

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ADMINISTRAÇÃO / FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM GESTÃO EM SAÚDE**

Aline Dal Lago

**IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 NO PERFIL DE INTERNAÇÕES POR
NEOPLASIAS NO BRASIL, 2018-2020**

**Porto Alegre
2021**

Aline Dal Lago

**IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 NO PERFIL DE INTERNAÇÕES POR
NEOPLASIAS NO BRASIL, 2018-2020**

Trabalho de conclusão do curso de Especialização apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Administração da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Gestão em Saúde.

Orientador: Prof Dr Ronaldo Bordin

Porto Alegre
2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Reitor: Prof. Dr. Carlos André Bulhões Mendes

Vice-reitora: Profa. Dra. Patrícia Helena Lucas Pranke

ESCOLA DE ADMINISTRAÇÃO

Diretor: Prof. Dr. Takeyoshi Imasato

Vice-diretor: Prof. Dr. Denis Borenstein

COORDENAÇÃO DO CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM GESTÃO EM SAÚDE

Coordenador Geral: Prof. Dr. Ronaldo Bordin

Coordenador de Ensino: Prof. Dr. Guilherme Dornelas Camara

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

Dal Lago, Aline

Impacto da Pandemia no Perfil de Internações por Neoplasias no Brasil, 2018-2020 - UFRGS/ Aline Dal Lago – 2021.

28 fl.

Orientador: Ronaldo Bordin.

Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação em Administração, Porto Alegre, BR – RS, 2021.

1. Neoplasias no Brasil. 2. Perfil de Internações. Taxa de Mortalidade. I. Bordin, Ronaldo II. Perfil de internações por neoplasias no Brasil, 2018-2020.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pela autora.

Escola de Administração da UFRGS

Rua Washington Luiz, 855, Bairro Centro Histórico

CEP: 90010-460 – Porto Alegre – RS

Telefone: 3308-3801

E-mail: gestaoemsaude@ufrgs.br

Aline Dal Lago

**IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 NO PERFIL DE INTERNAÇÕES POR
NEOPLASIAS NO BRASIL, 2018-2020**

Trabalho de conclusão de curso de Especialização apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Administração da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Gestão em Saúde.

Aprovada em 19 de agosto de 2021.

Banca Examinadora

Examinador(a): Dr^a Cristina Arthmar Mentz Albrecht

Examinador(a): Dr^a Pamela Ferreira Todendi

Orientador(a): Prof Dr Ronaldo Bordin

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, que fez com que meus objetivos fossem alcançados, durante meus anos de estudos. Por permitir que eu tivesse saúde e determinação para não desanimar durante a realização deste curso. Agradeço pela vida, e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização da minha caminhada.

Ao meu amor Rômulo, meu grande incentivador e companheiro da vida que não mede esforços e incentivos que me encorajam a buscar os meus objetivos, sempre acreditando no meu potencial.

Aos professores, tutores e em especial ao meu orientador, Ronaldo Bordin, pelas correções, sugestões e paciência que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de aprendizado.

Aos amigos e familiares, por todo o apoio e pela ajuda, que muito contribuíram para a realização deste trabalho.

A todos aqueles que contribuíram de alguma forma, para a realização deste trabalho, enriquecendo o meu processo de aprendizado, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na realização de mais esse projeto.

RESUMO

Introdução: O número de casos de câncer tem aumentado de maneira considerável em todo o mundo, configurando-se como um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial. **Objetivos:** Identificar se houve alteração no perfil de internações relacionadas com neoplasias no Brasil, no ano de 2020, ano de início da pandemia de coronavírus no Brasil. **Métodos:** Estudo transversal, com emprego de dados presentes no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), comparando o biênio 2018-2019 a 2020, primeiro ano da pandemia, nas seguintes variáveis: Internações por neoplasia na primeira causa, Valor pago pelo Sistema Único de Saúde (SUS), Média de Permanência, Óbitos e Taxa de Mortalidade. **Resultados:** Em 2020 ocorreu um total de 759.868 internações por neoplasias no Brasil, uma redução de 13,9% se comparado a 2019 e de 8,7% frente a 2018 ($p < 0,001$). Houve um aumento da taxa de mortalidade em 2020 se comparado ao biênio anterior ($p < 0,001$). A região Norte apresentou a maior média de permanência nas internações e a região Nordeste apresentou maior valor médio pago por internação, durante todo o período estudado. A Região Sul apresentou uma menor taxa de mortalidade e tempo de permanência frente às demais regiões no triênio em estudo ($p < 0,001$). **Conclusão:** A taxa de mortalidade por câncer aumentou em todas as regiões do país no ano de 2020 em relação ao período imediatamente anterior (2018-2019). Fato este que pode ser atribuído ao colapso do sistema de saúde durante o decurso da pandemia de coronavírus, onde foram direcionados os recursos e demandas em saúde para suprir essas novas necessidades.

Descritores: Administração e Planejamento em Saúde. Políticas de Saúde. Neoplasias. Epidemiologia de Serviços. Internações Hospitalares.

