

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública**

Thais Piazza de Melo

**Avaliação da variabilidade de práticas terapêuticas em oncologia no Brasil**

Belo Horizonte

2023

Thais Piazza de Melo

**AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DE PRÁTICAS TERAPÊUTICAS EM  
ONCOLOGIA NO BRASIL.**

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Saúde Pública.

Orientadora: Profa. Dra. Mariangela Leal Cherchiglia.

Coorientadores: Prof. Dr. Ulysses de Barros Panisset e Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior.

Belo Horizonte  
Faculdade de Medicina – UFMG  
2023

M528a Melo, Thais Piazza de.  
Avaliação da variabilidade de práticas terapêuticas em oncologia no Brasil [recurso eletrônico] / Thais Piazza de Melo. -- Belo Horizonte : 2023.  
192 f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientadora: Mariângela Leal Cherchiglia.  
Coorientadores: Ulysses de Barros Panisset e Augusto Afonso Guerra Júnior  
Área de concentração: Saúde Pública  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Guia de Prática Clínica. 2. Neoplasias da mama/terapia. 3. Análise de Sobrevida. 4. Dissertação Acadêmica. I. Cherchiglia, Mariângela Leal. II. Panisset, Ulysses de Barros. III. Guerra Júnior, Augusto Afonso. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WP 900

Bibliotecário responsável: Monaliza Maria Silveira Caires Lima CRB-6/1707

# FOLHA DE APROVAÇÃO

08/03/2023, 14:11

SEI/UFMG - 2130940 - Declaração



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS GRADUAÇÃO  
**DECLARAÇÃO**

Declaramos, para os devidos fins, que THAIS PIAZZA DE MELO, número de registro 2018658624, cumpriu os requisitos regulamentares para obtenção do grau de doutor no Programa de Pós-Graduação em SAÚDE PÚBLICA da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, tendo defendido sua tese intitulada "Avaliação da variabilidade de práticas terapêuticas em oncologia no Brasil", no dia 27/02/2023.

Belo Horizonte, 08 de março de 2023.

ENEIDA FERRAZ DA ROCHA  
Secretária do Programa de Pós Graduação em  
Saúde Pública



Documento assinado eletronicamente por Eneida Ferraz da Rocha, Secretário(a), em 08/03/2023, às 14:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 2130940 e o código CRC 2DD24106.

Referência: Processo nº 23072.210087/2023-88

SEI nº 2130940

# ATA DE DEFESA

14/03/2023, 16:03

SEI/UFMG - 2105332 - Ata de defesa de Dissertação/Tese



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
ATA DE DEFESA DE TESE  
THAIS PIAZZA DE MELO

Às 13:00 horas do dia vinte e sete de fevereiro de dois mil e vinte e três, na sala virtual da plataforma lifesize, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a defesa de tese de THAIS PIAZZA DE MELO, número de registro 2018658624, graduada no curso de FARMÁCIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em SAÚDE PÚBLICA. A presidência da sessão coube a Profa. Mariangela Leal Cherchiglia - orientadora (UFMG). Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Prof. Ulysses de Barros Panisset-coorientador (UFMG), Prof. Gulnar Azevedo e Silva (Universidade do Estado do Rio de Janeiro), Profa. Angélica Nogueira Rodrigues (UFMG), Profa. Edna Afonso Reis (ICEX-UFMG), Profa. Ávila Teixeira Vidal (Ministério da Saúde) Prof. Mário Círio Nogueira (Universidade Federal de Juiz de Fora). Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Tese de Doutorado, intitulada: "Avaliação da variabilidade de práticas terapêuticas em oncologia no Brasil.". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar APROVADA a Tese de Doutorado. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 27 de fevereiro de 2023.

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Profa. Mariangela Leal Cherchiglia - orientador (UFMG)

Prof. Ulysses de Barros Panisset- coorientador- (UFMG)

Prof. Gulnar Azevedo e Silva (Universidade do Estado do Rio de Janeiro)

Profa. Angélica Nogueira Rodrigues (UFMG)

Profa. Edna Afonso Reis (ICEX-UFMG)

Profa. Ávila Teixeira Vidal (Ministério da Saúde)

Prof. Mário Círio Nogueira (Universidade Federal de Juiz de Fora)



Documento assinado eletronicamente por Edna Afonso Reis, Professora do Magistério Superior, em 01/03/2023, às 10:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Mário Círio Nogueira, Usuário Externo, em 01/03/2023, às 14:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariangela Leal Cherchiglia, Professora do Magistério Superior**, em 01/03/2023, às 16:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ávila Teixeira Vidal, Usuária Externa**, em 03/03/2023, às 10:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ulysses de Barros Panisset, Professor do Magistério Superior**, em 08/03/2023, às 17:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gulnar Azevedo e Silva, Usuária Externa**, em 09/03/2023, às 11:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Angelica Nogueira Rodrigues, Professora do Magistério Superior**, em 14/03/2023, às 12:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 2105332 e o código CRC 99F6D963.

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitora

Prof<sup>a</sup>. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Prof<sup>a</sup>. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Fernando Marcos dos Reis

### **FACULDADE DE MEDICINA**

Diretora

Prof<sup>a</sup>. Alamanda Kfoury Pereira

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof. Raphael Augusto Teixeira de Aguiar

### **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**

Coordenadora

Prof<sup>a</sup>. Alaneir de Fátima Santos

Subcoordenadora

Prof<sup>a</sup>. Lidyane do Valle Camelo

### **MEMBROS TITULARES DO COLEGIADO**

Alaneir de Fátima dos Santos

Amélia Augusta Friche

Déborah Carvalho Malta

Ilka Afonso Reis

Lidyane do Valle Camelo

Luana Giatti Gonçalves

Sandhi Maria Barreto

## AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial minha mãe, pai, avós e irmãs, que mesmo fisicamente distantes, me incentivaram e confiaram na minha jornada.

Ao meu namorado, companheiro de vida, que nesse percurso virou marido, por toda escuta, apoio e suporte nos momentos desafiadores.

Aos meus amigos, pelas trocas de saberes, vivências e angústias, cujo compartilhamento me ajudou a perceber que não estava só nessa empreitada.

Aos profissionais de saúde que cuidaram da minha saúde mental e física durante esses últimos anos, vocês também me ajudaram a entender que era possível.

À minha orientadora, que confiou plenamente em mim desde a primeira conversa, por ter aberto essa “porta” sem sequer me conhecer. Por ter pedido para eu encontrá-la no dia em que fui entregar os documentos para inscrição na seleção do doutorado, apenas para me dar um abraço de “boa sorte”. Por tantos momentos de conversas, pela compreensão e estímulo perenes, não me deixando desistir apesar das dificuldades.

Aos meus coorientadores e à professora Ilka, cujas visões de referenciais diversos, me ajudaram a questionar e evoluir ao longo do trabalho.

À todos os professores e professoras, pelo aprendizado obtido em disciplinas, pelos diálogos durante o desenvolvimento de pesquisas, contribuições na banca de qualificação, e também enquanto colegas de trabalho pela “torcida”.

Ao apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por conceder bolsa de estudos para a realização do doutorado, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelos recursos para desenvolvimento do trabalho (processo APQ-03475-13).

## APRESENTAÇÃO

O objetivo desta apresentação não é meramente evidenciar meu percurso e vivências ao longo da minha trajetória profissional, mas sim, mencionar alguns aprendizados e inquietações. Estes últimos, por sua vez, me trouxeram até aqui e influenciaram diretamente na minha perspectiva de abordagem da tese, e não eximo a possibilidade de serem interpretados como conflitos de interesses.

Após graduada em Farmácia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, ingressei na Residência Multiprofissional em Saúde em um Hospital Universitário da mesma instituição. Foi nesse primeiro cenário prático no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) que me deparei com sucessivas situações de possibilidades de condutas terapêuticas distintas para um mesmo paciente por parte da equipe de saúde. Justificar a escolha de uma delas nem sempre era tarefa fácil, requerendo frequentemente sustentação de evidências científicas, influências das perspectivas dos pacientes e cuidadores, bem como de experiências e impressões dos profissionais tomadores de decisão.

Para explorar a complexidade do processo de seleção de tratamentos, após a residência aprofundi no tema da saúde baseada em evidências no mestrado em Ciências Farmacêuticas na Universidade Federal do Paraná. Durante esse período, desenvolvi habilidades e participei de pesquisas no âmbito da avaliação de tecnologias em saúde, trabalhando com informações de ensaios clínicos, de estudos observacionais e de entrevistas com pacientes. Concluída essa etapa, tive a oportunidade de atuar como professora na Universidade Federal Fluminense por 2 anos, no ensino teórico e prático na graduação em Farmácia e Residência, nos quais a Farmacoepidemiologia, Assistência Farmacêutica e Cuidado Farmacêutico se fizeram presentes.

A necessidade de enfrentar o desafio de realizar um doutorado foi consequência de todo processo experienciado, associado ao anseio por aplicar de forma mais abrangente e qualificada, toda a bagagem adquirida para o contexto do SUS. Então iniciei o doutorado em Saúde Pública na Universidade Federal de Minas Gerais, retomando mais profundamente o trabalho de pesquisadora. Desenvolvi novas habilidades e competências ao longo dessa jornada, permeada por epidemiologia, políticas de saúde e estatística.

Além da dedicação à pesquisa e à docência, a partir do mestrado também trabalhei como consultora na área de avaliação de tecnologias em saúde, como tutora de cursos de capacitação para farmacêuticos atuantes na Atenção Básica do SUS e temporariamente como Especialista em Políticas e Gestão de Saúde na Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. No último ano do doutorado trabalhei como professora da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, assim como na Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Entendo que os frutos iniciais do meu doutorado podem ter oportunizado a conquista da vaga de consultoria no Ministério da Saúde, o qual me permite continuar trabalhando e aprendendo dia a dia a empregar os conhecimentos acadêmicos na gestão do SUS.

Como não é apenas a esfera profissional que nos move, cabe pontuar que a pandemia de COVID-19 trouxe muitos desafios pessoais. Durante esse período conturbado, acompanhar e cuidar de longe de mãe, pai e madrinha que desenvolveram cânceres foi duro e desnorteador, mas também reforçou o propósito dessa caminhada.

Minha perspectiva é, portanto, múltipla: de profissional de saúde (tanto na assistência quanto na gestão), de pesquisadora, de estudante, de docente, de defensora do SUS e de familiar de pacientes com câncer. Algo tão complexo e multifatorial quanto a escolha de uma conduta clínica. Entendo que não irei esgotar o assunto, entretanto espero que você faça uma boa leitura e, quem sabe, seja mais um(a) a ficar motivado(a) a construir ou continuar construindo conhecimento nesse campo.

## RESUMO

A introdução de novas tecnologias no âmbito dos tratamentos oncológicos é continuamente almejada como também percebida pela sociedade na atualidade. O estabelecimento da recomendação de uma conduta clínica qualificada requer um processo robusto, pautado tanto na experiência prática dos profissionais especialistas, como nas perspectivas dos pacientes, e nas melhores evidências científicas. Entretanto, a existência de lacunas nesse processo vem produzindo condutas terapêuticas de valor duvidoso, ou ainda, de baixo-valor no tratamento do câncer. As recomendações mencionadas são dispostas em diretrizes clínicas terapêuticas, as quais verifica-se ampla diversidade em todo o mundo. Assim, é perceptível a necessidade de garantir a qualidade destes documentos norteadores, e por conseguinte das condutas clínicas executadas na prática. Considerando o cenário exposto, foi objetivo principal do presente trabalho avaliar a variabilidade de condutas terapêuticas em oncologia em documentos nacionais norteadores de práticas clínicas, e em uma situação terapêutica prática de valor duvidoso executada no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), assim como as suas consequências clínicas. Inicialmente foram avaliadas a qualidade de 12 diretrizes nacionais de tratamentos dos cânceres de mama, próstata e de cólon e reto, incluindo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do SUS, documentos do sistema suplementar de saúde e de sociedades e associações médicas. Para tal, avaliadores com formações diversas aplicaram o instrumento AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*). Em todas as diretrizes avaliadas foram identificadas fragilidades e potencialidades, cuja instituição responsável pela publicação aparenta estar relacionada. Ao explorar os diversos aspectos das diretrizes citadas, identificou-se uma prática clínica de valor duvidoso no âmbito do tratamento do câncer de mama metastático ao diagnóstico (ou “*de novo*”): a remoção cirúrgica do tumor primário. Iniciou-se então a avaliação da influência da realização de tal procedimento cirúrgico na sobrevida de mulheres em tratamento no SUS. Para tal, foi desenvolvido um estudo de coorte retrospectiva considerando mulheres que iniciaram o tratamento entre 2003 até 2009. Foi estabelecido um grupo comparador de mulheres que não realizaram a cirurgia usando a técnica de *propensity score matching* (PSM). Avaliou-se a sobrevida global em 60 meses com construção de curvas de Kaplan-Meier, modelo de Cox de riscos proporcionais, e tempo médio de sobrevivência restrito (RMST – *Restricted Mean Survival Time*). Verificou-se que em aproximadamente 24% dos casos de tratamento do câncer de mama metastático inicial recorreu-se à cirurgia (3.641 mulheres), as quais foram realizadas majoritariamente como primeiro tratamento oncológico (69,4%) e do tipo mastectomia (70,3%). A mediana de sobrevivência (não alcançada para o grupo que realizou a cirurgia como primeira intervenção) e o RMST (superior em 6,9 meses) foram comparativamente superiores ao grupo pareado ( $p < 0,001$ ). As análises univariada e multivariada evidenciaram, entre outros, a redução do risco de óbito para a realização de cirurgia (análise multivariada: HR 0,607,

IC95% 0,556-0,663), e elevação do risco para tratamentos sem hormonioterapia, presença de comorbidades e faixa etária superior. Assim, sugere-se que a remoção cirúrgica do tumor primário possa influenciar positivamente na sobrevida de parcela das mulheres com câncer de mama metastático ao diagnóstico. Conclui-se que tanto a avaliação de diretrizes clínicas, quanto de dados de mundo real podem contribuir para o fortalecimento das políticas e das práticas terapêuticas oncológicas no SUS.

Palavras-chave: guia de prática clínica; oncologia; avaliação da tecnologia biomédica; neoplasias da mama; análise de sobrevida.

## ABSTRACT

The introduction of new technologies for oncological treatments is continuously desired as well as perceived by society currently. The establishment of a qualified clinical recommendation requires a robust process based on the practical experience of specialist professionals, the perspectives of patients, and the best scientific evidence. However, gaps in this process have led to the implementation of therapeutic practices of questionable or low value in cancer treatment. These recommendations are set forth in clinical therapeutic guidelines, which vary widely across the globe. Thus, it becomes evident that ensuring the quality of these guiding documents—and consequently the clinical practices they inform—is essential. Considering this scenario, the main objective of this study was to evaluate the variability of therapeutic approaches in oncology in national guidelines, and in a practical therapeutic situation of dubious value in the Unified Health System (SUS) context, as well as its clinical consequences. Initially, the quality of 12 national guidelines for the treatment of breast, prostate and colon and rectal cancers were evaluated, including the SUS Diagnostic and Therapeutic Guidelines (DDT), documents from the supplementary health system and from medical societies and associations. For this purpose, evaluators with different backgrounds applied the AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation). In all evaluated guidelines, weaknesses and strengths were identified, whose institution responsible for the publication appears to be related. By exploring the different aspects of these guidelines, a clinical practice of dubious value was identified in the context of the treatment of metastatic breast cancer at diagnosis (or “*de novo*”): surgical removal of the primary tumor. Then, the evaluation of the influence of this surgery on the survival of women undergoing treatment in the SUS began. For this, a retrospective cohort study was developed involving women who began treatment between 2003 and 2009. A comparison group of women who did not undergo surgery was established using the propensity score matching (PSM) technique. Overall survival over 60 months was evaluated using Kaplan-Meier curves, Cox proportional hazards models, and restricted mean survival time (RMST) analysis. It was found that in approximately 24% of initial metastatic breast cancer treatments, surgery was performed (3,641 women), mostly as the first oncological treatment (69.4%) and predominantly as mastectomy (70.3%). The median survival (not reached for the group that underwent surgery first) and RMST (6.9 months longer) were both significantly higher than in the matched comparison group ( $p < 0.001$ ). Univariate and multivariate analyses revealed, among other findings, a reduced risk of death associated with surgery (multivariate analysis: HR 0.607, 95% CI 0.556–0.663), and an increased risk associated with absence of hormone therapy, presence of comorbidities, and older age. Thus, it is suggested that surgical removal of the primary tumor may positively influence the survival of a subset of women diagnosed with metastatic breast cancer. The study concludes that both the evaluation of clinical guidelines and real-world data

can contribute to strengthening oncology policies and therapeutic practices within SUS.

Keywords: practice guideline; medical oncology; biomedical technology assessment; breast neoplasms; survival analysis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes no Brasil estimados para cada ano do triênio 2023 a 2025 por sexo, exceto pele não melanoma.	28
Figura 2 – Linhas do tempo com os principais marcos da disponibilização de tecnologias e publicação de diretrizes clínicas no SUS para os tratamentos do câncer de mama (A), próstata (B) e cólon e reto (C), até 2018.	36
Quadro 1 – Diretrizes breves para relatar as análises de <i>Propensity Score</i>	56

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
APAC	Autorização de Procedimentos Ambulatoriais do SUS
Atlas VPM	<i>Atlas Variaciones de la Práctica Médica</i>
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CACON	Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
CAPS	Ajuste de covariável usando o OS
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
Consinca	Conselho Consultivo do Instituto Nacional de Câncer
DALYs	Anos de vida ajustados por incapacidade
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do SUS
eCDF	Teste de Kolmogorov-Smirnov ou função empírica de densidade cumulativa, do inglês <i>and empirical Cumulative Density Function</i>
ECR	Ensaio Clínico Randomizados
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EVIPNet	Rede para Políticas Informadas por Evidências
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease Study</i>
GIN	<i>Guidelines International Network</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva do SUS
IQ	Intervalo interquartil
KM	Kaplan-Meier
MS	Ministério da Saúde
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i> , dos Estados Unidos da América
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> , do Reino Unido
NN	<i>Nearest neighbor</i>
OMS/WHO	Organização Mundial da Saúde/ <i>World Health Organization</i>
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do SUS
PNAO	Política Nacional de Atenção Oncológica
PNPCC	Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer
PS	<i>Propensity Score</i>
PSM	<i>Propensity Score Matching</i>
PSS	<i>Propensity Score Stratification</i>
PSW	<i>Propensity Score Weighting</i>
RHC	Registro Hospitalar do Câncer
RMST	Tempo médio de sobrevivência restrito, do inglês <i>Restricted Mean Survival Time</i>
SAS	Secretaria de Atenção à Saúde
SCTIE	Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do M:
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial do SUS

SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS
SIH	Sistema de Informação Hospitalar do SUS
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade do SUS
SISCAN	Sistema de Informação do Câncer
SISCOLO	Sistema de Informações de Controle do Câncer do Colo do Útero
SISMAMA	Sistema de Informação do Câncer de Mama
SMD	Diferenças médias padronizadas, do inglês <i>Standard Mean Difference</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
UNACON	Unidades de Alta Complexidade em Oncologia

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1 O CÂNCER: ASPECTOS GERAIS	21
2.1.1 Etiologia, caracterização e tratamentos	21
2.1.2 Epidemiologia global	26
2.2 O CÂNCER NO BRASIL	27
2.2.1 Epidemiologia	27
2.2.2 O Cuidado Oncológico no país	28
2.2.3 Políticas no âmbito do Sistema Único de Saúde	32
2.3 VARIABILIDADE DE CONDUTAS CLÍNICAS EM ONCOLOGIA	41
2.2.1 Diretrizes clínicas	41
2.2.2 Práticas clínicas	44
3 OBJETIVOS	49
3.1 OBJETIVO GERAL	49
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	49
4 JUSTIFICATIVA	50
5 METODOLOGIA	51
5.1 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE DIRETRIZES CLÍNICAS	51
5.2 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DE CONDUTA TERAPÊUTICA	52
5.2.1 <i>Propensity Score Matching</i> (PSM)	54
5.2.2 Análise de sobrevivência	58
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	62
6.1 ARTIGO 1	63
6.1.1 Considerações finais sobre o Artigo 1	78
6.2 ARTIGO 2	80
6.2.1 Considerações finais sobre o Artigo 2	102
7 CONCLUSÃO	105
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107
ANEXO – Ferramenta AGREE II adaptada transculturalmente para a língua portuguesa	133
APÊNDICE – Material suplementar do Artigo 2	161

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública mundial, com números de novos casos de indivíduos acometidos e de mortes representativos. A estatística global de incidência estimada para o ano de 2020 considerando todos os tipos de câncer foi de 19,3 milhões de casos, com aproximadamente 10,0 milhões de óbitos por esse grupo de doenças (SUNG *et al.*, 2021). No Brasil, após o câncer de pele não melanoma, as três maiores incidências estimadas para cada ano do triênio 2023 a 2025, são: próstata (71.730 casos, 30,0%), cólon e reto (21.970 casos, 9,2%) e traqueia, brônquio e pulmão (18.020 casos, 7,5%) para homens; e mama (73.610 casos, 30,1%), cólon e reto (23.660 casos, 9,7%) e colo de útero (17.010, 7,0%) em mulheres (INCA, 2022).

Em consonância com os princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer prevê a necessidade de cuidado integral, redes de atenção regionalizadas e descentralizadas, qualificação do cuidado, participação e controle social, além da incorporação e uso de tecnologias para prevenção e controle a partir do processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e da Avaliação Econômica (AE). Uma das diretrizes dessa política é utilização, de forma integrada, dos dados e informações epidemiológicas e assistenciais, cuja uma das fontes são os sistemas de informação do SUS (BRASIL, 2013).

Os principais documentos produzidos pelo Ministério da Saúde (MS), que são baseados em evidência científica e que visam nortear as melhores condutas na área da oncologia são denominados de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), ou, em certos casos, de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT). Os PCDT apresentam recomendações apenas de tecnologias incorporadas ao SUS. De outro modo as DDT não se delimitam apenas às tecnologias incorporadas no SUS, mas sim, ao que pode ser oferecido a este paciente, considerando o possível financiamento repassado e a autonomia destes na escolha da melhor opção para cada situação clínica (BRASIL, 2014; CONITEC, 2022). Vários países do mundo apresentam guias que orientam o diagnóstico, tratamento e monitoramento de cânceres (AUSTRALIA, 2017; NCCN, 2022; NICE, 2014), além de organizações não governamentais como sociedades médicas (GENNARI *et al.*, 2021; SBOC, 2017).

No Brasil ainda são poucos os estudos sobre a qualidade de protocolos da prática clínica ou *guidelines* (MOLINO *et al.*, 2016; RONSONI *et al.*, 2015). Foi verificado, no contexto de doenças crônicas não transmissíveis, que tais documentos nacionais apresentam deficiências principalmente relacionadas ao rigor no desenvolvimento. De acordo com a avaliação realizada, as diretrizes do Ministério da Saúde só poderiam ser recomendadas se fossem realizadas modificações, enquanto os demais (oriundos de associações ou sociedades médicas) a recomendação não seria viável mesmo com ajustes (MOLINO *et al.*, 2016).

Mesmo com a utilização de diretrizes existe uma diversidade nas condutas clínicas que têm o potencial de gerar procedimentos de valor duvidoso (GARCÍA-ARMESTO *et al.*, 2016) ou até mesmo serem entendidas como práticas de baixo valor (GYAWALI, 2017; PRASAD *et al.*, 2013). Essas condutas podem implicar em consequências negativas para a condição clínica do paciente, como também para a sustentabilidade de recursos do sistema de saúde em que está inserida (GARCÍA-ARMESTO *et al.*, 2016; GYAWALI, 2017). Tais variações na prática clínica são vistas diferentes locais no mundo, como no Reino Unido, onde mesmo com a ampla recomendação de *guidelines* (ou diretrizes clínicas), um estudo demonstrou que existe uma variação considerável na prescrição de quimioterapia. Apesar de não terem sido estabelecidas associações com características geográficas naturais (por exemplo, ruralidade), há possibilidade que os hábitos, a capacidade e as políticas locais de tratamento exerçam influência (CHAMBERLAIN *et al.*, 2016). Na Espanha, variações no tratamento com radioterapia, assim como nas hospitalizações por cirurgia oncológica foram verificadas para as diferentes regiões do país (EXPÓSITO *et al.*, 2009; OLIVA *et al.*, 2009). Tais variações podem ocasionar as denominadas práticas de valor duvidoso, que podem impactar financeiramente tanto para os pacientes quanto para a sociedade. São situações nas quais reduzir o custo não significaria necessariamente o comprometimento da eficácia, o que sinaliza a necessidade de busca por outras estratégias de economia para a prática clínica (GYAWALI, 2017).

Portanto, considerando o cenário brevemente exposto, a avaliação de diretrizes e práticas terapêuticas podem viabilizar o reconhecimento de situações questionáveis no âmbito das tomadas de decisão em oncologia. Nesse sentido, o presente trabalho buscou explorar tal contexto no Brasil, visando contribuir para o fornecimento de

informações que deem subsídios para a realização de condutas qualificadas no tratamento do câncer.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 O CÂNCER: ASPECTOS GERAIS

#### 2.1.1 Etiologia, caracterização e tratamentos

O câncer é um grupo grande de condições clínicas que têm em comum a ocorrência da proliferação celular de forma irregular no organismo (COOPER, 2000). Quando tal replicação ocorre de forma agrupada, trata-se do tumor ou neoplasia, que pode ser benigno ou maligno de acordo com as características que apresentar. A malignidade está associada ao crescimento mais rápido e irregular, com frequente invasão do tecido adjacente, além da potencialidade de poder acometer partes distantes do corpo (metástase) por meio da dispersão de células pelo sangue e/ou tecido linfático. Ainda que menos agressivos, os tumores benignos precisam ser monitorados e, em certos casos tratados com remoção cirúrgica, dada a possibilidade de tornarem-se malignos (COOPER, 2000; PATEL, 2020). Por sua vez, o tratamento do câncer maligno, justamente por sua complexidade, pode não recorrer à remoção cirúrgica, mas incluir tratamentos sistêmicos como a quimioterapia e a imunoterapia (ALIEVA; VAN RHEENEN; BROEKMAN, 2018; COOPER, 2000; PATEL, 2020).

Além da característica mencionada no parágrafo anterior, o tipo celular que compõe o tumor (de células epiteliais são carcinomas, tecido conjuntivo sarcomas, células sanguíneas podem ser linfomas ou leucemias, entre outros) e o órgão envolvido (câncer de mama, de próstata, de pulmão, por exemplo) também conferem classificações (COOPER, 2000). A diversidade do comportamento da extensão da dispersão que o tumor maligno pode assumir apresenta um padrão de classificação que é mundialmente utilizado, denominado TNM. O nome da classificação foi atribuído pelos três aspectos que aborda, sendo eles: T – sítio do tumor primário e tamanho do tumor, N – envolvimento de linfonodos regionais e M – presença ou não de metástase à distância. Para que o planejamento do tratamento adequado seja realizado, o estadiamento pela classificação TNM ao diagnóstico é de grande valia. Existem categorizações adicionais ao TNM, no sentido de compreender o estadiamento em relação à condição clínica do indivíduo e patológica do tumor. Pelo fato da classificação TNM produzir uma gama ampla de categorias, é frequente a adoção da forma simplificada de descrição anatômica do tumor, nos estádios I (localizados no

órgão anatômico de origem), II (com comprometimento local dos linfonodos), III (com comprometimento regional dos linfonodos) e IV (com metástase à distância) (PIÑEROS *et al.*, 2019; UICC, 2022).

A ocorrência, o entendimento do processo e o tratamento adequado de metástases permanece como uma preocupação (NATHANSON *et al.*, 2022). Um exemplo capaz de ilustrar tal questão é a existência de lacunas na compreensão em detalhes da geração da metástase no câncer de mama. Ainda assim, estudos *in vitro* e em animais têm sinalizado um papel relevante para os linfonodos nesse processo, pois existem evidências da passagem de células do tumor para os linfonodos, local do qual as células acessam os vasos sanguíneos, estando então aptas ao contato com outros tecidos e órgãos. Tal possibilidade parece corroborar na compreensão da ação preditora dos linfonodos em metástases, como vem sendo sugerido para diferentes tipos de câncer. De qualquer forma, ainda não foi descartada também a existência de invasão direta das células do câncer primário no sangue (NATHANSON *et al.*, 2022).

Ainda sobre esse tema, o acúmulo de modificações no material genético nuclear, ou seja, as mutações no DNA, são sabidamente responsáveis pelo estabelecimento do câncer assim como por características mais agressivas envolvidos com a progressão da doença e com o surgimento de metástases. A presença de subclones celulares diferentes em metástases, especialmente as tardias, podem ser distintos daqueles presentes no tumor inicial. Contudo, ainda é escassa a identificação dos subclones que estão mais relacionados com a ocorrência de metástases. Além do material genético nuclear, estudos em modelos animais têm verificado o papel do DNA mitocondrial no câncer metastático, cuja contribuição parece estar ligada ao material genético nuclear, ao metabolismo e à resposta imunológica. Tal fato apresenta mais uma vertente de interesse na pesquisa científica da compreensão dos fatores envolvidos com a característica metastática, em especial por não existir até o momento evidência de que o DNA mitocondrial possua papel no câncer de mama humano (NATHANSON *et al.*, 2022).

As principais estratégias terapêuticas vigentes para o tratamento do câncer são divididas em três grupos: cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica. As duas primeiras foram as primeiras alternativas disponíveis, as quais passaram a serem associadas à quimioterapia citotóxica e/ou terapias hormonais para a obtenção de resultados superiores no controle local da doença e na sobrevida dos pacientes. A combinação

desses três tipos de tratamentos pode ocorrer de forma adjuvante, ou seja, quimioterapia citotóxica seguida de remoção cirúrgica do tumor, ou neoadjuvante (após a remoção cirúrgica do tumor é realizada a quimioterapia citotóxica), e ainda, estar ou não associada à radioterapia (TANNOCK, 1998). A escolha da sequência do tratamento considera eventuais impactos sobre a progressão da doença pela ruptura da arquitetura do tumor, com eventual estímulo à inflamação, liberação de células cancerosas na circulação e favorecimento da ocorrência de metástase (ALIEVA; VAN RHEENEN; BROEKMAN, 2018).

Embora ainda seja a opção mais empregada dentre as terapias sistêmicas existentes, a quimioterapia citotóxica apresenta limitações relacionadas ao perfil de segurança, toxicidade, e penetrabilidade inespecífica e, em alguns casos, até limitada, no tecido tumoral (BIDRAM *et al.*, 2019; TANNOCK, 1998). O uso da hormonioterapia, um tipo de terapia sistêmica, está relacionado à alterações na expressão de hormônios pelo paciente. No caso do câncer de mama por exemplo, as subcategorias são atribuídas conforme a expressão hormonal (estrogênio e progesterona) e do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), que por sua vez determinam a estratégia terapêutica a ser adotada (WAKS; WINER, 2019).

Outras terapias sistêmicas então surgiram, agregando maior especificidade na ação da condição oncológica tratada. Entre as quais estão a imunoterapia (com destaque para os anticorpos monoclonais), e a terapia alvo (BIDRAM *et al.*, 2019; PALUMBO *et al.*, 2013; PAPIEŻ; KRZYŚCIAK, 2021). Na atualidade grande parte dos ensaios clínicos em andamento estão direcionados para o tratamento oncológico, com novas intervenções ganhando espaço, como o uso de anticorpo-droga-conjugada, as terapias gênicas, as formulações de liberação modificada com nanopartículas e uso de antioxidantes naturais (PAPIEŻ; KRZYŚCIAK, 2021; PUCCI; MARTINELLI; CIOFANI, 2019). Logo, independente da estratégia terapêutica, os tratamentos oncológicos almejam ao menos um dos seguintes resultados: a cura, o controle dos sintomas, a redução do acometimento dos tecidos, e especialmente o aumento da sobrevida (BIDRAM *et al.*, 2019; PALUMBO *et al.*, 2013) e redução dos impactos sobre a qualidade de vida dos pacientes (SIBEONI *et al.*, 2018).

As intervenções cirúrgicas, ainda que atualmente menos frequentes no tratamento oncológico (GIESEN *et al.*, 2022; OLLILA *et al.*, 2018), também sofreram aprimoramentos ao longo do tempo. Em diferentes países do mundo (OLLILA *et al.*, 2018) bem como no Brasil (FREITAS-JÚNIOR *et al.*, 2017), há tendência de redução

de cirurgias radicais e crescimento de cirurgias conservadoras. Além disso, o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas tem evitado, pelo menos parcialmente, a realização de cirurgias abertas, por apresentarem menor tempo de recuperação e menor chance de dano tecidual, especialmente preocupante em casos de metástases (GIESEN *et al.*, 2022; HAO *et al.*, 2022).

Embora com muitos avanços no que tange a disponibilidade de alternativas terapêuticas e na compreensão da doença, existem diversas lacunas atuais e futuras no âmbito da oncologia (HANAHAN; WEINBERG, 2011; UPADHYAY, 2021). A sustentação da sinalização proliferativa, a descoberta de dezenas de microRNAs regulatórios envolvidos com o fenótipo tumoral e a verificação de alterações epigenéticas, são alguns exemplos da fronteira do conhecimento da estrutura biológica do câncer (HANAHAN; WEINBERG, 2011). Além disso, são notórias as limitações das terapias existentes, entre as quais se destacam-se as limitações nos resultados e a toxicidade de medicamentos (UPADHYAY, 2021).

As alterações genéticas são frequentemente reconhecidas como importantes fatores de risco para diversos tipos de câncer, influenciando diretamente no prognóstico e tratamento de pacientes. Apesar disso, para que a expressão gênica realmente ocorra, é comum a necessidade de estressores ambientais (HANAHAN; WEINBERG, 2011; UPADHYAY, 2021). Conseqüentemente, um mesmo tipo de câncer pode ter diferentes subtipos, os quais associados com tendência ao desenvolvimento de metástase e sobrevida específicas (VAN MECHELEN *et al.*, 2020). Entretanto, o contexto dos genes associados ao câncer não representa os únicos preditores ou agravantes desse grupo de doenças. Um exemplo que confirma tal afirmação é o fato de iniquidades serem geradas por influência do fator raça/cor de pele/etnia na sobrevida de pacientes com câncer. Esse aspecto é concretizado em dificuldades no acesso oportuno e adequado ao diagnóstico e ao tratamento oncológico. Não apenas estudos brasileiros têm evidenciado essa situação para o câncer de mama (MARCELINO *et al.*, 2021; NOGUEIRA, MÁRIO CÍRIO *et al.*, 2018), como também aqueles realizados em outros países, como nos Estados Unidos da América para os tipos de câncer mais frequentes em seu território (ZHANG, CHENYUE *et al.*, 2020).

