,12), as well as the worse their survival rates (6–9,18). Lower education was related to cutaneous melanoma diagnosis at its most advanced stages in Sweden, but it did not influence the time from biopsy to curative surgery among stage I and II patients (21).

Brazil has a continental territory and clear social inequalities that are highlighted in studies focused on comparing social and sanitation indicators recorded for different regions in the country (22,23). The rate of TTI cases longer than 60 days and within 60 days was almost two times higher in the Northern region. A study carried out with data from the HBCR integrator about breast cancer evidenced similar outcomes (24). According to our study, the higher HR for starting the first treatment within 60 days recorded for this region can be explained by difference between the two categories in these sampling groups, since the median time recorded for the Southeastern region was almost half of that recorded for the Northern region (Supplementary Table 1). The low registration rates recorded for the Northern reflects the health care deficiencies in this region, such as smaller number of hospitals and physicians (22,23). These data corroborate those in the current study, according to which, most FUs in the Northern region presented low HCBR density per inhabitant based on the distribution map of registering hospitals.

Median TTI time after Law of 60 days enactment increased by almost 8 times in the Midwestern region. Because the variation between the two periods was significant, both the global probability and the HR for starting the first treatment within 60 days were the most significant actions taken in the country. Based on the *Cancer Surveillance Newsletter n.7* (25), published by INCA in 2020, there was intense flow (~33.4%) of patients with skin cancer who live in the Midwestern region to be treated in São Paulo State, Southeastern Brazil, between 2012 and 2016: 63.3% of cases in Goiás State (GO), 30.5% of cases in Mato Grosso do Sul State (MS), 29.6% of cases in Mato Grosso State (MT) and 10.2% of cases in the Federal District (DF). This finding allowed evidencing the longest ways taken by patients living in these regions to start the first treatment; consequently, it makes TTI longer. Changes in oncological assistance services implemented in this region can justify the longer time for first cancer

treatment after “Law of 60 days” was enacted, and such a fact deserves in-depth analysis in further studies.

Healthcare in Brazil is provided in three different settings: public unified health system, insurance coverage or direct private payment. Differences between the assistance provided by the public and non-public healthcare systems – with emphasis on advantages of non-public assistance - were evidenced in international (6,8,11,12,18,26,27) and Brazilian (19,28,29) studies about cancer care and survival. Lima and colleagues (28) have shown that most colon and rectum cancer cases registered in HBCR between 2006 and 2015 - with TTI longer than 60 days were assisted by SUS. With respect to breast cancer, the median time to first treatment by surgery or neoadjuvant chemotherapy was 2 times longer in the SUS system than in non-SUS assistance (29).

Lesion biopsy is the golden standard for cutaneous melanoma diagnosis. It was possible observing higher probability and HR of starting treatment within 60 days among cases with diagnosis and treatment in the same health institution. Diagnosis and treatment in different health institutions causes remarkable increase in TTI (7,11–13). All Brazilian FUs have at least one hospital qualified in oncology, where it is possible performing from diagnosis to the most complex treatment protocols (13,15). However, due to health centralization, patients oftentimes experience care provided by different health institutions during their treatment (15,30). Furthermore, Balmant and colleagues (13) also attributed such longer time to treatment to the fact that diagnosis need to be confirmed by a qualified oncology hospital.

Surgery was the first treatment most often used in cases composing our cohort; it presented the higher probability and HR of receiving first treatment within 60 days after diagnosis. On the other hand, the low ratio between cases initially treated with radiotherapy, or with systemic therapy, and the worst indicators observed for these treatments showed the difficulty to access them. Soft tissue sarcoma (12,31) and breast cancer (32) patients who did

not start treatment by surgery are also related to longer TTI. Access to, and availability of, radiotherapy is limited in most low- and middle-income countries (33). Median time to start treatment by radiotherapy in Brazil is ~ 50 days (34,35). Systemic cancer treatment is also a barrier in the country, for example, patients with non-SUS health assistance have more access to last-generation breast cancer therapies than SUS users (29). SUS spends 90 times lower with systemic therapy than the private health system for melanoma cases, whose treatment options for advanced disease range from cheaper chemotherapy agents to expensive monoclonal antibodies (36). In August 2020, monoclonal antibodies that target immune checkpoints were added to the list of treatments available at SUS (36). It represents great advancement for Brazilians with metastatic melanoma, since these therapies are very expensive and, consequently, have negative impact on survival rates for patients facing for the worst socioeconomic conditions (10,37).