ABSTRACT

Introduction: The number of cancer cases has increased considerably all over the world, constituting one of the most important public health problems in the world. **Objectives:** To identify whether there was a change in the profile of hospitalizations related to cancer in Brazil, in 2020, the year the pandemic and coronavirus began in Brazil. **Methods:** Cross-sectional study, using data from the SUS Hospital Information System (SIH/SUS), comparing the 2018-2019 to 2020 biennium, first year of the pandemic, in the following variables: Hospitalizations for cancer in the first cause, Amount paid by the Unified Health System (SUS), Average Permanence, Deaths and Mortality Rate. **Results:** In 2020 there were a total of 759,868 hospitalizations for cancer in Brazil, a reduction of 13.9% compared to 2019 and 8.7% compared to 2018 ($p < 0.001$). There was an increase in the mortality rate in 2020 compared to the previous biennium ($p < 0.001$). The Southern Region had a lower mortality rate and length of stay compared to other regions in the three-year period under study ($p < 0.001$). **Conclusion:** The cancer mortality rate increased in all regions of the country in the year 2020 compared to the immediately previous period (2018-2019). This fact can be attributed to the collapse of the health system during the course of the coronavirus pandemic, where resources and health demands were directed to meet the needs of the pandemic.

Descriptors: Health Administration and Planning. Health Policies. Neoplasms. Services Epidemiology. Hospital Admissions.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Total de internações por neoplasias e número de internações por dez mil habitantes, segundo regiões do Brasil	20
Tabela 2 - Média do tempo de permanência e valor médio pago pelas internações por neoplasias, segundo regiões do Brasil	21
Tabela 3 - Número total de óbitos e taxa de mortalidade por Região – Brasil	23
Tabela 4 - Número total de internações por neoplasias e média do tempo de permanência – Região Sul (Brasil)	24
Tabela 5 - Número total de óbitos e taxa de mortalidade (%) - Região Sul (Brasil) ..	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRALE	Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
HPV	Papilomavírus Humano
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MS	Ministério da Saúde
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SUS	Sistema Único de Saúde
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
3 OBJETIVOS.....	18
4 MÉTODOS	19
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
5.1 Número de internações.....	20
5.2 Tempo de permanência, valor médio e total pago pelo sistema único de saúde, segundo regiões do Brasil.	21
5.3 Taxa de mortalidade.....	22
5.4 Comportamento da região sul em relação às demais regiões	23
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS.....	26

1 INTRODUÇÃO

O número de casos de câncer tem aumentado de maneira considerável em todo o mundo, configurando-se como um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial (GUERRA et al., 2017). A frequência e distribuição dos diferentes tipos de câncer apresentam variáveis em função das características de cada região, o que reforça a necessidade dos estudos das variações geográficas nos padrões dessa doença para seu adequado monitoramento e controle.

Segundo Medici (2018), o câncer é uma doença que necessita de diagnóstico rápido para que as chances de cura sejam maiores. Quando a descoberta um câncer ocorre em seus estágios iniciais, o tratamento apresenta maior probabilidade de sucesso, portanto, consultas de rotina e exames tornam-se essenciais para a prevenção e diagnóstico precoce.

A incidência, a morbidade hospitalar e a mortalidade são medidas de controle para a vigilância epidemiológica que permitem analisar a ocorrência, a distribuição e a evolução das doenças. Conhecer informações sobre o perfil dos diferentes tipos de câncer e caracterizar possíveis mudanças de cenário ao longo do tempo são elementos norteadores para ações de vigilância do câncer (INCA, 2020).

Durante a pandemia de Covid19 houve uma série de adaptações na rotina habitual dos indivíduos para evitar o contágio pelo vírus. O setor de saúde passou por momentos delicados desde o início da pandemia, com profissionais da linha de frente sobrecarregados com o aumento da demanda de atendimentos e internações. Com isso, as ações de saúde também sofreram adaptações e variações na disponibilidade dos serviços à população, principalmente no que diz respeito às consultas de rotina e exames de acompanhamento não relacionados ao Covid.

O objetivo do presente estudo é identificar se houve alteração no perfil de internações relacionadas com neoplasias no Brasil, no ano de 2020, que foi o marco de início da pandemia, no que se refere ao número de internações, taxa de mortalidade, período de internação e valores gastos pelo SUS, comparados ao biênio imediatamente anterior (2018-2019).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O câncer é uma das principais causas de adoecimento e morte no mundo, havendo grande variação na incidência e mortalidade relativas às condições sociais (BRAY et al., 2018). É uma doença de causas múltiplas, como fatores ambientais, culturais, socioeconômicos, estilos de vida e costumes, destacando-se hábitos alimentares e cigarro, fatores genéticos e o próprio envelhecimento populacional (BRAY et al., 2012).

Segundo Guyton & Hall (2006), o câncer é causado, na maioria dos casos, por mutações de genes celulares que controlam o crescimento e a mitose celular. Denominados de oncogenes, as células que sofrem mutação genética proliferam-se de maneira anormal, adquirindo características invasivas, podendo infiltrar tecidos e ganhar acesso aos vasos linfáticos e sanguíneos, que as levam até outros lugares do corpo, desenvolvendo assim a metástase (ROSAS, 2013).

Segundo o INCA (2019), os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo. Assim, quando começam em tecidos epiteliais, como pele ou mucosas, são denominados carcinomas. Se o ponto de partida são os tecidos conjuntivos, como osso, músculo ou cartilagem, são chamados sarcomas.

O tratamento para o câncer pode ser baseado em hormonioterapia, radioterapia, quimioterapia e procedimento cirúrgico. O tipo de tratamento irá depender das características e estágios da doença, podendo ser usados também de forma combinada. A quimioterapia é a forma de tratamento mais utilizada nas fases mais avançadas e também a mais temida pelo paciente, devido aos efeitos colaterais que levam a sérias alterações físicas e psicológicas (OLIVEIRA et al., 2009).

Em 2018, segundo o Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) do Sistema Único de Saúde (SUS), houve um total de 320.525 casos de câncer no Brasil, sendo 102.247 (32%) casos tratados com quimioterapia, 89.759 (28%) casos tratados com cirurgia e 42.452 (13%) casos tratados com radioterapia.