Ainda que o panorama de fatores preditores seja amplo e complexo, justamente tais características podem permitir o desenvolvimento de estratégias para prevenção da doença, por meio das ações sobre os fatores de risco conhecidos. Os principais

esforços na prevenção do câncer, que precisam ser realizados em conjunto, são classificados como prevenção primária e prevenção secundária. A prevenção primária é o conjunto de intervenções que impede o desenvolvimento de um processo cancerígeno (evita que o câncer inicie), por sua vez a prevenção secundária é o conjunto de intervenções que levam à descoberta e controle de processos cancerígenos ou pré-cancerosos enquanto localizados (diagnóstico em estágios iniciais) (SPRATT, 1981). Considerando a presença simultânea de múltiplos fatores de risco para a ocorrência do câncer, é possível estabelecer ações de prevenção sobre os fatores modificáveis (tabagismo, alimentação inadequada, sedentarismo, sobrepeso, obesidade, consumo excessivo de bebidas alcoólicas, agentes infecciosos, radiação ultravioleta, exposições ocupacionais, poluição ambiental, nível socioeconômico e comportamento sexual), o que não é viável para os não modificáveis ou intrínsecos (idade, etnia ou raça, hereditariedade e gênero) (INCA, 2022; SPRATT, 1981). É notória a complexidade para minimizar os impactos negativos dos determinantes sociais em saúde que se interrelacionam, sejam eles classificados como não modificáveis, como a raça/cor de pele (NOGUEIRA, et al., 2018; WANG, S. et al., 2022), ou modificáveis como o caso da condição socioeconômica (GUERRA *et al.*, 2015). Para tal são necessárias ações de políticas públicas tanto no escopo da saúde, mas também para além dela, como em políticas sociais (DREYER *et al.*, 2018; RENNA JUNIOR *et al.*, 2021).

Pelo fato de não ser viável prevenir todos os casos de câncer, a detecção precoce permite que o início do tratamento ocorra em estágios iniciais da doença, os quais são geralmente mais responsivos às intervenções terapêuticas (INCA, 2022; SPRATT, 1981). Por conseguinte, o menor tamanho do tumor e menor acometimento de linfonodos regionais, características relacionadas com o diagnóstico oportuno, estão associados à maior sobrevida de mulheres com câncer de mama, por exemplo (FAYER *et al.*, 2016). É reconhecido o fato do diagnóstico precoce, partindo do reconhecimento da suspeita (em geral sinais e sintomas iniciais), e, em alguns casos, o uso da triagem ou rastreamento populacional (ausência de suspeita de caso de câncer no indivíduo), melhorarem a sobrevida de pessoas com diferentes tipos de câncer. De qualquer forma, sabe-se também que o tratamento oncológico tem um alto potencial de gerar impactos para o paciente (físicos, psicológicos e sociais), assim como para sua família, além de envolver um custo elevado. Assim, todos esses

elementos reforçam a relevância do uso de medidas de prevenção do câncer na população (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019; WHO, 2011).

### **2.1.2 Epidemiologia global**

O câncer é um problema de saúde pública mundial, com números de novos casos de indivíduos acometidos e de mortes representativos. A estatística global de incidência estimada para o ano de 2020 considerando todos os tipos de câncer foi de 19,3 milhões de casos, cujos tipos mais incidentes são: mama (2,3 milhões ou 11,7%), pulmão (2,2 milhões ou 11,4%), colorretal (1,9 milhão ou 9,4%), próstata (1,4 milhão ou 7,3%), pele não melanoma (1,2 milhão ou 6,2%) e estômago (1,1 milhão ou 5,6%). Embora o câncer de mama tenha ultrapassado o quantitativo do câncer de pulmão, este último continua sendo o responsável pela maior parcela de óbitos por câncer, sendo responsável por aproximadamente 18,0% das 10,0 milhões de mortes (SUNG *et al.*, 2021).

Não apenas pela diversidade das condições clínicas, tratamentos existentes e consequências individuais na vida das pessoas que o câncer é uma preocupação global. Trata-se do grupo de doenças que têm como consequências, além dos impactos na saúde e qualidade de vida, a possível ocorrência de morte prematura dos indivíduos acometidos, com estimativa de aumento global dos casos (em 2040 espera-se 29,4 milhões de casos de câncer). Todavia, estima-se também que o número de vidas salvas aumentará entre 2020 e 2030, caso investimentos adequados em saúde sejam realizados, ainda que de forma distinta entre os países (WHO, 2020).

Entre as ações prioritárias dispostas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), estão: a prevenção primária efetiva, o diagnóstico precoce, as intervenções efetivas e viáveis com alta qualidade e cuidado baseado em valores e o fornecimento de cuidados paliativos. Também são recomendadas medidas como o fortalecimento dos sistemas de informação, a priorização dos recursos financeiros, a otimização da força e estrutura de trabalho e acesso aos serviços, e o envolvimento dos cidadãos, os quais são intimamente relacionadas com as citadas anteriormente (WHO, 2020). A lista de medicamentos essenciais da OMS elenca medicamentos citotóxicos, terapias alvo, imunomoduladores, terapia hormonal, além de medicamentos para dor, reconhecendo-os como prioritários para o tratamento de diversas condições oncológicas da população (WHO, 2021). Portanto, o câncer deve ser considerado como uma prioridade em saúde pública, demandando ações eficientes para reduzir

iniquidades, as quais devem ser compreendidas como investimentos com retornos humanos e econômicos (WHO, 2020).

## 2.2 O CÂNCER NO BRASIL

### 2.2.1 Epidemiologia

Historicamente no Brasil, desde o final da década de 70, a proporção geral da mortalidade por câncer na população ampliou, contudo, isso ocorreu de forma heterogênea e inconstante. A mortalidade foi distinta entre as regiões do país, e entre capitais e interior, com diferenças na frequência dos óbitos por tipos da doença e suas tendências. Ao longo do tempo houve redução marcante de alguns tipos de câncer, como o de estômago e pulmão em homens, e o de colo do útero e estômago em mulheres. A redução das mortes por câncer de estômago, por exemplo, não foi constatada na região Norte do Brasil, assim como as melhores tendências foram observadas em capitais em comparação ao interior. A partir desse panorama, evidencia-se o desafio das consequências que as iniquidades nacionais conferem sobre a população com câncer (AZEVEDO-E-SILVA *et al.*, 2020).

Atualmente no país, conforme disposto na Figura 1, para cada ano do triênio 2023 a 2025 são estimados 483.590 casos de neoplasias exceto o câncer de pele não melanoma (este com estimativa de 220.490 mil casos para cada ano do mesmo período). Dentre os tipos de câncer, as três maiores incidências estimadas para cada ano do referido triênio, são: próstata (71.730 casos, 30,0%), cólon e reto (21.970 casos, 9,2%) e traqueia, brônquio e pulmão (18.020 casos, 7,5%) para homens; e mama (73.610 casos, 30,1%), cólon e reto (23.660 casos, 9,7%) e colo de útero (17.010, 7,0%) em mulheres (INCA, 2022). Incluindo todos os tipos de câncer, espera-se a ocorrência de aproximadamente 450 mil casos de país entre 2020 e 2022, cuja distribuição varia não só em função ao sexo da pessoa acometida, mas também por unidade da federação (INCA, 2022).

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%	Homens	Mulheres	Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e reto	21.970	9,2%			Cólon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

**Figura 1** – Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes no Brasil estimados para cada ano do triênio 2023 a 2025 por sexo, exceto pele não melanoma.

Fonte: INCA, 2022.

Estudo recente de Malta e colaboradores (2020) descreveu as tendências de mortalidade e anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) perdidos por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil entre 1990 e 2017, além de ter projetado para 2030 e identificado os fatores de risco das mortes de acordo com estimativas do “*Global Burden of Disease Study*” (GBD). Foi observado que as neoplasias ocupam a segunda posição em causa de mortalidade nacional, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares. A tendência seguiu um pequeno de decréscimo do valor da taxa de mortalidade ajustada por idade a cada 100 mil habitantes, ao mesmo tempo que foi verificada mudança no perfil comportamental de fatores de risco como dieta inadequada, tabagismo, uso de álcool e sedentarismo. Entretanto, as projeções de taxas de mortalidades prematuras apresentam resultados variáveis, cujas incertezas negativas estão relacionadas ao contexto nacional, como a adoção de políticas de austeridade, a crise econômica, e o aumento da pobreza (MALTA *et al.*, 2020).

### 2.2.2 O Cuidado Oncológico no país

O cuidado à saúde no Brasil é fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), mas também pela iniciativa privada. O SUS foi estabelecido em 1988, por meio de conquistas provenientes de movimentos sociais, tendo por objetivo prover uma atenção abrangente e universal, tanto preventiva quanto curativa, por meio da gestão e prestação de serviços de saúde de forma descentralizada, contando com a participação da sociedade em todos os níveis de governo. A complexidade no processo de implementação do SUS se deu por vários fatores, entre os quais está a forte oposição do setor privado, a concentração de serviços de saúde nas regiões

mais desenvolvidas do país e subfinanciamento inicial e continuado. Assim, a coexistência dessas duas frentes não ocorreu e nem ocorre de forma plenamente paralela. Existem várias intercessões, como no caso dos níveis de atenção secundário e terciário, os quais o SUS conta com prestadores de serviços privados para o fornecimento de serviços (PAIM *et al.*, 2011).

Além do exposto, sabe-se que parte da população brasileira utiliza tanto o SUS quanto a iniciativa privada simultaneamente (SILVA, B. *et al.*, 2022), esta última que apenas em 2000 obteve um órgão responsável pela sua normatização e fiscalização: a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) (PAIM *et al.*, 2011). A distinção entre o público e privado nem sempre é de simples visualização, e ainda existem pressões contextuais que estimulam o entendimento de que o SUS seria destinado apenas aos mais pobres. Apesar de existirem cuidados específicos que são majoritariamente realizadas pelo SUS (como o atendimento hospitalar de queimados e a realização de transplantes), existem outros cujo direcionamento está voltado principalmente para o atendimento privado (como leitos cirúrgicos de oftalmologia, gastroenterologia e otorrinolaringologia). Além destes, destaca-se que a realização de exames de maior densidade tecnológica, como tomografias, vem sofrendo declínios na expansão no SUS, enquanto se observa crescimento na rede privada. Tais achados são consequência dos investimentos políticos e econômicos, os quais regem o andamento da estrutura dos serviços e ações de saúde no país (BAHIA; SCHEFFER, 2018).

Conforme dados do Sistema de Informações de Beneficiários (SIB) da ANS, em setembro de 2022 existiam 50.136.036 pessoas beneficiárias em planos de saúde privados de assistência médica no Brasil, o que representa 3,0% de crescimento em relação ao mês de dezembro do ano anterior. Em novembro de 2022, as 693 operadoras médico-hospitalares cadastradas atendiam 25,9% da população do país, cuja distribuição é desigual no território nacional. Apenas os estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo e o território do Distrito Federal apresentaram taxas médias de coberturas populacionais de planos privados superiores à 20% (ANS, 2023).

Apesar de instituições privadas poderem ser contratadas para realizar a prestação de atendimentos para o SUS, também se verificam situações de pacientes que, ainda que portadores de planos de saúde privado, recorrem a tratamentos no SUS, como no âmbito da oncologia (FONTENELLE *et al.*, 2019). A ANS recebe do

Departamento de Informática do SUS (DATASUS) a base de dados com informações sobre os atendimentos ocorridos na rede pública e privada conveniada, para realização do procedimento de ressarcimento ao SUS. A ANS procede a conferência dessas informações com o seu Sistema de Informação de Beneficiários (SIB), assim como verificar o atendimento aos requisitos a ocorrência do ressarcimento, para então encaminhar às respectivas operadoras as notificações. O ressarcimento engloba procedimentos registrados na Autorização de Internação Hospitalar (AIH) e na Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC). No âmbito da AIH, os procedimentos sequenciais em oncologia ocuparam a oitava posição em volume entre 2015 e 2019 dos procedimentos mais ressarcidos, quase atingindo o montante de 24,9 milhões de reais. No mesmo período, dentre os 10 procedimentos mais ressarcidos ao SUS que foram registrados na APAC, 6 deles pertenciam ao tratamento oncológico, sendo três deles quimioterapias, dois radioterapias e um de hormonioterapia (ANS, 2021).

A utilização do SUS por pessoas que possuem planos de saúde privado pode ocorrer principalmente em regiões menos desenvolvidas do país, por indivíduos com planos com problemas ou limitações de cobertura (FONTENELLE *et al.*, 2019). Desse modo, existem desafios vigentes para a iniciativa privada, como a custo-efetividade da medicina de precisão e o uso de dados de mundo real de efetividade para sustentar a cobertura de procedimentos (SANTOS *et al.*, 2019). Como estratégia para minimizar as dificuldades estruturais na organização da rede de oncologia na saúde suplementar brasileira, a ANS iniciou em abril de 2017 o Projeto OncoRede, cujo objetivo é implementar um modelo de cuidado articulado e com foco no cuidado integral. Participam desse projeto institutos de pesquisa, instituições de referência nacional no tratamento do câncer, representantes de associações de pacientes e outros representantes do setor, sendo almejados resultados de maior precisão diagnóstica, adoção de boas práticas ambulatoriais e hospitalares e melhores repercussões em saúde (ANS, 2019).

Com relação à distribuição dos serviços oncológicos do SUS no território nacional, ela se dá de forma heterogênea, produzindo iniquidades em saúde em função ao local de residência do paciente (KALIKS; MATOS; *et al.*, 2017; MIGOWSKI; ATTY; *et al.*, 2018) com dados concretos até o ano de 2018 (FONSECA *et al.*, 2022). Embora com expressivo incremento no número de procedimentos de cirurgia, radioterapia e quimioterapia realizados nos intervalos de 2009 a 2010 e de 2017 a

2018, a proporção de pacientes que realiza deslocamento do seu município de residência para tal, não alterou, representando mais da metade dos indivíduos em tratamento no SUS. O mapeamento desses fluxos de deslocamento de pacientes permitiu verificar que as maiores distâncias percorridas são por aqueles residentes nas regiões Norte e Centro-Oeste do país. A concentração dos locais de tratamento em grandes centros urbanos representa um desafio para a regulação da rede de atenção oncológica, que busca equacionar, entre outras questões, o quantitativo de leitos disponíveis, a especialidade requerida, além do uso de recursos para viagens e estadia da população atendida (FONSECA *et al.*, 2022).

Além da disponibilidade de recursos diagnósticos e terapêuticos desiguais, embora existam documentos norteadores de práticas em saúde estabelecidos pelo Ministério da Saúde (MS), verifica-se que as condutas clínicas apresentam particularidades locais, seja com ou sem diretriz ou protocolo próprio para tal (KALIKS; FARINA MATOS; *et al.*, 2017).

Os gastos federais com o cuidado oncológico no SUS são expressivos, conforme análise dos custos diretos observados entre 2001 e 2015, o qual a expectativa futura é de incremento. Foram despendidos em dólares americanos por paridade do poder de compra o total de \$ 7,54 bilhões, sendo 29,12 milhões destes em procedimentos (quimioterapia, radioterapia, cirurgias, exames, outros procedimentos), representando o custo médio anual por paciente de \$ 9.572,3 (LANA *et al.*, 2020). Ademais, devem ser considerados a coexistência de gastos adicionais (transporte, alimentação e para aquisição de alguns medicamentos, por exemplo) realizados diretamente pelos pacientes e familiares não só no âmbito do sistema público, mas também para aqueles que dispõe de plano de saúde privado (ZAREMBA *et al.*, 2016).

Apesar das dificuldades que o SUS enfrentou e enfrenta, são identificadas melhoras significativas no sistema de saúde entre as quais destacam-se o acesso à atenção básica e de emergência, o fornecimento de cobertura universal de vacinação e assistência pré-natal. Por outro lado, permanecem desafios como a limitação do de financiamento, o impasse da definição dos papéis público e privado, a adequação do modelo de atenção para atender às mudanças de cenário e a promoção da qualidade do cuidado e da segurança dos pacientes (PAIM *et al.*, 2011).

Após a criação do SUS, o atendimento oncológico estava restrito a hospitais especializados e as ações eram fragmentadas em programas com temáticas

específicas. Entre o final da década e 90 e o início dos anos 2000 foram publicadas regulamentações em frentes distintas. Uma delas voltada ao cadastramento de centros de atendimento integral, outra para a autorização e cobrança de procedimentos ambulatoriais, e ainda o credenciamento de unidades isoladas de quimioterapia e radioterapia (MIGOWSKI; ATTY; *et al.*, 2018).

Apenas em 2005 foi publicada a Política Nacional de Atenção Oncológica – PNAO (Portaria GM/MS nº 2.439) e suspensas as habilitações de novos serviços isolados, no sentido de contornar o modelo fragmentado vigente. Marcos posteriores voltados à garantia da integralidade foram a Portaria de Redes de Atenção à Saúde em 2010 e a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC) em 2013 (GADELHA, 2019; MIGOWSKI; ATTY; *et al.*, 2018). Conforme reportado por Gadelha (2018), os gastos federais em oncologia (incluindo cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia e iodoterapia) saltaram de 470,5 milhões em 2019 para 3,7 bilhões em 2017. Esse crescimento permanece associado às discussões sobre o modelo que preconize melhores práticas de diagnóstico e tratamento oncológicos garantindo a integralidade da assistência (GADELHA, 2019).

Embora com avanços na estrutura da rede e montante de recursos gastos, existem questionamentos constantes por parte das instituições prestadoras contratualizadas com relação ao financiamento dos serviços oncológicos. O financiamento da quimioterapia se dá por ressarcimento, o qual ocorre após a realização do procedimento e devido preenchimento da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC). Desse modo, existem valores pré-estabelecidos para o ressarcimento federal que correspondem a um valor médio mensal conforme o esquema terapêutico empregado. Os prestadores questionam a insuficiência dos valores recebidos para a garantia não apenas do medicamento quimioterápico, mas também dos demais cuidados suporte inerentes ao tratamento realizado. Dessa forma há críticas sobre o real atendimento às necessidades individuais dos pacientes oncológicos no modelo de financiamento por APAC (DA SILVA & OSORIO-DE-CASTRO, 2019).

### **2.2.3 Políticas no âmbito do Sistema Único de Saúde**

A estrutura da atenção oncológica atualmente disponível no SUS iniciou muito antes de 1988. Em 1937 foi estabelecido o Centro de Cancerologia do Serviço de Assistência Hospitalar do Distrito Federal (à época, na cidade do Rio de Janeiro), hoje

é o Instituto Nacional de Câncer (INCA), instituição voltada não só para a assistência em saúde, como para o ensino e pesquisa em oncologia. O Projeto de Expansão da Assistência Oncológica no Brasil (EXPANDE), criado em 1998 e aprovado pelo Ministério da Saúde em 2000, estimulou a implantação de Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), os quais são unidades hospitalares públicas ou filantrópicas que dispõem de recursos humanos e tecnológicos necessários à assistência ao paciente oncológico (BARRETO, 2005). Além desses tipos de instituições, existem: as Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), os quais apresentam mais recursos do que os CACON por atenderem condições raras de câncer e pacientes pediátricos, e por fim, os hospitais gerais que realizam cirurgias oncológicas (MADI; CERRI, 2017; SILVA, MARIO JORGE SOBREIRA *et al.*, 2017).

Em termos de marcos regulatórios, a política oncológica no SUS teve o marco de definição inicial em 1998, seguiu para a fase de organização até meados dos anos 2000, depois ocorreu a fase de expansão até em torno de 10 anos depois, e por fim está a fase de integração (SILVA, MARIO JORGE SOBREIRA *et al.*, 2017). Dentre a série de regulamentações dispostas, destacam-se (MIGOWSKI; ATTY; *et al.*, 2018; SILVA, MARIO JORGE SOBREIRA *et al.*, 2017):

- As Portarias GM/MS nº. 3.535 e nº. 3.536 de 1998, que regulamentaram a assistência oncológica no Brasil;
- A Portaria nº. 410/1999 e posteriormente a Portaria nº.458/2017 que definiram os critérios de habilitação/credenciamento dos estabelecimentos;
- As Portarias 01/1999, nº 531/1999 e nº 3.536/1999 que tratavam da programação de recursos para a assistência ambulatorial de média e alta complexidades;
- A Portaria nº 431/01, que aprovou o primeiro Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em oncologia, especificamente sobre leucemia mieloide crônica.
- A Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC) lançada em 2003;
- Portaria GM/MS nº. 2.439, de 2005, que se instituiu a Política Nacional de Atenção Oncológica (PNAO), reabilitação e cuidados paliativos, agregando aspectos da promoção e a prevenção, visando a integralidade do cuidado;

- Criação do Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica (PRONON), pela Lei n° 12.715/2012;
- Portaria GM/MS 931, de 2012, que instituiu a expansão da radioterapia; no SUS (PER-SUS);
- A Lei n.º 12.732, de 22 de novembro de 2012, que foi alterada pela Lei n.º 13.685, de 25 de junho de 2018, determinou que o paciente com neoplasia maligna tem o direito de submeter-se ao primeiro tratamento no SUS, no prazo de até 60 dias contados a partir do dia em que for firmado o diagnóstico em laudo patológico ou, ainda, em prazo menor, conforme a necessidade terapêutica do caso registrada em prontuário.
- A Portaria n° 189/14 que estabeleceu critérios para habilitação de serviços de média complexidade, voltados ao diagnóstico e tratamento de lesões precursoras de câncer do colo do útero e ao diagnóstico do câncer de mama.

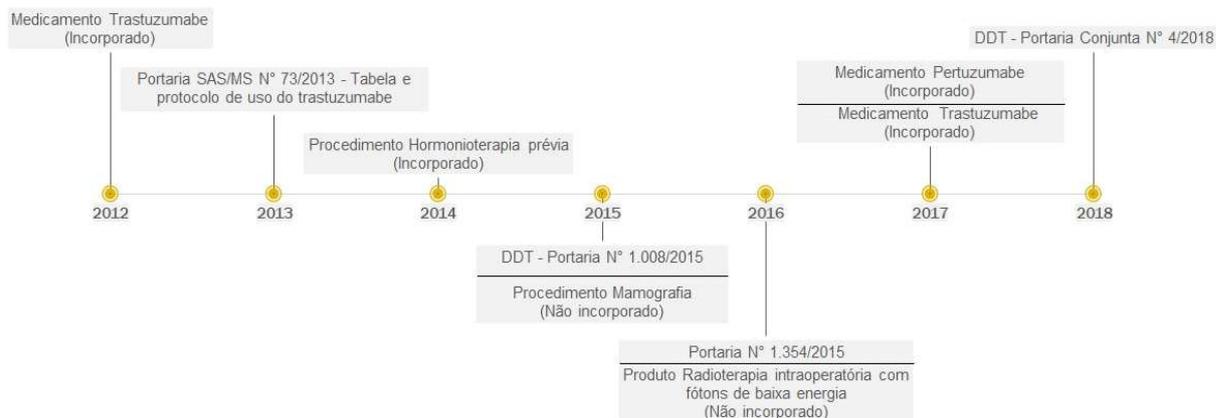
Outros exemplos mais recentes de políticas que merecem menção são a Lei 13.896/2019, que determinou a realização de exames para diagnóstico em até 30 dias após a suspeita da doença (até então o prazo era de 60 dias), e a Portaria GM/MS n° 3.972/2022. Esta última formalizou a instituição do Conselho Consultivo do Instituto Nacional de Câncer (Consinca), presidido pelo INCA, com representação de diversas instâncias do MS, de sociedades médicas e de outras profissões da área da saúde, assim como entidades prestadoras de serviços para o SUS e o Conselho Nacional de Saúde (CNS) como instância representativa dos usuários (SILVA & BERGMANN, 2022).

O uso dos diversos sistemas de informação em oncologia vem sendo empregado, não só para a gestão assistencial, como para o desenvolvimento de estudos, com conseqüentes implicações nas políticas e ações em saúde. São exemplos desses sistemas: o Registro Hospitalar do Câncer (RHC) (RENNA JUNIOR; E SILVA, 2018) com registros de pacientes em tratamento hospitalar; o Sistema de Informação do Câncer de Mama (SISMAMA) que reúne dados sobre exames de rastreio mamográfico (RODRIGUES *et al.*, 2019), e o Sistema de Informações de Controle do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO), cujas informações estão disponibilizadas no Sistema de Informação do Câncer (SISCAN) (BRASIL, 2023). Além desses, existe a possibilidade de uso de informações provenientes da integração

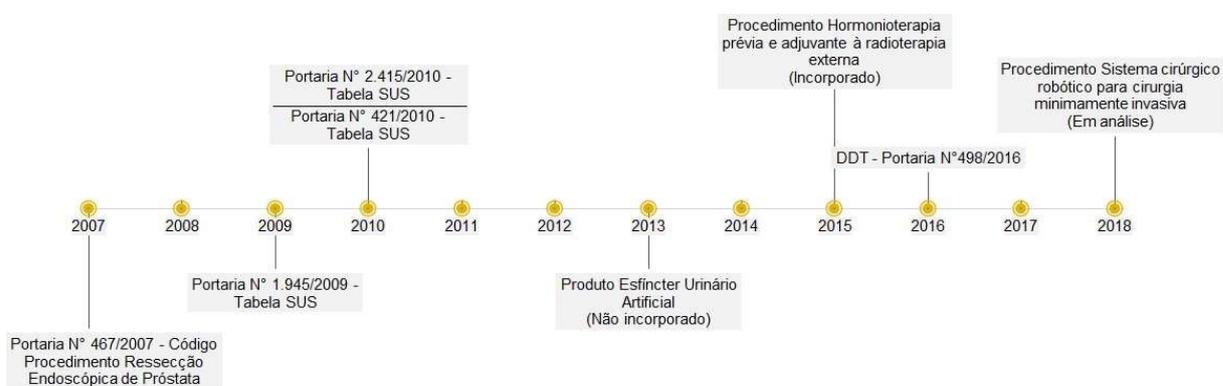
de diferentes bases de dados administrativas do SUS, como o Sistema de Informação Hospitalar (SIH), Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), o Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) o qual inclui dados de APAC (GUERRA-JUNIOR *et al.*, 2018; LANA *et al.*, 2020). Sobre a APAC, ela possui campos de preenchimento obrigatórios e outros não obrigatórios para o Ministério da Saúde, e, ainda, é facultado aos gestores estaduais ou municipais, conforme necessidades locais, a adição de informações não previstas a serem coletadas nos laudos de solicitação ou autorização. Recentemente, foi incluído o campo "Medicamentos Antineoplásicos Informados" para a coleta obrigatória do esquema terapêutico medicamentoso pela seleção de itens definidos no sistema (BRASIL, 2022; INCA, 2022).

No intuito de verificar a evolução histórica das diretrizes clínicas e tecnologias disponíveis para os três tipos de câncer com maior incidência no país, foi elaborada a Figura 2 a seguir. Verificou-se que a incorporação de procedimentos terapêuticos e o estabelecimento de protocolos de uso foram anteriores à publicação das diretrizes clínicas. O câncer de próstata foi o pioneiro a ter uma tecnologia formalmente ofertada, enquanto o câncer de mama foi o que mais incorporou tecnologias e o de cólon e reto o com o menor quantitativo de novas tecnologias incluídas no SUS.

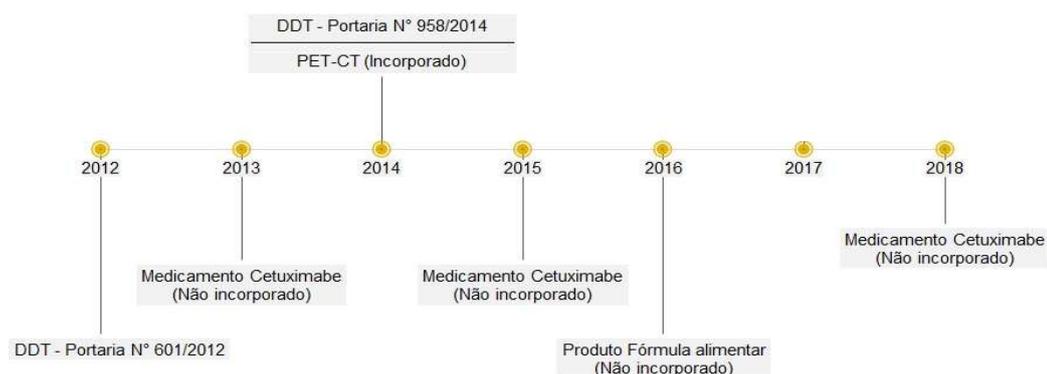
(A)



(B)



(C)



**Figura 2** – Linhas do tempo com os principais marcos da disponibilização de tecnologias e publicação de diretrizes clínicas no SUS para os tratamentos do câncer de mama (A), próstata (B) e cólon e reto (C), até 2018. Fonte: Elaboração própria.

Inicialmente as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) eram elaboradas pela Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), e posteriormente passaram a contar com

a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) nesse processo. Em 2011, a lei nº 12.401 criou a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), esta inserida na estrutura da SCTIE. A Conitec recebeu as atribuições de assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, e, também, na elaboração e atualização de diretrizes clínicas (BRASIL, 2011).

Dentre os tipos de câncer apresentados na Figura 2, o de mama foi o que teve maior periodicidade de atualização de sua DDT. No caso do Trastuzumabe, sua incorporação foi indicada para a quimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio inicial (I ou II) e para a quimioterapia prévia e adjuvante de carcinoma de mama localmente avançado (estágio III), conforme as portarias SAS/MS nº 73/2013 e Conjunta SAS e SCTIE/MS nº19/2018, respectivamente. Em 2019, por meio da Portaria Conjunta SAS e SCTIE/MS nº5, tal medicamento também passou a ser disponibilizado para o tratamento do câncer de mama HER-2 positivo metastático em primeira linha de tratamento.

Sobre a evolução dos procedimentos e diretrizes no SUS, entre os anos de 2013 e até 2017 foram publicadas 34 normas, sendo 14 sobre tecnologias e 20 (cerca de 59%) de diretrizes clínicas. É compreensível o fato da introdução de tecnologias gerar demandas por documentos norteadores de práticas clínicas, ambos os processos frutos da criação da Conitec em 2011. Contudo, a correspondência citada não ocorreu imediatamente para todas as condições de saúde (SILVA, MARIO JORGE SOBREIRA *et al.*, 2017). Cabe pontuar que, conforme disposto no Decreto nº 11.161/2022, além das incorporações, alterações ou exclusões de tecnologias no âmbito do SUS, a realização da publicação de novas diretrizes clínicas ou a atualização destes documentos também poderiam ser demandadas pelas áreas técnicas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2022).

A criação da Conitec pela Lei nº 12.401/2011 representou um marco na qualificação do processo decisório na avaliação de tecnologias para a saúde no país. Em decorrência das demandas que não estavam sendo plenamente atendidas até seu estabelecimento, foi percebida um volume de submissões expressivo até junho de 2016, totalizando 485 pedidos, sendo mais de 90% deles de solicitação de incorporação de tecnologias, com mais de 60% dessa demanda relacionada à medicamentos. Dentre os cinco grupos de medicamentos mais demandados no referido período estão os para doenças infecto-parasitárias, osteomusculares,

neoplasias, transtornos mentais e comportamentais, e doenças do aparelho respiratório. Os medicamentos antineoplásicos e agentes imunomoduladores representaram, o grupo que obteve proporcionalmente menos recomendações favoráveis, e ainda assim foram os responsáveis por mais de um terço (1/3) dos medicamentos incorporados (CAETANO *et al.*, 2017).

Embora empregando critérios internacionalmente utilizados na Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), algumas ações tomadas pela Conitec apresentam potencial questionável segundo seus próprios processos e legislações (LIMA; BRITO; ANDRADE, 2019), como: incorporação de medicamentos que não apresentavam registro na Anvisa (total de 6 até junho de 2016, embora tenham sido demandados pelo próprio MS); realização de processos simplificados sem consulta pública (aproximadamente 1 a cada 3 processos até junho de 2016); e referência ao baixo impacto orçamentário como justificativa para proceder a incorporação (e alguns casos com estimativas simplificadas, e ainda minimizado pela progressiva redução dos preços de produtos que foram solicitados diversas vezes) (CAETANO *et al.*, 2017).

Outra questão é a maior proporção de incorporações por solicitações provenientes de órgão do próprio MS que de outras instituições (CAETANO *et al.*, 2017), e o fato do Plenário da Conitec possuir representação de maioria de secretarias do próprio MS, além de agências reguladoras e outras entidades (LIMA; BRITO; ANDRADE, 2019). Sobre a composição dos grupos decisórios, em outros países é comum ser priorizada a participação baseada nas competências técnicas, independentemente do vínculo institucional. Tais situações estimulam o questionamento da real independência da Conitec em suas análises, considerando a subordinação da Conitec ao MS (hierárquica e orçamentariamente), o que não ocorre em outros países, nos quais agências de ATS (governamentais ou não) são as responsáveis por fornecer avaliações para os sistemas de saúde (LIMA; BRITO; ANDRADE, 2019). Por isso, deve-se destacar a busca contínua pela qualidade dos processos, sejam eles no desenvolvimento metodológico, na transparência, na independência das decisões (CAETANO *et al.*, 2017), e ainda a atual inexistência da avaliação do programa e de critérios de seleção de temas a serem priorizados pela Conitec (LIMA; BRITO; ANDRADE, 2019).

Algumas mudanças na estrutura da Conitec ocorreram 2022, por meio do decreto nº 11.161 de 4 de agosto. Entre elas estão a conversão da plenária única em três comitês responsáveis por temáticas específicas (medicamentos, produtos e

procedimentos e protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas), a ampliação do número de membros votantes (incluindo representantes da Associação Médica Brasileira e de Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde integrante da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde) e o convite a participação de representantes sem direito a voto de instituições relacionadas à temática da judicialização em saúde (Conselho Nacional de Justiça, Conselho Nacional do Ministério Público e Conselho Superior da Defensoria Pública). Para pleitear a representação como membro votante em qualquer um dos comitês passou a ser necessário apresentar experiência profissional e capacitação no campo de avaliação de tecnologias em saúde ou possuir título de mestre ou doutor em áreas relacionadas à avaliação de tecnologias em saúde. Dessa forma, verifica-se que as alterações estabelecidas pelo decreto responderam aos questionamentos levantados sobre a participação majoritária das instâncias do Ministério da Saúde, garantindo a participação de outros entes inclusive com aproximação aos operadores do direito. Ainda, tais modificações definiram como requisito a experiência metodológica, ou seja, a exigência de competências técnicas por parte dos tomadores de decisão para cada temática (BRASIL, 2022).