The major limitation of this study lies on incomplete records and on likely lack of variables' standardization since we used a secondary database. Information about race, marital status, clinical staging at diagnosis and histological type were not included in the models to avoid selection biases. Despite these limitations, our data provided substantial information about cancer care in Brazil; they can help designing more effective public health policies and enable resource allocation decisions focused on early cancer treatment, in general.

In conclusion, several sociodemographic and health assistance characteristics were related to longer TTI for cutaneous melanoma and “Law of 60 days” did not have impact on access to melanoma treatment in the assessed period-of-time. The transition between health care institutions drew attention as the greatest independent factor for longer TTI. Despite the structural problems of the system, which are barriers for cancer care in Brazil, in the short-term, the wide propagation of cancer patients' rights could help minimizing the herein observed disparities.

Acknowledgement

The authors are grateful to professionals from INCA's Population Research Division and to the Surveillance and Information Division for providing the up-dated list with the number of CHR's per Federative Unit; to CAPES, for the granted scholarship (G.D.P.S.); and to PROPP/UFGD, for the support to translation expenses.

Data statement

All data generated for this study are included in the manuscript. The whole data supporting the findings are publicly available at <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>. The cohort of eligible cutaneous melanoma cases registered in CHR between 2009 and 2017 used in this study is available upon request to the corresponding author.

REFERENCES

1. Hepner A, Salgues A, Anjos CA dos, Sahade M, Camargo VP, Garicochea B, et al. Treatment of advanced melanoma - A changing landscape. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2017;63.
2. de Melo AC, Wainstein AJA, Buzaid AC, Thuler LCS. Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years. *Melanoma Research*. 2018;28.
3. Vazquez V, Silva T, Vieira M, de Oliveira A, Lisboa M, de Andrade D, et al. Melanoma characteristics in Brazil: demographics, treatment, and survival analysis. *BMC Research Notes*. 2015;8.
4. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral Lentiginous Melanoma: Incidence and Survival Patterns in the United States, 1986-2005. *Archives of Dermatology*. 2009;145.
5. Conic RZ, Cabrera CI, Khorana AA, Gastman BR. Determination of the impact of melanoma surgical timing on survival using the National Cancer Database. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78.
6. Cone EB, Marchese M, Paciotti M, Nguyen D-D, Nabi J, Cole AP, et al. Assessment of Time-to-Treatment Initiation and Survival in a Cohort of Patients With Common Cancers. *JAMA Network Open*. 2020;3:e2030072.
7. Ogura K, Fujiwara T, Healey JH. Patients with an increased time to treatment initiation have a poorer overall survival after definitive surgery for localized high-grade soft-tissue sarcoma in the extremity or trunk. *The Bone & Joint Journal*. 2021;103-B:1142–9.
8. Cushman TR, Jones B, Akhavan D, Rusthoven CG, Verma V, Salgia R, et al. The Effects of Time to Treatment Initiation for Patients With Non-small-cell Lung Cancer in the United States. *Clinical Lung Cancer*. 2021;22:e84–97.
9. Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, Beck JR, Ross E, Wong Y-N, et al. Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States. *JAMA Oncology*. 2016;2:330.
10. Cortez JL, Vasquez J, Wei ML. The impact of demographics, socioeconomic, and health care access on melanoma outcomes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;84:1677–83.
11. Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Wang L, Mehra R, Flieder DB, et al. Increasing time to treatment initiation for head and neck cancer: An analysis of the National Cancer Database. *Cancer*. 2015;121:1204–13.