Segundo Bray et al. (2018), uma estimativa mundial para o ano de 2018 previa 18 milhões de casos novos de câncer e 9,6 milhões de óbitos. O câncer de pulmão seria o mais incidente no mundo (2,1 milhões), seguido pelo câncer de mama (2,1 milhões), cólon e reto (1,8 milhão) e próstata (1,3 milhão). Os tipos de câncer mais frequentes nos homens seriam o câncer de pulmão (14,5%), próstata (13,5%), cólon e reto (10,9%), estômago (7,2%) e fígado (6,3%). Nas mulheres, as maiores

incidências seriam o câncer de mama (24,2%), cólon e reto (9,5%), pulmão (8,4%) e colo do útero (6,6%).

As estimativas apresentadas para o Brasil refletem o perfil semelhante ao de países desenvolvidos, com altas taxas de cânceres, associado a infecções características de países em desenvolvimento. Esse perfil é reflexo das desigualdades regionais muito peculiares ao Brasil, que vão desde as diferenças na expectativa de vida, condições socioeconômicas, até o acesso aos serviços de saúde para diagnóstico oportuno e tratamento adequado (INCA, 2017).

A distribuição da incidência por região geográfica mostra que as regiões sul e sudeste concentram a maior parte das incidências, e o padrão dos cânceres assemelha-se ao de países desenvolvidos, com predominância das neoplasias de próstata, mama feminina, pulmão e cólon e reto. A região norte apresenta a menor magnitude, entretanto, o padrão assemelha-se aos países menos desenvolvidos com os cânceres do colo do útero e de estômago entre os mais incidentes. Os estados do Amazonas, Amapá e Maranhão têm a incidência de câncer do colo do útero semelhante aos países menos desenvolvidos (INCA, 2019).

Segundo dados publicados pelo INCA, dos R\$ 3,4 bilhões gastos pelo SUS em 2018 com o tratamento oncológico, R\$ 1,4 bilhão (41,1%) foram em terapêuticas contra cânceres associados ao excesso de peso, principalmente tumores malignos de mama, intestino grosso (colorretal) e endométrio.

Segundo a ABRALE (2016), o volume de tratamento e os gastos com câncer no Brasil aumentam exponencialmente, e mesmo assim, estão abaixo do atendimento das necessidades. Entre 1999 e 2015, os gastos somente com tratamento (excluindo promoção e prevenção) aumentaram de R\$470 milhões para R\$3,3 bilhões. Boa parte do aumento destes gastos se justifica pelos custos associados ao tratamento em estágios mais avançados da doença (Figura 1).

O tratamento do câncer em estágios mais avançados é mais complexo, incerto e caro, trazendo gastos mais elevados com medicamentos, terapias e hospitalização (MEDICI, 2018). Pesquisas internacionais revelam que um terço das mortes por câncer poderiam ser evitadas se os casos fossem detectados precocemente e tratados nos estágios iniciais e um terço de casos adicionais poderiam ser evitados com a modificação de exposição aos fatores de risco já conhecidos, como o tabaco, o álcool, dietas inadequadas, falta de atividade física, exposição a poluição ambiental e a ambientes de trabalho insalubres, entre outros fatores (GELBAND, 2015).

Segundo Nóbrega e Lima (2014), dentre o custo total médio por sessão de quimioterapia ambulatorial mais de 90% do custo é relacionado com fármacos, 4,21% custo com materiais, e apenas 1,60% com mão de obra direta.

Os tratamentos antineoplásicos representam alto custo para os sistemas de saúde brasileiros, tanto para o Sistema Único de Saúde (SUS) como para o sistema de saúde suplementar. Gestores de saúde reconhecem que as despesas com terapias antineoplásicas vêm crescendo de modo preocupante e buscam alternativas para a minimização de seus custos (MARTINS; PERUNA, 2007).

Principais Tipos de Câncer no Brasil

Câncer de Mama

No cenário mundial, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres. Dados de 2018, mostram que ocorreram 2,1 milhões de casos novos, o equivalente a 11,6% de todos os cânceres estimados, correspondendo a um risco estimado de 55,2/100 mil. As maiores taxas de incidência expostas foram na Austrália e Nova Zelândia, nos países do Norte da Europa e na Europa Ocidental (BRAY et al, 2018).

Ferlay et al. (2018) citam que, independentemente da condição socioeconômica do país, a incidência desse câncer se configura entre as primeiras posições das neoplasias malignas femininas. Observou-se um declínio na tendência das taxas de incidência em alguns países desenvolvidos, que pode ser atribuída à diminuição do tratamento da reposição hormonal em mulheres pós-menopausa.

No Brasil em 2017, ocorreram 16.724 óbitos por câncer de mama feminina, o equivalente a um risco de 16,16/100 mil. Não existe somente um fator de risco para câncer de mama, no entanto a idade acima dos 50 anos é considerado o mais importante (INCA, 2019).

Outros fatores que contribuem para o aumento do risco de desenvolver a doença são fatores genéticos e fatores hereditários (câncer de ovário na família) além da menopausa tardia (fatores da história reprodutiva e hormonal), obesidade, sedentarismo e exposições frequentes a radiações ionizantes - fatores ambientais e comportamentais (BRAY et al., 2018).