Após incorporada, a provisão da tecnologia para o cuidado oncológico pode ocorrer de duas formas: pelo ressarcimento ou por meio de compra centralizada pelo Ministério da Saúde. Em ambos os casos a solicitação deve ser feita por uma instituição da Rede de Atenção Oncológica (CACONs e UNACONs) via preenchimento de APAC. No caso específico dos medicamentos antineoplásicos, eles representam um grupo à parte, por usualmente não constarem em nenhum dos Componentes da Assistência Farmacêutica (Básico, Estratégico e Especializado). Em relação ao ressarcimento de procedimentos (medicamentosos ou não), estes precisam estar listados no SIA, e possuem valores pré-definidos assim como indicações estabelecidas em diretrizes clínicas do Ministério da Saúde. Caso a instituição opte por fornecer alternativas não previstas, conforme protocolo clínico próprio, por exemplo, o custo fica à cargo do estabelecimento de saúde. Com relação aos medicamentos de compra centralizada, ele permite o acesso oportuno à população de alguns itens, cuja forma de aquisição objetiva enfrentar dificuldades mercadológicas com consequente redução de custos (BRASIL, 2022; BRASIL, 2021; CONASS, 2015). Permanecem discussões sobre o modelo adequado para a oferta dos tratamentos oncológicos no SUS. O estudo de Capucho e colaboradores (2022) verificou que tanto o tempo de análise e recomendação pela Conitec até a publicação

da decisão pelo Ministério da Saúde quanto o tempo para disponibilização das tecnologias incorporadas foram superiores da área da oncologia em relação aos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF (em média 15 e 389 dias maior, respectivamente). Entre 2017 e abril de 2020 chamou a atenção o fato de duas tecnologias para o tratamento do câncer terem sido disponibilizadas via CEAF, o que não é usual e evidencia a necessidade de aprimoramento do processo de disponibilização dessas tecnologias incorporadas (CAPUCHO *et al.*, 2022).

Garantir o acesso à medicamentos é de um desafio para o SUS (SILVA; MELO; OSORIO-DE-CASTRO, 2019), mas também enfrentado por outros sistemas de saúde universais, que se deparam com limitações no que tange a viabilidade econômica e organização do sistema (OLIVEIRA; NASCIMENTO; LIMA, 2019). Contudo, este não é o único obstáculo do cuidado oncológico no SUS, também merece destaque o elevado tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento (MEDEIROS *et al.*, 2020), a dificuldade de acesso à exames (NOGUEIRA, *et al.*, 2019), a insuficiência de valores repassados para o ressarcimento de procedimentos (BARRIOS *et al.*, 2021; KELNER *et al.*, 2023) e a judicialização em saúde (SALHA *et al.*, 2022; SILVA; OSORIO-DE-CASTRO, 2022). Diversas alternativas vêm sendo propostas para minimizar tais limitações, entre as quais estão o incremento da qualidade e cobertura da Atenção Primária (FIGUEIREDO *et al.*, 2018), reorganização com redução das etapas estabelecidas da suspeita da doença até o início do tratamento oncológico (BRETAS; RENNA; BINES, 2021), investimento na estrutura da rede diagnóstica e terapêutica (SILVA; OSORIO-DE-CASTRO, 2022), estabelecimento de limiares de custo-efetividade específicos, assumir os custos correntes no país no ressarcimento, e ainda, considerar outros modelos e estratégias de financiamento (BARRIOS *et al.*, 2021).

## 2.3 VARIABILIDADE DE CONDUTAS CLÍNICAS EM ONCOLOGIA

### 2.2.1 Diretrizes clínicas

As tomadas de decisão fazem parte da rotina dos profissionais em saúde, contudo, nem sempre a escolha a ser seguida é estabelecida com plena confiança e certeza. Diversos motivos induzem tal contexto, em especial estão a disponibilidade de ampla gama de alternativas possíveis, e as experiências individuais anteriores. Para minimizar hesitações e/ou falhas no cuidado aos pacientes existem alguns tipos de documentos norteadores de práticas clínicas, entre os quais destacam-se as diretrizes clínicas, ou do inglês *guidelines*. A construção qualificada desses documentos é feita mediante o reconhecimento das melhores evidências científicas disponíveis. A reunião, organização e interpretação dessas informações é feita, seguida de seu julgamento para cada questão clínica de interesse a ser respondida pela diretriz. Dado o grande volume de informações e alta frequência de atualizações, é inviável que tal processo seja realizado por cada profissional que atue na prática de forma independente. Por isso, mesmo em um contexto que médicos disponham do sumário de evidências, para então avaliar e estabelecer a decisão, tais profissionais preferem recorrer a diretrizes que já estabeleçam as recomendações pautadas em tais evidências (NEUMANN *et al.*, 2018).

Assim, a responsabilidade de especialistas que compõem painel para elaboração ou atualização de diretrizes é justamente fazer julgamentos informados pela melhor evidência disponível a fim de estabelecer uma recomendação a ser seguida. Entretanto, em algumas situações as evidências não são suficientemente robustas, ou ainda, não estão disponíveis. Neste caso, deve-se contar com as experiências dos especialistas, o que não representa a mera opinião destes, e precisa ser obtida de forma validada (SCHÜNEMANN; ZHANG; OXMAN, 2019).

É frequente a variação significativa no processo de desenvolvimento e no conteúdo científico de guias para prática clínica em saúde. Tais recomendações conflituosas podem ser minimizadas quando a metodologia para estruturação do guia é devidamente embasada em evidências (ABDELSATTAR *et al.*, 2015). Nesse sentido, são amplamente divulgadas no meio científicos materiais para orientar o processo de elaboração de diretrizes de forma qualificada, entre os quais estão o *Handbook* da OMS, voltado tanto para a construção de diretrizes clínicas como

diretrizes em políticas de saúde pública (WHO, 2014), e as Diretrizes Metodológicas do MS voltadas para a elaboração de diretrizes clínicas, como os PCDT no âmbito do SUS, a qual foi atualizada em 2020 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020a). No sentido de viabilizar o estabelecimento de recomendações robustas, o grupo de trabalho GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) vem sendo utilizado como referência em todo o mundo. De modo transparente e sensível ele permite graduar a certeza da evidência (qualidade) assim como estabelecer o grau de recomendação para cada questão de interesse da diretriz clínica. Para isso, avalia as informações utilizadas na síntese de evidências, considerando simultaneamente relevância clínica do desfecho analisado e a viabilidade para o contexto que se propõe a ser inserido (GRADE WORKING GROUP, 2022).

Mesmo recorrendo a materiais orientadores de um processo de elaboração de diretrizes adequado, ainda assim existem algumas questões importantes que podem influenciar na qualidade destes documentos norteadores de tomadas de decisão em oncologia. As discordâncias entre profissionais de saúde, ou seja, as preferências individuais existem. Estudo publicado por Audibert e colaboradores em 2017, teve como objetivo prover a compreensão global e representativa dos tratamentos para câncer de ovário avançado entre diferentes países do mundo. Para isso, foi aplicado um questionário online a oncologistas que tivessem atendido pelo menos 15 pacientes com o tipo do câncer em estudo. Dentre os países estudados (EUA, Reino Unido, Itália, Alemanha e França), não foi verificada unanimidade na solicitação do exame de BRCA, assim como não houve consenso na escolha da terapia (quimioterapia ou terapia alvo) para os diferentes estágios da doença (AUDIBERT *et al.*, 2017). Senkus & Lacko (2017), por meio de uma revisão crítica, apresentaram terapias que embora venham sendo praticadas, não são recomendadas para o câncer de mama metastático. Além disso, elas tiveram o intuito de identificar fatores que influenciam tais condutas assim como identificar situações que demandam ações educacionais e políticas. Foram então discutidos os problemas na terapia dos seguintes subtipos de câncer de mama metastático: luminal HER2 -, HER2 + (não luminal e luminal B), e triplo negativo e luminal HER2 - (SENKUS; LACKO, 2017).

Outro fator que pode suggestionar o processo decisório envolvido com o estabelecimento ou atualização de diretrizes clínicas é a pressão da indústria farmacêutica, seja junto aos profissionais prescritores, seja por meio da associação

de pacientes, o que gera em diversos casos, pressões sociais intensas todo (GORBENKO et al., 2022; MITCHELL et al., 2019; RATAIN, 2022). Esse tipo de influência foi assumido pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), a qual estabeleceu recentemente que para compor o painel de especialistas na elaboração dos *guidelines* produzidos pelo grupo, o profissional não poderia ter atuado como palestrante para indústrias cujos produtos serão avaliados (RATAIN, 2022).

Embora existam recomendações de alto nível de evidência estabelecidas por *guidelines* de organizações de referência (como os do NCCN nos Estados Unidos da América), a aplicação destas em contextos diferentes dos quais elas foram estabelecidas demandam cautela. Um exemplo é o contexto da África sub-saariana, no qual a prevalência de pessoas vivendo com HIV-Aids é muito maior do que a selecionada por ensaios clínicos para tratamentos oncológicos. Conseqüentemente, persistem incertezas relacionadas ao efeito do HIV nos desfechos em pacientes oncológicos. Além do perfil de pacientes, a estrutura do sistema de saúde pode modificar as taxas esperadas de respostas clínicas, por não permitir o mesmo nível de segurança e monitoramento do uso de medicamentos quimioterápicos em relação à países com mais recursos, por exemplo. Portanto, é mantida a necessidade de diretrizes específicas para a região a que se propõe (PAINSCHAB; GOPAL, 2018). Um exemplo relacionado à estrutura e capacidade resolutive do sistema de saúde é a celeridade viável de execução de intervenções terapêuticas, sendo que o intervalo de tempo para que seja realizada pode influenciar na resposta clínica do paciente, inclusive na sobrevida (CONE et al., 2020; HANNA et al., 2020; LI et al., 2019).

Atualmente, sobre a existência de critérios de elegibilidade que restringem parcelas específicas de que pacientes em ECR para tratamentos oncológicos, verifica-se tanto avanços quanto retrocessos. Alguns desses critérios restritivos verificados em 2015 por demandas por ECR ao *Food and Drug Administration* (FDA), são: faixa etária, uso (ou não) de medicamentos anteriores no tratamento do câncer, imunodeficiências por diversas causas, positividade para alguns vírus mesmo que não imunossuprimidos (HIV, hepatites B e C), histórico de doenças cardiovasculares diversas, ou, ainda, presença de metástase cerebral (JIN; PAZDUR; SRIDHARA, 2017). Entre 2019 e 2020, também foram verificadas não inclusões de pessoas vivendo com HIV nos ECR com inibidores de *checkpoints* registrados na plataforma ClinicalTrials.gov, com proporção semelhante ao verificado em 2014 (VORA;

RICCIUTI; AWAD, 2021). Nesse sentido, vêm sendo questionados inclusive pela ASCO, que propõe que recomendou a garantia dos critérios mínimos de segurança a fim de ampliar o acesso aos potenciais participantes, em especial àqueles critérios relativos à realização prévia de tratamentos oncológicos pelo paciente (OSAROGIAGBON *et al.*, 2021).

Diversas iniciativas vêm sendo estabelecidas para agregar qualidade ao processo de uso, elaboração e atualização de diretrizes clínicas. Alguns exemplos são: a estruturação da rede colaborativa *Guidelines International Network* (GIN) (GUIDELINES INTERNATIONAL NETWORK (GIN), 2023); a criação da ferramenta ADAPT para uso em situações que é necessário adaptar uma diretriz existente para outro contexto (MOORE *et al.*, 2021); e a criação da ferramenta *online* MAGICapp para otimizar o acesso às recomendações robustas e constantemente atualizadas (MAGIC, 2023). Com relação à necessidade constante de atualização das evidências que subsidiam recomendações de diretrizes clínicas, têm se destacado a criação de documentos “vivos” ou *living guidelines*. Para tal, esforços vêm sendo reunidos no sentido de propor metodologias adequadas para a estruturação desses documentos, abrangendo as etapas de identificação, seleção, priorização das questões para essa abordagem dinâmica (CHEYNE *et al.*, 2023). No Brasil, podemos citar também a interação entre instituições governamentais e não governamentais no sentido de qualificar o processo de desenvolvimento de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde (COLPANI *et al.*, 2020), bem como a reunião de informações, materiais orientativos e estímulo à capacitação pela Rede para Políticas Informadas por Evidências (EVIPNet) Brasil. Esta é uma iniciativa da OMS, localmente coordenada pelo Departamento de Ciência e Tecnologia/SCTIE/Ministério da Saúde, que visa promover o uso sistemático e transparente de evidências científicas no desenvolvimento e aprimoramento de políticas de saúde (EVIPNET, 2023).

### **2.2.2 Práticas clínicas**

Mesmo em países como o Brasil que ainda enfrentem dificuldades relacionadas à realização do diagnóstico precoce, coexiste atualmente a preocupação mundial no que tange o excesso da realização de testes de rastreamento (ou *screening*) em oncologia. Embora pareçam similares, os conceitos de diagnóstico precoce e rastreamento são distintos. O primeiro se refere ao diagnóstico nos estágios iniciais da doença, o que agrega maiores chances de benefícios terapêuticos, incluindo a

maior possibilidade de cura. Para que ocorra em tempo oportuno, o diagnóstico precoce requer principalmente o reconhecimento da apresentação sintomática inicial por parte dos pacientes ou profissionais de saúde (KOO *et al.*, 2018).

O rastreamento é o emprego mais amplo na população de testes diagnósticos sem a existência de sinal ou sintoma. Ou seja, a aplicação de exames em indivíduos sem sinais e/ou sintomas sugestivos os quais não apresentam o perfil que sabidamente obteriam um real benefício com tal intervenção (população de risco). Se usado excessivamente, o rastreamento pode produzir consequências indesejáveis (KALE; KORENSTEIN, 2018), sendo a principal preocupação denominada “*Overdiagnosis*”, traduzido como sobreutilização de procedimentos diagnósticos (CHOOSING WISELY BRASIL; CORREIA, 2020), que é o diagnóstico de uma condição que não iria gerar danos ao paciente durante toda a sua vida (MORGAN *et al.*, 2015).

Tal situação ainda pode implicar na geração de outras contrariedades, como na realização de intervenções terapêuticas cujo potencial dano supera o potencial benefício que é o “*Overtreatment*” (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020) ou sobreutilização de procedimentos terapêuticos (CHOOSING WISELY BRASIL; CORREIA, 2020), ocorrência de danos psicológicos e limitações físicas a essas pessoas, assim como prejuízo financeiro para esses indivíduos e para os sistemas de saúde. Logo, no contexto da atenção primária à saúde, é necessário considerar tal diferença tênue de limiar entre o rastreamento necessário para evitar o subdiagnóstico e o dispêndio excessivo na investigação de enfermidades nas pessoas (KALE; KORENSTEIN, 2018), estas que, ao serem equivocadamente diagnosticadas com câncer possivelmente contribuiriam para a superestimação da sobrevida da doença (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019a). Por isso, o acesso a informações sobre prevenção dos diferentes tipos de câncer baseadas nas melhores evidências, é uma ferramenta extremamente útil quando disponível para otimizar a prática médica da atenção primária (SAMIMI *et al.*, 2019).

Uma análise e discussão das recomendações das diretrizes brasileiras para o rastreamento e diagnóstico precoce do câncer de mama verificou que, ainda que com algumas limitações (como não serem adequadas para população de alto risco, e restrições relacionadas às informações disponíveis na literatura científica), tais recomendações estão baseadas nas evidências mais robustas. Foi reforçado que o rastreamento deve ser feito de forma bienal em mulheres entre 50 e 69 anos, visto

que outras faixas etárias e periodicidades não garantem que os benefícios superem os riscos associados à realização da mamografia exploratória (MIGOWSKI; AZEVEDO E SILVA; *et al.*, 2018).

Um termo mais amplo que “*Overdiagnosis*” e “*Overtreatment*”, e que abrange ambos, é o “*overuse*”. O número de artigos publicados sobre “*overuse*” praticamente dobrou comparando os anos de 2014 e 2015, o que indica um maior interesse sobre o assunto. Tais estudos apresentam implicações nos cuidados a saúde, na segurança, na qualidade e na economia, o que aumenta a expectativa de que tais práticas venham a ser reduzidas no futuro (MORGAN *et al.*, 2016). A avaliação do “*overuse*” de medicamentos em oncologia é geralmente realizada por meio da comparação de padrões de tratamento preconizados por diretrizes clínicas (“*guidelines*”). Esse método é considerado a forma mais confiável para tal verificação, e por isso considerado como evidência direta. Estudos realizados majoritariamente nos Estados Unidos da América já verificaram “*overuse*” de diferentes tipos de medicamentos em oncologia de: antieméticos, fatores de crescimento, quimioterapia, medicamentos biológicos (como uso de trastuzumabe em pacientes que não são HER2+), anti-androgênicos e iodo radioativo. Entretanto, ainda são poucos os estudos que avaliam o “*overuse*” em países de baixa e média renda (SCHLEICHER *et al.*, 2018).

Outro conceito que é comumente encontrado no contexto dos problemas nas práticas clínicas são as práticas de baixo valor (“*low-value practices*”). Tratam-se de condutas que fornecem pouco ou nenhum benefício, que podem causar danos ao paciente ou produzir benefícios marginais a um custo desproporcionalmente elevado, e que por isso, são contraindicadas. Partindo desse princípio, existem estudos que investigam a existência dessas condutas, listando-as (PRASAD *et al.*, 2013), sendo elas também identificadas no cuidado oncológico (GYAWALI, 2017). A relação do conceito “*overuse*” e “*low-value*” em oncologia ocorre pois é comum nesse cenário que os procedimentos de baixo valor adotados envolvam justamente a realização de procedimentos e tratamentos excessivos ou desnecessários, como elucidado em um estudo europeu (GRILLI; CHIESA, 2018).

Desde 2002 um grupo espanhol iniciou atividades que culminaram no Atlas *Variaciones de la Práctica Médica* (Atlas VPM), utilizando dados do sistema de saúde para fornecer subsídios para o governo realizar tomadas de decisão em políticas de saúde no próprio país. Assim, o AtlasVPM explora as variações sistemáticas na prática médica (VPM) na perspectiva da organização territorial e administrativa do sistema de

saúde espanhol (*Sistema Nacional de Salud*) e a análise do desempenho dos prestadores de cuidados de saúde (principalmente hospitais) (ANGULO-PUEYO et al., 2022; ATLAS VPM, 2023). Para explorar os dados existentes, são construídas interfaces interativas que permitem a verificação dos resultados das VPM por magnitude da variação, pela evolução ao longo do tempo, pelo perfil de desempenho por área de saúde e, também perfil de desempenho por instituição hospitalar (ANGULO-PUEYO et al., 2022; GARCÍA-ARMESTO et al., 2016).

Sobre as variações das práticas médicas de interesse para avaliação por parte do Atlas VPM, inicialmente elas eram denominadas de procedimento de valor duvidoso. Tais procedimentos foram classificados em três tipos, sendo eles: (i) existência de uma alternativa mais custo-efetiva, ou seja, procedimentos obsoletos; (ii) procedimento sendo aplicado fora da sua indicação principal; e (iii) aquele cuja evidência de efetividade é insuficiente (GARCÍA-ARMESTO et al., 2016). Mais recentemente o grupo passou a trabalhar com a classificação de variações das práticas médicas consideradas como procedimentos injustificados em cinco categorias: (i) subutilização de procedimentos altamente eficazes; (ii) prestação de serviços altamente eficazes em populações não elegíveis; (iii) provisão de serviços altamente eficazes em detrimento ao uso de serviço comparativamente mais custo-efetivo disponível; (iv) prestação de serviços essencialmente ineficazes; (v) provisão de cuidados de baixa qualidade ou inseguros. Assim, desde o ano de 2017 o conceito de *low-value* vem sendo adotado também pelo Atlas VPM, representando parte dos procedimentos de valor duvidoso (ANGULO-PUEYO et al., 2022).

Nesse contexto mundial de notórias práticas de baixo valor ou de valor duvidoso, a busca por minimizar o uso excessivo de tratamentos vem sendo verificada com o conceito de “descalonamento”. Trata-se da determinação de uma dose efetiva menor ou menos frequente do que a dose ou posologia registrada para a mesma indicação (GYAWALI; DARROW; KESSELHEIM, 2021). A existência de estudos sobre o tema, conforme uma revisão sistemática cujas buscas foram conduzidas até março de 2021, era bastante escassa (TABRIZ et al., 2022). Contudo, em pouco tempo esse cenário já sofreu alteração. Especificamente para o tratamento do câncer de mama já existem publicações avaliando os resultados clínicos do descalonamento do trastuzumabe em câncer inicial (NIRAULA; GYAWALI, 2019), de esquema com quimioterapia citotóxica e medicamentos biológicos (WAKS et al., 2022), de radioterapia em estágio I linfonodo negativo (BAZAN et al., 2021), e propondo tal

avaliação para a cirurgia (SHUBECK; MORROW; DOSSETT, 2022). Para que achados robustos de que menores doses ou frequências de administração possam ser usadas sem serem consideradas como *off labels*, o registro teria que ser alterado. Em muitos casos a oficialização do de-escalamento não é interesse do detentor do registro. Seria necessário, portanto, que o órgão sanitário responsável pelo registro alterasse as informações da bula mediante novas evidências não apenas para os aspectos de segurança (como em casos de mudanças do perfil de eventos adversos em relação aos ECR iniciais), mas também no que concerne a eficácia e efetividade de medicamentos (GYAWALI; DARROW; KESSELHEIM, 2021). Ressaltando a relevância do tema o um grupo de trabalho sobre medicina de precisão da sociedade médica europeia de oncologia (*European Society for Medical Oncology - ESMO*), estabeleceu um documento norteador para orientar os profissionais prescritores de forma segura e modulada sobre a redução gradual de terapias (TRAPANI *et al.*, 2022).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a variabilidade de condutas terapêuticas em oncologia em documentos norteadores de práticas clínicas, e em uma situação terapêutica prática executada no âmbito do SUS, assim como as suas consequências clínicas.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a qualidade de diretrizes nacionais de tratamentos dos cânceres de próstata, mama e colorretal.
- Identificar um procedimento de valor duvidoso que pode ocorrer na prática clínica em oncologia no Brasil.
- Avaliar a sobrevivência de pacientes frente à uma conduta terapêutica em coorte de pacientes oncológicos do SUS, assim como identificar possíveis fatores relacionados.

## 4 JUSTIFICATIVA

Considerando as altas taxas de incidência atual e futuras estimadas de casos e óbitos, e a diversidade de preditores e consequências clínicas, sociais e econômicas envolvidas, o câncer representa um grande desafio nacional e internacionalmente. Ademais, o cuidado oncológico no Brasil recebe constantes pressões para incorporação de novas tecnologias, visto que muitas das condições ainda não possuem tratamento plenamente satisfatório. Além disso, avaliar padrões de condutas terapêuticas consideradas referendadas, sejam elas medicamentosas ou não, como na radioterapia e cirurgia, podem fornecer evidências de mundo real discordantes daquelas fornecidas por ensaios clínicos.

Embora existam diretrizes clínicas disponíveis para nortear as tomadas de decisão em saúde, inclusive no âmbito do SUS, pondera-se que metodologias diversas são adotadas para a estruturação desses documentos, e, portanto, profissionais de saúde têm acesso às informações de recomendações heterogêneas. Tal fato pode influenciar de forma significativa na variabilidade nas escolhas das condutas terapêuticas, interferindo do tratamento tanto individual bem como no coletivo, por exemplo, determinando perfis de práticas particulares, inclusive com repercussões desfavoráveis.

Por todo o exposto, os resultados da avaliação da qualidade de diretrizes em oncologia podem ser relevantes tanto para a identificação de possíveis melhorias de interesse para tais documentos, como de procedimentos considerados questionáveis ou com relativa incerteza associada. A partir de tal reconhecimento e da disponibilidade de informações referentes ao contexto prático do SUS, é possível identificar a ocorrência de tais condutas, confrontá-las e avaliá-las. Tal avaliação pode explorar suas consequências na sobrevida de pacientes e os fatores relacionados com esta em pacientes com câncer.

## 5 METODOLOGIA

O presente trabalho faz parte do projeto intitulado “Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração dos registros dos sistemas de informação em saúde”. Considerando os objetivos específicos do mesmo, são apresentadas a seguir as metodologias de cada um destes:

### 5.1 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE DIRETRIZES CLÍNICAS

Foram selecionadas diretrizes nacionais envolvidas com o tratamento dos três tipos de cânceres sistêmicos mais incidentes no Brasil (INCA, 2019): mama, próstata e cólon e reto. Realizou-se então buscas em sítios eletrônicos de instituições nacionais de referência na área da oncologia, com o objetivo de identificar aquelas que disponibilizassem gratuitamente de todas as referidas diretrizes em estudo. Nos casos de grupos elaboradores que dispunham de mais de uma diretriz para o mesmo tipo de câncer, foi priorizada seleção da publicação mais recente com conteúdo relacionado ao tratamento medicamentoso da doença. Além dos documentos em si, foram obtidos materiais complementares para cada um deles, relacionados às informações do grupo elaborador e do processo de desenvolvimento da diretriz.

O Instrumento de Avaliação de Diretrizes para Pesquisa e Avaliação (AGREE II - *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*), que têm como objetivo avaliar o processo do desenvolvimento de diretrizes clínicas e a qualidade do reporte desses documentos, foi aplicado na avaliação das diretrizes previamente selecionadas. Trata-se de uma ferramenta internacional estruturada após redefinição do AGREE, que passou a incluir um manual do usuário. Assim, o AGREE II se propõe tanto a avaliar qualitativamente e quantitativamente, quanto impulsionar a melhoria, da qualidade de diretrizes clínicas (BROUWERS, M. C. *et al.*, 2010; BROUWERS, MELISSA C *et al.*, 2016). Nele, diversos aspectos são avaliados utilizando uma listagem de 23 itens (respondidos com uma escala Likert de 7 pontos), sendo os mesmos divididos em seis domínios: escopo e finalidades; envolvimento das partes interessadas; rigor do desenvolvimento; clareza da apresentação; aplicabilidade e independência editorial (BROUWERS, M. C. *et al.*, 2010). Além do uso por grupos

internacionais na área de oncologia (CHEN *et al.*, 2017; FONT-GONZALEZ *et al.*, 2016), o fato do instrumento já ter sido adaptado transculturalmente para o Brasil (KHAN; STEIN, 2014), versão que foi empregada por este trabalho, justifica a escolha dessa ferramenta.

Conforme recomendado pelo instrumento AGREE II, para minimizar possíveis conflitos na avaliação inerente do aplicador, foram utilizadas avaliações múltiplas, contando com participantes detentores do conhecimento metodológico e da prática clínica. Tais avaliadores foram convidados a participar voluntária e anonimamente, e quando aceitaram, orientados a realizar o tutorial de treinamento online disponível no sítio eletrônico da iniciativa AGREE (AGREE, 2018), e fornecida a versão do instrumento a ser utilizado (KHAN; STEIN, 2014). Cada diretriz foi avaliada em triplicata, sendo que cada avaliador ficou responsável pela quantidade de diretrizes conforme sua disponibilidade. Cada uma das diretrizes, juntamente com seus materiais complementares, foi avaliada e as respostas fornecidas anonimamente (utilização de código) em plataforma online do *SurveyMonkey*<sup>®</sup>, que foi estruturada de forma idêntica ao instrumento (KHAN; STEIN, 2014). Os dados foram então extraídos e analisados diretamente utilizando o software Microsoft Excel<sup>®</sup>. A compilação das respostas obtidas nas 23 questões distribuídas em 6 domínios (1- escopo e finalidade, 2- envolvimento das partes, 3- rigor do desenvolvimento, 4- clareza da apresentação, 5- aplicabilidade e 6- independência editorial) e seus respectivos comentários, assim como na avaliação global, foram compiladas e analisadas. Os cálculos das médias dos valores por domínio e a avaliação global foram realizados conforme definido pelo instrumento AGREE II (KHAN; STEIN, 2014), disponível no Anexo, com os resultados apresentados nos formatos numérico (em tabela) e gráfico de radar.

## 5.2 ANÁLISE DA VARIABILIDADE DE CONDUTA TERAPÊUTICA

A partir da seleção de uma prática de valor duvidoso na oncologia, foi desenvolvido um estudo longitudinal retrospectiva no âmbito do SUS. Para tal, os dados foram obtidos por meio da “Base Nacional de Saúde centrada no indivíduo”. Esta coorte nacional de base populacional referente ao período de 2000 a 2015, foi desenvolvida por meio de técnicas de “*record linkage*” pareamento determinístico-probabilístico, que permitiram a integração de dados dos principais sistemas de

informações administrativas do SUS: Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) (incluindo informações da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo – APAC, em Oncologia), Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) (GUERRA-JUNIOR *et al.*, 2018). Além dos sistemas de informação do SUS, também foram adquiridos dados de outras bases de dados secundárias, sendo elas: i) Base territorial do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) para a identificação das regiões de saúde; ii) Dados populacionais do censo brasileiro e projeções do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) para calcular as taxas de utilização referentes aos 26 estados e ao Distrito Federal; iii) Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) para a identificação e caracterização serviços especializados em oncologia. As informações disponíveis na base podem ser consideradas como representativas do panorama nacional, visto que, há participação reduzida ou residual do setor privado nos procedimentos em oncologia (quimioterápicos, radioterápicos e cirurgias) no Brasil (NARDI *et al.*, 2012; VIANNA *et al.*, 2005). Como limitações, perdas de seguimento (possibilidade de ausência de continuidade dos registros), assim como no caso de alguns pacientes estarem recebendo procedimentos via judicialização (não completude das informações da terapia) são assumidas.

A “Base Nacional de Saúde centrada no indivíduo” disponível inclui os registros de pacientes em tratamento oncológico no SUS, no período de 2000 a 2015. Analisou-se dados sociodemográficos, clínicos, terapêuticos (cirúrgicos e não cirúrgicos) e de sobrevivência. As variáveis utilizadas foram: diagnóstico por CID-10, idade (contínua e nas faixas etárias 19-49, 50-69, 70 anos ou mais), sexo (apenas feminino), região geográfica (município e estado), estadiamento da doença principal (apenas estágio IV), cor de pele (branca, parda, preta e outra), região de moradia no país (norte, nordeste, sudeste, centro oeste e sul), tipologia do município (urbano, intermediário e rural, tratando-se de agrupamento das cinco categorias definidas pelo IBGE (IBGE, 2017)), ano do primeiro tratamento oncológico, faixa do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) em 2010 do município de residência da paciente (IBGE, 2020), tempo de deslocamento entre os municípios de residência e tratamento, tratamentos oncológicos cirúrgicos (cirurgia oncológica na mama, tipo e momento da primeira cirurgia de mama, recorrência cirúrgica na mama e ooforectomia), tratamentos oncológicos não cirúrgicos (hormonioterapia isolada ou associada à quimioterapia e/ou radioterapia; radioterapia; quimioterapia isolada e quimioterapia associada a

radioterapia), ocorrência de internações hospitalares por intercorrências oncológicas, presença ou não de comorbidades conforme escore de Elixhauser (ELIXHAUSER *et al.*, 1998) e a ocorrência de óbito (*status* e *data*). Os dados coletados foram uniformizados (como no caso dos códigos adotados nos tratamentos quimioterápicos registrados na Base) e trabalhados com auxílio do software livre de gerenciamento de bancos de dados *Dbeaver*<sup>®</sup> 4.4. 3.

Foram realizadas análises estatísticas conduzidas no software gratuito R versão 4.0.3. A análise descritiva por meio de distribuições de frequências, medidas de tendência central e de variabilidade para as características estudadas. As variáveis contínuas foram resumidas pela mediana e pelo intervalo interquartil, e sendo realizado o teste de Mann-Whitney-Wilcoxon para verificar a existência ou não de diferença entre os grupos. Para as variáveis categóricas foram apresentados os números absolutos e calculadas as distribuições por frequências, sendo as comparações entre os grupos avaliados realizada por meio do teste Qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ). Foi adotado o nível de significância de 5%. Os pacotes utilizados foram: *descr*, *lubridate*, *pacman*, *ggplot2* e *geodist*, sendo o último utilizado para criar a variável de distância em quilômetros entre os municípios de residência e tratamento (partindo dos códigos do IBGE dos municípios). Para as localidades situadas no Distrito Federal, todas foram convertidas para o código do município de Brasília, pelo fato de não disporem de códigos específicos do IBGE.

Para estabelecer um grupo comparável em relação ao grupo submetido à prática de valor duvidoso estudada, foi utilizada a técnica de *Propensity Score Matching* (PSM) por meio dos pacotes *MatchIt* e *cobalt*. O desfecho de interesse estudado foi a sobrevida global, e, para mensurá-la, foram realizadas análises das curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier (KM) (pacote *survival*), da verificação de associações entre as variáveis de estudo (modelo de Cox de riscos proporcionais, com o pacote *survival*) e do cálculo do tempo médio de sobrevivência restrito (RMST – *Restricted Mean Survival Time*, com o pacote *survRM2*), conforme descrito a seguir.

### **5.2.1 Propensity Score Matching (PSM)**

A necessidade de estabelecer grupo comparável utilizando dados de mundo real é evidenciado não apenas em estudos observacionais, mas também em alguns ensaios clínicos randomizados (ECR), como os de braço único ou com comparador limitado. No intuito de solucionar tal questão existem diversos métodos de “*matching*”

descritos na literatura científica, um deles é o “*propensity score*” (PS) ou escore de propensão. Trata-se de um método que realiza o ajuste de desbalanço de variáveis entre os grupos, especialmente aquelas entendidas como confundidoras. Assim, permite acomodar relações lineares ou não lineares, viabilizando a avaliação de efeitos de tratamentos entre grupos. Contudo, para ser adequadamente empregado, o PS requer que o tamanho da amostra seja suficiente e que o modelo definido tenha a maior plausibilidade possível (THORLUND *et al.*, 2020).

Uma revisão sistemática avaliou o uso da análise por PS em estudos observacionais na área da oncologia disponíveis em revistas de alto impacto, e, especificamente em publicações relacionadas à tratamentos cirúrgicos. Foi verificado na tendência temporal que nos dois últimos anos analisados do período de 2000 até 2015) apresentaram mais da metade da totalidade das publicações existentes da literatura, verificando o crescimento do uso desse método. Verificou-se que mais de 90% dos estudos objetivaram estabelecer a comparação entre dois tipos de tratamentos, e cujo tipo de desfecho avaliado foi geralmente a sobrevivência ou tempo até ocorrência de evento óbito (YAO *et al.*, 2017).