12. Curtis GL, Lawrenz JM, George J, Styron JF, Scott J, Shah C, et al. Adult soft tissue sarcoma and time to treatment initiation: An analysis of the National Cancer Database. *Journal of Surgical Oncology*. 2018;117:1776–85.
13. Balmant N v., de Paula Silva N, de O. Santos M, de S. Reis R, de Camargo B. Delays in the health care system for children, adolescents, and young adults with bone tumors in Brazil. *Jornal de Pediatria*. 2019;95.
14. Tripathi R, Archibald LK, Mazmudar RS, Conic RRZ, Rothermel LD, Scott JF, et al. Racial differences in time to treatment for melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83:854–9.
15. Paulino E, de Melo AC, Nogueira-Rodrigues A, Thuler LCS. Gynecologic cancer in Brazil and the law of sixty days. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2018;29.
16. Bertin J. *Semiologie Graphique : les diagrammes, les réseaux, les cartes*. 2nd ed. Paris: Monton & Gauthier-Villars; 1967.
17. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010. <https://censo2010.ibge.gov.br/>.
18. Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Egleston BL, Wang LS, Mehra R, et al. Survival Impact of Increasing Time to Treatment Initiation for Patients With Head and Neck Cancer in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:169–78.
19. de Jesus VHF, da Costa WL, Claro LCL, Coimbra FJF, Dettino ALA, Riechelmann RP, et al. Disparities in access to health care system as determinant of survival for patients with pancreatic cancer in the State of São Paulo, Brazil. *Scientific Reports*. 2021;11:6346.
20. Crawford AB, Nessim C, Weaver J, van Walraven C. Wait Times for Melanoma Surgery: Is There an Association with Overall Survival? *Annals of Surgical Oncology*. 2018;25:265–70.
21. Eriksson H, Lyth J, Månsson-Brahme E, Frohm-Nilsson M, Ingvar C, Lindholm C, et al. Low level of education is associated with later stage at diagnosis and reduced survival in cutaneous malignant melanoma: A nationwide population-based study in Sweden. *European Journal of Cancer*. 2013;49.
22. Szwarcwald CL, Souza Júnior PRB de, Marques AP, Almeida W da S de, Montilla DER. Inequalities in healthy life expectancy by Brazilian geographic regions: findings from the National Health Survey, 2013. *International Journal for Equity in Health*. 2016;15.
23. Machado CV, Silva GA e. Political struggles for a universal health system in Brazil: successes and limits in the reduction of inequalities. *Globalization and Health*. 2019;15:77.
24. Coutinho de Medeiros G, Gomes Chagas Teodózio C, Alves Nogueira Fabro E, Sales de Aguiar S, Henrique Machado Lopes A, Cordeiro de Conte B, et al. Fatores Associados ao Atraso entre o Diagnóstico e o Início do Tratamento de Câncer de Mama: um Estudo de Coorte com 204.130 Casos no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2020;66.
25. INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Informativo Vigilância do Câncer, n.7.

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/informativo-vigilancia-do-cancer-n7-2020.pdf>. 2020. page 1–16.