Câncer de Colo do Útero

O câncer do colo do útero é um dos mais frequentes tumores na população feminina e é causado principalmente pela infecção persistente por alguns tipos do papilomavírus humano (HPV). A infecção genital por esse vírus é muito frequente e não causa doença na maioria das vezes. Entretanto, em alguns casos, ocorrem alterações celulares que podem evoluir para o câncer. Essas alterações são descobertas facilmente no exame preventivo (conhecido também como Papanicolau) e são curáveis na quase totalidade dos casos (INCA, 2019).

Bray et al. (2018) apontam que, em 2018, a estimativa mundial demonstra que o câncer do colo do útero foi o quarto mais frequente em todo o mundo, com uma estimativa de 570 mil casos novos, representando 3,2% de todos os cânceres, correspondendo a um risco estimado de 15,1/100 mil mulheres. Sendo que as taxas de incidência mais elevadas foram estimadas para os países do Continente Africano.

Os fatores que aumentam o risco de desenvolver esse tipo de câncer são o início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros, tabagismo e uso prolongado de pílulas anticoncepcionais (INCA, 2017).

Câncer de Próstata

Dados de 2018 apontam o câncer de próstata como o segundo câncer mais frequente em homens no mundo. Foram estimados 1.280 mil casos novos, o equivalente a 7,1% de todos os valores de cânceres considerados, correspondendo a um risco estimado de 33,1/100 mil indivíduos. As maiores taxas de incidência de câncer de próstata encontram-se na Austrália, Nova Zelândia e nos países europeus (BRAY et al., 2018).

Em 2017 ocorreram 15.391 óbitos de câncer de próstata no Brasil, o equivalente ao risco de 15,25/100 mil homens. O principal fator de risco é a idade e sua incidência aumenta significativamente a partir dos 50 anos (INCA, 2017).

Câncer de Cólon e Reto

Em 2018 ocorreu 1 milhão de casos novos de câncer do cólon e reto entre os homens, sendo o terceiro tumor mais incidente entre todos os cânceres a nível mundial, com um risco estimado de 26,6/100 mil homens. Para as mulheres, foram 800 mil casos novos, sendo o segundo tumor mais frequente, com taxa de incidência

de 21,8/100 mil. As maiores taxas de incidência por câncer de cólon e reto foram encontradas nos países da Europa, Austrália/Nova Zelândia, América do Norte e Leste da Ásia (BRAY et al., 2018).

Segundo o INCA, em relação à mortalidade no Brasil em 2017, ocorreram 9.207 óbitos por câncer de cólon e reto (9,12/100 mil) em homens e 9.660 (9,33/100 mil) em mulheres.

Conforme a *American Cancer Society* (2019), entre os principais fatores relacionados ao maior risco de desenvolver câncer de cólon e reto estão a idade superior a 50 anos, obesidade, sedentarismo, tabagismo, alto consumo de carne vermelha ou processada, baixa ingestão de cálcio, consumo excessivo de álcool e alimentação pobre em frutas e fibras. Existem também fatores de origem hereditária que aumentam o risco, os quais incluem histórico familiar de câncer colorretal e/ou pólipos adenomatosos, e outras condições genéticas. Também estão relacionados, histórico de doença inflamatória intestinal crônica, colite ulcerativa, doença de Crohn e diabetes tipo II.

Câncer de Pulmão

No mundo, o câncer de pulmão configura-se como um dos principais em incidência, ocupando a primeira posição entre os homens e terceira posição entre as mulheres. O total de casos novos estimados para essa doença no mundo, em 2018, foi de 1,37 milhão de casos novos em homens e 725 mil casos novos em mulheres, correspondendo a um risco estimado de 35,5/100 mil homens e 19,2/100 mil mulheres (BRAY et al., 2018).

Lortet-Tieulent et al. (2015) referem um declínio mundial na tendência das taxas de incidência para esse câncer nos homens, ao contrário do que vem sendo observado com relação à incidência nas mulheres. Essa diferença está relacionada com a mudança dos padrões de adesão e cessação do tabagismo.

Para o Brasil, em 2017, ocorreram 16.137 óbitos de câncer de pulmão em homens e 11.792 óbitos em mulheres, com um risco estimado de 15,98/100 mil homens e de 11,39/100 mil mulheres. Dentre os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão estão o tabagismo e a exposição passiva ao tabaco (INCA, 2019).

Câncer de Estômago

Foram estimados mundialmente 684 mil casos novos em homens em 2018, sendo o quarto mais frequente entre todos os cânceres, com um risco estimado de 17,8/100 mil homens. Para as mulheres, em torno de 350 mil casos novos, ocupando a sétima posição, com um risco estimado de 9,3/100 mil. As taxas de incidência são quase duas vezes maiores nos homens do que nas mulheres (BRAY et al., 2018).

Conforme Ferlay et al. (2018), é o câncer mais comumente diagnosticado entre os homens e a principal causa de morte em vários países do Oeste da Ásia. As taxas de incidência são elevadas na Ásia Oriental enquanto as taxas na América do Norte e Norte da Europa são relativamente baixas.

No Brasil, em 2017 ocorreram 9.206 óbitos de câncer de estômago em homens e 5.107 óbitos em mulheres, correspondendo ao risco de 9,12/100 mil e de 4,93/100 mil, respectivamente (INCA, 2019).

Segundo Plummer et al. (2015), a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* é o principal fator de risco para o câncer de estômago. Outros fatores risco relacionados ao desenvolvimento de câncer de estômago são o excesso de peso e obesidade, consumo de alimentos com excesso de sal, alimentação com baixa ingestão de frutas, vegetais e fibra integral, o consumo excessivo de álcool e tabaco, além dos fatores hereditários que também podem contribuir para o desenvolvimento desse câncer.