Além disso, os pesquisadores também avaliaram várias características da metodologia do PS descritas nas publicações, tais como: descrição do tamanho da amostra inicial e do “*matching*”, a proporção/taxa do “*matching*” estabelecido, o método e algoritmo usado (maioria recorreu ao PSM), a descrição das variáveis utilizadas para proceder o “*matching*”, a comparação das variáveis entre os grupos, o uso de variáveis para comparabilidade no “*matching*” que estão descritas na linha de base, a métrica de distância da análise, se foi utilizada substituição, discussão ou suposição de variáveis confundidoras não mensuráveis e a descrição da qualidade do ajuste do modelo estimado e do desfecho do modelo. Ainda, foram verificadas limitações na descrição da aplicação da metodologia avaliada, inclusive em revistas de alto impacto, que podem gerar consequências na interpretação dos resultados do estudo, e consecutivamente nas práticas clínicas. A partir dessa avaliação, foi então proposta uma diretriz rápida para comunicação da análise de PS, a qual adaptou parte dos itens da ferramenta STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (VON ELM *et al.*, 2008)), para contemplar as questões pertinentes à qualidade do relato do método de PS (YAO *et al.*, 2017). Os referidos itens estão apresentados no quadro a seguir.

**Quadro 1** – Diretrizes breves para relatar as análises de *Propensity Score*

<b>Tópico</b>	<b>Número do item</b>	<b>Recomendação</b>
Título e Resumo	1	Indique o uso de análise de PS com um termo comumente utilizado no título ou no resumo.
Métodos	9	Descreva como a análise do PS foi usada para abordar o viés.
	12	Descreva todos os métodos analíticos, incluindo os métodos de PS, por exemplo: PSM, PSW, PSS, CAPS.
	13	Indique o modelo usado para estimar o PS, por exemplo: modelo logístico, <i>boosting</i> (meta-classificadores), árvores de decisão.
	14	Indique as variáveis incluídas no modelo de OS.
	15	Explique o procedimento de seleção de variáveis para o modelo de OS.
	16	PSM: Declare explicitamente o algoritmo de correspondência e a métrica de distância, indique a proporção de correspondência (exemplo: 1:"m"), indique se foi usada amostragem com ou sem substituição, descreva os métodos estatísticos para a análise de dados correspondentes, relate o pacote usado para criar correspondência amostra e descreva métodos para avaliar a comparabilidade das características da linha de base nos grupos pareados.
	19	Explique como a suposição de análise de PS foi examinada.
	20	Explique como os dados ausentes foram tratados, incluindo dados ausentes na estimativa de PS.
Resultados	25.4	PSM: Relate o tamanho da amostra para cada grupo de tratamento antes e depois do <i>matching</i> .
	28	Descreva a distribuição das características de linha de base para cada grupo antes da análise de PS.
	29	PSM, PSW, PSS: Descreva a distribuição das características da linha de base nos grupos pareados/ponderados ou em cada estrato e descreva os resultados da comparabilidade das características da linha de base.
	30	Indique o número de pacientes com dados faltantes para cada variável de interesse, especialmente as variáveis utilizadas no modelo de PS.
	32	Forneça estimativas de análise de PS e sua precisão, por exemplo: intervalo de confiança de 95%.
	33	Se aplicável, forneça estimativas não ajustadas e/ou estimativas ajustadas e sua precisão e deixe claro quais fatores adicionais foram ajustados.
Discussão	38	Discuta se o desequilíbrio das características basais ainda existe e forneça uma interpretação cautelosa.
	40	PSM: Discuta a possibilidade e a potencial influência do pareamento incompleto, especialmente em estudos em que o tamanho da amostra pareada é inferior a 50%.

Legenda: PS = *Propensity Score*; PSM = *Propensity Score Matching*, PSW = *Propensity Score Weighting*, PSS = *Propensity Score Stratification*, CAPS = ajuste de covariável usando o PS.

Fonte: Traduzido de YAO et al., 2017, pela autora.

Considerando as recomendações descritas (YAO *et al.*, 2017) e visando minimizar o potencial viés de seleção dos indivíduos no presente estudo, optou-se por utilizar, para a avaliação do procedimento de valor duvidoso o PSM para estabelecer um grupo comparador adequado. O PSM é uma comparação estatística baseada na probabilidade de cada indivíduo estar em um grupo de tratamento, sendo que para isto se utilizam determinadas características que são expressas como variáveis. Assim, pode-se assumir que o PSM, em certa extensão, mimetiza o processo de randomização em situações em que esta não pode ser realizada. O pareamento de dois indivíduos de grupo diferentes, considerando uma gama de variáveis, pode ser complexo e não atingir o objetivo de estabelecer um grupo comparador pela variabilidade dos dados individuais. O PSM, considera as variáveis elencadas de interesse para o pareamento, mas calcula um escore único para cada indivíduo, sendo este que é usado na comparação, e não vários dados simultaneamente. Como limitações, as variáveis disponíveis são entendidas como suficientes para analisar a ocorrência do evento de interesse, o que nem sempre é possível de garantir na prática (KHANDKER; KOOLWAL; SAMAD, 2010).

Para realizar o PSM foram selecionadas as covariáveis disponíveis com distribuição heterogênea entre os grupos e que podem interferir diretamente sobre o desfecho avaliado (sobrevida global) conforme embasamento teórico da literatura. Todas as covariáveis utilizadas para a estruturação do pareamento também não apresentavam dados faltantes. O método utilizado foi o *nearest neighbor* (NN), com regressão logística e proporção de pareamento 1:1, partindo da totalidade dos indivíduos do grupo de interesse estudado. No âmbito da avaliação da sobrevida em oncologia, o uso do PSM vem sendo verificado na literatura científica recente, especialmente utilizando o NN (PONS-TOSTIVINT *et al.*, 2019; WANG, X. *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2019; ZHANG, CHIHAO *et al.*, 2021), quando presente tal detalhamento metodológico. O NN é a técnica que estabelece o pareamento priorizando o número do escore individual do valor do indivíduo vizinho mais próximo (KHANDKER; KOOLWAL; SAMAD, 2010), com.

A verificação da qualidade do pareamento foi realizada por meio da análise da significância estatística ( $p < 0,05$ ) da diferença entre os valores das covariáveis para cada grupo antes e depois do PSM. No caso das análises de variáveis categóricas o teste de McNemar foi calculado, e para as contínuas o de Mann-Whitney-Wilcoxon. Ademais, foram verificadas a diferença entre os grupos para cada covariável

quantitativa por meio dos valores das diferenças médias padronizadas (do inglês *Standard Mean Difference* - SMD, que é o desvio padrão das covariáveis entre os grupos); o teste de Kolmogorov-Smirnov (ou função empírica de densidade cumulativa, do inglês *empirical Cumulative Density Function* – eCDF) e gráficos de quantil-quantil empíricos para verificar a hipótese de distribuição normal dos dados das variáveis usadas no PSM; a visualização gráfica da SMD para cada variável selecionada; e gráficos de densidade de Kernel.

### **5.2.2 Análise de sobrevivência**

A análise de sobrevivência, frequentemente referida como análise de sobrevida, pode ser entendida como o estudo do tempo até a ocorrência de um evento de interesse ou o risco de ocorrência deste evento por unidade de tempo. O foco deste tipo de análise é a informação da incidência, requerendo dados longitudinais de acompanhamento dos indivíduos para que seja satisfatoriamente realizada. Assim, constituem os elementos de modelos de análise de sobrevivência a variável resposta de interesse, covariáveis explicativas, a censura, a função de ligação e a estrutura do erro (incluindo o erro amostral, o processo estocástico e fontes de imprecisão). Os resultados da análise de sobrevivência podem ser expressos de algumas formas, tais como: (i) a probabilidade de sobrevivência, (ii) a taxa de incidência ou *hazard* e (iii) a taxa de incidência acumulada (CARVALHO *et al.*, 2011).

O presente estudo estabeleceu então o desfecho ou evento de interesse como a sobrevida global, definida como o tempo decorrido entre a data do primeiro tratamento oncológico registrado no SUS e a ocorrência do óbito (falha). Não foi possível estimar o tempo de sobrevivência partindo do momento do diagnóstico inicial do câncer visto que tal variável apresenta uma proporção importante de incompletude na base de dados utilizada. Para reduzir a chance de incluir pacientes cujo primeiro tratamento oncológico tenha ocorrido em data anterior ao início do registro da base de dados (ano de 2000), foram incluídos apenas indivíduos que iniciaram o tratamento oncológico a partir de 01/01/2003 até 31/12/2007. Essa medida permitiu realizar o acompanhamento por 84 meses (7 anos), cuja data máxima de seguimento foi 30/10/2015. Por não ser usual a observação do intervalo de 7 anos, as análises foram realizadas para o intervalo de 5 anos (60 meses). Se o óbito não tivesse ocorrido até esse ponto, então foram tratadas como censuras.

O método ou técnica mais simples e usual para a estimação do tempo de sobrevivência é a abordagem não paramétrica do estimador produto de Kaplan-Meier (KM), ou seja, na qual nenhuma suposição sobre a distribuição probabilística deste tempo é estabelecida. Assim, o método KM estima a função de sobrevivência de forma gráfica, assumindo a independência dos eventos e de probabilidade condicional de sobrevivência em cada intervalo de tempo dos indivíduos que estão sob risco a cada período. A comparação de grupos em um gráfico da curva de KM é corriqueiramente empregada na área da saúde, e para isso seleciona-se a covariável relativa à caracterização dos grupos para a estratificação da população observada. Além da visualização gráfica de cada curva de cada grupo estabelecido, o teste log-rank ou Mantel-Haenzel é capaz de testar a hipótese nula de que os riscos são os mesmos em todos os estratos, permitindo a identificação de diferenças na sobrevivência entre grupos, caso ela exista (CARVALHO *et al.*, 2011; COLOSIMO; GIOLO, 2006). Optou-se então pelo uso do método de KM para analisar as curvas de sobrevivência neste estudo, e as comparações dos grupos foram realizadas pelo teste log-rank com nível de significância de 5% (pacote *survival*).

A incorporação de parâmetros ou variáveis que sabidamente ou supostamente interferem no tempo até a ocorrência do evento de interesse na análise de sobrevivência requer o uso de modelos, que de forma abrangente podem ser caracterizados como modelos paramétricos e modelos semi-paramétricos. Os primeiros assumem que o tempo até a ocorrência do evento segue uma distribuição conhecida de probabilidade, assim os parâmetros correspondentes são estimados, e apenas a variável resposta (evento de interesse) representa o componente aleatório. Por outro lado, o modelo semi-paramétrico de Cox é nitidamente o mais recorrido nos estudos na área da saúde. Nele, não é assumida qualquer distribuição estatística para a função de risco basal, mas sim que as covariáveis atuam de forma multiplicativa sobre o risco do evento de interesse, ou seja, trata-se de um modelo com a premissa de que os riscos são proporcionais ao longo do tempo (CARVALHO *et al.*, 2011; COLOSIMO; GIOLO, 2006). Desse modo, o modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para investigar associações entre a exposição analisada e o risco de morte. Na análise univariada foram calculados os *hazard ratios* (HR) com IC 95% para cada variável que atendeu os critérios de riscos proporcionais. Em seguida foi realizada a análise multivariada com estabelecimento do modelo mais adequado, mantendo apenas variáveis significantes ( $p < 0,05$ ).

Cabe pontuar que o HR não é um risco, mas sim uma taxa que representa o potencial instantâneo de morte para os indivíduos sobreviventes num dado momento do tempo (UNO *et al.*, 2014). Por conseguinte, a interpretação da medida de HR pode ser feita de duas formas. A primeira reconhece que a taxa de eventos instantâneos a qualquer momento durante o período de acompanhamento é o número “x” de vezes maior ou menor entre os indivíduos expostos comparado aos não expostos. Enquanto a segunda apresenta que o risco de ocorrência do evento em qualquer momento do tempo de acompanhamento é maior ou menor entre os expostos em relação aos não expostos, sem especificar valor numérico. Isto ocorre porque a interpretação da magnitude do risco também depende do risco na linha de base do grupo comparador. Entende-se assim que o HR não produz informação da magnitude do risco relativo, embora forneça a direção deste (SUTRADHAR; AUSTIN, 2018).

Com relação à análise de resíduos do modelo de Cox, ela envolve a construção de gráficos e aplicações de testes estatísticos para estimar a adequação do modelo estabelecido. Os principais aspectos averiguados nesse processo são: a proporcionalidade do risco (teste de Schoenfeld), a log-linearidade da relação entre HR e cada covariável, também denominada de forma funcional (análise de Martingale), os pontos aberrantes (análise de Martingale e estatística Deviance), e os pontos influentes (estatística Escore) (CARVALHO *et al.*, 2011; COLOSIMO; GIOLO, 2006). Por isso tais investigações foram conduzidas no estudo realizado, com especial destaque para a verificação da não detecção de violações das suposições de riscos proporcionais (teste residual de Schoenfeld e respectiva análise gráfica de resíduos).

Embora o KM e a estimativa não paramétrica do HR (com seu respectivo IC 95%) sejam alternativas para avaliação da sobrevida comuns em oncologia, em algumas situações elas podem apresentar limitações. O cruzamento das curvas no KM pode ocorrer em tempos tardios, associado à variação no HR (UNO *et al.*, 2014), sendo o pressuposto de proporcionalidade dos riscos comumente violado em ensaios clínicos oncológicos (TRINQUART; BILL-AXELSON; RIDER, 2019). Ademais, o teste log-rank também apresenta forte conexão com o modelo de riscos proporcionais, podendo perder a capacidade de detectar diferenças quando a suposição da proporcionalidade dos riscos é violada (UNO *et al.*, 2014). A'Hern, em 2016, pontuou que o insucesso em demonstrar que um efeito é dependente do tempo em estudo específico pode ser consequência da falta de poder para detectar a não proporcionalidade dos riscos, mais do que detectar a existência de riscos

proporcionais (A'HERN, 2016). Ainda, resultados insatisfatórios dos resíduos de Schoenfeld e Martingale podem ocorrer mesmo em casos das curvas de KM sem sobreposição, em estudos com amostras grandes, o que torna questionável a validade do HR obtido. Outro exemplo são as situações de estudos com um número de eventos muito reduzido, nos quais o KM pode não mostrar diferenças entre os grupos, mas o HR pode se comportar de forma constante ao longo do tempo observado, gerando resultado inconclusivo (UNO *et al.*, 2014). Dessa forma, não é incomum a má interpretação do HR. Por isso, dispor do uso de outras medidas para visualizar eventuais diferenças entre os grupos estudados pode ser pertinente (CONNER *et al.*, 2019; SUTRADHAR; AUSTIN, 2018; TRINQUART; BILL-AXELSON; RIDER, 2019).

De forma distinta à compreensão da probabilidade trazida pelo HR, o cálculo do tempo médio de sobrevivência restrito (RMST – *Restricted Mean Survival Time*) fornece uma medida temporal, o que pode melhorar a capacidade de interpretação dos resultados de sobrevivência. A restrição, a qual seu nome apresenta, se refere à definição prévia de um ponto específico do tempo que seja clinicamente relevante para observação dos indivíduos, sobre o qual é realizado o cálculo (BELOT *et al.*, 2019; TRINQUART; BILL-AXELSON; RIDER, 2019).

A visualização gráfica do RMST permite, diferentemente da mediana, uma análise igualitária dos tempos de sobrevivência de todos os indivíduos observados, captando mais plenamente a variabilidade da resposta do que a mediana. Ainda que tanto o HR quanto o RMST representem a totalidade da curva de sobrevivência de KM até um dado momento no tempo, a diferença entre o RMST de dois grupos fornece a informação da média do ganho adicional de sobrevida em relação ao grupo comparador no intervalo de tempo avaliado (TRINQUART; BILL-AXELSON; RIDER, 2019). Assim, a verificação de diferenças entre alternativas terapêuticas utilizando o RMST permite uma avaliação clinicamente mais compreensível do que o HR, o que auxilia os tomadores de decisão (BELOT *et al.*, 2019). Logo, optou-se por realizar adicionalmente a comparação entre as áreas sob as curvas de KM dos grupos analisados por meio do cálculo do RMST em 5 anos, em valores absolutos e a diferença dos RMST entre os grupos (pacote *survRM2*), adotando as mesmas covariáveis selecionadas para o modelo de Cox.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão deste trabalho de tese serão apresentados no formato de artigos, sendo eles:

- Artigo 1: intitulado “Avaliação de diretrizes clínicas brasileiras em oncologia: carências no rigor do desenvolvimento, aplicabilidade e independência editorial”, submetido no periódico Cadernos de Saúde Pública em Fevereiro/2020, reapresentado em Maio/2020, aceito para publicação em Agosto/2020 e publicado em Abril/2021, disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csp/a/QXMcS9JrPPy3TpGnNLRGfPf/abstract/?lang=pt>>.
- Artigo 2: intitulado “A cirurgia no tumor primário de mulheres com câncer de mama metastático no SUS: uma análise da sobrevida em 5 anos”, a ser submetido em periódico científico.

## 6.1 ARTIGO 1

## Avaliação de diretrizes clínicas brasileiras em oncologia: carências no rigor do desenvolvimento, aplicabilidade e independência editorial

Assessment of Brazilian clinical guidelines in oncology: gaps in drafting, applicability, and editorial independence

Evaluación de directrices clínicas brasileñas en oncología: carencias en el rigor del desarrollo, aplicabilidad e independencia editorial

Thais Piazza <sup>1</sup>

Jans Bastos Izidoro <sup>2</sup>

Marcos André Marques Portella Portella <sup>3</sup>

Ulysses Panisset <sup>1</sup>

Augusto Afonso Guerra-Júnior <sup>4</sup>

Mariangela Leal Cherchiglia <sup>1</sup>

doi: 10.1590/0102-311X00031920

### Resumo

A ampliação da variedade de diretrizes clínicas em oncologia é perceptível em todo o mundo, o que salienta a necessidade de garantir a qualidade destes documentos. Assim, o objetivo do estudo foi avaliar a qualidade de diretrizes nacionais de tratamentos dos cânceres de mama, próstata e de cólon e reto. Foram selecionadas 12 diretrizes brasileiras publicadas por quatro grupos elaboradores distintos (Ministério da Saúde, sistema suplementar de saúde e de sociedades e associações médicas), e aplicado o instrumento AGREE II. Em todas as diretrizes avaliadas foram identificadas fragilidades importantes em mais de um domínio, com destaque para os baixos valores para “aplicabilidade” e “independência editorial”. Os padrões observados por Domínios apresentam-se mais relacionados com o grupo elaborador do que com as condições clínicas tratadas. Menores escores no “rigor do desenvolvimento” e “independência editorial” foram obtidos por grupos elaboradores não governamentais, inclusive com ausência ou falta de transparência nas informações. Mesmo que a “clareza da apresentação” das diretrizes do Ministério da Saúde tenha sido relativamente inferior, na “aplicabilidade” todas apresentaram limitações expressivas. Consequentemente, na avaliação global nenhuma das diretrizes foi recomendada sem modificações, sendo quatro delas não recomendadas. Por fim, é necessário qualificar as recomendações no que tange as evidências que as fundamentam (“rigor metodológico”), assim como dispor de forma compreensível e exequível as condutas a serem adotadas (“aplicabilidade”) e mitigar interesses conflitantes, para que seja ofertado o melhor cuidado aos pacientes oncológicos no país.

Guia de Prática Clínica; Oncologia; Avaliação da Tecnologia Biomédica

### Correspondência

T. Piazza

Pós-graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

Av. Prof. Alfredo Balena 190, sala 729, Belo Horizonte, MG 30130-100, Brasil.

piazzathais@gmail.com

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

<sup>2</sup> Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

<sup>3</sup> Hospital Alberto Cavalcanti, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

<sup>4</sup> Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.



## Introdução

Diretrizes clínicas são documentos compostos por recomendações que visam a otimizar o cuidado ao paciente com determinada condição por profissionais de saúde. Para tal, as diretrizes devem ser baseadas principalmente em revisões sistemáticas com as melhores evidências <sup>1</sup>, conhecimentos que não se restringem a apenas resultados de ensaios clínicos ou dados quantitativos <sup>2</sup>. O crescimento da quantidade de diretrizes clínicas publicadas por diferentes instituições ao longo dos anos, somado a contradições entre tais documentos, gerou preocupação quanto à qualidade destas diretrizes <sup>1,3</sup>.

Vários países do mundo apresentam diretrizes governamentais que orientam o diagnóstico, tratamento e monitoramento de cânceres <sup>4,5</sup>, além de outras produzidas por organizações não governamentais como sociedades médicas <sup>6,7</sup>, o que ocorre de forma semelhante no Brasil. Os documentos produzidos pelo Ministério da Saúde, que são baseados em evidência científica e que visam a nortear as melhores condutas na área da Oncologia no Sistema Único de Saúde (SUS), são chamados de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT). Em função da peculiaridade dos procedimentos e tratamentos em oncologia, as DDT não se delimitam apenas às tecnologias incorporadas no SUS, mas sim ao que pode ser proporcionado ao paciente, considerando o possível financiamento repassado (via APAC – Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade, conforme a regulamentação pertinente a cada procedimento <sup>8</sup>) e a autonomia dos centros que oferecem o cuidado na escolha da melhor opção para cada situação clínica <sup>9</sup>.

Fomentado pela conjuntura mundial de efervescência de diretrizes clínicas, em 2003 o instrumento AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) foi criado por uma colaboração internacional entre elaboradores de diretrizes e pesquisadores. O AGREE teve como objetivo avaliar o rigor metodológico e transparência com que diretrizes clínicas são desenvolvidas. A aplicação desse instrumento, em um estudo de Burgers et al. <sup>10</sup>, avaliou 100 diretrizes clínicas publicadas entre os anos de 1992 e 1999, originadas de 13 países. Nesse estudo foi verificado que as diretrizes clínicas oncológicas apresentaram maiores escores no “rigor do desenvolvimento” do que as diretrizes para outras condições crônicas. Entretanto, apenas três das 32 diretrizes oncológicas analisadas atingiram, em mais de três dos Domínios avaliados, pontuações superiores a 60% <sup>10</sup>.

Posteriormente, em 2009, dado o desenvolvimento contínuo para garantir as propriedades de mensuração, aplicabilidade e viabilidade, o instrumento foi atualizado gerando o AGREE II <sup>11,12</sup>. Foi perceptível que a difusão desse instrumento por meio da tradução em diversas línguas se concretizou no crescente número de publicações registradas em bases de dados que a utilizaram em sua metodologia <sup>12</sup>. Contudo, ainda são escassos os estudos na literatura científica que avaliaram as diretrizes brasileiras <sup>13,14</sup>, sendo que nenhum deles foi voltado especificamente para tratamentos em oncologia. Considerando esse contexto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a qualidade de diretrizes nacionais de tratamentos de cânceres de mama, de próstata e de cólon e reto.

## Metodologia

Foram selecionadas diretrizes brasileiras para os três tipos de câncer mais incidentes (excluindo-se o câncer de pele não melanoma) no Brasil, sendo eles o câncer de mama, de próstata e de cólon e reto <sup>15</sup>. Assim, foi realizada a pesquisa em sítios eletrônicos de instituições nacionais em oncologia, que envolvessem desde o SUS, a iniciativa privada e as associações e sociedades profissionais. Para cada instituição foi verificada a disponibilidade, na forma de acesso livre às diretrizes clínicas oncológicas pesquisadas. Nas situações em que existisse mais de uma diretriz para a mesma condição clínica, foi priorizada a seleção da mais recente com conteúdo relacionado ao tratamento medicamentoso da doença. O intuito foi garantir a representatividade das diretrizes em língua portuguesa, cujos profissionais de saúde do Brasil têm acesso livre e que potencialmente são as mais recorridas para estudos e consultas. Para cada diretriz selecionada foi procedida a busca por documentos de apoio (informações sobre o processo de desenvolvimento do documento e grupo elaborador) até a data de 30 de agosto de 2018, conforme recomendado pelo instrumento AGREE II <sup>16</sup>.

Juntamente com as diretrizes, tais materiais adicionais foram disponibilizados aos avaliadores individualmente por meio de plataforma de elaboração e disponibilização de formulários vir-

tuais SurveyMonkey (<https://pt.surveymonkey.com/>), com base na transcrição do instrumento validado <sup>16</sup> e *links* de armazenamento em nuvem das diretrizes e respectivos documentos de suporte. Como sugerido pelo manual do instrumento <sup>16</sup> e realizado por alguns dos estudos publicados <sup>17,18</sup>, avaliadores pertencentes a diferentes grupos de interesse em oncologia realizaram as avaliações em triplicata. Participaram anonimamente cinco pesquisadores(as)/metodologistas, dois médicos(as) oncologistas e cinco gestores(as), sendo mantida a proporção média de profissionais de 56%, 22% e 22%, respectivamente, para cada grupo de diretrizes por tipo de câncer avaliado. Foi orientada a realização do tutorial de treinamento *online* disponível no sítio eletrônico da iniciativa AGREE <sup>19</sup>, assim como a leitura do instrumento na íntegra na versão em português adaptada transculturalmente para o Brasil <sup>16,20</sup>.

Todos os avaliadores tiveram acesso às diretrizes e aos respectivos documentos adicionais aos quais ficaram responsáveis, sendo o envio anônimo das respostas (mediante codificação) realizado via plataforma SurveyMonkey. A aquisição de tal interface viabilizou a disposição na íntegra do instrumento AGREE II em sua versão em português (inclusive com as suas observações para cada item, como relacionadas à classificação da completude e o lugar provável para a identificação de cada informação), assim como reforçou a segurança das informações, otimizou a facilidade de preenchimento pelos avaliadores e permitiu estabelecer interface direta para a realização das análises.

O AGREE II é composto por 23 perguntas cuja resposta deve ser fornecida na escala Likert, entre 1 – discordo totalmente até 7 – concordo totalmente, havendo um campo aberto em cada um para observações opcionais. O cálculo das pontuações foi realizado para cada um dos seis Domínios (1 – escopo e finalidade, 2 – envolvimento das partes interessadas, 3 – rigor do desenvolvimento, 4 – clareza da apresentação, 5 – aplicabilidade e 6 – independência editorial) em porcentagens, conforme orientado no instrumento <sup>16</sup>, sendo incluídas as respostas dos três avaliadores para cada um dos 23 itens do AGREE II da mesma diretriz. Para a definição da avaliação global (valor da escala entre 1, qualidade mais baixa possível e 7, qualidade mais alta possível e recomendação da diretriz), um dos avaliadores ficou responsável pela harmonização das conclusões fornecidas, definindo pontuação única baseada nas respostas e observações concedidas pelos diferentes avaliadores.

## Resultados

Foram avaliadas 12 diretrizes, quatro por tipo de câncer, cujos grupos elaboradores contemplaram instituições de saúde pública <sup>21,22,23</sup>, Associação Médica Brasileira (AMB) em colaboração com a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) <sup>24,25,26</sup>, instituição privada de saúde <sup>27</sup>, assim como de sociedade médica (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – SBOC) <sup>28,29,30</sup> (Quadro 1). Com relação ao ano de publicação, as diretrizes do câncer de cólon e/ou reto <sup>23,24,25</sup> e as elaboradas pela AMB <sup>24,25,26</sup> foram relativamente mais antigas.

### Domínio 1: escopo e finalidade

Pode-se notar que, embora sejam diretrizes terapêuticas, existem peculiaridades nas propostas de escopo (Quadro 1). As diretrizes do Ministério da Saúde, Unimed (Confederação Nacional das Cooperativas Médicas) e SBOC apresentaram tratamentos quimioterápicos e radioterápicos. As do Ministério da Saúde preveem adicionalmente o tratamento cirúrgico e também o diagnóstico, e as elaboradas pela AMB são mais restritivas ou quanto ao tipo de tratamento abordado <sup>24,25</sup> ou para um subgrupo da condição clínica <sup>26</sup>. Contudo, independentemente da proposta de escopo definida pela diretriz, de forma geral a maioria conseguiu apresentar claramente o seu “escopo e finalidade” (Figura 1 e Tabela 1), com destaque para as elaboradas pela AMB <sup>24,25,26</sup> e pelo Ministério da Saúde <sup>21,22,23</sup>. Por sua vez, as menores pontuações para esse Domínio foram verificadas nos documentos produzidos pela operadora de plano privado de saúde <sup>27</sup> e pela SBOC <sup>28,29,30</sup>. O primeiro caso esteve relacionado ao fato de o objetivo maior estar disposto de formas distintas nas diretrizes da operadora privada de plano de saúde (gestão dos procedimentos prestados *vs.* tomada de decisão clínica pelos médicos), e o segundo por não dispor o escopo em local de fácil identificação, sendo o mesmo interpretado por

**Quadro 1**

Características das diretrizes clínicas nacionais na área de oncologia, selecionadas por tipo de câncer.

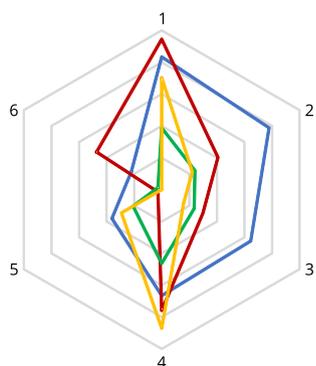
Tipo de câncer	Grupo elaborador	Ano de publicação	Título da diretriz
Mama	Ministério da Saúde	2018	<i>Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama</i>
	AMB, ANS, SBC, SBM e FeBrasGO	2011	<i>Câncer de Mama: Terapia Endócrina e Terapia Alvo</i>
	Unimed	2016	<i>Tratativa Oncológica 2016 – Mama</i>
	SBOC	2017	<i>Carcinoma de Mama</i>
Próstata	Ministério da Saúde	2016	<i>Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata</i>
	AMB, SBU	2017	<i>Adenocarcinoma Metastático de Próstata Resistente à Castração</i>
	Unimed	2016	<i>Tratativa Oncológica 2016 – Próstata</i>
	SBOC	2017	<i>Câncer de Próstata</i>
Cólon e/ou reto	Ministério da Saúde	2014	<i>Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto</i>
	AMB, ANS e SBC	2011	<i>Câncer de Cólon: Tratamento Quimioterápico</i>
	Unimed	2016	<i>Tratativa Oncológica 2016 – Cólon e Reto</i>
	SBOC	2017	<i>Adenocarcinoma Colorretal</i>

AMB: Associação Médica Brasileira; ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; SBC: Sociedade Brasileira de Cancerologia; SBM: Sociedade Brasileira de Mastologia; FeBrasGO: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; SBU: Sociedade Brasileira de Urologia; SBOC: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; Unimed: Confederação Nacional das Cooperativas Médicas.

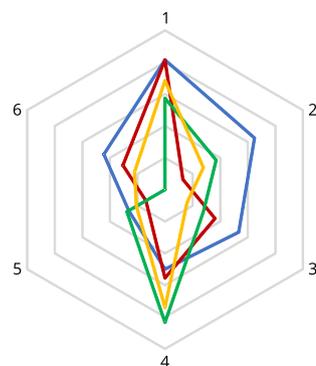
**Figura 1**

Gráfico de radar dos resultados obtidos na aplicação do instrumento AGREE II por Domínios para as diretrizes nacionais de câncer de mama, câncer de próstata e câncer de cólon e/ou reto por grupo elaborador.

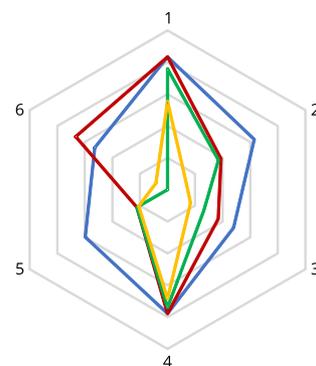
1a) Câncer de mama



1b) Câncer de próstata



1c) Câncer de cólon e/ou reto



— Ministério da Saúde  
— AMB  
— Unimed  
— SBOC

AMB: Associação Médica Brasileira; SBOC: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; Unimed: Confederação Nacional das Cooperativas Médicas.

**Tabela 1**

Resultados dos Domínios e avaliação global da aplicação do instrumento AGREE II para cada diretriz nacional em oncologia selecionada.

Tipo de câncer/Grupo elaborador	Domínios (%)						Avaliação global	
	1	2	3	4	5	6	Qualidade global (1-7)	Recomendaria a diretriz
<b>Mama</b>								
Ministério da Saúde	83,3	77,8	64,6	66,7	36,1	22,2	6	Sim, com modificações
AMB, ANS, SBC, SBM e FeBrasGO	94,4	40,7	29,9	75,9	2,8	47,2	4	Sim, com modificações
Unimed	38,9	24,1	23,6	46,3	20,8	2,8	3	Não
SBOC	70,4	22,2	16,0	87,0	29,2	0,0	4	Sim, com modificações
<b>Próstata</b>								
Ministério da Saúde	81,5	64,8	53,5	50,0	26,4	44,4	5	Sim, com modificações
AMB, SBU	81,5	13,0	36,1	55,6	13,9	30,6	3	Não
Unimed	57,4	37,0	27,8	83,3	27,8	0,0	3	Não
SBOC	68,5	27,8	16,0	74,1	20,8	22,2	4	Sim, com modificações
<b>Cólon e/ou reto</b>								
Ministério da Saúde	83,3	63,0	47,9	77,8	59,7	52,8	4	Sim, com modificações
AMB, ANS e SBC	83,3	38,9	36,8	77,8	22,2	66,7	3	Sim, com modificações
Unimed	75,9	37,0	26,4	74,1	22,2	0,0	3	Não
SBOC	55,6	13,0	16,7	68,5	20,8	8,3	4	Sim, com modificações

AMB: Associação Médica Brasileira; ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; SBC: Sociedade Brasileira de Cancerologia; SBM: Sociedade Brasileira de Mastologia; FeBrasGO: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; SBU: Sociedade Brasileira de Urologia; SBOC: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; Unimed: Confederação Nacional das Cooperativas Médicas.

exclusão como voltado para o tratamento (menciona que não são objetivos avaliar estadiamento, rastreamento e nem condições fisiopatológicas).

### **Domínio 2: envolvimento das partes interessadas**

Os itens menos pontuados no Domínio 2 (Figura 1 e Tabela 1) estão relacionados a não consideração das opiniões da população-alvo (pacientes/usuários), assim como o fato das diretrizes terem sido elaboradas por um único grupo profissional. A pontuação superior das três diretrizes do Ministério da Saúde<sup>21,22,23</sup> em relação às demais pôde ser evidenciada de forma clara justamente por contar com um grupo elaborador diversificado em relação às demais (produzidas majoritariamente por equipes de médicos especialistas).