26. Patel KS, Alhatem A, Gadde U, Ahlawat S, Lambert C, Schwartz RA, et al. Insurance status and level of education predict disparities in receipt of treatment and survival for anal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiology*. 2020;67.
27. Akinyemiju T, Sakhuja S, Vin-Raviv N. Racial and socio-economic disparities in breast cancer hospitalization outcomes by insurance status. *Cancer Epidemiology*. 2016;43.
28. Lima MAN, Villela DAM. Fatores sociodemográficos e clínicos associados ao tempo para o início do tratamento de câncer de cólon e reto no Brasil, 2006-2015. *Cadernos de Saúde Pública*. 2021;37.
29. Liedke PER, Finkelstein DM, Szymonifka J, Barrios CH, Chavarri-Guerra Y, Bines J, et al. Outcomes of Breast Cancer in Brazil Related to Health Care Coverage: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2014;23.
30. Pereira da Veiga CR, Pereira da Veiga C, Drummond-Lage AP, Alves Wainstein AJ, Cristina de Melo A. Journey of the Patient With Melanoma: Understanding Resource Use and Bridging the Gap Between Dermatologist, Surgeon, and Oncologist in Different Health Care Systems. *Journal of Global Oncology*. 2019;1–8.
31. Featherall J, Curtis GL, Lawrenz JM, Jin Y, George J, Scott J, et al. Time to treatment initiation and survival in adult localized, high-grade soft tissue sarcoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2019;120:1241–51.
32. Yoo T-K, Han W, Moon H-G, Kim J, Lee JW, Kim MK, et al. Delay of Treatment Initiation Does Not Adversely Affect Survival Outcome in Breast Cancer. *Cancer Research and Treatment*. 2016;48:962–9.
33. Zubizarreta EH, Fidarova E, Healy B, Rosenblatt E. Need for Radiotherapy in Low and Middle Income Countries – The Silent Crisis Continues. *Clinical Oncology*. 2015;27.
34. Amar A, Chedid HM, Franzi SA, Rapoport A. Diagnostic and therapeutic delay in patients with larynx cancer at a reference public hospital. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2010;76.
35. Nascimento MI do, Silva GA e. Waiting time for radiotherapy in women with cervical cancer. *Revista de Saúde Pública*. 2015;49.
36. da Veiga CRP, da Veiga CP, Souza A, Wainstein AJA, de Melo AC, Drummond-Lage AP. Cutaneous melanoma: cost of illness under Brazilian health system perspectives. *BMC Health Services Research*. 2021;21:284.
37. Jain V, Venigalla S, Reddy VK, Lukens JN, Mitchell TC, Shabason JE. Association of Insurance Status With Presentation, Treatment, and Survival in Melanoma in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Immunotherapy*. 2020;43:8–15.

APÊNDICE II

Supplementary Table 1. Median time of time-to-treatment initiation for cutaneous melanoma based on Law of 60-days enactment (Brazil, 2009-2017)

Sociodemographic and health assistance characteristics	Global		Law of 60 days			
			Prior to the law		After the law	
	Median	95% CI	Median	95% CI	Median	95% CI
Total	28	25 -29	27	23 - 29	28	25 - 31
Sex						
Male	25	22 -28	22	18 - 27	28	23 - 31
Female	30	27 -33	31	26 - 35	29	24 - 33
Age						
20-39 years	27	19 -31	26	17 - 33	27	17 - 32
40-49 years	33	28 -36	30	22 - 37	34	28 - 38
50-59 years	31	27 -36	32	26 - 39	30	23 - 36
60-69 years	25	19 -29	20	11 - 27	28	20 - 33
70-79 years	26	20 -32	25	16 - 33	27	15 - 34
80 years or +	15	6 - 26	16	1 - 28	14	1 - 29
Formal education						
Illiterate	34	26 -42	35	22 - 44	32	20 - 44
Incomplete elementary school	36	26 -42	38	34 - 42	36	31 - 41
Complete elementary school	18	13 -24	13	5 - 21	22	14 - 29
Complete high school	21	14 -26	21	14 - 27	21	12 - 28
College major degree	17	11 -22	11	1 - 19	22	14 - 28
Region of treatment						
South	23	20 -27	23	19 - 28	23	18 - 28
Southeast	28	25 -31	28	22 - 32	29	24 - 32
Midwest	15	4 - 26	5	9 - 15	38	15 - 57
Northeast	30	23 -35	34	24 - 41	26	17 - 35
North	56	47 -75	45	27 - 65	66	52 - 86
Transition in care						
Yes	84	83-86	86	84-90	83	80-86
No	1	1-1	1	1-1	1	1-1
Healthcare type						
SUS	43	40-45	45	42 - 49	41	38 - 44
Non-SUS	5	1 - 8	5	1 - 9	5	1 - 11
First treatment						
Surgery	18	14 -21	18	14 - 22	18	13 - 22
Radiotherapy	62	55 -70	69	50 - 77	61	52 - 72
Systemic therapy	61	55 -66	51	46 - 63	66	58 - 74

Note: CI: Confidence interval. SUS: Brazilian Unified Health System (Sistema Único de Saúde).