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Comparar as internações por neoplasias atendidas pelo Sistema Único de Saúde no biênio 2018-2019 com o ano de 2020, primeiro ano da pandemia de Covid19 no Brasil.

Objetivos Específicos

- a) Sistematizar o perfil de internação hospitalar por neoplasias no Brasil, triênio 2018-2020, segundo a mortalidade hospitalar, o tempo de permanência e o valor pago pelo Sistema Único de Saúde (SUS), por Região (Sul, Sudeste, Centro-Oeste, Nordeste e Norte).
- b) Comparar o comportamento da Região Sul em relação às demais regiões do país.

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, realizado através de coleta de dados relativos ao ano de 2018 a 2020 e presentes no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), um sistema de informação disponibilizado pelo Ministério da Saúde. Os dados sobre diagnósticos foram obtidos através do site do INCA – Instituto Nacional do Câncer, gerenciado também pelo Ministério da Saúde.

Os dados utilizados para comparação foram:

- a) Internações por neoplasia na primeira causa, total e relação por dez mil habitantes;
- b) Valor pago pelo Sistema Único de Saúde (SUS), total e média;
- c) Tempo e média de Permanência;
- d) Óbitos e Taxa de Mortalidade.

Os dados foram exportados para uma planilha eletrônica e o manejo se deu através do emprego de estatísticas descritivas (frequência e média) e medidas de associação, realizadas pelo emprego dos testes do qui-quadrado e t de Student, para um $p < 0,005$.

Por se tratar de dados de acesso público, não há necessidade de encaminhamento ao comitê de ética em pesquisa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 – Número de internações

Segundo o SIH/SUS – Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde, em 2018 houve um total de 832.326 internações hospitalares por neoplasias em todo o país (Tabela 1), o que gerou um custo total de investimentos de R\$ 1.754.210.764,00 ao SUS. Já em 2019, ocorreu um aumento de 50.287 internações em relação ao ano anterior, em um total de 882.613 internações, com um custo total de R\$ 1.844.152.092,00.

Tabela 1 – Total de internações por neoplasias e número de internações por dez mil habitantes, segundo regiões do Brasil.

Região	Internações 2018	Internações 2019	Internações 2020	Internações/ 10 mil hab 2018	Internações/ 10 mil hab 2019	Internações/ 10 mil hab 2020
1 Região Norte	33.401	36.326	30.984	18,37	19,70	16,59
2 Região Nordeste	205.114	217.417	179.657	36,13	38,09	31,31
3 Região Sudeste	360.316	384.982	327.437	41,07	43,56	36,78
4 Região Sul	182.954	191.754	172.861	61,48	63,96	57,25
5 Região Centro-Oeste	50.541	52.134	48.929	31,41	31,98	26,64
Total	832.326	882.613	759.868*	39,92	41,99	35,88*

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). População estimada pelo IBGE, tomando como base o Censo de 2010.

*p<0,001

Em 2020, ocorreu um total de 759.868 internações por neoplasias no Brasil, com custo total de R\$ 1.704.375.295,00. Houve uma queda de 122.745 internações (13,9%) quando comparado com 2019 e 72.458 internações (8,7%) frente a 2018, uma redução estatisticamente significativa (p<0,001). Situação visualizável na relação do número de internações por dez mil habitantes, que se reduziu de 41,99 em 2019 para 35,88 em 2020.

Nos anos avaliados, a Região Sudeste apresentou o maior número de internações e de maiores gastos com neoplasias, ao passo que a Região Sul foi a região com maior número de internações/10 mil habitantes em todo triênio em estudo.

Segundo o INCA (2019), a Região Sudeste concentra mais de 60% da incidência, seguidas pelas Regiões Nordeste (27,8%) e Sul (23,4%). Existe uma grande variação na magnitude e nos tipos de câncer entre as diferentes Regiões do Brasil. Nas Regiões Sul e Sudeste, o padrão da incidência mostra que predominam os cânceres de próstata e mama feminina, bem como o de pulmão e de intestino. A Região Centro-Oeste, apesar de semelhante, incorpora em seu perfil o câncer do colo do útero e o de estômago entre os mais incidentes. Nas Regiões Norte e Nordeste, a incidência do câncer do colo do útero e de estômago tem impacto importante, apesar de também apresentarem os cânceres de próstata e mama feminina como principais nessa população. A Região Norte é a única do país onde as taxas de câncer de mama e colo do útero se equivalem entre as mulheres.

5.2 - Tempo de permanência, valor médio pago pelo Sistema Único de Saúde, segundo regiões do Brasil.

Na tabela 2 se encontra o tempo de permanência e valor médio pago por internação pelo Sistema Único de Saúde, segundo regiões do Brasil. Em 2018, a média de permanência das internações por neoplasias no Brasil ficou em 5 dias e o valor médio pago foi de R\$ 2.107,60. Em 2019, a média de permanência das internações ficou em 4,9 dias e o valor médio em R\$ 2.089,42.

Resultado semelhante ocorre em 2020, onde a média de permanência das internações ficou em 4,9 dias e o valor médio em R\$ 2.242,98, sem diferença estatística com o biênio anterior quanto ao tempo de permanência.

Tabela 2 – Média do tempo de permanência e valor médio pago pelas internações por neoplasias pelo Sistema Único de Saúde, segundo regiões do Brasil.