### **Domínio 3: rigor do desenvolvimento**

As escalas de valores do Domínio 3 das diretrizes do mesmo grupo elaborador se mantiveram próximas (variação de no máximo de 16,7%), inclusive permanecendo a posição entre os grupos elaboradores. A superioridade das três diretrizes do Ministério da Saúde, seguida das da AMB, Unimed e SBOC, respectivamente (Figura 1 e Tabela 1), deve-se aos seguintes fatores: acesso aos detalhes da metodologia utilizada nos documentos adicionais das diretrizes da Ministério da Saúde<sup>31,32</sup>, informações estas não disponíveis para as outras diretrizes; quando minimamente descrita, a qualidade metodológica muitas das vezes foi questionável<sup>24,25,26,28,29,30</sup>; e ausência global de informações sobre os procedimentos de atualização das diretrizes.

#### **Domínio 4: clareza da apresentação**

Para este Domínio, verifica-se a variabilidade por tipo de câncer, com destaque para as diretrizes da SBOC<sup>28</sup>, seguidas da AMB<sup>24</sup> no câncer de mama da Unimed<sup>27</sup> e SBOC<sup>29</sup> no câncer de próstata, e sem grande variação nas relativas ao câncer de cólon e/ou reto (menor que 10%)<sup>23,25,27,30</sup>. O melhor desempenho ocorreu pela facilidade de identificar as recomendações-chave (uso de trechos resumidos com destaque<sup>24</sup> ou quadro de síntese<sup>28</sup>), pela delimitação clara da prática a ser adotada estar especificada por estadiamento do câncer<sup>28,29</sup>, uso de fluxogramas de sequência de tratamentos para duas diretrizes de câncer de próstata<sup>27,29</sup>, e por fim por abordar maior variabilidade dos tipos de tratamentos<sup>21,22,23,28</sup>.

#### **Domínio 5: aplicabilidade**

Trata-se de um dos Domínios que de maneira geral obteve menor pontuação em todas as diretrizes (Figura 1 e Tabela 1), como as diretrizes para o câncer de próstata da Unimed<sup>27</sup> e Ministério da Saúde<sup>22</sup> que atingiram valores próximos (27,8% e 26,4%, respectivamente). Entretanto, as diretrizes para os cânceres de mama e cólon e reto do Ministério da Saúde<sup>21,23</sup> obtiveram os melhores desempenhos por apresentarem aspectos como a disponibilidade de tratamentos a cargo das unidades que prestam tais tratamentos (como por exemplo, a necessidade de dispor de radioterapia para o tratamento do câncer retal), como também por considerarem as consequências na sobrevida e custo-efetividade das tecnologias. No caso da diretriz para câncer de próstata da Unimed<sup>27</sup>, a questão dos recursos financeiros foi abordada em diversos momentos (inclusive citando a possibilidade de negociação de pacotes com a justificativa em casos de recusas de cobertura), mas as fontes de informações, os dados e as metodologias aplicadas para subsidiar os posicionamentos não foram apresentados. Ainda sobre as mesmas diretrizes da Unimed<sup>27</sup>, as próprias câmaras técnicas envolvidas com o desenvolvimento da tratativa são responsáveis pela auditoria e implementação dos procedimentos (exemplos de ficha de requisição no documento).

#### **Domínio 6: independência editorial**

O Domínio 6, assim como o 5, obteve globalmente a menor pontuação em todas as diretrizes, existindo alternância no posicionamento dos grupos elaboradores por tipo de diretriz em relação a este quesito (Figura 1 e Tabela 1). Tal variação pode ser explicada pelas diretrizes da AMB<sup>24,25,26</sup> conterem em suas partes introdutórias a informação “nenhum conflito de interesse declarado” (embora sem justificativa detalhada) e por sua vez as do Ministério da Saúde<sup>21,22,23</sup> terem pontuado comparativamente melhor na questão relativa à influência do órgão financiador sobre os conteúdos das diretrizes. Para as três condições de saúde, as diretrizes da Unimed<sup>27</sup> apresentaram o pior desempenho, pois além de não informarem conflitos de interesses, a equipe elaboradora também desempenhava simultaneamente cargos de gestão na cooperativa, somado ao fato de embora não informar a influência do órgão financiador sobre os conteúdos, em diversas partes das diretrizes a necessidade de otimizar gastos foi mencionada.

#### **Avaliação global**

A maioria das diretrizes avaliadas<sup>21,23,24,25,28,29,30</sup> foi considerada recomendada segundo a avaliação realizada, mas necessita de modificações, e quatro não foram recomendadas<sup>26,27</sup>. As variações nos Domínios observadas entre as diretrizes foram, de forma geral, maiores entre os grupos elaboradores do que entre as diferentes diretrizes do mesmo grupo elaborador. Esse panorama condiz com o esperado, visto que as informações referentes ao processo de desenvolvimento das diretrizes e a estrutura de apresentação do documento por cada grupo são as mesmas ou muito similares.

## Discussão

A avaliação de diretrizes em oncologia brasileira, produzidas por grupos elaboradores diversos (diretrizes do SUS, do sistema suplementar e de sociedades e associações médicas), revelou que existem fragilidades consideráveis em mais de um Domínio em todos os documentos. Pondera-se que a representatividade foi buscada tanto no que tange as entidades que formularam as diretrizes, assim como na seleção entre os tipos de cânceres mais incidentes no país, os quais, em tese, teriam maior atenção e engajamento na elaboração de diretrizes significativas tanto no setor público quanto no privado.

Como verificado em um estudo que avaliou as diretrizes clínicas brasileiras de diferentes grupos elaboradores para doenças não transmissíveis relevantes no âmbito da atenção primária<sup>13</sup>, nenhuma das diretrizes nacionais em oncologia declarou as fontes de financiamento ou citou ter realizado a adaptação de outra diretriz para a sua elaboração. Ainda, de forma semelhante ao verificado em outros estudos, nenhuma delas foi recomendada sem modificações<sup>13,14</sup>. Embora o instrumento AGREE II também tenha o potencial de ser usado como *checklist* durante a elaboração de diretrizes para favorecer a qualidade, e não só para avaliá-la após publicadas<sup>33</sup>, nenhuma das diretrizes estudadas informou ter recorrido ao instrumento nessa etapa. Por sua vez, existem exemplos de grupos elaboradores de diretrizes que utilizam esse instrumento, como o sistema de saúde colombiano nos *Guías de Práctica Clínica*<sup>34</sup> e o *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, mesmo que este último recorra à versão inicial do AGREE<sup>35</sup>.

O Domínio “escopo e finalidade” foi o mais bem pontuado em todas as diretrizes, como verificado em outros estudos que avaliaram diretrizes brasileiras<sup>13,14</sup> e internacionais<sup>36,37</sup>. E embora o principal objetivo das diretrizes clínicas seja melhorar a qualidade do cuidado provido<sup>1,2</sup>, percebe-se que as diretrizes brasileiras em oncologia se propõem a atender outros tipos de demandas, como reunir todas as práticas disponíveis para determinada condição, e definir normas para uso de procedimentos no contexto ao qual está inserido com um foco mais explícito em racionalização de recursos.

Além das diretrizes do Ministério da Saúde, nenhuma fez referência a tratar-se de atualização da versão anterior ou mencionou de alguma forma possíveis atualizações futuras. Aparentemente, para além do critério legal de periodicidade na atualização a cada dois anos para as diretrizes do Ministério da Saúde<sup>38</sup>, estão outras prioridades. Recentemente a divulgação da lista Protocolos e Diretrizes em atualização, elaboração ou análise no site da Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS)<sup>39</sup> foi um avanço, embora os critérios para a priorização não estejam dispostos explicitamente. No caso da diretriz do Ministério da Saúde para o câncer de cólon e reto não estava prevista uma nova publicação, como constatado na lista de diretrizes que estão no processo de atualização, atualizada em 30 de abril de 2020. Por outro lado, as outras diretrizes do Ministério da Saúde<sup>21,22</sup> encontram-se em situações distintas. A do câncer de mama foi a publicada mais recentemente<sup>21</sup> e já está sendo submetida à segunda atualização<sup>39</sup>, e a do Adenocarcinoma Prostático também não consta na lista de previsão de atualização. Tal fato chama a atenção pois, para essa condição clínica, ocorreu a desincorporação do medicamento ciproterona em pacientes resistentes à castração<sup>40</sup> e a incorporação da abiraterona para este perfil de pacientes que já tivessem realizado quimioterapia<sup>41</sup>.

Com relação ao “envolvimento das partes interessadas” (Domínio 2) e “rigor do desenvolvimento” (Domínio 3), a observação dos melhores desempenhos para as diretrizes produzidas por agências governamentais em relação às de sociedades e associações médicas concorda com a literatura<sup>12,42</sup>. Embora as diretrizes do Ministério da Saúde tenham tido destaque comparativamente, tais Domínios ainda podem ser melhorados<sup>14</sup> por estarem em torno de 65% e 50%, respectivamente. Mesmo com a publicação do detalhamento do processo de elaboração das diretrizes<sup>31</sup>, a Conitec, até junho de 2016, realizou aproximadamente 1/3 dos seus processos de forma simplificada (sem consulta pública), além de ser composta majoritariamente por membros do Ministério da Saúde e dependente hierárquica e orçamentariamente deste Ministério (diferente de agências de avaliação de tecnologia em saúde – ATS – em outros países)<sup>43</sup>. Com relação aos documentos internacionais analisados, 67 diretrizes publicadas entre 2005 e 2013 apresentaram resultados semelhantes ao do presente estudo (Domínio 3 com 64%)<sup>44</sup>, assim como nas 124 diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) (55% no Domínio 2 e 56% no 3)<sup>39</sup>, e 48 diretrizes estabelecidas por uma aliança de centros oncológicos dos Estados Unidos (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) internacionalmente reconhecida (48,6% no Domínio 2 e 62,4% no 3)<sup>45</sup>.

Especificamente no caso do Domínio 3 (“rigor do desenvolvimento”), o uso de informações provenientes de outros tipos de publicações que não ensaios clínicos é limitado nas diretrizes avaliadas. Isso pode estar intimamente relacionado à dificuldade no julgamento e capacidade de integração de dados, em especial para os qualitativos. Embora existam métodos capazes de congregiar tais informações, ainda são ferramentas com características majoritariamente frequentistas<sup>2</sup>. Um exemplo de ferramenta internacionalmente reconhecida para a avaliação de recomendações é o sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*)<sup>46</sup>. Esse é capaz de determinar o nível da evidência e o grau de recomendação, considerando a diversidade de informações resgatadas e por isto a sua aplicação vem sendo incorporada durante a elaboração de diretrizes mundialmente, como no caso das diretrizes da OMS (aproximadamente metade vem empregando o GRADE)<sup>37</sup> e nos sistemas de saúde do Reino Unido<sup>35,47</sup> e Colômbia<sup>34</sup>. Contudo, para as diretrizes brasileiras, apenas as do Ministério da Saúde aplicaram a referida ferramenta explicitamente, a partir de 2016<sup>31</sup>. Observou-se o uso de definições próprias de classificação das recomendações, somado ao fato de não estarem caracterizadas claramente, o que gera dificuldade de compreensão, reprodutibilidade e do estabelecimento de comparações, seja entre as diretrizes avaliadas<sup>24,25,26,28,29,30</sup> ou com outras, como as internacionais. Embora apresentem maior detalhamento nas classificações das recomendações e níveis de evidência adotados, é frequente que diretrizes internacionais também estabeleçam especificações próprias<sup>6,7</sup>, ainda que testem o GRADE mantendo a sua classificação própria de recomendação (caso da diretriz vigente do câncer de mama publicada em 2013 pela SIGN<sup>35</sup>).

Não foi verificada, nas diretrizes brasileiras em oncologia, o uso nem a descrição de processo para o estabelecimento de consenso entre os especialistas durante a etapa de desenvolvimento, ainda que previsto na metodologia<sup>31</sup>. Esse fato chama a atenção, pois embora não seja sempre detalhadamente descrita, é parte metodológica vastamente adotada<sup>42,48</sup>. Seu uso permite definir prioridades em situações específicas, como também combinar o conhecimento de forma contextualizada com a prática profissional<sup>2</sup>. Entretanto, é pertinente considerar o estudo de documentos internacionais feito por Jacobs et al.<sup>44</sup>, que avaliou, além de diretrizes, 34 declarações de consenso de grupos de especialistas. Foi constatada a inferioridade no “rigor do desenvolvimento” desses documentos (diferença média de 32%) em relação às diretrizes clínicas, além da menor “independência editorial” (inferior em 15% na diferença média)<sup>44</sup>. Constata-se assim que o relato do processo decisório do estabelecimento das recomendações está muitas vezes ausente não só em diretrizes nacionais. Tal situação confere gravidade, pois permite supor ou a não realização do processo de consenso de fato, ou ainda, a opção da não exposição dessa etapa na estruturação de diretrizes.

Sobre o Domínio 4, que trata da “clareza da apresentação”, as diretrizes do Ministério da Saúde apresentaram pontuações inferiores comparado a outras diretrizes nacionais<sup>13</sup> e da OMS (média de 91%)<sup>37</sup>. Isso pode estar intimamente relacionado com as características peculiares de flexibilidade da terapêutica oncológica em relação a outras doenças<sup>8,9</sup>, que geralmente não estabelecem condutas únicas a serem adotadas, ampliando as possibilidades de tomadas de decisão na clínica.

O instrumento AGREE II foi estruturado para conseguir avaliar diretrizes que apresentem qualquer etapa do cuidado em saúde, independentemente da condição clínica, entretanto não faz parte de seu propósito investigar as questões organizacionais do cuidado em saúde<sup>16</sup>. Contudo, é válido ressaltar que existem diferenças entre o escopo e, conseqüentemente, na aplicação prática das diretrizes em estudo, que vão desde atender a um sistema de saúde universal, plano de saúde privado, ou ainda consensos entre grupos de especialistas. A despeito de realizar a descrição dos facilitadores e barreiras, discutir sobre recursos e questões de implementação e monitoramento do impacto das recomendações serem relevantes, até mesmo no caso das diretrizes da OMS, o Domínio “aplicabilidade” foi o segundo a atingir a menor média (52%). Isso pode estar relacionado justamente com a dificuldade de atingir a amplitude do propósito a ser contemplado (âmbito da saúde pública global)<sup>37</sup>, embora já tenha sido verificado que diretrizes elaboradas por sistemas de saúde sem fins lucrativos estejam mais associadas ao melhor desempenho na “aplicabilidade”, quando comparadas a diretrizes de outras origens<sup>49</sup>. Nesse sentido, cabe uma reflexão sobre as ferramentas que podem estimular a aplicação prática das recomendações de diretrizes, como o uso de instrumentos educativos, documentos resumidos, guias e/ou ferramentas digitais. Essas não foram exploradas nas diretrizes avaliadas, embora internacionalmente existam iniciativas crescentes neste sentido, como: a apresentação de diferentes versões das diretrizes colombianas (completa, para profissionais de saúde e para cuidadores)<sup>34</sup>; o

MagicApp (MAGIC Evidence Ecosystem Foundation. <https://app.magicapp.org/>), aplicativo elaborado e continuamente atualizado por equipe internacional de médicos e pesquisadores com o objetivo de otimizar a adaptação, a apresentação e a disseminação de diretrizes; e a Soft Systems Methodology (SSM), ainda que pouco utilizada<sup>50</sup>. Esse último é um processo estruturado, embora flexível, que considera a natureza multidimensional complexa do contexto e cultura locais, inclusive a possibilidade de opiniões divergentes entre as partes interessadas, para então manejar adequadamente o cuidado em saúde<sup>50</sup>.

Mesmo em países que dispõem de diretrizes clínicas em oncologia internacionalmente reconhecidas e consideradas de alta qualidade, verifica-se a prática de tratamentos discordantes das recomendações preconizadas, inclusive com a realização de intervenções terapêuticas desnecessárias. Isso gera consequências clínicas e econômicas desfavoráveis para o sistema de saúde<sup>51,52</sup>. No Brasil, foi constatado o cenário desigual no acesso aos tratamentos oncológicos no SUS<sup>53</sup>, a demanda pela incorporação de novas tecnologias e também a pressão pelo registro de novas alternativas terapêuticas em um menor período de tempo<sup>54</sup>. Internacionalmente consequências vêm sendo observadas, como no caso dos medicamentos oncológicos com registro acelerado pelo Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (U.S. Food and Drug Administration – FDA) nos últimos anos<sup>55,56</sup>. A efetividade observada tem se apresentado muito inferior à eficácia verificada em ensaios clínicos<sup>56</sup>, além de ter havido aumento do número de produtos que precisaram ser retirados do mercado<sup>55</sup>. Pelos motivos apresentados, aplicar de forma concreta diretrizes de qualidade<sup>1</sup> é imprescindível não só para a melhoria no desempenho do Domínio “aplicabilidade”<sup>13</sup>, mas também para garantir a sustentabilidade de sistemas de saúde e prestação do melhor cuidado em saúde às pessoas. Algumas estratégias que podem ser recorridas nesse sentido envolvem tanto melhorar a disseminação das informações das diretrizes (como publicações de resumos, uso de fluxogramas e destaque para as recomendações-chave) quanto monitorar a aplicação das mesmas (instruções para a implementação e uso de indicadores, por exemplo)<sup>16</sup>.

Mesmo com valores maiores no Domínio “independência editorial” em relação ao perfil das diretrizes brasileiras em oncologia (com médias de 68%<sup>44</sup>, 56%<sup>48</sup>, 48%<sup>37</sup>, por exemplo), a literatura concorda com a falta das declarações de conflitos de interesses ou ainda, quando presentes, frequentemente não estão explícitas. Essa situação coloca a integridade e a qualidade das diretrizes em dúvida sob o prisma da isenção.

É necessário considerar a subjetividade inerente ao instrumento AGREE II. As diferenças entre os valores atribuídos pelos avaliadores estão relacionadas ao nível de julgamento individual, o que é intrínseco a tal processo para o qual não existe resposta esperada, mas que simultaneamente congregam diferentes perspectivas sobre as diretrizes avaliadas<sup>16</sup>. Somado a isso, ao longo da realização deste trabalho ocorreu a atualização da diretriz do Ministério da Saúde para o câncer de mama<sup>57</sup>. Entretanto, com base na observação de que a única alteração significativa foi eximir a necessidade de teste molecular para confirmar a indicação do trastuzumabe às mulheres com três cruces na imuno-histoquímica para HER-2. Portanto, não ocorreram alterações nos esquemas terapêuticos propriamente ditos; observamos inclusive que a redação da metodologia permanece a mesma da versão anterior<sup>21</sup>.

Também é necessário mencionar que é notória a variabilidade de parâmetros na definição de um ponto de corte aceitável, ou sua ausência<sup>45</sup>, para a classificação da qualidade global encontrada na literatura, variando, por exemplo, 70% ou 4<sup>17</sup>. Por isso, optou-se por não adotar valor preestabelecido. Nesse quesito abrangente, nenhuma das diretrizes brasileiras em oncologia foi recomendada sem modificações, sendo quatro delas não recomendadas<sup>26,27</sup>, as mesmas caracterizadas pelos baixos escores nos Domínios de “rigor do desenvolvimento”, “aplicabilidade” e “independência editorial”.

## Conclusão

O descolamento entre o conteúdo das diretrizes nacionais em oncologia e o que cada um dos seis Domínios constantes no AGREE II contemplam foi verificado claramente. Ao passo que as diretrizes do Ministério da Saúde apresentaram maior rigor metodológico e participação de diferentes atores no processo de elaboração, as referidas diretrizes mostraram fraco desempenho na clareza e execução prática das recomendações. Por sua vez, as diretrizes originadas de grupos médicos especializados, embora tenham tido apresentação mais clara no fornecimento da recomendação, deixaram à parte aspectos metodológicos relevantes, assim como as questões relacionadas aos conflitos de interesses de seus elaboradores. Mesmo considerando a vocação de cada diretriz no âmbito de atuação ao qual se propõe estar inserida (público ou privado), todas apresentaram deficiências. Diretrizes clínicas com recomendações estabelecidas sem suporte de evidências qualificadas, denotando um certo caráter impositivo, somadas à carência de aplicabilidade e associadas às fragilidades na independência editorial, geram grande diversidade de condutas possíveis. Fato que influencia na efetividade das práticas clínicas e, conseqüentemente, no cuidado aos pacientes oncológicos. Nesse sentido, é necessário investir na transparência e qualificações contínuas no processo de elaboração de diretrizes clínicas em oncologia no Brasil.

## Colaboradores

T. Piazza contribuiu na concepção e projeto, coleta, análise e interpretação dos dados e redação do artigo. J. B. Izidoro e M. A. M. P. Portella contribuíram na coleta e interpretação dos dados, e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual. U. Panisset e A. A. Guerra-Júnior contribuíram na revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada. M. L. Cherchiglia contribuiu na concepção e projeto, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual, aprovação final da versão a ser publicada.

## Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por conceder bolsa de estudos para a realização do doutorado da T. Piazza; ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo suporte financeiro (processo APQ-03475-13); e a todos os avaliadores que voluntariamente se disponibilizaram para realizar a avaliação das diretrizes em estudo.

## Informações adicionais

ORCID: Thais Piazza (0000-0001-9385-7609); Jans Bastos Izidoro (0000-0002-8625-2676); Marcos André Marques Portella Portella (0000-0002-2076-4679); Ulysses Panisset (0000-0001-9357-8116); Augusto Afonso Guerra-Júnior (0000-0001-5256-0577); Mariangela Leal Cherchiglia (000-0001-5622-567X).

## Referências

1. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/pdf/Bookshelf\\_NBK209539.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/pdf/Bookshelf_NBK209539.pdf) (acessado em 16/Fev/2020).
2. Wieringa S, Dreesens D, Forland F, Hulshof C, Lukersmith S, Macbeth F, et al. Different knowledge, different styles of reasoning: a challenge for guideline development. *BMJ Evid Based Med* 2018; 23:87-91.
3. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P. Guidelines international network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 2012; 156:525-31.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines, 2017. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/) (acessado em 16/Fev/2020).
5. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance> (acessado em 16/Fev/2020).
6. European Society for Medical Oncology. ESMO clinical practice guidelines. <http://www.esmo.org/Guidelines> (acessado em 16/Fev/2020).
7. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2019; 37:423-38.
8. Departamento de Regulação Avaliação e Controle, Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. Manual de bases técnicas da oncologia – SIA/SUS – Sistema de Informações Ambulatoriais. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//manual-oncologia-25a-edicao.pdf> (acessado em 16/Fev/2020).
9. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolos e diretrizes. <http://conitec.gov.br/protocolos-e-diretrizes> (acessado em 09/Mai/2020).
10. Burgers JS, Fervers B, Haugh M, Brouwers M, Browman G, Philip T, Cluzeau FA. International assessment of the quality of clinical practice guidelines in oncology using the appraisal of guidelines and research and evaluation instrument. *J Clin Oncol* 2004; 22:2000-7.
11. AGREE II – Appraisal of Guidelines Research & Evaluation. <https://www.agreetrust.org/agree-ii/> (acessado em 16/Fev/2020).
12. Makarski J, Brouwers MC. The AGREE Enterprise: a decade of advancing clinical practice guidelines. *Implement Sci* 2014; 9:103.
13. Molino CGRC, Romano-Lieber NS, Ribeiro E, Melo DO. Non-communicable disease clinical practice guidelines in Brazil: a systematic assessment of methodological quality and transparency. *PLoS One* 2016; 11:e0166367.
14. Ronsoni RDM, Pereira CCA, Stein AT, Osana MH, Machado CJ. Avaliação de oito Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde por meio do instrumento AGREE II: um estudo piloto. *Cad Saúde Pública* 2015; 31:1157-62.
15. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf> (acessado em 16/Fev/2020).
16. Consórcio AGREE. Instrumento para avaliação de diretrizes clínicas AGREE II. [https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_Brazilian\\_Portuguese.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Brazilian_Portuguese.pdf) (acessado em 16/Fev/2020).
17. Barcelo A, Jawed M, Qiang A; PAHO Diabetes Guideline Project Group. A review of the quality of current diabetes clinical practice guidelines. *Rev Panam Salud Pública* 2017; 41:e90.
18. Font-Gonzalez A, Mulder RL, Loeffen EAH, Byrne J, van Dulmen-den Broeder E, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Fertility preservation in children, adolescents, and young adults with cancer: quality of clinical practice guidelines and variations in recommendations. *Cancer* 2016; 122:2216-23.
19. AGREE II training tools. <http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-training-tools/> (acessado em 16/Fev/2020).
20. Khan GSC, Stein AT. Adaptação transcultural do instrumento Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE II) para avaliação de diretrizes clínicas. *Cad Saúde Pública* 2014; 30:1111-4.
21. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 19, de 3 de julho de 2018. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. *Diário Oficial da União* 2018; 16 jul.
22. Ministério da Saúde. Portaria nº 498, de 11 de maio de 2016. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma Próstata. *Diário Oficial da União* 2016; 12 mai.
23. Ministério da Saúde. Portaria nº 958, de 26 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. *Diário Oficial da União* 2014; 29 set.
24. Associação Médica Brasileira; Agência Nacional de Saúde Suplementar; Sociedade Brasileira de Cancerologia; Sociedade Brasileira de Mastologia; Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Diretrizes clínicas na saúde suplementar – câncer de mama: terapia endócrina e terapia alvo. <https://diretrizes.amb.org.br/> (acessado em 16/Fev/2020).

25. Associação Médica Brasileira; Agência Nacional de Saúde Suplementar; Sociedade Brasileira de Cancerologia. Diretrizes clínicas na saúde suplementar – câncer de cólon: tratamento quimioterápico. <https://diretrizes.amb.org.br/> (acessado em 16/Fev/2020).
26. Associação Médica Brasileira; Sociedade Brasileira de Urologia. Adenocarcinoma Metastático de Próstata resistente à castração. <https://diretrizes.amb.org.br/> (acessado em 16/Fev/2020).
27. Unimed do Brasil – Confederação Nacional das Cooperativas Médicas. Tratativa Oncológica 2016. [https://www.unimed.coop.br/documents/1262603/3098105/%28ANEXO%29+1+--+Tratativa+Oncologia\\_WEB+2016.pdf/36f772cd-5b69-4252-86a1-76c0f832c4e5](https://www.unimed.coop.br/documents/1262603/3098105/%28ANEXO%29+1+--+Tratativa+Oncologia_WEB+2016.pdf/36f772cd-5b69-4252-86a1-76c0f832c4e5) (acessado em 16/Fev/2020).
28. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Carcinoma de mama. [https://www.sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/Carcinoma\\_de\\_Mama.pdf](https://www.sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Carcinoma_de_Mama.pdf) (acessado em 16/Fev/2020).
29. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Câncer de próstata. [https://www.sboc.org.br/images/diretrizes/Câncer\\_de\\_próstata\\_2018.pdf](https://www.sboc.org.br/images/diretrizes/Câncer_de_próstata_2018.pdf) (acessado em 16/Fev/2020).
30. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Adenocarcinoma colorretal. [https://www.sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/Adenocarcinoma\\_de\\_Colorretal.pdf](https://www.sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Adenocarcinoma_de_Colorretal.pdf) (acessado em 16/Fev/2020).
31. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas – elaboração de diretrizes clínicas. [https://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Relatorio\\_Diretrizes\\_CP\\_04\\_2016.pdf](https://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Relatorio_Diretrizes_CP_04_2016.pdf) (acessado em 16/Fev/2020).
32. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Guia de elaboração: escopo para Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. 2ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
33. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K; AGREE Next Steps Consortium. The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 352:i1152.
34. Ministerio de Salud y Protección Social. Guías de práctica clínica GPC. <http://gpc.minsalud.gov.co/gpc> (acessado em 16/Fev/2020).
35. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Our guidelines. <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines> (acessado em 16/Fev/2020).
36. Reis EC, Passos SRL, Santos MAB. Quality assessment of clinical guidelines for the treatment of obesity in adults: application of the AGREE II instrument. *Cad Saúde Pública* 2018; 34:e00050517.
37. Burda BU, Chambers AR, Johnson JC. Appraisal of guidelines developed by the World Health Organization. *Public Health* 2014;128:444-74.
38. Brasil. Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde – SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2011; 29 jun.
39. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolos e Diretrizes do Ministério da Saúde. <http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao> (acessado em 16/Fev/2020).
40. Ministério da Saúde. Portaria nº 25, de 22 de abril de 2019. Torna pública a decisão de não incorporar o acetato de ciproterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. *Diário Oficial da União* 2019; 23 abr.
41. Ministério da Saúde. Portaria nº 38, de 24 de julho de 2019. Torna pública a decisão de incorporar a abiraterona para o câncer de próstata metastático resistente à castração de pacientes com uso prévio de quimioterapia, conforme a Assistência Oncológica no SUS, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. *Diário Oficial da União* 2019; 25 jul.
42. Abdelsattar ZM, Reames BN, Regenbogen SE, Hendren S, Wong SL. Critical evaluation of the scientific content in clinical practice guidelines. *Cancer* 2015; 121:783-9.
43. Caetano R, Silva RM, Pedro EM, Oliveira IAG, Biz AN, Santana P. Incorporação de novos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, 2012 a junho de 2016. *Ciênc Saúde Colet* 2017; 22:2513-25.
44. Jacobs C, Graham ID, Makarski J, Chassé M, Fergusson D, Hutton B, Clemons M. Clinical practice guidelines and consensus statements in oncology – an assessment of their methodological quality. *PLoS One* 2014; 9:e110469.
45. Wayant C, Cooper C, Turner D, Vassar M. Evaluation of the NCCN guidelines using the RIGHT Statement and AGREE-II instrument: a cross-sectional review. *BMJ Evid Based Med* 2019; 24:219-26.
46. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:383-94.
47. National Institute of Clinical Excellence. Developing NICE guidelines: the manual – process and methods. <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/resources/developing-nice-guidelines-the-manual-pdf-72286708700869> (acessado em 16/Fev/2020).
48. Tyagi NK, Dhesy-Thind S. Clinical practice guidelines in breast cancer. *Curr Oncol* 2018; 25 Supp 1:S151-60.

49. Gagliardi AR, Brouwers MC. Do guidelines offer implementation advice to target users? A systematic review of guideline applicability. *BMJ Open* 2015; 5:e007047.
50. Augustsson H, Churruca K, Braithwaite J. Re-energising the way we manage change in healthcare: the case for soft systems methodology and its application to evidence-based practice. *BMC Health Serv Res. BMC Health Serv Res* 2019; 19:666.
51. Rocque GB, Williams CP, Kenzik KM, Jackson BE. Concordance with NCCN treatment guidelines: relations with health care utilization, cost, and mortality in breast cancer patients with secondary metastasis. *Cancer* 2018; 124:4231-40.
52. Senkus E, Lacko A. Over-treatment in metastatic breast cancer. *Breast* 2017; 31:309-17.
53. Kaliks RA, Matos TF, Silva VDA, Holtz L, Barros DC. Diferenças no tratamento sistêmico do câncer no Brasil: meu SUS é diferente do teu SUS. *Braz J Oncol* 2017; 13:1-12.
54. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2017; 29 jan.
55. Chen EY, Raghunathan V, Prasad V. An overview of cancer drugs approved by the US Food and Drug Administration based on the surrogate end point of response rate. *JAMA Intern Med* 2019; 179:915-21.
56. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Assessment of the clinical benefit of cancer drugs receiving accelerated approval. *JAMA Intern Med* 2019; 179:906-13.
57. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 5, de 18 de abril de 2019. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. *Diário Oficial da União* 2019; 29 abr.

## Abstract

*The expansion in the variety of clinical guidelines in oncology is perceptible worldwide, highlighting the need to guarantee the quality of these documents. The study thus aimed to assess the quality of Brazilian national guidelines for treatments of breast, prostate, and colon and rectal cancers. We selected 12 Brazilian guidelines published by four different drafting groups (Ministry of Health, Supplementary Health System, and medical societies and associations), and the AGREE II instrument was applied. In all these guidelines, we identified important weaknesses in more than one Domain, especially low values for “applicability” and “editorial independence”. The patterns observed per Domains are more related to the drafting group than the respective clinical conditions. Lower scores in “drafting rigor” and “editorial independence” were obtained by nongovernmental drafting groups, including absence of information or lack of its transparency. Although the “clarity of presentation” in the Ministry of Health guidelines was relatively lower, all the guidelines presented major limitations in “applicability”. Consequently, in the overall assessment, none of the guidelines was recommended without modifications, and four were not recommended at all. Finally, it is necessary to upgrade the guidelines according to the underlying evidence (“methodological rigor”) and to present the recommended practices in a comprehensible and applicable way (“applicability”), and to mitigate conflicting interests in order to offer cancer patients the best available care in Brazil.*

*Practice Guideline; Medical Oncology;  
Biomedical Technology Assessment*

## Resumen

*La ampliación de la variedad de directrices clínicas en oncología es perceptible en todo el mundo, lo que resalta la necesidad de garantizar la calidad de estos documentos. Por este motivo, el objetivo de este estudio fue evaluar la calidad de directrices nacionales de tratamientos de los cánceres de mama, próstata, así como de colon y recto. Se seleccionaron doce directrices brasileñas, publicadas por cuatro grupos elaboradores distintos (Ministerio de Salud, sistema suplementario de salud, así como sociedades y asociaciones médicas), y se aplicó el instrumento AGREE II. En todas las directrices evaluadas se identificaron debilidades importantes en más de un Dominio, destacando los bajos valores para la “aplicabilidad” e “independencia editorial”. Los patrones observados por Dominios se presentan más relacionados con el grupo elaborador, que con las condiciones clínicas tratadas. Menores puntuaciones en el “rigor del desarrollo” e “independencia editorial” se obtuvieron por parte de grupos elaboradores no gubernamentales, inclusive con ausencia o falta de transparencia en la información. A pesar de que la “claridad de la presentación” de las directrices del Ministerio de la Salud haya sido relativamente inferior en la “aplicabilidad”, todas presentaron limitaciones expresivas. Consecuentemente, en la evaluación global, ninguna de las directrices fue recomendada sin modificaciones, siendo cuatro de ellas no recomendadas. Por fin, se hace necesario cualificar las recomendaciones, en lo que se refiere a las evidencias que las fundamentan (“rigor metodológico”), así como disponer de forma comprensible y factible las conductas que deben ser adoptadas (“aplicabilidad”), al igual que mitigar intereses conflictivos, para que sea ofertado el mejor cuidado a los pacientes oncológicos en el país.*

*Guías de Práctica Clínica; Oncología Médica;  
Evaluación de la Tecnología Biomédica*

---

Recebido em 10/Fev/2020  
Versão final reapresentada em 11/Mai/2020  
Aprovado em 20/Ago/2020

### 6.1.1 Considerações finais sobre o Artigo 1

Considerando que as diretrizes clínicas objetivam nortear os tomadores de decisão, seja no nível institucional ou individual, na definição do tratamento a ser adotado em cada paciente, se faz necessário pontuar que no caso das diretrizes nacionais em oncologia que as fragilidades presentes podem influenciar tal processo. A metodologia adotada identifica questões que podem ser solucionadas em outras versões desses documentos, entretanto existe um tipo de lacuna mais complexa de ser resolvida. Trata-se da existência de condutas clínicas que apresentam evidências científicas inconclusivas, as quais são muitas das vezes apresentadas como possibilidades, e não como recomendações nesses diretrizes. Tal situação ocorre geralmente pela limitação no volume de estudos comparáveis metodologicamente, o que gera limitações nas compilações existentes.

Um exemplo dessas condutas é a realização de cirurgia no tumor primário no câncer de mama em mulheres diagnosticadas no estágio IV, que fica evidenciado no seguinte trecho das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde vigente (BRASIL, 2019):

*“Outro foco de intensa discussão versa sobre o tratamento da doença local em pacientes com diagnóstico de doença metastática ao diagnóstico. Estudos retrospectivos mostraram que a ressecção do tumor primário com margens negativas pode reduzir o risco de morte mesmo para as pacientes com estágio IV. (46,47) Atualmente esta prática não está incluída como rotina no tratamento das pacientes com doença metastática até que estudos prospectivos em curso confirmem estes achados.”*

Atualmente a DDT do Carcinoma de Mama encontra-se em atualização, sendo que a sua versão preliminar disponibilizada para a realização de consulta pública mantém as incertezas quanto ao procedimento abordado (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INOVAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS, 2022):

*“Já o tratamento da doença local em pacientes com diagnóstico de doença metastática é um foco de intensa discussão. Estudos mostraram que a ressecção do tumor primário com margens negativas pode reduzir o risco de morte mesmo para as pacientes com estágio IV<sup>163,164</sup>. Um*

*estudo retrospectivo, que avaliou 3.956 pacientes com câncer de mama e metástase óssea, corroborou os resultados anteriores. A sobrevida global no grupo de cirurgia foi de 50 meses versus 31 meses no grupo de não cirurgia<sup>29</sup>. Porém, esta prática não está preconizada para o tratamento de pacientes com doença metastática, até que estudos prospectivos em curso confirmem estes achados<sup>165</sup>. Sendo assim, a recomendação para mulheres com câncer de mama metastático e um tumor primário é a terapia sistêmica. A cirurgia pode ser considerada após o tratamento sistêmico em casos de palição dos sintomas ou com complicações iminentes, como ulceração da pele, sangramento, fungos e dor<sup>166</sup>. Geralmente, esta cirurgia deve ser realizada apenas se for possível a eliminação local completa do tumor e se outros locais da doença não forem imediatamente ameaçadores à vida. Como alternativa, a radioterapia pode ser considerada uma opção à cirurgia.”*

Partindo desse contexto da evidência exposta na diretriz citada, foi definida a segunda pergunta de pesquisa a ser respondida: A realização de cirurgia nessa população ao longo do tempo no SUS trouxe benefícios clínicos para tais pacientes? Assumindo a necessidade de produzir informações robustas para tentar responder à questão, procedeu-se a continuidade do estudo por meio do Artigo 2 apresentado a seguir.

## 6.2 ARTIGO 2

### **Título**

A cirurgia no tumor primário de mulheres com câncer de mama metastático no SUS: uma análise da sobrevida em 5 anos

### **Resumo**

O tratamento de mulheres diagnosticadas inicialmente com câncer de mama em estágio IV (metastático) ainda pode ser considerado como um desafio terapêutico. Embora o surgimento de alternativas farmacológicas no cenário é crescente, a compreensão do papel da remoção cirúrgica desse tumor primário permanece conflituosa. O objetivo do presente estudo foi avaliar a influência da realização de cirurgia no tumor primário de mama na sobrevida de mulheres que iniciaram o tratamento para a doença metastática no Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS), e, adicionalmente, identificar fatores relacionados aos melhores resultados. Para tal, foi desenvolvido um estudo de coorte retrospectiva utilizando como fonte de dados a “Base Nacional de Saúde centrada no indivíduo”. Foram incluídas mulheres que iniciaram o tratamento para esse tipo de câncer no SUS entre 2003 até 2009, coletados os dados sociodemográficos, clínicos e terapêuticos (cirúrgicos e não cirúrgicos). Foi estabelecido um grupo comparável de mulheres que não realizaram a cirurgia utilizando a técnica de *propensity score matching* (PSM). A sobrevida global em 60 meses foi avaliada por meio da construção de curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier), com verificação de associações entre as variáveis (modelo de Cox de riscos proporcionais) e cálculo do tempo médio de sobrevivência restrito (RMST – *Restricted Mean Survival Time*). No período estudado, em aproximadamente 24% casos recorreu-se à cirurgia (3.641 mulheres), as quais foram realizadas majoritariamente como primeiro tratamento oncológico (69,4%) e do tipo mastectomia (70,3%). A mediana de sobrevivência em 5 anos do grupo cirúrgico foi superior em relação ao grupo não cirúrgico pareado ( $p < 0,001$ ). A RMST também verificou superioridade no tempo de sobrevivência do grupo cirúrgico frente ao pareado (diferença de 6,9 meses, IC 95% 5,9-7,9,  $p < 0,001$ ). Complementarmente, as análises univariada e multivariada evidenciaram a redução do risco de óbito para a realização de cirurgia, por residir em municípios de IDH muito alto e para o início do tratamento em anos posteriores de

observação. A elevação expressiva da taxa de ocorrência do óbito foi observada para os grupos que realizaram tratamentos sem hormonioterapia, que possuíam comorbidades e para faixas etárias superiores. Assim, sugere-se que a remoção cirúrgica do tumor primário possa influenciar positivamente na sobrevivência de parcela das mulheres com câncer de mama metastático ao diagnóstico.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama; Metástase Neoplásica; Procedimentos Cirúrgicos de Citorredução; Oncologia Cirúrgica; Análise de Sobrevida.

Key-words: Breast Neoplasms; Neoplasm Metastasis; Cytoreduction Surgical, Procedures; Surgical Oncology; Survival Analysis.

## **Introdução**

A redução da mortalidade do câncer de mama feminino ao longo das últimas décadas está entre as mais expressivas no âmbito da oncologia, consequência da detecção precoce associada à disponibilidade de tratamentos efetivos (1,2). Em contrapartida, este também foi o tipo de câncer com a maior número de novos casos estimados para o ano de 2020 em todo o mundo, o que representa 11,7% da ocorrência desse grupo de doenças (2). Além disso, é relacionado à presença de fatores de risco conhecidos e que se destacam nos países ocidentais, entre os quais estão: a gestação tardia, menor quantidade de filhos, sobrepeso e sedentarismo (2). Entre 2009 e 2015, a ocorrência do diagnóstico em estágio IV (metastático) nos Estados Unidos da América (EUA) representava pelo menos 6% dos casos desse tipo de câncer (1). Nos países da América Latina até 2017, a proporção de diagnóstico de câncer de mama metastático variou de 1 a 26%, sendo encontrado um estudo brasileiro que verificou 9,1% (3). Entre 2000 e 2014, um estudo com dados do Registro Hospitalar do Câncer (RHC) no Brasil, verificou que 9,3% dos casos diagnosticados estavam em estágio IV, e mesmo com o incremento do rastreamento mamográfico no país, não houve alteração expressiva da proporção de diagnósticos em fase avançada ao longo desse período (4).

Embora a intervenção cirúrgica no tumor primário seja recomendada de forma consolidada como parte do tratamento do câncer de mama nos estágios I a III, no caso do diagnóstico em estágio metastático não ocorre o mesmo. Neste caso, a terapia sistêmica é preconizada pelas diretrizes clínicas, que mencionam a cirurgia como possibilidade adicional, mas desaconselham este procedimento (5) ou o citam como alternativa eventual, mas não estabelecem claramente uma recomendação (6).

Tal fato está relacionado às divergências persistentes na literatura científica quanto ao impacto do tratamento locorregional (cirurgia e/ou radioterapia) no tumor primário do câncer de mama diagnosticado em estágio metastático (também denominado como “de novo”) (7–10). Recente revisão sistemática com metanálise que incluiu apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) não verificou a existência de vantagens na sobrevida global de pacientes que receberam esse tipo de intervenção (HR 0,97, IC95% 0,72-1,29) (7). No sentido oposto estão os resultados de estudos observacionais que apresentam comparativamente maiores quantitativos de mulheres, embora sejam delineamentos comparativamente mais sujeitos às influências de fatores de confusão (9,11–14).

Assim, considerando também a ausência de estudos observacionais no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil a respeito, o objetivo principal do presente estudo foi avaliar a influência da realização de cirurgia no tumor primário de mama na sobrevida de mulheres que iniciaram o tratamento em doença metastática no SUS entre 2003 e 2007. Além disso, foi objetivo secundário identificar fatores relacionados à melhores resultados entre as mulheres que fizeram tal cirurgia.

## **Metodologia**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva que utilizou como fonte de dados a “Base Nacional de Saúde centrada no indivíduo”, cujo acesso é restrito. Esta coorte nacional de base populacional referente ao período de 2000 a 2015, foi desenvolvida por meio de técnicas de record linkage pareamento determinístico-probabilístico, que permitiram a integração de dados dos principais sistemas de informações administrativas do SUS: Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) (15). O SIA contém registros da Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo (APAC), este que dispõe dos procedimentos realizados conforme o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP), cujos dados foram utilizados no presente estudo.

Foram incluídas mulheres entre 19 e 100 anos com câncer de mama em estágio IV que realizaram o tratamento para esse tipo de câncer no SUS, entre 01 de janeiro de 2003 até 31 de dezembro de 2009, sendo acompanhadas até 30 de outubro de 2015. Pela ausência da informação do estadiamento do tumor para pacientes que

tenham realizado exclusivamente tratamentos cirúrgicos, estas não foram incluídas. Como critérios de exclusão estão as mulheres que apresentaram registro de tratamentos com medicamentos anti-HER2+, visto que no período estudado tais medicamentos não permitiam reembolso pelo SUS para casos de mulheres com câncer de mama no estágio IV (16), assim como as mulheres que tiveram registros de cirurgias múltiplas (sem especificação dos sítios) pela impossibilidade de caracterizar se os envolveram ou não cirurgias oncológicas na mama. Para as pacientes selecionadas foram consideradas como cirurgias os registros de procedimentos cirúrgicos oncológicos na mama.

A realização ou não de cirurgia no tumor primário como intervenção terapêutica foi a variável de exposição central investigada. O desfecho do estudo foi o tempo decorrido entre a data do primeiro tratamento e a ocorrência do óbito (falha), que, assim como outros estudos (17–19), permitiu o estudo da sobrevida global. As pacientes que sobreviveram até a data do fim do período de seguimento (30/10/2015) foram consideradas censuras. As covariáveis contínuas analisadas foram a idade em anos no início do tratamento, o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento em dias e o tempo de seguimento em meses. As covariáveis categóricas foram: faixa etária (19-49, 50-69, 70 anos ou mais), cor de pele (branca, parda, preta e outra), região de moradia no país (norte, nordeste, sudeste, centro oeste e sul), tipologia do município (urbano, intermediário e rural, tratando-se de agrupamento das cinco categorias definidas pelo IBGE (20)), ano do primeiro tratamento oncológico, faixa do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) em 2010 do município de residência da paciente (21), faixas de distância percorrida em quilômetros entre os municípios de residência e tratamento, tratamentos oncológicos cirúrgicos (cirurgia oncológica na mama, tipo e momento da primeira cirurgia de mama, recorrência cirúrgica na mama e ooforectomia), tratamentos oncológicos não cirúrgicos (hormonioterapia isolada ou associada à quimioterapia e/ou radioterapia; radioterapia; quimioterapia isolada e quimioterapia associada a radioterapia), ocorrência de internações hospitalares por intercorrências oncológicas, presença ou não de comorbidades conforme escore de Elixhauser (22) (com período de *lookback* foi estendido até a data mais antiga dos registros que foi 01/01/2000) e a ocorrência de óbito.

As análises estatísticas foram realizadas no software R versão 4.0.3. Na análise descritiva (pacotes *descr*, *lubridate*, *pacman*, *ggplot2* e *geodist*), as variáveis contínuas foram resumidas pela mediana e pelo intervalo interquartil, e sendo

realizado o teste de Mann-Whitney-Wilcoxon para verificar a existência ou não de diferença entre os grupos. Para as variáveis categóricas foram apresentados os números absolutos e calculadas as distribuições por frequências, sendo as comparações entre os grupos avaliados realizada por meio do teste Qui-quadrado de Pearson (Chi2). Foi adotado o nível de significância de 5%.

Visando reduzir o viés de seleção foi estabelecido um grupo comparador de mulheres que não realizaram a cirurgia no tumor primário comparável ao grupo de mulheres que realizaram tal intervenção terapêutica. A técnica de *propensity score matching* (PSM) (pacotes *MatchIt* e *cobalt*) foi aplicada aos dados das covariáveis disponíveis com distribuição heterogênea entre os grupos e que podem interferir diretamente na sobrevida (14,23,24), sendo elas: idade no momento do início do tratamento, ano do início do tratamento e tipo de tratamento não cirúrgico. Também foram inseridas no modelo do PSM as interações potenciais entre o tipo de tratamento não cirúrgico com a idade e com o ano no início do tratamento, sendo que a primeira se justifica pela dependência na determinação da terapia conforme orientado pelas diretrizes clínicas (6) e a segunda pelos tipos de estabelecimentos habilitados para tratamento do câncer no país no período estudado (23) e ampliação do número destes (24). A verificação da qualidade do pareamento foi realizada por meio da análise da significância ( $p < 0,05$ ) entre os valores das covariáveis antes e depois do PSM (para os testes de McNemar nas variáveis categóricas e Mann-Whitney-Wilcoxon nas contínuas), pelos valores das diferenças médias padronizadas e teste de Kolmogorov-Smirnov (próximos à zero após o PSM), além da visualização gráfica (distribuição das diferenças médias absolutas padronizadas, gráficos de quantil-quantil empíricos e gráficos de densidade de Kernel), cujas informações estão disponíveis no Apêndice. O método utilizado foi o nearest neighbor, com regressão logística e proporção de 1:1.

O método de Kaplan-Meier (KM) foi usado para analisar as curvas de sobrevivência, e as comparações dos grupos foram realizadas pelo teste log-rank com nível de significância de 5% (pacote survival). Foram calculados o tempo mediano de sobrevida e as probabilidades de sobrevida global em 60 meses (5 anos) com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). O modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para investigar associações entre a realização ou não cirurgia no tumor mamário e o risco de morte. Em análise univariada foram calculados os hazard ratios (HR) com IC 95% para cada variável que atendeu os critérios de riscos proporcionais. Em seguida foi realizada a análise multivariada com estabelecimento

do modelo mais adequado, mantendo apenas variáveis significantes ( $p < 0,05$ ). Verificou-se estatística de Wald, teste da razão de verossimilhança, ausência de evidências de multicolinearidade (medida pelos fatores de inflação da variância – VIF), incorporação das interações relevantes entre as covariáveis do modelo e verificação da não detecção de violações das suposições de riscos proporcionais (teste residual de Schoenfeld e respectiva análise gráfica de resíduos). Adicionalmente, foi realizada a comparação entre as áreas sob as curvas de Kaplan Meier por meio do cálculo do tempo médio de sobrevivência restrito (RMST – *Restricted Mean Survival Time*) (25) em 5 anos, em valores absolutos e a diferença dos RMST entre os grupos cirurgia e pareado não cirúrgico (PSM) (pacote survRM2). As covariáveis de ajuste para o RMST foram aquelas incluídas no modelo de Cox. Todas as análises mencionadas também foram realizadas especificamente com o grupo de mulheres submetidas ao procedimento cirúrgico, para a qual a variável de exposição utilizada foi o momento da cirurgia.

## **Resultados**

Entre os anos de 2003 e 2009 o total de 15.698 mulheres iniciaram o tratamento oncológico para câncer de mama em estágio IV no SUS. Foram verificados sete casos de pacientes que fizeram uso de medicamentos anti-HER2+ e 351 que realizaram cirurgias múltiplas e, conseqüentemente, foram excluídas (representam apenas 2,28% do total). Assim, das 15.340 pacientes analisadas, cerca de um quarto (23,74%) realizaram cirurgia no tumor primário como intervenção terapêutica, com variações dessa proporção ao longo dos anos conforme descrito na Tabela 1.

**Tabela 1** – Perfil de mulheres com câncer de mama em estágio IV que iniciaram o tratamento no SUS entre 2003 e 2009, por realização ou não de cirurgia no tumor primário

	Com cirurgia no tumor primário	Sem cirurgia no tumor primário		Sem cirurgia no tumor primário (PSM)		
	n (%)	3641 (23,74)	11699 (76,26)	p-valor	3641	p-valor
<b>Idade [mediana (1Q-3Q)] em anos</b>	56 (47-67)		57 (47-69)	<0,001 <sup>a</sup>	56 (47-67)	0,976 <sup>c</sup>
<b>Faixa etária [n(%)] em anos</b>				<0,001 <sup>b</sup>		0,981 <sup>d</sup>
19-49	1159 (31,83)		3585 (30,64)		1154 (31,69)	
50-69	1742 (47,84)		5331 (45,57)		1753 (48,15)	
≥70	740 (20,32)		2783 (23,79)		734 (20,16)	
<b>Raça/cor de pele [n(%)]*</b>				0,003 <sup>b</sup>		<0,001 <sup>d</sup>
Branca	1974 (54,22)		6001 (51,29)		1897 (52,10)	
Parda	913 (25,07)		2336 (19,97)		722 (19,83)	
Preta	224 (6,15)		611 (5,22)		192 (5,27)	
Outra	29 (0,80)		79 (0,67)		22 (0,60)	
<b>Região de residência [n(%)]</b>				0,011 <sup>b</sup>		0,901 <sup>d</sup>
Sudeste	1888 (51,85)		5921 (50,61)		1905 (52,32)	
Sul	835 (22,93)		2530 (21,63)		790 (21,70)	
Nordeste	641 (17,60)		2274 (19,44)		663 (18,21)	
Centro-Oeste	178 (4,89)		565 (4,83)		170 (4,67)	
Norte	99 (2,72)		409 (3,50)		113 (3,10)	
<b>Tipologia do município de residência</b>				<0,001 <sup>b</sup>		<0,001 <sup>d</sup>
Urbano	3163 (86,87)		10425 (89,11)		3280 (90,08)	
Intermediário	148 (4,06)		427 (3,65)		123 (3,38)	
Rural	330 (9,06)		847 (7,24)		238 (6,54)	
<b>IDHM do município de residência [n(%)]</b>				<0,001 <sup>b</sup>		<0,001 <sup>d</sup>
0,000-0,599 (muito baixo, baixo)	121 (3,32)		325 (2,78)		86 (2,36)	
0,600-0,699 (médio)	494 (13,57)		1315 (11,24)		361 (9,91)	
0,700-0,799 (alto)	2089 (57,37)		7045 (60,22)		2241 (61,55)	
0,800 ou mais (muito alto)	937 (25,73)		3014 (25,76)		953 (26,17)	
<b>Residência no mesmo município de tratamento [n(%)]</b>				<0,001 <sup>b</sup>		<0,001 <sup>d</sup>
Sim	2042 (56,08)		6969 (59,57)		2270 (62,34)	
Não	1599 (43,92)		4730 (40,43)		1371 (37,65)	
<b>Distância entre os municípios de residência e tratamento [n(%)]</b>				<0,001 <sup>b</sup>		<0,001 <sup>d</sup>
0 quilômetros	2042 (56,08)		6969 (59,57)		2270 (62,34)	
Entre 1 até 50 quilômetros	888 (24,39)		2295 (19,62)		680 (18,68)	
> 50 e < ou = 150 quilômetros	463 (12,72)		1518 (12,97)		434 (11,92)	
> 150 quilômetros	248 (6,81)		917 (7,84)		257 (7,06)	
<b>Ano do início do tratamento [n(%)]</b>				<0,001 <sup>b</sup>		0,973 <sup>d</sup>
2003	429 (11,78)		1239 (10,59)		437 (8,90)	
2004	323 (8,87)		1309 (11,19)		324 (12,37)	
2005	571 (15,68)		1714 (14,65)		577 (15,85)	
2006	709 (19,47)		2153 (18,40)		720 (19,77)	
2007	504 (13,84)		1299 (11,10)		485 (13,32)	
2008	557 (15,30)		2153 (18,40)		557 (15,30)	

	2009	548 (15,05)	1832 (15,66)		541 (14,86)
<b>Tratamento oncológico não cirúrgico [n(%)]</b>				<0,001 <sup>b</sup>	0,980 <sup>d</sup>
Hormonioterapia**	2052 (56,36)	5632 (48,14)			2069 (56,82)
Radioterapia	295 (8,10)	1704 (14,56)			292 (8,02)
Quimioterapia isolada	633 (17,38)	2831 (24,20)			635 (17,44)
Quimioterapia e radioterapia	661 (18,15)	1532 (13,09)			645 (17,71)
<b>Realização de ooforectomia [n(%)]</b>	33 (0,91)	51 (0,44)		0,001 <sup>b</sup>	14 (0,38)
<b>Cirurgia na mama no primeiro tratamento [n(%)]</b>	2528 (69,43)	-		<0,001 <sup>b</sup>	-
<b>Cirurgia do tipo mastectomia [n(%)]</b>	2560 (70,31)	-		<0,001 <sup>b</sup>	-
<b>Recorrência cirúrgica na mama [n(%)]</b>	503 (13,81)	-		<0,001 <sup>b</sup>	-
<b>Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser [n(%)]</b>				0,847 <sup>b</sup>	0,072 <sup>d</sup>
Não	3316 (91,07)	10669 (91,20)			3359 (92,25)
Sim	325 (8,93)	1030 (8,80)			282 (7,74)
<b>Internação(ões) por intercorrências oncológicas [n(%)]</b>				<0,001 <sup>b</sup>	<0,001 <sup>d</sup>
Não	2320 (63,72)	8419 (71,96)			2602 (71,46)
Sim	1321 (36,28)	3280 (28,04)			1039 (28,54)
<b>Tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento [mediana (1Q-3Q)] em dias***</b>	61 (21-353)	153 (31-702)		<0,001 <sup>a</sup>	131 (31-699)
<b>Tempo de seguimento [mediana (1Q-3Q)] em meses</b>	64 (24-99)	39 (11-86)		<0,001 <sup>a</sup>	42 (13-92)
<b>Óbitos até o final do acompanhamento [n(%)]</b>	2066 (56,74)	7279 (62,22)		<0,001 <sup>b</sup>	2234 (61,36)
<b>Óbitos até 60 meses de acompanhamento [n(%)]</b>	1716 (47,13)	6674 (57,05)		<0,001 <sup>b</sup>	2034 (55,86)

p-valor: <sup>a</sup>Mann-Whitney-Wilcoxon não pareado, <sup>b</sup>Chi<sup>2</sup>, <sup>c</sup> Mann-Whitney-Wilcoxon pareado e <sup>d</sup>McNemar.

\*Sem informação nos grupos [n(%)]: Com cirurgia 501 (13,76), Sem cirurgia 2672 (22,84) e Sem cirurgia PSM 808 (22,19).

\*\* Isolada ou associada com quimioterapia e/ou radioterapia.

\*\*\* Sem informação nos grupos [n(%)]: Com cirurgia 1068 (29,33), Sem cirurgia 414 (3,54) e Sem cirurgia PSM 131 (3,60).

PSM = *propensity score matching*.

1Q-3Q = intervalo entre o primeiro e terceiro quartis.

IDHM = Índice de Desenvolvimento Humano Municipal.

A idade mediana da população que realizou a cirurgia foi inferior (mediana de 1 ano a menos) em relação ao grupo que não foi submetido a esse procedimento, existindo diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,001$ ). Também foram observados valores significativamente distintos para a frequência dos tipos de tratamentos não cirúrgicos ( $p < 0,001$ ), sendo a hormonioterapia (isolada ou associada à quimioterapia) mais empregada em ambos os grupos. O estabelecimento de um grupo comparável para as características previamente definidas foi atingido por meio de PSM, cuja qualidade do método foi verificada pela ausência de diferença significativa para essas variáveis entre os grupos após o pareamento (Tabela 1), pelos valores das diferenças médias padronizadas e teste de Kolmogorov-Smirnov próximos à zero (limiares inferiores à 0,01) e de representações gráficas (Apêndice).

As variáveis sociodemográficas de tipologia do município de residência, IDHM do município de residência, residência no mesmo município do tratamento e distância

entre tais municípios, permaneceram com diferença significativa entre os grupos mesmo após o pareamento. Tal fato também foi observado para as variáveis clínicas de realização de ooforectomia, internações por intercorrências oncológicas (mais frequente nas que fizeram a cirurgia) e óbito. Por outro lado, a existência de comorbidades manteve-se sem diferença entre os grupos na distribuição. Embora aparentemente com proporções distintas entre a população estudada, as variáveis de raça/cor de pele e o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento apresentaram parcelas importantes de ausência de informações disponíveis (Tabela 1). Assim, os grupos analisados compreendem uma população de mulheres majoritariamente residente nas regiões Sudeste e Sul, em municípios urbanos e com IDHM alto ou muito alto, e com 40% em média (44% no grupo cirúrgico) de necessidade de deslocamento para outro município para a realização do tratamento oncológico.

Dentre as mulheres que realizaram cirurgia no tumor primário da mama, 69,43% (2528 mulheres) realizaram tal procedimento no início tratamento oncológico, sendo apenas 30% da cirurgia do tipo conservadora, ou seja, com predomínio da mastectomia. Aproximadamente 1 a cada 7 a 8 mulheres recorreu à pelo menos uma nova cirurgia no tumor mamário e a realização de ooforectomia nas pacientes foi rara (<1%).

Para cada uma das variáveis disponíveis que continham dados de todas as mulheres estudadas, foi estimada a curva de sobrevivência por meio do método KM e calculadas a mediana e a probabilidade de sobrevida em 60 meses (Apêndice). Até o final do acompanhamento, a mediana de sobrevivência do grupo submetido à cirurgia foi de 69 meses (IQ 65-75 meses) e para o grupo pareado de 42 meses (IQ 38-46). Tal medida no período de acompanhamento de 5 anos não foi atingida para o grupo cirúrgico (superior à 60 meses), enquanto no grupo comparador foi de 42 meses (Tabela 2), com diferença significativa (valor-p log-rank<0,001), e cujas curvas estão apresentadas na Figura 1-A. Embora com comportamento mais conservador em relação à mediana de sobrevivência, o RMST demonstrou a superioridade entre 6 e 8 meses na sobrevivência das mulheres submetidas à cirurgia em relação às que não realizaram este procedimento (Tabela 2).

**Tabela 2** – Tempos de sobrevivência em 60 meses de mulheres com câncer de mama em estágio IV, por grupo conforme realização de cirurgia no tumor primário de mama

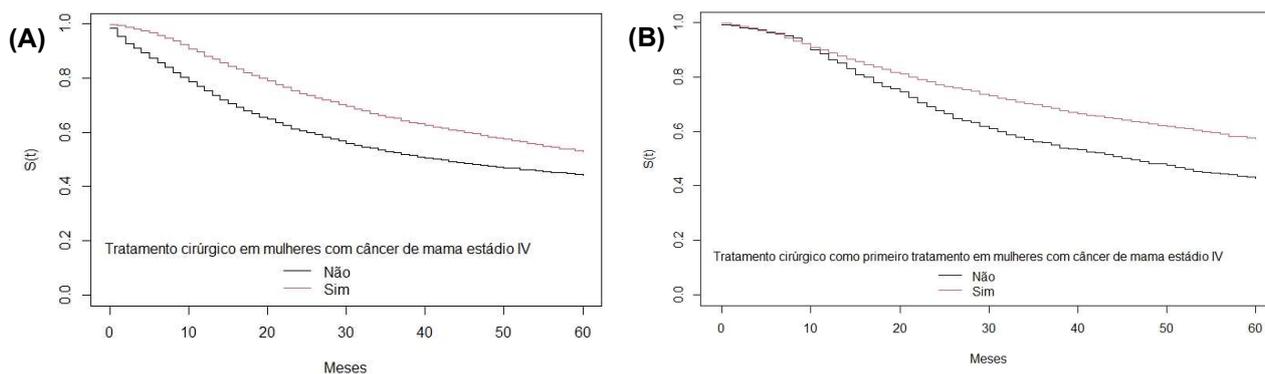
	Com Cirurgia	Sem cirurgia (PSM)	Diferença	
	Medida de tendência central (IC95%)	Medida de tendência central (IC95%)	Medida de tendência central (IC95%)	valor-p
Mediana de sobrevivência	NA (NA-NA) No primeiro tratamento: NA Em outro momento: 46 (41-51)	42 (38-46)		<0,001 <sup>a</sup> <0,001 <sup>a</sup>
RMST	43,7 (43,1-44,4) No primeiro tratamento: 45,4 (44,6-46,2) Em outro momento: 39,9 (38,7-41,1)	36,8 (36,1-37,6)	Com vs. sem cirurgia: 6,9 (5,9-7,9) Primeiro tratamento vs. outro momento: 5,5 (4,1-7,0)	<0,001 <0,001

PSM = *propensity score matching*.

RMST = *Restricted Mean Survival Time*.

NA = não atingida.

<sup>a</sup>Log-Rank.



**Figura 1** – Gráficos de Kaplan-Meier estratificado por realização ou não de cirurgia no tumor primário de mulheres com câncer de mama em estágio IV (A) em relação ao grupo pareado por PSM (valor-p de logrank <0,001) e (B) quando realizada, se ocorreu no primeiro tratamento ou não (valor-p de logrank <0,001).

As variáveis tipologia e IDHM do município de residência, residência no mesmo município do tratamento e distância entre tais municípios, mesmo que recategorizadas ou combinadas, não apresentaram diferença significativa entre suas categorias (valor-p de logrank >0,05), com verificação de sobreposição das curvas (em Apêndice). Optou-se por manter as categorias das regiões do país dado às conhecidas especificidades locais no âmbito do tratamento oncológico (23,24). Foi realizada a recategorização da variável ano do início do tratamento em duas faixas de períodos (2003 a 2004, 2005 a 2006 e 2007 a 2009). Assim, os valores obtidos nas análises

univariadas para as variáveis que foram significativas, assim como o modelo multivariado subsequente, estão dispostos na Tabela 3.

**Tabela 3 – Análises de Cox de sobrevivência em 60 meses de mulheres com câncer de mama em estágio IV**

	Análise Univariada		Análise Multivariada*	
	HR	IC95%	HR	IC95%
<b>Cirurgia no tumor primário</b>				
Não (PSM)	ref.		ref.	
Sim	0,716	0,672-0,764	0,607	0,556-0,663
<b>Faixa etária</b>				
19 a 49 anos	ref.		ref.	
50 a 69 anos	1,048	0,973-1,129	1,105	1,026-1,191
70 anos ou mais	1,172	1,071-1,282	1,334	1,218-1,462
<b>Região de residência</b>				
Sudeste	ref.		ref.	
Sul	0,891	0,821-0,967	0,853	0,762-0,954
Nordeste	0,836	0,764-0,915	0,665	0,586-0,754
Centro-Oeste	1,010	0,869-1,174	0,940	0,761-1,162
Norte	0,955	0,789-1,158	0,625	0,479-0,815
<b>IDHM do município de residência</b>				
Muito baixo a alto	ref.		ref.	
Muito alto	0,866	0,803-0,933	0,805	0,744-0,870
<b>Período início do tratamento</b>				
2003 a 2004	ref.		ref.	
2005 a 2006	0,547	0,501-0,598	0,561	0,532-0,614
2007 a 2009	0,875	0,808-0,947	0,869	0,802-0,942
<b>Tratamento oncológico não cirúrgico</b>				
Hormonioterapia**	ref.		ref.	
Radioterapia	1,274	1,123-1,445	1,383	1,217-1,570
Quimioterapia isolada	2,414	2,225-2,620	2,456	2,260-2,669
Quimioterapia e radioterapia	1,847	1,701-2,007	1,967	1,809-2,139
<b>Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser</b>				
Não	ref.		ref.	
Sim	1,493	1,344-1,658	1,489	1,340-1,655

\*Modelo com interação entre realização de cirurgia no tumor primário e região de residência.

\*\*Isolada ou associada com quimioterapia e/ou radioterapia.

HR = *hazard ratio*.

IC95% = intervalo de confiança de 95%.

PSM = *propensity score matching*.

IDHM = Índice de Desenvolvimento Humano do Município.

ref. = referência.

A análise de Cox univariada permitiu verificar que a cirurgia no tumor primário, residir em município de IDH muito alto e o período do início do tratamento posterior à 2003-2004 foram fatores protetores para a sobrevivência das mulheres com câncer de

mama metastático. Por outro lado, a ocorrência de internações por intercorrências oncológicas, os tratamentos oncológicos sem hormonioterapia, a existência de comorbidades e a faixa etária superior a 70 anos, se comportaram como fatores de risco. No modelo final multivariado, em relação às análises univariadas, foi verificada a ampliação da força do efeito foi verificada para a variável cirurgia (atingindo 39,3% na redução da taxa de óbito em qualquer momento no período estudado), faixa etária, IDH do município de residência e tratamentos não cirúrgicos.

Com relação à avaliação específica do grupo de mulheres que realizou a cirurgia (Apêndice), as variáveis incluídas nas análises anteriores apresentaram valores muito semelhantes, com exceção à faixa etária de 50 a 69 anos que não apresentou diferença em comparação às mulheres mais jovens. O tipo de intervenção cirúrgica (mastectomia ou cirurgia conservadora) não atendeu o princípio de proporcionalidades do risco ao longo do tempo, e a recorrência cirúrgica sugere conferir proteção (Apêndice). Destaca-se a inclusão da variável referente ao momento de realização da cirurgia. A intervenção cirúrgica inicial, em relação à realização da cirurgia em outro momento do tratamento foi responsável por uma mediana e média de sobrevivência superiores (Tabela 2 e Figura 1B), reduzindo o risco da ocorrência do óbito (análise multivariada: HR 0,668, IC95% 0,603-0,740).