Região	Média de permanência 2018	Média de permanência 2019	Média de permanência 2020	Valor médio pago pelo SUS 2018	Valor médio pago pelo SUS 2019	Valor médio pago pelo SUS 2020
1 Região Norte	6,6	6,8	6,7	R\$ 1.554,15	R\$ 1.638,62	R\$ 1.850,66
2 Região Nordeste	4,6	4,6	4,7	R\$ 2.366,63	R\$ 2.300,25	R\$ 2.462,42
3 Região Sudeste	5,3	5,1	5,1	R\$ 2.052,04	R\$ 2.049,27	R\$ 2.212,57
4 Região Sul	4,6	4,4	4,4	R\$ 2.082,85	R\$ 2.091,50	R\$ 2.233,71
5 Região Centro-Oeste	4,9	4,8	4,8	R\$ 1.907,75	R\$ 1.813,07	R\$ 1.922,01
Total	5,0	4,9	4,9	R\$ 2.107,60	R\$ 2.089,42	R\$ 2.242,98

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

No período estudado, a região com maior tempo de permanência foi a Região Norte e o maior valor médio pago foi na Região Nordeste.

5.3 – Taxa de mortalidade

Em 2018, a taxa de mortalidade no Brasil foi de 8,16%, com um total de 67.907 óbitos no país. A maior taxa de mortalidade ocorreu na Região Sudeste (9,26 %) (Tabela 3). Em 2019, a taxa de mortalidade no país foi de 8,12%, tendo as Regiões Norte e Sudeste as maiores taxas, com 9,15% e 9,13%, respectivamente.

Entre os anos de 2018 e 2019 não há diferenças significativas na relação entre o total de internações e de óbitos ($p=0,22$).

Tabela 3 - Número total de óbitos e taxa de mortalidade por Região – Brasil.

Região	Óbitos 2018	Óbitos 2019	Óbitos 2020	Taxa Mort (%) 2018	Taxa Mort (%) 2019	Taxa Mort (%) 2020
1 Região Norte	2.859	3.325	3.206	8,56	9,15	10,35
2 Região Nordeste	12.968	13.987	13.244	6,32	6,43	7,37
3 Região Sudeste	33.367	35.151	32.630	9,26	9,13	9,97
4 Região Sul	14.417	14.765	14.308	7,88	7,70	8,28
5 Região Centro-Oeste	4.296	4.478	4.486	8,50	8,59	9,17
Total	67.907	71.706	67.874	8,16	8,12	8,93*

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

* $p<0,001$

No ano de 2020, ocorreu no Brasil 759.868 internações por neoplasias, com 67.874 óbitos. A taxa de mortalidade no país ficou em 8,93% - valor significativamente maior quando comparado a 2018 e 2019 ($p<0,001$). A região com maior taxa de mortalidade foi a Região Norte (10,35%). O aumento da taxa de mortalidade é notável em todas as regiões do Brasil, fato este que pode estar associado a grande demanda de atendimentos e recursos direcionados à pandemia de Covid-19, dificuldade de acesso à consultas, exames e diagnósticos, tratamentos adiados, além de outros fatores.

Segundo Goss et al. (2013), a América Latina, apesar de exibir incidência global do câncer mais baixa do que Europa e Estados Unidos, apresenta taxa de mortalidade

mais alta, o que pode estar relacionado principalmente ao diagnóstico em estágio mais avançado e parcialmente à dificuldade de acesso ao tratamento.

Além disso, nas Américas Central e do Sul, verifica-se altas taxas de cânceres relacionados à infecção e daqueles associados às mudanças de estilo de vida, com expressiva diferença de acordo com nível de desenvolvimento humano entre países e dentro das regiões, e também segundo gênero (SIERRA et al., 2016).

Estudo publicado em 2018, que avalia a mortalidade por câncer nas capitais e no interior do Brasil nas últimas quatro décadas, chama a atenção para os maiores aumentos nas duas últimas décadas no interior das Regiões Norte e Nordeste, tanto para homens quanto para mulheres (AZEVEDO; SILVA et al., 2020).

Segundo dados do INCA, em 2020, as neoplasias mais incidentes, conforme a localização primária, entre os homens foram Próstata (29,2%), Cólon e Reto (9,1%), Traquéia, Brônquios e Pulmão (7,9%) e Estômago (5,9%) e; entre as mulheres foram Mama (29,7%), Cólon e Reto (9,2%), Colo do Útero (7,4%) e Traquéia, Brônquios e Pulmão (5,6%).

De acordo com Ferlay (2021), a mortalidade por câncer no Brasil para ambos os sexos em 2017 foi semelhante à de países de alta renda, como EUA, Canadá, Reino Unido e Japão, onde os tipos mais frequentes entre os óbitos são o câncer de pulmão, mama, próstata e colorretal.

O crescimento do peso relativo do câncer na mortalidade não ocorre somente no Brasil, mas em todo o mundo. De acordo com a Sociedade Norte-Americana de Câncer (*American Cancer Society*), o número de novos casos mundiais passará de 14,6 para 20,2 milhões por ano, entre 2010 e 2030, e a maioria deles ocorrerá nos países em desenvolvimento como o Brasil, onde os fatores de risco e os processos de remoção e prevenção tem tido menor controle por parte das autoridades sanitárias (GELBAND et al., 2018).

5.4 Comportamento da Região Sul em relação às demais regiões

Nas Tabela 4 e 5 se encontra o número de internações por neoplasias, valor pago pelo SUS, média do tempo de permanência, total de óbitos e taxa de mortalidade (%) na Região Sul e demais Regiões do Brasil, 2018 e 2019, respectivamente.

Tabela 4 – Número total de internações por neoplasias e média do tempo de permanência – Região Sul (Brasil).