## **Discussão**

Entre 2003 e 2009 no SUS, em aproximadamente 24% dos tratamentos de mulheres com câncer de mama metastático inicial recorreu-se à cirurgia no tumor primário, sendo realizada majoritariamente como primeiro tratamento oncológico (69,4%) e do tipo mastectomia (70,3%). A menor quantidade de mulheres com idade igual ou superior a 70 anos, e as diferenças nas proporções do ano do início do tratamento e dos tipos de tratamentos não cirúrgicos observadas entre o grupo cirúrgico e as demais mulheres, além da distribuição por regiões do país, foram equacionadas por meio do estabelecimento de grupo pareado por PSM. A mediana de sobrevivência em 5 anos do grupo cirúrgico foi superior em relação ao grupo pareado, entretanto não pôde ser calculada. A diferença do valor da RMST entre tais grupos foi de aproximadamente 6 a 8 meses, cujos ganhos foram particularmente induzidos pela cirurgia conduzida como primeira intervenção terapêutica. Além da realização de cirurgia, residir em municípios com IDH muito alto e períodos comparativamente posteriores de início do tratamento reduziram o risco de morte

instantâneo. Em contrapartida, os tratamentos sem hormonioterapia, a presença de comorbidades e a faixa etária mais elevada foram fatores de risco na sobrevivência em 60 meses.

A proporção de mulheres com câncer de mama metastático ao diagnóstico submetida à cirurgia no tumor primário, esteve próxima a de outros estudos, como a de uma coorte francesa do período de 2008 a 2014 (26%) (12), e dos dados provenientes do registro do *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) nos Estados Unidos para o ano de 2011 (25,1%) mas muito inferior à porcentagem anterior deste país (67,8% em 1988) (11). O predomínio da mastectomia em relação à cirurgia conservadora (8,14), e da cirurgia como tratamento inicial frente à realizada após terapia sistêmica (8,9), também foram sinalizadas em algumas publicações. Entre 2008 até 2014 um estudo ecológico verificou que a totalidade de cirurgias mamárias em oncologia no SUS sofreram algumas modificações, como redução da proporção de mastectomias, e o aumento das cirurgias de reconstrução (26). Novos estudos são necessários para avaliar se tais resultados influenciaram a realização de cirurgias especificamente no tumor metastático “de novo”.

A faixa etária comparativamente inferior do grupo cirúrgico não foi percebida apenas no presente estudo (9,11–14), destacando-se a proporção restrita de mulheres com 70 anos ou mais submetidas à cirurgia (9). O estabelecimento de grupo pareado por PSM é uma estratégia de comparação que segue a tendência dos últimos anos no cenário de estudos observacionais sobre cirurgia oncológica (12,14,27), e foi conduzido de forma a cumprir as diretrizes de qualidade no reporte de análises de *propensity scores* propostas por um grupo de pesquisadores em 2017 (27).

Em torno de 40% da população estudada não realizou o tratamento no município de residência, com 18% necessitando percorrer mais de 50 quilômetros para obter acesso à rede de assistência oncológica. A maior quantidade de estabelecimentos para a realização de tratamentos no Sudeste do país (23,24,28), orientam o fluxo majoritário de pacientes das regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste especialmente para centros de referência nesta região (com destaque para instituições na cidade de Barretos e Belo Horizonte) (28,29). Não foram incluídas no presente estudo pacientes que não realizaram o tratamento. Considerando as dificuldades de acesso (23) associada à presença marcante de determinantes sociais em saúde (30,31), a interpretação resultados dos HR(IC95%) precisa ser feita com

cautela. Além disso, a região Sudeste apresenta densidade populacional e volume de diagnósticos superiores, potencializando a realização dos tratamentos de forma mais abrangente na população (32) em relação à indivíduos de outras localidades do país. Esses fatores podem influenciar diretamente nas particularidades da relação entre a região de residência e a sobrevida das pacientes encontradas, achado que se confirma pelas diferenças verificadas em análise estratificada por região (Apêndice).

Dentre as outras variáveis sociodemográficas disponíveis, pacientes que residiam em municípios com valores de IDH muito altos apresentaram uma proteção no risco instantâneo de óbito em relação às demais. Esse resultado concorda com a literatura nacional (32,33) comportamento, mesmo com a inviabilidade de compreensão mais aprofundada desses aspectos pela incompletude ou indisponibilidade de dados como a raça/cor de pele e a condição socioeconômica, que são sabidamente associados à pior sobrevida ou maior mortalidade do câncer de mama, no Brasil (31,33,34) e em outros países do mundo (35–37).

Alguns estudos avaliaram não apenas a cirurgia como variável de interesse, mas sim, o tratamento locorregional do tumor, que abrange a cirurgia, a radioterapia ou a combinação de ambos (9,10,12). De fato, o presente estudo apresenta uma pequena parcela (aproximadamente 8%) que realizou apenas a radioterapia associada ou não ao procedimento cirúrgico, mas que foi entendida como uma categoria da covariável que abrange os tipos de tratamentos não cirúrgicos. A superioridade da mediana de sobrevivência das mulheres que realizaram cirurgia em relação ao grupo que não, foi percebida em diversos estudos (8,9,11,13), como o de Neuman e colaboradores (40 vs. 33 meses, respectivamente) (13). Atualmente ainda são raras as publicações na literatura que apresentam resultados do RMST no câncer de mama (34,38). Não obstante, tanto a mediana quanto o RMST provém da curva de KM, a primeira não pôde ser calculada por não ter sido atingida no grupo cirúrgico, mas ambas concordaram com a sinalização de que existe benefício em termos de sobrevida proveniente da cirurgia. O uso da RMST viabiliza a avaliação do tempo de sobrevivência mesmo em casos de ausência de riscos proporcionais, ou seja, na mudança do HR ao longo do tempo (39,40). Além disso, o RMST representa uma medida complementar ao HR, por permitir que seja atestada a confiabilidade desta justamente por se tratar de uma clinicamente mais compreensível. Associado a isso está a capacidade de visualização igualitária dos tempos de sobrevivência de todos

os indivíduos observados, captando mais plenamente a variabilidade da resposta do que a mediana (25).

A maior parte das publicações na área recorrem ao modelo de Cox para analisar a influência de covariáveis na sobrevivência (8,9,13,14), sendo poucos que aplicam outros modelos (como a função de sobrevivência Royston-Parmar (12)), ou ainda, adotam a análise adicional de exclusão do desfecho no período pós-cirúrgico inicial para reduzir o viés de seleção (12). A análise multivariada de grande parte dos estudos também verificou que a faixa etária superior atua como fator de risco em relação à sobrevida global (9,11–14). Como exemplo divergente, está o ECR MF07-01 no qual a faixa etária não foi uma variável significativa no modelo final ajustado, sendo relevante considerar que a faixa etária das pacientes foi inferior em relação ao presente estudo (média de  $51,9 \pm 12,7$  anos no grupo cirurgia vs.  $51,7 \pm 13,5$  anos no grupo em terapia sistêmica,  $p=0,93$ ) (8).

Com relação ao período do início do tratamento, o intervalo mais recente de observação se comportou como fator protetor tanto nesse texto quanto em estudo norte-americano que comparou os períodos entre 2004-2006 e 2007-2009 (9). Tal achado, embora não progredindo gradativamente entre os períodos categorizados, converge de forma geral com o incremento das estratégias terapêuticas e técnicas cirúrgicas (26), a melhoria na estrutura dos serviços assistenciais (24), e a consequente associação desta com a redução da mortalidade (32). A maior proteção constatada para o período de 2005 a 2006, e não para 2007 a 2009, pode estar associada à maior proporção de cirurgias no primeiro intervalo de tempo (25% vs. 23%), assim como em diferenças na distribuição entre a ocorrência desses entre as regiões do país no período estudado, o que também é intimamente relacionado com a estrutura da rede oncológica (23,24) e com a expertise dos profissionais de saúde da localidade.

Covariáveis relacionadas aos subtipos do câncer no que diz respeito à positividade de receptores hormonais e/ou HER2 constaram em modelos finais de estudos disponíveis na literatura. Receptores hormonais de estrogênio e de progesterona se comportaram como fatores protetores (8,13) e pacientes triplo negativas como fatores de risco (HR 2,82, IC95% 2,54-3,14 (14) e HR 3,5, IC 95% 2,2-5,4) (13)). Embora essas variáveis não tenham sido obtidas no presente estudo, pode-se inferir que a parcela de mulheres que realizou hormonioterapia (associada ou isolada) se enquadra na categoria de receptores hormonais positivos. Por isso,

verifica-se concordância do menor risco de óbito dessa parcela em relação aos tratamentos sem hormonioterapia, estes indicados para casos de tumores triplo negativos (6). Assim como constatado, outro estudo com uma base de dados de abrangência nacional com amostra grande (16128 pacientes com câncer de mama metastático), também ratificou o aumento da taxa da ocorrência de óbito na presença de comorbidades, com ampliação variando em torno de entre 24 até 54% (9).

A ocorrência de internações por intercorrências oncológicas não foi uma variável identificada na literatura. Contudo, é plausível compreendê-la como representativa de situações de agravamento do quadro clínico, sendo algumas dessas associadas ao aumento expressivo da taxa de ocorrência do óbito em outros estudos, como o maior tamanho tumoral (11,14), a existência de metástase visceral (9,13) ou de metástases múltiplas (9,14). Ainda, a inclusão no modelo das interações entre as intercorrências oncológicas com os tratamentos quimioterápicos sem hormonioterapia podem estar associadas ao contexto de acesso frequente às clínicas ou hospitais para realização do tratamento, que oportunizam mais a hospitalização e consequente cuidado imediato dessas pacientes.

Assim como demonstrado neste estudo, outras análises multivariadas demonstraram redução do risco de óbito frente à intervenção cirúrgica no tumor primário. Um ECR (8) e em diversos estudos observacionais, sejam eles avaliando apenas a cirurgia (metanálise com 37 estudos: HR 0,6379, IC95% 0,5974-0,6811) ou o tratamento locorregional (metanálise com 42 estudos: HR 0,6823, IC95% 0,6365-0,7314) no câncer de mama metastático “de novo” (10) reforçam esse achado. Foram verificados valores um pouco inferiores ao encontrado no presente estudo, como por exemplo, taxa de ocorrência do óbito reduzida em 24% (HR 0,76, IC95% 0,64-0,89) em uma coorte francesa (12) e 29% (HR 0,71, IC95%0,65-0,77) em uma norte-americana (9). Na grande maioria dos estudos observacionais a informação do momento da realização da cirurgia em relação à terapia sistêmica não está disponível. Porém o já citado estudo norte-americano conduziu uma sub-análise com a menor parcela das pacientes cirúrgicas, ou seja, com aquelas que foram submetidas à cirurgia após a terapia sistêmica (quimioterapia e/ou hormonioterapia). Tais mulheres também tiveram benefício na sobrevida global com a cirurgia (HR 0,63, IC95% 0,59-0,68) (9).

Reinhorn e colaboradores (2021), por meio de uma revisão sistemática com metanálise de ECR, utilizaram a análise de subgrupos para comparar os resultados

da sobrevida global associado à cirurgia como primeiro tratamento ou após o benefício clínico inicial por terapia sistêmica, frente à não adoção do procedimento cirúrgico (7). Conjuntamente, os 4 ECR analisados compreendiam apenas 970 pacientes, com tempo médio de acompanhamento curto (37,1 meses), sendo dois desses de tratamento inicial com cirurgia, e os outros dois cuja cirurgia foi procedida após a terapia sistêmica. Embora em ambos os subgrupos não tenha sido identificada diferença estatisticamente significativa na sobrevida global, observou-se alta heterogeneidade apenas entre os estudos do primeiro subgrupo citado (HR 0,92, IC95% 0,43-1,96, I<sup>2</sup> = 78% e HR 1,06, IC95% 0,87-1,20, I<sup>2</sup> = 0%, respectivamente). As diferenças no tempo de observação do desfecho estudado, a restrição no número de pacientes acompanhadas e adoção de distintos momentos da intervenção cirúrgica na sequência do tratamento limitam a possibilidade de comparabilidade dos ECR com diversos estudos observacionais, entre estes se inclui o presente estudo. Somam-se a esses fatores, as condutas clínicas estabelecidas que desencorajam a remoção cirúrgica desses tumores (5,6,41), sustentadas, pelo menos parcialmente, pelo mercado que encoraja o desenvolvimento e uso de alternativas medicamentosas alvo-terapêuticas (13). Portanto, a presença de fatores de confusão em estudos observacionais não deve ser apontada como a única responsável pelas desigualdades percebidas entre os achados dos estudos retrospectivos e dos ECR.

Sobre os dois ensaios clínicos cuja cirurgia foi realizada no tratamento oncológico inicial, o MF07-01 mostrou efeito protetor em 5 anos cuja magnitude do resultado do desfecho principal foi relativamente semelhante ao encontrado na coorte de mulheres tratadas no SUS (HR 0,66, IC95% 0,49-0,89 vs. 0,552, IC95% 0,507-0,601), enquanto o POSYTIME Trial, que foi interrompido precocemente por problemas com o recrutamento de pacientes, apresentou extenso intervalo de confiança da medida de efeito com cruzamento da linha de nulidade (HR 1,44, IC95% 0,74-2,79) (7). Recentemente a atualização dos resultados do MF07-01 mostrou que a superioridade da sobrevida global o grupo que realizou a cirurgia ocorreu de forma evidente e sustentada no quinto até o décimo ano de acompanhamento (mediana de sobrevivência 46 vs. 35 meses, valor-p de logrank = 0,003; análise univariada HR 0,71, IC95% 0,59-0,86) em relação ao grupo tratado apenas com terapia sistêmica. Assim, tal estudo destaca-se tanto por ter sido o primeiro ECR a verificar o benefício progressivo do desfecho avaliado em primeiro tratamento, assim como por ser o de

período de acompanhamento mais longo (8). Tais aspectos dialogam com o presente estudo, assim como a proteção verificada para a variável de interesse principal.

As limitações inerentes do estudo são relacionadas ao delineamento retrospectivo empregando dados de registros administrativos, que restringiram a disponibilidade de informações que podem exercer influência na elegibilidade da escolha terapêutica (como a presença de receptores hormonais positivos, HER2 e características dos tipos e extensão das metástases, por exemplo) assim como na completude das informações (como a parcela de dados ausentes para as variáveis raça/cor de pele e o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento). Ainda, diferentemente da atualidade, no período abordado não havia reembolso de anticorpos monoclonais para as pacientes com tumor metastático HER2+ no SUS, terapia que sabidamente gera um incremento expressivo na sobrevida dessas mulheres.

O fato de não ter sido possível incluir pacientes que tenham realizado apenas cirurgia pela ausência da informação do estadiamento, eventualmente pode inferir um viés de sobrevivência para o grupo de interesse. Por outro lado, cabe lembrar que tal cirurgia é um procedimento que não está incluído como rotina no âmbito do SUS e que não está recomendado por algumas instituições internacionais de referência na área. A realização dessa cirurgia não exclui a necessidade do tratamento sistêmico padrão, sugerindo raridade na ocorrência isolada. Mesmo com os aspectos mencionados, trata-se do primeiro estudo com base de dados de abrangência nacional que avalia a influência da cirurgia no tumor primário na sobrevida de mulheres com câncer de mama em estágio IV, incluindo quantitativo expressivo de indivíduos em relação a outros estudos existentes. Também foi possível minimizar os vieses de seleção e confusão pelo uso do PSM no estabelecimento de grupo comparador, além de não ter sido identificado até então na literatura valores de RMST para o objetivo executado.

## **Conclusão**

Em síntese, sugere-se que a remoção cirúrgica do tumor primário de câncer de mama metastático ao diagnóstico, especialmente aquela realizada em primeira linha de tratamento, possa influenciar positivamente na sobrevida de parte dessas mulheres. Há necessidade de novos estudos a fim de explorar profundamente tal relação, assim como os fatores associados aos melhores desfechos nessa população.

Assim, compreender o comportamento desse tipo de intervenção à longo prazo e em uso combinado às demais tecnologias atualmente disponíveis poderia fornecer subsídios para a atualização de diretrizes clínicas no âmbito do SUS. Além disso, fases de pressão sobre os sistemas de saúde que impactam no acesso aos produtos do mercado farmacêutico são passíveis de ocorrer, como observou-se no período da pandemia de Covid-19. Portanto, os resultados encontrados podem ser úteis não só para identificar potencialidades da realização da cirurgia no câncer de mama metastático, mas também para representar cenários com eventuais situações de dificuldade na disponibilização de tratamentos utilizados atualmente.

## Referências

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7–30.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
3. de Lemos LLP, de Souza MC, Moreira DP, Almeida PHRF, Godman B, Verguet S, et al. Stage at diagnosis and stage-specific survival of breast cancer in Latin America and the Caribbean: A systematic review and metaanalysis. Vol. 14, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2019. p. e0224012.
4. dos-Santos-Silva I, de Stavola BL, Renna NL, Nogueira MC, Aquino EML, Bustamante-Teixeira MT, et al. Ethnoracial and social trends in breast cancer staging at diagnosis in Brazil, 2001–14: a case only analysis. *Lancet Glob Health*. 2019 Jun 1;7(6):e784–97.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Breast Cancer. [Internet]. Versão 4.2022; 2022 [cited 2022 Sep 30]. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta N° 5, de 18 de abril de 2019 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. [Internet]. 2019. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/ddt-carcinoma-de-mama\\_portaria-conjunta-n-5.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/ddt-carcinoma-de-mama_portaria-conjunta-n-5.pdf)
7. Reinhorn D, Mutai R, Yerushalmi R, Moore A, Amir E, Goldvaser H. Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: Systemic review and meta-analysis. *The Breast*. 2021 Aug 1;58:173–81.
8. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Primary Surgery with Systemic Therapy in Patients with de Novo Stage IV Breast

Cancer: 10-year Follow-up; Protocol MF07-01 Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Surg*. 2021 Dec 1;233(6):742-751.e5.

9. Kim KN, Qureshi MM, Huang D, Ko NY, Cassidy M, Oshry L, et al. The Impact of Locoregional Treatment on Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer: A National Cancer Database Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2020 Apr 1;20(2):e200–13.
10. Gera R, Chehade HELH, Wazir U, Tayeh S, Kasem A, Mokbel K. Locoregional therapy of the primary tumour in de novo stage IV breast cancer in 216 066 patients: A meta-analysis. *Nature Scientific Reports*. 2020 Dec 1;10(2952).
11. Thomas A, Khan SA, Chrischilles EA, Schroeder MC. Initial surgery and survival in stage IV breast cancer in the United States, 1988-2011. *JAMA Surg*. 2016 May 1;151(5):424–31.
12. Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, Campone M, Geffrelet J, Mazouni C, et al. Survival Impact of Locoregional Treatment of the Primary Tumor in De Novo Metastatic Breast Cancers in a Large Multicentric Cohort Study: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019 Feb 15;26:356–65.
13. Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, van Zee KJ, Morrow M, King TA. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy: Does surgery of the primary tumor matter? *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1226–33.
14. Yang YS, Chen Y le, Di GH, Jiang YZ, Shao ZM. Prognostic value of primary tumor surgery in de novo stage IV breast cancer patients with different metastatic burdens: A propensity score-matched and population-based study. *Transl Cancer Res*. 2019;8(2):614–25.
15. Guerra-Junior AA, Pereira RG, Andrade EIG, Cherchiglia M, Dias LV, Ávila JD, et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. *Int J Popul Data Sci*. 2018;3(3(20)):1–10.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 29, de 2 de agosto de 2017 - Torna pública a decisão de incorporar o trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério [Internet]. p. DOU, 03/08/2017, nº148, seção 1, 114. Disponível em:  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2017/prt0029\\_03\\_08\\_2017.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2017/prt0029_03_08_2017.html)
17. Noteware L, Broadwater G, Dalal N, Alder L, Herndon II JE, Floyd S, et al. Brain metastasis as the first and only metastatic relapse site portends worse survival in patients with advanced HER2 + breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2023 Jan 20;197(2):425–34. Available from:  
<https://link.springer.com/10.1007/s10549-022-06799-7>
18. Wang H, Liu W, Zhao Y, Hu H, Zhang B, Yang S. Real-world effectiveness of regorafenib in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective, observational study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2022;1–9.
19. Gargano LP, Zuppo I de F, Nascimento MMG do, Augusto VM, Godman B, Costa J de O, et al. Survival Analysis of COPD Patients in a 13-Year Nationwide

Cohort Study of the Brazilian National Health System. *Front Big Data*. 2022 Feb 7;4(788268).

20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) - Coordenação de Geografia. Classificação e caracterização dos espaços rurais e urbanos do Brasil: uma primeira aproximação [Internet]. IBGE. Rio de Janeiro; 2017. 1–84 p. Disponível em: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv100643.pdf>[http://www.ibge.gov.br/home/geociencias/geografia/espacos\\_rurais\\_e\\_urbanos/default.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/geociencias/geografia/espacos_rurais_e_urbanos/default.shtm)
21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. Pnud Brasil, Ipea e FJP, 2020. [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 6]. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/consulta>
22. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity Measures for Use with Administrative Data. *Med Care*. 1998 Jan;36(1):8–27.
23. Oliveira EXG, Melo ECP, Pinheiro RS, Noronha CP, Carvalho MS. Acesso à assistência oncológica: Mapeamento dos fluxos origem-destino das internações e dos atendimentos ambulatoriais. O caso do cancer de mama. *Cad Saude Publica*. 2011;27(2):317–26.
24. Migowski A, Atty AT de M, Tomazelli JG, Dias MBK, Jardim BC. Atenção Oncológica e os 30 Anos do Sistema Único de Saúde. *Revista Brasileira de Cancerologia* [Internet]. 2018;64(2):247–50. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-3075-2591>
25. Trinquart L, Bill-Axelsson A, Rider JR. Restricted Mean Survival Times to Improve Communication of Evidence from Cancer Randomized Trials and Observational Studies. *Eur Urol*. 2019 Aug 1;76(2):137–9.
26. Freitas-Júnior R, Gagliato DM, Moura Filho JWC, Gouveia PA, Rahal RMS, Paulinelli RR, et al. Trends in breast cancer surgery at Brazil's public health system. *J Surg Oncol*. 2017 Apr 1;115(5):544–9.
27. Yao XI, Wang X, Speicher PJ, Hwang ES, Cheng P, Harpole DH, et al. Reporting and Guidelines in Propensity Score Analysis: A Systematic Review of Cancer and Cancer Surgical Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Aug 1;109(8):1–9.
28. Fonseca B de P, Albuquerque PC, Saldanha R de F, Zicker F. Geographic accessibility to cancer treatment in Brazil: A network analysis. *The Lancet Regional Health - Americas*. 2022 Mar;7:1–17.
29. Silva MJS da, Melo ECP, Osoriode-Castro CGS. Origin-destination flows in chemotherapy for breast cancer in Brazil: Implications for pharmaceutical services. *Ciencia e Saude Coletiva*. 2019 Mar 1;24(3):1153–64.
30. Guerra MR, Azevedo e Silva G, Nogueira MC, Leite ICG, Oliveira R de VC de, Cintra JRD, et al. Sobrevida por câncer de mama e iniquidade em saúde. *Cad Saude Publica*. 2015 Aug 1;31(8):1673–84.
31. Renna Junior NL, Lima CA, Laporte CA, Coleman MP, de Azevedo e Silva G. Ethnic, racial and socioeconomic disparities in breast cancer survival in two Brazilian capitals between 1996 and 2012. *Cancer Epidemiol*. 2021 Dec 1;75.

32. Oliveira NPD de, Camargo Cancela M de, Martins LFL, de Souza DLB. Spatial distribution of advanced stage diagnosis and mortality of breast cancer: Socioeconomic and health service offer inequalities in Brazil. *PLoS One*. 2021;16(2 February):1–15.
33. Couto MS de A, Guerra MR, Firme V de AC, Bustamante-Teixeira MT. Breast cancer mortality in Brazilian municipalities and associated factors. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*. 2017;41:1–10.
34. Nogueira MC, Guerra MR, Cintra JRD, Corrêa CSL, Fayer VA, Bustamante-Teixeira MT. Racial disparity in 10-year breast cancer survival: A mediation analysis using potential responses approach. *Cad Saude Publica*. 2018;34(9).
35. Ridaio-López M, García-Armesto S, Abadía-Taira B, Peiró-Moreno S, Bernal-Delgado E. Income level and regional policies, underlying factors associated with unwarranted variations in conservative breast cancer surgery in Spain. *BMC Cancer*. 2011 Apr 19;11.
36. Wang S, Tang W, Wang S, Hong S, Liu J. Racial Disparities in Survival of Breast Cancer Patients After Surgery. *Front Public Health*. 2022 May 13;10.
37. Dreyer MS, Nattinger AB, McGinley EL, Pezzin LE. Socioeconomic status and breast cancer treatment. Vol. 167, *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer New York LLC; 2018.
38. Liang F, Zhang S, Wang Q, Li W. Treatment effects measured by restricted mean survival time in trials of immune checkpoint inhibitors for cancer. *Annals of Oncology*. 2018 May 1;29(5):1320–4.
39. A'Hern RP. Restricted mean survival time: An obligatory end point for time-to-event analysis in cancer trials? *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Oct 1;34(28):3474–6.
40. Belot A, Ndiaye A, Luque-Fernandez MA, Kipourou DK, Maringe C, Rubio FJ, et al. Summarizing and communicating on survival data according to the audience: a tutorial on different measures illustrated with population-based cancer registry data. *Clin Epidemiol*. 2019;11:53–65.
41. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2021 Dec 1;32(12):1475–95.

### 6.2.1 Considerações finais sobre o Artigo 2

Embora existam limitações nas análises realizadas, especialmente relacionadas à carência de variáveis clínicas das mulheres estudadas, foi possível avaliar a sobrevida das mulheres que iniciaram o tratamento para câncer de mama metastático no SUS entre 2003 e 2009. Verificou-se, especialmente pela direção do efeito, um eventual benefício em sobrevida para as que foram submetidas à remoção do tumor primário. Considerando que do período avaliado até os dias atuais novas alternativas terapêuticas medicamentosas surgiram (BRASIL, 2019), assim como incremento no rastreamento e diagnóstico precoce do câncer de mama, melhorias na estrutura dos CACONs e UNACONs do país, o estabelecimento de políticas integrais para enfrentar a fragmentação em programas (como a PNAO e a PNPCC), além de mudanças nos contextos social e econômico (MIGOWSKI; ATTY; *et al.*, 2018; OLIVEIRA, E. X. G. DE *et al.*, 2011; TEIXEIRA; ARAÚJO-NETO, 2020), se faz necessário avaliar o papel da cirurgia no tumor primário de mama em pacientes com metástase detectada no diagnóstico inicial em população mais recente.

A disponibilidade de informações dos bancos de dados do SUS para desenvolvimento de estudos como esse devem nutrir a própria gestão do sistema de saúde. O *linkage* entre as bases de dados permite o acompanhamento da trajetória de cada usuário nos diversos níveis de atenção existentes, mas para ser ainda mais próspero, a qualificação das informações disponíveis em tempo oportuno se faz necessária. Tal investimento maciço permitiria fomentar tanto coortes retrospectivas quanto prospectivas, viabilizando respostas em tempo real para uma ampla gama de problemas e inquietudes. Algumas iniciativas nesse sentido são verificadas, como estudos voltados para o monitoramento pós-incorporação de tecnologias no SUS no tratamento de quatro tipos de transplantes, e a avaliação de desempenho de tecnologias para Esclerose Múltipla Remitente e Recorrente (CONITEC, 2022).

Sobre a capacidade dos resultados do presente estudo serem aplicáveis na tomada de decisões e normatização no SUS, esses conhecimentos poderiam ser inseridos para auxiliar no processo de atualização da Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Mama. Por tratar-se de um processo complexo, com várias partes envolvidas, com prazo pré-estabelecido para realização, por envolver uma condição clínica que acomete um número representativo de mulheres em idade produtiva, e que dispõe periodicamente de novas opções de tecnologias no

mercado, usualmente requer que seja estabelecida a priorização de questões clínicas a serem respondidas. Tal priorização é estabelecida por meio do levantamento da totalidade de questões de interesse sobre o tema, seguida de discussão e acordo entre os envolvidos na atualização do documento sobre o nível da relevância e potenciais impactos da exploração de cada uma delas. A equipe é composta por metodologistas e especialistas do grupo elaborador, representante de várias áreas técnicas do Ministério da Saúde, especialistas externos convidados e representantes de pacientes. Após a elaboração, o documento precisa ser aprovado pela Subcomissão Técnica de PCDT, para então ser avaliado pela plenária da Conitec (decisão preliminar), ficar em período de consulta pública, retornar para aprovação final pelo plenário da Conitec e decisão final pelo Secretário da SCTIE (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020b).

Tendo em vista toda a influência exercida pelos demandantes da incorporação de novas tecnologias no SUS, em especial a indústria farmacêutica, sobre os profissionais prescritores e sociedade como um todo (GORBENKO *et al.*, 2022; MITCHELL *et al.*, 2019; RATAIN, 2022b), além do volume da demanda de trabalho e limitação do tempo disponível para atualização das diretrizes, é plausível compreender a necessidade de realizar a priorização de questões clínicas sobretudo voltadas para os tratamentos medicamentosos em relação à outras tecnologias. Assim, verifica-se que na última atualização da DDT em questão, embora estivessem disponíveis na literatura um volume expressivo de publicações (incluindo ensaios clínicos e revisões sistemáticas de ensaios clínicos e de estudos observacionais com metanálise) sobre a conduta de interesse, tais informações não foram inseridas. A utilização de estudos de mundo-real é relevante para agregar informações mais concretas no âmbito prático para o(a) paciente e equipe de saúde, sendo que aqueles desenvolvidos no cenário nacional tornam a interpretação ainda mais fidedigna em detrimento da população observada, bem como das políticas públicas e arcabouço do SUS. Desse modo, sobre a DDT do Carcinoma de Mama, não foi estabelecida recomendação acerca da realização da cirurgia no tumor primário de mulheres diagnosticadas com câncer de mama metastático, mantendo-se a possibilidade da intervenção como facultada, de forma semelhante à versão anterior da DDT.

Recentemente, em agosto de 2022, foi publicado o Decreto nº 11.161 que alterou os Decretos nº 7.508/2011 e nº 7.646/2011, que entra em vigor em dezembro do mesmo ano, estabelecendo mudanças expressivas no processo de incorporação,

exclusão e alteração de tecnologias pela Conitec. Entre tais mudanças estão na composição e no funcionamento do plenário da Conitec. Manteve-se a Secretaria-Executiva, mas o plenário não será único para as diversas atividades, mas sim, estruturado em três comitês com responsabilidades específicas, sendo eles: (i) Comitê de Medicamentos; (ii) Comitê de Produtos e Procedimentos; e (iii) Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Portanto, cada comitê deverá contar com membros representantes das Secretarias do MS e dos demais órgãos previamente estabelecidos, e incluiu-se representação da Associação Médica Brasileira (AMB) e dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) (BRASIL, 2022). A indicação dos membros para cada comitê permitirá que sejam estruturados grupos com maior expertise no assunto a qual estão responsáveis por deliberar, o que enseja a valorização da avaliação qualificada de produtos e procedimentos para o SUS à parte das discussões sobre medicamentos.

Por todo o exposto, fomentar o desenvolvimento de estudos cujas perguntas de pesquisa respondam às questões que representam uma variabilidade controversa da prática clínica, mesmo sem demanda coletiva evidente, podem subsidiar processos de atualização de diretrizes clínicas cada vez mais robustos e efetivos, e até mesmo mais eficientes, no âmbito do SUS.

## 7 CONCLUSÃO

O presente trabalho permitiu verificar que a avaliação da qualidade de diretrizes clínicas nacionais, postuladas como referências a serem seguidas pelos profissionais de saúde, assim como viabilizar a identificação de procedimentos considerados duvidosos no âmbito da oncologia. As recomendações ou menções a tais tipos de procedimentos são originados principalmente por uma construção sustentada nas evidências científicas disponíveis na literatura e nas experiências de especialistas na área. Dessa forma, é possível compreender que as diretrizes podem induzir ou desestimular a reprodução de práticas com incertezas associadas. Tais práticas não devem ser entendidas unicamente como os tratamentos medicamentosos, mas também toda e qualquer tecnologia em saúde, seja ela com finalidade terapêutica ou diagnóstica. Foi exequível também reconhecer a frequência e explorar as implicações na sobrevivência de pacientes que realizaram um procedimento oncológico no âmbito do SUS. Esses achados precisam ser mais profundamente explorados, dada a possibilidade de diversos fatores estimularem mudanças o longo do tempo nos resultados populacionais, não devendo, portanto, serem entendidos como verdade absoluta imutável.

Cabe pontuar que existem diretrizes internacionalmente reconhecidas como referências no âmbito das práticas clínicas em oncologia. Todavia, essas são usualmente elaboradas utilizando dados de populações com características muito distintas em relação à população brasileira e inseridas em sistemas de saúde com particularidades próprias. Isto posto, a aplicação das recomendações dessas diretrizes no cenário nacional do sistema universal de saúde é limitada. A execução prática direta dessas práticas, omitindo fatores como as desigualdades, a dimensão populacional e a limitação de recursos, pode implicar em distorções e conseqüentemente produzir mais iniquidades. Por isso, o uso de estudos desenvolvidos com dados brasileiros apresenta um significativo potencial de contribuição efetiva na elaboração de recomendações robustas, convenientes e viáveis para o cotidiano do SUS.