Capítulo CID-10	Internações 2018	Internações 2019	Internações 2020	Média Perm 2018	Média Perm 2019	Média Perm 2020
Região Sul	182.954	191.754	172.865	4,6	4,4	4,4
Demais Regiões	649.372	690.859	587.094	5,1	5,0	5,0
Brasil	832.326	882.613	759.868	5,0	4,9	4,9

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Tabela 5 – Número total de óbitos por neoplasias e taxa de mortalidade – Região Sul (Brasil).

Capítulo CID-10	Óbitos 2018	Óbitos 2019	Óbitos 2020	Taxa Mort (%) 2018	Taxa Mort (%) 2019	Taxa Mort (%) 2020
Região Sul	14.417	14.765	14.309	7,88	7,70	8,28
Demais Regiões	53.490	56.941	53.574	8,24	8,24	9,13
Brasil	67.907	71.706	67.874	8,16	8,12	8,93

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

Ainda que com a maior relação de casos/habitantes (Tabela 1), a Região Sul apresentou no biênio 2018-19, um menor número total de óbitos por internação e tempo total de permanência que o somatório das demais regiões do país ($p < 0,001$).

Já em relação ao valor total pago, não apresentou diferença significativa em relação ao número de internações ($p = 0,31$). Ou seja, mesmo com maior número de internações por habitante, apresentou custos semelhantes às demais regiões.

Já em 2020, quando comparada com as demais regiões, houve uma diferença significativa em relação ao total de óbitos e o número de internações ($p < 0,001$), somando-se um menor valor pago ($p = 0,02$) em relação ao número de internações.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo permitiu descrever os valores pagos pelas internações hospitalares por neoplasias pelo Sistema Único de Saúde, o tempo de permanência e taxa de mortalidade hospitalar, de acordo com as regiões geográficas do país, no triênio 2018-2020. No período, houve uma diminuição do número de internações no Brasil em 2020 quando comparado ao biênio anterior, com aumento da mortalidade hospitalar, estatisticamente significativos ($p < 0,001$).

Fato este que pode estar relacionado ao colapso do sistema de saúde durante o decurso da pandemia de coronavírus no país e em todo o mundo e, que pode ter levado ao agravamento do quadro de saúde dos pacientes portadores de doenças neoplásicas, seja por dificuldades de acesso as consultas de rotina, diagnósticos, exames e ao tratamento adequado já que a demanda de saúde, tanto de profissionais quanto de recursos, acabaram sendo direcionados ao problema emergente da pandemia.

A região Norte apresentou a maior média de permanência nas internações e a região Nordeste apresentou maior valor médio pago por internação, durante todo o período estudado. Podendo assim ser relacionado, o custo mais elevado e maior tempo de internação com maior gravidade dos casos diagnosticados.

Neste período, a Região Sul apresentou a maior frequência de casos por habitante, as menores taxas de mortalidade e menor média de permanência por internação. Ou seja, no conjunto, foi mais eficiente na prestação dos serviços por este grupo de causas durante o período estudado.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. Risk factors and causes of childhood cancer. Atlanta: **American Cancer Society**. 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cancerin-children/risk-factors-and-causes.html>. Acesso em 4 maio 2021.

BOUZAS, Luiz Fernando. Informação extraída da apresentação ex-Diretor Geral do Instituto Nacional do Câncer (INCA/MS), no 3º Congresso Brasileiro “**Todos Juntos contra o Câncer**”, ABRALE, São Paulo, 2016.

BRAY, Freddie; FERLAY, Jacques; SOERJOMATARAM, Isabelle; SIEGEL, Rebecca L.; TORRE, Lindsey A.; JEMAL, Ahmedin. Global cancer statistics 2018 globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [S.L.], v. 68, n. 6, p. 394-424, 12 set. 2018. DOI: [ânc://dx.doi.org/10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492).

BRAY, Freddie; JEMAL, Ahmedin; GREY, Nathan; FERLAY, Jacques; FORMAN, David. Global cancer transitions according to the human development cancer (2008–2030): a population-based study. **The Lancet Oncology**, [S.L.], v. 13, n.8, p. 790-801, ago. 2012. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70211-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70211-5).

FERLAY, J.; ERVIK, M.; LAM, F.; COLOMBET, M.; MERY, L.; PIÑEROS, M.; ZNAOR, A.; SOERJOMATARAM, I.; BRAY, F. **Cancer today**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. IARC Cancer Base, 2018. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/Databases/larc-Cancerbases/Cancer-Today-Powered-By-GLOBOCAN-2018>. Acesso em 20 abril 2021.

FERLAY, Jacques; COLOMBET, Murielle; SOERJOMATARAM, Isabelle; PARKIN, Donald M.; PINEROS, Marion; ZNAOR, Ariana; BRAY, Freddie. Cancer statistics for the year 2020: an overview. **International Journal of Cancer**, [S.L.], v. 149, n. 4, p. 778-789, 22 abr. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.33588>.

GELBAND, Hellen; JHA, Prabhat; SANKARANARAYANAN, Rengaswamy; HORTON, Susan. Disease control priorities, Third Edition (Volume 3). **Cancer**, [S.L.], v. 3, n. 3, p. 177-186, 1 nov. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1596/978-1-4648-0349-9>.

GONÇALVES, Andrea T. Cadaval; JOBIM, Paulo Fernandes Costa; VANACOR, Roberta; NUNES, Luciana Neves; ALBUQUERQUE, Isabella Martins de; BOZZETTI, Mary Clarisse. Câncer de mama: mortalidade crescente na região sul do Brasil entre 1980 e 2002. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 23, n. 8, p. 1785-1790, ago. 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2007000800005>.

GOSS, Paul e; LEE, Brittany L; BADOVINAC-CRNJEVIC, Tanja; STRASSER-WEIPPL, Kathrin; CHAVARRI-GUERRA, Yanin; LOUIS, Jessica St; VILLARREAL-GARZA, Cynthia; UNGER-SALDAÑA, Karla; FERREYRA, Mayra; DEBIASI, Márcio. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. **The Lancet Oncology**, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 391-436, abr. 2013. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70048-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70048-2).

GUERRA, Maximiliano Ribeiro; BUSTAMANTE-TEIXEIRA, Maria Teresa; CORRÊA, Camila Soares Lima; ABREU, Daisy Maria Xavier de; CURADO, Maria Paula; MOONEY, Meghan; NAGHAVI, Mohsen; TEIXEIRA, Renato; FRANÇA, Elisabeth Barboza; MALTA, Deborah Carvalho. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 102-115, maio 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700050009>.

GUYTON, Arthur Clifton; HALL, John Edward. **Tratado de fisiologia médica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **O que é câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 15 abril 2021.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Tipos de câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>>. Acesso em: 5 maio 2021.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Números do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 05 maio 2021.

KARANIKOLOS, M.; ELLIS, L.; COLEMAN, M. P.; MCKEE, M.. Health systems performance and cancer outcomes. **Jnci Monographs**, [S.L.], v. 2013, n. 46, p. 7-12, 1 ago. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jncimonographs/lgt003>.

KUIAVAA, Victor Antônio; CHIELLE, Eduardo Ottobelli. Epidemiologia do câncer de pâncreas na região sul do Brasil: estudo da base de dados do departamento de informática do sistema único de saúde (DATASUS). **Revista de Atenção à Saúde**, São Caetano do Sul, v. 16, n. 56, p. 32-39, 06 fev. 2018. DOI: [10.13037/ras.vol16n56.4944](https://doi.org/10.13037/ras.vol16n56.4944).

LORTET-TIEULENT, Joannie; RENTERIA, Elisenda; SHARP, Linda; WEIDERPASS, Elisabete; COMBER, Harry; BAAS, Paul; BRAY, Freddie; COEBERGH, Jan Willem; SOERJOMATARAM, Isabelle. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010. **European Journal of Cancer**, [S.L.], v. 51, n. 9, p. 1144-1163, jun. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.10.014>.

MARTINS, Sandro J.; PERUNA, Valéria B. Caracterização dos protocolos de terapia antineoplásica na rede de assistência ambulatorial para servidores do estado da bahia, brasil. **Revista Baiana de Saúde Pública**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 338, 1 jan. 1970.

Secretaria da Saúde do Estado da Bahia. DOI: <http://dx.doi.org/10.22278/2318-2660.2007.v31.n2.a1417>.

MEDICI, A. C. **Custos do tratamento do câncer no Brasil: Como Melhorar o Foco**. 2018. Disponível em <<https://portalhospitaisbrasil.com.br/artigo-custos-do-tratamento-do-cancer-no-brasil-como-melhorar-o-foco/>>. Acesso em: 21 abril 2021.

NOBREGA, Caroline Rife; LIMA, Antônio Fernandes Costa. Procedures' costs related to outpatient chemotherapy treatment of women suffering from breast cancer. **Revista da Escola de Enfermagem da Usp**, [S.L.], v. 48, n. 4, p. 699-705, ago. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0080-623420140000400018>.

OLIVEIRA, A. C.; OLIVEIRA C. E. H.; VIEIRA, F. C.; FREITAS, J. O. **O câncer de mama, suas implicações e as considerações de enfermagem na dor**. 61f. Monografia de Bacharelado em Enfermagem. Departamento de Saúde. Universidade Vale do Rio Doce, Brasil, 2009.

PLUMMER, Martyn; FRANCESCHI, Silvia; VIGNAT, Jérôme; FORMAN, David; MARTEL, Catherine. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. **International Journal of Cancer**, [S.L.], v. 136, n. 2, p. 487-490, 11 jun. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28999>.

ROSAS, M. S. L.; SILVA, B. N. M.; PINTO, R. G. M. P.; SILVA, B. V.; SILVA, R. A.; GUERRA, L. R.; SOARES, G. C. M. T.; CASTRO, H. C.; LIONE, V. O. F. Incidence of cancer in Brazil and the potential use of isatin derivatives in experimental oncology. **Revista Virtual de Química**, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 243-265, 30 abr. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/1984-6835.20130025>.

SIERRA, Mónica S.; SOERJOMATARAM, Isabelle; ANTONI, Sébastien; LAVERSANNE, Mathieu; PIÑEROS, Marion; VRIES, Esther de; FORMAN, David. Cancer patterns and trends in Central and South America. **Cancer Epidemiology**, [S.L.], v. 44, p. 23-42, set. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.013>.

SILVA, Gulnar Azevedo; JARDIM, Beatriz Cordeiro; FERREIRA, Vanessa de Melo; JUNGER, Washington Leite; GIRIANELLI, Vânia Reis. Mortalidade por câncer nas capitais e no interior do Brasil: uma análise de quatro décadas. **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 54, p. 126, 12 dez. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002255>.

TORRE, Lindsey A.; SIEGEL, Rebecca L.; WARD, Elizabeth M.; JEMAL, Ahmedin. Global cancer incidence and mortality rates and trends - an update. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 16-27, 14 dez. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-15-0578>.

WELCH, H. Gilbert; KRAMER, Barnett S.; BLACK, William C. Epidemiologic signatures in cancer. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 381, n. 14, p. 1378-1386, 3 out. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmsr1905447>.