Espera-se que o presente trabalho possa atuar como um alerta para que mais estudos identifiquem condutas consideradas duvidosas, não com o intuito final de invalidá-las, mas sim de explorar suas reais conseqüências sobre os indivíduos e

sistema de saúde. A partir disso, almeja-se que tais achados contribuam não apenas para geração de publicações científicas, mas especialmente retroalimentar o SUS de diversas formas. Dentre essas enumera-se: o estímulo à avaliação dos impactos financeiros consequentes da intervenção estudada, o fornecimento dinâmico de informações para subsidiar a atualização das diretrizes clínicas, e por fim, a proposição de provocações que visam sugerir a continuidade da estruturação de um processo cada vez mais eficiente, robusto e sustentável nas tomadas de decisão em saúde no sistema de saúde. No futuro, o acúmulo de evidências de mundo real, especialmente aquelas produzidas com dados de sistemas de saúde universais como o SUS, talvez possam corriqueiramente fomentar mudanças no sentido de oficializar o uso de práticas efetivas e qualificadas de tecnologias em saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELSATTAR, Z. M. *et al.* Critical evaluation of the scientific content in clinical practice guidelines. *Cancer*, v. 121, n. March 2014, p. 783–789, 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE COMPLEMENTAR - ANS. *Dados Gerais - Tabelas de beneficiários de planos de saúde, taxas de crescimento e cobertura*. Disponível em: <<https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-gerais>>. Acesso em: 25 jan. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS. *Boletim Informativo - Utilização do Sistema Único de Saúde por Beneficiários de Planos de Saúde e Ressarcimento ao SUS*. 11. ed. Rio de Janeiro: [s.n.], 2021. Disponível em: <[https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/integracao-com-SUS/ans-divulga-novo-boletim-do-ressarcimento-ao-sus/Boletim\\_Ressarcimento\\_11\\_edicao.pdf](https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/integracao-com-SUS/ans-divulga-novo-boletim-do-ressarcimento-ao-sus/Boletim_Ressarcimento_11_edicao.pdf)>. Acesso em: 21 jun. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS. *Projeto OncoRede - Análise dos dados do Projeto-Piloto de abril 2017 a abril 2018*. Rio de Janeiro: [s.n.], 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/gestao-em-saude/projeto-oncorede/relatorio-conclusivo-oncorede-pdf>>. Acesso em: 25 jan. 2023.

A'HERN, R. P. Restricted mean survival time: An obligatory end point for time-to-event analysis in cancer trials? *Journal of Clinical Oncology*, v. 34, n. 28, p. 3474–3476, 1 out. 2016.

ALIEVA, M.; VAN RHEENEN, J.; BROEKMAN, M. L. D. Potential impact of invasive surgical procedures on primary tumor growth and metastasis. *Clinical and Experimental Metastasis*, v. 35, n. 4, p. 319–331, 1 abr. 2018.

ANGULO-PUEYO, E. *et al.* Atlas VPM: two decades informing on unwarranted variations in health care in Spain. *Research in Health Services & Regions*, v. 1, n. 1, p. 5, 20 dez. 2022. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s43999-022-00005-3>>.

ATLAS VARIACIONES DE LA PRÁCTICA MÉDICA (ATLAS VPM). *Ciencia de datos para la mejora del sistema sanitario*. Disponível em: <<https://cienciadedatosysalud.org/>>. Acesso em: 6 fev. 2023.

AUDIBERT, C. *et al.* Variability in the therapeutic management of advanced ovarian cancer patients: a five-country survey of oncologists. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 11, p. 3471–3479, 2017. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/variability-in-the-therapeutic-management-of-advanced-ovarian-cancer-p-peer-reviewed-article-DDDT>>.

AUSTRALIA. *Australian Government*. Disponível em: <<https://canceraustralia.gov.au/publications-and-resources/clinical-practice-guidelines>>.

AZEVEDO-E-SILVA, G. A. *et al.* Cancer mortality in the Capitals and in the interior of Brazil: a four-decade analysis. *Revista de Saude Publica*, v. 54, p. 1–18, 2020.

BAHIA, L.; SCHEFFER, M. O SUS e o setor privado assistencial: interpretações e fatos. *Saúde em Debate*, v. 42, n. spe3, p. 158–171, nov. 2018.

BARRETO, E. M. T. Acontecimentos que fizeram a história da oncologia no Brasil: Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 51, n. 3, p. 267–275, 2005.

BARRIOS, C. *et al.* *Challenge of Incorporating New Drugs for Breast Cancer in Brazil: A Proposed Framework for Improving Access to Innovative Therapies.* *JCO Global Oncol.* [S.l.: s.n.], 2021. Disponível em: <<https://ascopubs.org/go/authors/open-access>>.

BAZAN, J. G. *et al.* De-escalation of radiation therapy in patients with stage I, node-negative, HER2-positive breast cancer. *npj Breast Cancer*, v. 7, n. 1, 1 dez. 2021.

BELOT, A. *et al.* Summarizing and communicating on survival data according to the audience: a tutorial on different measures illustrated with population-based cancer registry data. *Clinical Epidemiology*, v. 11, p. 53–65, 2019.

BIDRAM, E. *et al.* A concise review on cancer treatment methods and delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 54, p. 1–28, 1 dez. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. *Sistema de Informação do Câncer - SISCAN (colo do útero e mama)*. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/sistema-de-informacao-do-cancer-siscan-colo-do-utero-e-mama/>>. Acesso em: 4 fev. 2023.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE REGULAÇÃO AVALIAÇÃO E CONTROLE/COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DOS SISTEMAS DE INFORMAÇÕES EM SAÚDE. *MANUAL DE BASES TÉCNICAS DA ONCOLOGIA – SIA/SUS - SISTEMA DE INFORMAÇÕES AMBULATORIAIS*. 30. ed. [S.l.]: SUS, 2022. Disponível em: <[https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//manual\\_oncologia\\_30a\\_edicao\\_agosto\\_2022\\_25\\_08\\_2022\\_-\\_26-08-2022.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//manual_oncologia_30a_edicao_agosto_2022_25_08_2022_-_26-08-2022.pdf)>. Acesso em: 5 fev. 2023.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. *Portaria Conjunta Nº 5, de 18 de abril de 2019. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.* . Brasil: [s.n.]. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama\\_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf)>. , 2019

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE. *Portaria Nº 2, de 3 de janeiro de 2022 - Inclui o campo “Medicamentos Antineoplásicos Informados” na tela de dados complementares de quimioterapia da Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (APAC), para seleção dos medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento de pacientes com câncer.* . [S.l: s.n.]. Disponível em: <[https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/saes/2022/prt0002\\_04\\_01\\_2022.html](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/saes/2022/prt0002_04_01_2022.html)>. Acesso em: 5 fev. 2023. , 2022

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE. *Portaria Nº 470, de 22 de abril de 2021 - Mantém procedimentos e atualiza normas de autorização, registro e controle de procedimentos de quimioterapia e de radioterapia da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.* . [S.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-470-de-22-de-abril-de-2021-316018372>>. Acesso em: 5 fev. 2023. , 2021

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INOVAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS. *Relatório de Recomendação - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Mama.* , nº Versão preliminar. [S.l: s.n.], ago. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt->

br/midias/consultas/relatorios/2022/20220919\_rrcarcinoma\_mama.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE/GABINETE DO MINISTRO. *PORTARIA Nº 874, DE 16 DE MAIO DE 2013 - Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)*. . [S.l: s.n.]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>>. , 2013

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia*. Brasília: [s.n.], 2014. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/livros/livro-pcdt-oncologia-2014.pdf>>. Acesso em: 22 nov. 2022.

BRASIL, P. DA REPÚBLICA. *Decreto nº 11.161, de 4 de agosto de 2022 - Altera o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, e o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, para dispor sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde*. . [S.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/decreto-no-11-161.pdf>>. Acesso em: 26 nov. 2022. , 2022

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. CASA CIVIL. SUBCHEFIA PARA ASSUNTOS JURÍDICOS. *Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011 - Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS*. . [S.l: s.n.]. , 2011

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. SECRETARIA-GERAL. SUBCHEFIA PARA ASSUNTOS JURÍDICOS. *Decreto nº 11.161, de 4 de agosto de 2022 - Altera o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, e o Decreto nº 7.646, de 21 de*

dezembro de 2011, para dispor sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde. 2022. 2022.

BRETAS, G.; RENNA, N. L.; BINES, J. Health Policy Practical considerations for expediting breast cancer treatment in Brazil. *The Lancet Regional Health - Americas*, v. 2, p. 100028, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.10>>.

BROUWERS, M. C. *et al.* AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*, v. 182, n. September, p. E839–E842, 2010.

BROUWERS, MELISSA C *et al.* The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*, v. 352, p. i1152, 8 mar. 2016.

CAETANO, R. *et al.* Incorporation of new medicines by the national commission for incorporation of technologies, 2012 to june 2016. *Ciencia e Saude Coletiva*, v. 22, n. 8, p. 2513–2525, 2017.

CAPUCHO, H. C. *et al.* Incorporação de medicamentos no SUS: comparação entre oncologia e componente especializado da assistência farmacêutica. *Ciencia e Saude Coletiva*, v. 27, n. 6, p. 2471–2479, 2022.

CARVALHO, M. S. *et al.* *Análise de Sobrevivência - Teoria e aplicações em saúde*. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2011.

CHAMBERLAIN, C. *et al.* A systematic review of geographical variation in access to chemotherapy. *BMC cancer*, v. 16, n. 1, p. 1–15, 2016. Disponível em: <<http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-2026-y>>.

CHEN, Y.-P. *et al.* Critical evaluation of the quality and recommendations of clinical practice guidelines for nasopharyngeal carcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 15, n. 3, p. 336–344, 2017.

CHEYNE, S. *et al.* Methods for Living Guidelines: Early Guidance based on practical experience. Paper 3: Selecting and prioritising questions for living guidelines. *Journal of Clinical Epidemiology*, jan. 2023. Disponível em:  
<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435622003468>>.

CHOOSING WISELY BRASIL; CORREIA, L. C. *Por que se preocupar com a sobreutilização de procedimentos terapêuticos [overtreatment] e a sobreutilização de procedimentos diagnósticos [overdiagnosis]?* Disponível em:  
<<https://proqualis.net/noticias/por-que-se-preocupar-com-sobreutilização-de-procedimentos-terapêuticos-overtreatment-e>>.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. *Análise de Sobrevivência Aplicada*. São Paulo: Blucher, 2006.

COLPANI, V. *et al.* *Clinical practice guidelines in Brazil - Developing a national programme*. *Health Research Policy and Systems*. [S.l.]: BioMed Central Ltd. , 17 jun. 2020

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - CONITEC. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas*. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>>. Acesso em: 22 nov. 2022.

CONE, E. B. *et al.* Assessment of Time-to-Treatment Initiation and Survival in a Cohort of Patients With Common Cancers. *JAMA network open*, v. 3, n. 12, p. e2030072, 1 dez. 2020.

CONITEC - COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. *Monitoramento de Tecnologias em Saúde*. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/monitoramento-de-tecnologias-em-saude#monitoramento-de-tecnologias>>. Acesso em: 26 nov. 2022.

CONNER, S. C. *et al.* Adjusted restricted mean survival times in observational studies. *Statistics in Medicine*, v. 38, n. 20, p. 3832–3860, 10 set. 2019.

CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE (CONASS). Assistência Farmacêutica no SUS. *Coleção: Para entender a gestão do SUS*. [S.l.]: CONASS, 2015. v. 7. . Disponível em: <[https://www.conass.org.br/biblioteca/pdf/atualizacao-2015/L07\\_Assis-Farmacutica-no-SUS\\_jun2015.pdf](https://www.conass.org.br/biblioteca/pdf/atualizacao-2015/L07_Assis-Farmacutica-no-SUS_jun2015.pdf)>. Acesso em: 5 fev. 2023.

COOPER, G. M. The Development and Causes of Cancer. In: SINAUER ASSOCIATES (Org.). . *The Cell: A Molecular Approach*. 2. ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2000. . Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>>. Acesso em: 27 nov. 2022.

DA SILVA, MARIO JORGE SOBREIRA; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Organização e práticas da assistência farmacêutica em oncologia no âmbito do Sistema Único de Saúde. *Interface: Comunicação, Saúde, Educação*, v. 23, p. 1–17, 2019.

DREYER, M. S. *et al.* *Socioeconomic status and breast cancer treatment*. *Breast Cancer Research and Treatment*. [S.l.]: Springer New York LLC. , 1 jan. 2018

ELIXHAUSER, A. *et al.* Comorbidity Measures for Use with Administrative Data. *Medical Care*, v. 36, n. 1, p. 8–27, jan. 1998.

EXPÓSITO, J. *et al.* Variabilidad en los tratamientos con radioterapia externa. Estudio de los hospitales públicos de andalucía. *Atlas VPM*, v. 3, n. 2, p. 236–240, 2009.

FAYER, V. A. *et al.* Sobrevida de dez anos e fatores prognósticos para o câncer de mama na região Sudeste do Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 19, n. 4, p. 766–778, 1 out. 2016.

FIGUEIREDO, F. W. DOS S. *et al.* Association between primary care coverage and breast cancer mortality in Brazil. *PLoS ONE*, v. 13, n. 8, p. 1–10, 1 ago. 2018.

FONSECA, B. DE P. *et al.* Geographic accessibility to cancer treatment in Brazil: A network analysis. *The Lancet Regional Health - Americas*, v. 7, p. 1–17, mar. 2022.

FONTENELLE, L. F. *et al.* Utilization of the brazilian public health system by privately insured individuals: A literature review. *Cadernos de Saude Publica*. [S.l.]: Fundacao Oswaldo Cruz. , 2019

FONT-GONZALEZ, A. *et al.* Fertility preservation in children, adolescents, and young adults with cancer: Quality of clinical practice guidelines and variations in recommendations. *Cancer*, v. 122, n. 14, p. 2216–2223, 2016.

FREITAS-JÚNIOR, R. *et al.* Trends in breast cancer surgery at Brazil's public health system. *Journal of Surgical Oncology*, v. 115, n. 5, p. 544–549, 1 abr. 2017.

GADELHA, M. I. P. A Assistência Oncológica e os 30 Anos do Sistema Único de Saúde. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 64, n. 2, p. 237–245, 30 jan. 2019.

GARCÍA-ARMESTO, S. *et al.* Metodología Atlas de variaciones en la práctica médica en utilización de procedimientos de dudoso valor. *Variaciones en la Práctica Médica (VPM): Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud - Instituto Investigación Sanitaria Aragón*, 2016.

GENNARI, A. *et al.* ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, v. 32, n. 12, p. 1475–1495, 1 dez. 2021.

GIESEN, L. J. X. *et al.* Changes in rectal cancer treatment after the introduction of a national screening program; Increasing use of less invasive strategies within a national cohort. *European Journal of Surgical Oncology*, v. 48, n. 5, p. 1117–1122, 1 maio 2022.

GORBENKO, O. *et al.* Co-creating with patients an impact framework across the medicine's life cycle: a qualitative study exploring patients' experiences of involvement in and perceptions of impact measures. *Research Involvement and Engagement*, v. 8, n. 1, p. 1–20, 1 dez. 2022.

GRADE WORKING GROUP. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation - GRADE - What is GRADE?* Disponível em: <<https://www.gradeworkinggroup.org/>>. Acesso em: 4 dez. 2022.

GRILLI, R.; CHIESA, V. *Overuse in cancer care: Do European studies provide information useful to support policies? Health Research Policy and Systems*. [S.l.]: BioMed Central Ltd. , 20 fev. 2018

GUERRA, M. R. *et al.* Sobrevida por câncer de mama e iniquidade em saúde. *Cadernos de Saude Publica*, v. 31, n. 8, p. 1673–1684, 1 ago. 2015.

GUERRA-JUNIOR, A. A. *et al.* Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. *International Journal of Population Data Science*, v. 3, n. 3(20), p. 1–10, 2018.

GUIDELINES INTERNATIONAL NETWORK (GIN). *Welcome to GIN*. Disponível em: <<https://g-i-n.net/>>. Acesso em: 6 fev. 2023.

GYAWALI, B. Low-value practices in oncology contributing to financial toxicity. *ecancer*, v. 11, n. 727, p. 1–7, 16 mar. 2017. Disponível em: <<http://www.ecancer.org/journal/11/full/727-low-value-practices-in-oncology-contributing-to-financial-toxicity.php>>.

GYAWALI, B.; DARROW, J. J.; KESSELHEIM, A. S. *Integrating New Effectiveness Data into US Food and Drug Administration-Approved Drug Labeling*. *JAMA Internal Medicine*. [S.l.]: American Medical Association. , 1 jul. 2021

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. *Hallmarks of cancer: The next generation*. *Cell*. [S.l.: s.n.]. , 4 mar. 2011

HANNA, T. P. *et al.* Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 371, p. m4087, 4 nov. 2020.

HAO, L. *et al.* *Application and Development of Minimally Invasive Techniques in the Treatment of Spinal Metastases*. *Technology in cancer research & treatment*. [S.l.]: NLM (Medline). , 1 jan. 2022

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. Pnud Brasil, Ipea e FJP, 2020*. Disponível em: <<http://www.atlasbrasil.org.br/consulta>>. Acesso em: 6 out. 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Classificação e caracterização dos espaços rurais e urbanos do Brasil: uma primeira aproximação - 2017*. . Brasil: [s.n.] , 2017

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). *Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>>. Acesso em: 3 fev. 2023.

JIN, S.; PAZDUR, R.; SRIDHARA, R. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Re-Evaluating Eligibility Criteria for Oncology Clinical Trials: Analysis of Investigational New Drug Applications in 2015. *J Clin Oncol*, v. 35, p. 3745–3752, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1200/JCO.2017.>>.

KALE, M. S.; KORENSTEIN, D. Overdiagnosis in primary care: framing the problem and finding solutions. *BMJ*, v. 362, p. 1–12, 2018.

KALIKS, R. A.; MATOS, T. F.; *et al.* Diferenças no tratamento sistêmico do câncer no Brasil: meu SUS é diferente do teu SUS. *Brazilian Journal of Oncology*, v. 13, n. 44, p. 1–12, 2017.

KALIKS, R. A.; FARINA MATOS, T.; *et al.* Diferenças no tratamento sistêmico do câncer no Brasil: meu SUS é diferente do teu SUS. *Braz J Oncol*, v. 13, n. 44, p. 1–12, 28 jun. 2017.

KELNER, M. *et al.* Discrepancies Between the Cost of Advanced Lung Cancer Treatment and How Much Is Reimbursed by the Brazilian Public Healthcare System. *Value in Health Regional Issues*, v. 33, p. 1–6, 1 jan. 2023.

KHAN, G. S. C.; STEIN, A. T. Adaptação transcultural do instrumento Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE II) para avaliação de diretrizes clínicas Cross-cultural. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 30, n. 5, p. 1111–1114, 2014.

KHANDKER, S. R.; KOOLWAL, G. B.; SAMAD, H. A. *Handbook on Impact Evaluation: quantitative methods and practices*. 2010. ed. Washington: The World Bank, 2010.

KOO, M. M. *et al.* Symptom Signatures and Diagnostic Timeliness in Cancer Patients: A Review of Current Evidence. *Neoplasia (United States)*, v. 20, n. 2, p. 165–174, 1 fev. 2018.

LANA, A. P. *et al.* Cost Analysis of Cancer in Brazil: A Population-Based Study of Patients Treated by Public Health System, From 2001-2015. *Value in Health Regional Issues*, v. 23, p. 137–147, 1 dez. 2020.

LI, X. *et al.* Surgery in initially metastatic breast cancer: prognosis is associated with patient characteristics and timing of surgery. *JBUON*, v. 24, n. 2, p. 543–548, 2019.

LIMA, S. G. G.; BRITO, C. DE; ANDRADE, C. J. C. DE. O processo de incorporação de tecnologias em saúde no Brasil em uma perspectiva internacional. *Ciencia & saude coletiva*, v. 24, n. 5, p. 1709–1722, 30 maio 2019.

MADI, M. R.; CERRI, G. G. Rede de atenção oncológica: Análise da estrutura de serviços habilitados. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 63, n. 10, p. 890–898, 2017.

MAGIC. *Improving patient care through trustworthy guidelines, evidence summaries, policy and decision aids*. Disponível em: <<https://www.magicvidence.org/>>. Acesso em: 6 fev. 2023.

MALTA, D. C. *et al.* Trends in mortality due to non-communicable diseases in the Brazilian adult population: National and subnational estimates and projections for 2030. *Population Health Metrics*, v. 18, n. Suppl 1, p. 1–16, 2020.

MARCELINO, A. C. *et al.* Race disparities in mortality by breast cancer from 2000 to 2017 in São Paulo, Brazil: a population-based retrospective study. *BMC Cancer*, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.

MEDEIROS, G. C. DE *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*, v. 66, n. 3, 6 ago. 2020.

MIGOWSKI, A.; ATTY, A. T. DE M.; *et al.* Atenção Oncológica e os 30 Anos do Sistema Único de Saúde. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 64, n. 2, p. 247–250, 2018. Disponível em: <<https://orcid.org/0000-0002-3075-2591>>.

MIGOWSKI, A.; AZEVEDO E SILVA, G.; *et al.* Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil. II – New national recommendations, main evidence, and controversies. *Cadernos de Saude Publica*, v. 34, n. 6, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *DIRETRIZES METODOLÓGICAS - ELABORAÇÃO DE DIRETRIZES CLÍNICAS*. 2. ed. [S.l: s.n.], 2020a. Disponível em: <[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretrizes-metodologicas-elaboracao-de-diretrizes-clinicas-2020.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes-metodologicas-elaboracao-de-diretrizes-clinicas-2020.pdf)>. Acesso em: 4 dez. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Diretrizes Clínicas*. [S.l: s.n.], 2020b. v. 2a edição. Disponível em: <[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretrizes-metodologicas-elaboracao-de-diretrizes-clinicas-2020.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes-metodologicas-elaboracao-de-diretrizes-clinicas-2020.pdf)>. Acesso em: 26 nov. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS). INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). *Informe SUS-ONCO - PREENCHIMENTO DE LAUDOS PARA AUTORIZAÇÃO DE PROCEDIMENTOS AMBULATORIAIS (APAC)*. [S.l: s.n.], ago. 2022. Disponível em: <[https://antigo.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/informe-sus-onco-agosto\\_2022\\_0.pdf](https://antigo.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/informe-sus-onco-agosto_2022_0.pdf)>. Acesso em: 5 fev. 2023.

MITCHELL, A. P. *et al.* Evaluating the Strength of the Association Between Industry Payments and Prescribing Practices in Oncology. *The Oncologist*, v. 24, n. 5, p. 632–639, 1 maio 2019.

MOLINO, C. DE G. R. C. *et al.* Non-communicable disease clinical practice guidelines in Brazil: A systematic assessment of methodological quality and transparency. *PLoS ONE*, v. 11, n. 11, p. 1–15, 2016.

MOORE, G. *et al.* Adapting interventions to new contexts-the ADAPT guidance. *The BMJ*, v. 374, 3 ago. 2021.

MORGAN, D. J. *et al.* 2017 Update on Medical Overuse a Systematic Review. *JAMA Internal Medicine*, v. 176, n. 11, p. 1687–1692, 2016.

MORGAN, D. J. *et al.* Setting a research agenda for medical overuse. *BMJ (Online)*, v. 351, n. h4534, p. 1–7, 2015.

NARDI, A. C. *et al.* Comparison of the epidemiologic features and patterns of initial care for prostate cancer between public and private institutions: a survey by the Brazilian Society of Urology. *Int Braz J Urol*, v. 38, p. 155–166, 2012.

NATHANSON, S. D. *et al.* Mechanisms of breast cancer metastasis. *Clinical and Experimental Metastasis*, v. 39, n. 1, p. 117–137, 1 fev. 2022.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. *Cancer Screening Overview (PDQ®)–Health Professional Version*. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/screening/hp-screening-overview-pdq>>.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. *NCI dictionary of cancer terms*. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>>.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. *Screening Tests*. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/screening/screening-tests>>.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Breast Cancer*. . Versão 4.2022:

[s.n.], 2022. Disponível em: <<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>>. Acesso em: 30 set. 2022.

NATIONAL INSTITUTE OF CLINICAL EXCELLENCE. *Developing NICE guidelines: the manual - Process and methods*. [S.l.: s.n.], 2014. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/process/pmg20/resources/developing-nice-guidelines-the-manual-pdf-72286708700869>>.

NEUMANN, I. *et al.* Do clinicians want recommendations ? A multicenter study comparing evidence summaries with and without GRADE recommendations. v. 99, 2018.

NIRAULA, S.; GYAWALI, B. Optimal duration of adjuvant trastuzumab in treatment of early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 173, n. 1, p. 103–109, 15 jan. 2019.

NOGUEIRA, MARIO CÍRIO *et al.* Inequities in access to mammographic screening in Brazil. *Cadernos de Saude Publica*, v. 35, n. 6, 2019.

NOGUEIRA, MÁRIO CÍRIO *et al.* Racial disparity in 10-year breast cancer survival: A mediation analysis using potential responses approach. *Cadernos de Saude Publica*, v. 34, n. 9, 2018.

OLIVA, G. *et al.* Variaciones en hospitalizaciones por cirugía oncológica en el Sistema Nacional de Salud. *Atlas VPM 6*, v. 3, n. 2, p. 241–272, 2009.

OLIVEIRA, E. X. G. DE *et al.* Condicionantes socioeconômicos e geográficos do acesso à mamografia no Brasil, 2003-2008. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, n. 9, p. 3649–3664, 2011.

OLIVEIRA, L. C. F. DE; NASCIMENTO, M. A. A. DO; LIMA, I. M. S. O. O acesso a medicamentos em sistemas universais de saúde – perspectivas e desafios. *Saúde em Debate*, v. 43, n. spe5, p. 286–298, 2019.

OLLILA, D. W. *et al.* The Changing Paradigms for Breast Cancer Surgery: Performing Fewer and Less-Invasive Operations. *Annals of Surgical Oncology*, v. 25, n. 10, p. 2807–2812, 1 out. 2018.

OSAROGIAGBON, R. U. *et al.* Modernizing clinical trial eligibility criteria: Recommendations of the ASCO- Friends of cancer research prior therapies work group. *Clinical Cancer Research*, v. 27, n. 9, p. 2408–2415, 1 maio 2021.

PAIM, J. *et al.* O sistema de saúde brasileiro: história, avanços e desafios. *The Lancet*, v. Série, n. Saúde no Brasil, p. 11–31, 2011. Acesso em: 3 dez. 2022.

PAINSCHAB, M.; GOPAL, S. *Guidelines for sub-Saharan Africa: a call for evidence. The Lancet Oncology*. [S.l.]: Lancet Publishing Group. , 1 abr. 2018

PALUMBO, M. O. *et al.* *Systemic cancer therapy: Achievements and challenges that lie ahead. Frontiers in Pharmacology*. [S.l.: s.n.]. , 2013

PAPIEŽ, M. A.; KRZYŚCIAK, W. *Biological therapies in the treatment of cancer—update and new directions. International Journal of Molecular Sciences*. [S.l.]: MDPI. , 1 nov. 2021

PATEL, A. *Benign vs Malignant Tumors. JAMA Oncology*. [S.l.]: American Medical Association. , 1 set. 2020

PIÑEROS, M. *et al.* Essential TNM: a registry tool to reduce gaps in cancer staging information. *The Lancet Oncology*, v. 20, n. 2, p. e103–e111, 1 fev. 2019.

PONS-TOSTIVINT, E. *et al.* Survival Impact of Locoregional Treatment of the Primary Tumor in De Novo Metastatic Breast Cancers in a Large Multicentric Cohort Study: A Propensity Score-Matched Analysis. *Annals of Surgical Oncology*, v. 26, p. 356–365, 15 fev. 2019.

PRASAD, V. *et al.* A decade of reversal: An analysis of 146 contradicted medical practices. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 88, n. 8, p. 790–798, 2013.

PUCCI, C.; MARTINELLI, C.; CIOFANI, G. *Innovative approaches for cancer treatment: Current perspectives and new challenges*. *ecancermedicalscience*. [S.l.]: ecancer Global Foundation. , 10 set. 2019

RATAIN, M. J. Oncology Drug Prescribing: The Influences of Greed and Fear. *JCO Oncology Practice*, v. 18, n. 9, p. e1384–e1387, set. 2022a.

RATAIN, M. J. Oncology Drug Prescribing: The Influences of Greed and Fear. *JCO Oncology Practice*, v. 18, n. 9, p. e1384–e1387, set. 2022b.

REDE DE POLÍTICAS INFORMADAS POR EVIDÊNCIAS DO BRASIL (EVIPNET). *Rede de Políticas Informadas por Evidências do Brasil - Transformando políticas por meio de evidências*. Disponível em: <<https://brasil.evipnet.org/>>. Acesso em: 6 fev. 2023.

RENNA JUNIOR, N. L. *et al.* Ethnic, racial and socioeconomic disparities in breast cancer survival in two Brazilian capitals between 1996 and 2012. *Cancer Epidemiology*, v. 75, 1 dez. 2021.

RENNA JUNIOR, N. L.; E SILVA, G. DE A. Late-stage diagnosis of breast cancer in Brazil: Analysis of data from hospital-based cancer registries (2000-2012). *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, v. 40, n. 3, p. 127–136, 1 mar. 2018.

RODRIGUES, T. B. *et al.* Mammographic over-screening: Evaluation based on probabilistic linkage of records databases from the breast cancer information system (SISMAMA). *Cadernos de Saude Publica*, v. 35, n. 1, 2019.

RONSONI, R. D. M. *et al.* Avaliação de oito Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde por meio do instrumento AGREE II: um estudo piloto. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 31, n. 6, p. 1157–1162, 2015.

SALHA, L. A. *et al.* Judicialization of health: profile of demands for oncological medicines in a state in the central region of Brazil. *International Journal for Equity in Health*, v. 21, n. 1, 1 dez. 2022.

SAMIMI, G. *et al.* Cancer Prevention in Primary Care: Perception of Importance, Recognition of Risk Factors and Prescribing Behaviors. *The American Journal of Medicine*, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.11.017>>.

SANTOS, M. *et al.* New Challenges in Oncology for the Brazilian Private Health Sector: Specialists' Concerns After the ISPOR International Congress in Boston, Massachusetts, 2017. 1 dez. 2019, [S.l.]: Elsevier Inc., 1 dez. 2019. p. 12–18.

SBOC. *Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica*. Disponível em: <<http://www.s boc.org.br/diretrizes-sboc>>.

SCHLEICHER, S. M. *et al.* Medication overuse in oncology: current trends and future implications for patients and society. *The Lancet Oncology*, v. 19, n. Series-Drug safety in oncology, p. e200–e208, 1 abr. 2018.

SCHÜNEMANN, H. J.; ZHANG, Y.; OXMAN, A. D. Distinguishing opinion from evidence in guidelines. *The BMJ*, v. 366, 2019.

SENKUS, E.; LACKO, A. Over-treatment in metastatic breast cancer. *Breast*, v. 31, p. 309–317, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2016.06.024>>.

SHUBECK, S. P.; MORROW, M.; DOSSETT, L. A. *De-escalation in breast cancer surgery*. *npj Breast Cancer*. [S.l.]: Nature Research. , 1 dez. 2022

SIBEONI, J. *et al.* Patients' quality of life during active cancer treatment: A qualitative study. *BMC Cancer*, v. 18, n. 1, 4 out. 2018.

SILVA, B. *et al.* Dual Use of Public and Private Health Care Services in Brazil. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 3, 1 fev. 2022.

SILVA, MARIO JORGE SOBREIRA *et al.* Política de Atenção ao Câncer no Brasil após a Criação do Sistema Único de Saúde. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 63, n. 3, p. 177–187, 2017.

SILVA, MARIO JORGE SOBREIRA; BERGMANN, A. Novos Rumos da Política de Controle do Câncer no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 68, n. 1, p. 1–2, 29 mar. 2022.

SILVA, MÁRIO JORGE SOBREIRA; MELO, E. C. P.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Origin-destination flows in chemotherapy for breast cancer in Brazil: Implications for pharmaceutical services. *Ciencia e Saude Coletiva*, v. 24, n. 3, p. 1153–1164, 1 mar. 2019.

SILVA, MARIO JORGE SOBREIRA; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Strategies adopted to ensure the rights of people with cancer in the Brazilian Unified Health System (SUS). *Ciencia e Saude Coletiva*, v. 27, n. 1, p. 399–408, 2022.

SPRATT, J. S. The primary and secondary prevention of cancer. *Journal of Surgical Oncology*, v. 18, p. 219–230, 1981.

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021.

SUTRADHAR, R.; AUSTIN, P. C. Relative rates not relative risks: addressing a widespread misinterpretation of hazard ratios. *Annals of Epidemiology*, v. 28, n. 1, p. 54–57, 1 jan. 2018.

TABRIZ, A. A. *et al.* De-implementing low-value care in cancer care delivery: a systematic review. *Implementation Science*, v. 17, n. 1, 1 dez. 2022.

TANNOCK, I. F. Conventional cancer therapy: promise broken or promise delayed? *The Lancet*, v. 351, n. suppl II, p. 9–16, 1998.

TEIXEIRA, L. A.; ARAÚJO-NETO, L. A. Breast cancer in Brazil: Medicine and public health in 20th century. *Saúde e Sociedade*, v. 29, n. 3, p. 1–12, 2020.

THE APPRAISAL OF GUIDELINES FOR RESEARCH & EVALUATION COLLABORATION (AGREE). *AGREE II Training Tools*. Disponível em: <<http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-training-tools/>>. Acesso em: 21 out. 2021.

THORLUND, K. *et al.* Synthetic and external controls in clinical trials – A primer for researchers. *Clinical Epidemiology*, v. 12, p. 457–467, 2020.

TRAPANI, D. *et al.* Risk-adapted modulation through de-intensification of cancer treatments: an ESMO classification. *Annals of Oncology*, v. 33, n. 7, p. 702–712, 1 jul. 2022.

TRINQUART, L.; BILL-AXELSON, A.; RIDER, J. R. Restricted Mean Survival Times to Improve Communication of Evidence from Cancer Randomized Trials and Observational Studies. *European Urology*, v. 76, n. 2, p. 137–139, 1 ago. 2019.

UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL (UICC). *What is the TNM cancer staging system?* Disponível em: <<https://www.uicc.org/resources/tnm>>. Acesso em: 29 nov. 2022.

UNO, H. *et al.* Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. *Journal of Clinical Oncology*, v. 32, n. 22, p. 2380–2385, 1 ago. 2014.

UPADHYAY, A. *Cancer: An unknown territory; rethinking before going ahead*. *Genes and Diseases*. [S.l.]: Chongqing University. , 1 set. 2021

VAN MECHELEN, M. *et al.* Behavior of metastatic breast cancer according to subtype. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 181, n. 1, p. 115–125, 1 maio 2020.

VIANNA, S. M. *et al.* Atenção de alta complexidade no SUS: desigualdades no acesso e no financiamento. *IPEA*, v. 1, p. 163p, 2005.

VON ELM, E. *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of clinical epidemiology*, v. 61, n. 4, p. 344–9, abr. 2008.

VORA, K. B.; RICCIUTI, B.; AWAD, M. M. Exclusion of patients living with HIV from cancer immune checkpoint inhibitor trials. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.

WAKS, A. G. *et al.* A prospective trial of treatment de-escalation following neoadjuvant paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab in HER2-positive breast cancer. *npj Breast Cancer*, v. 8, n. 1, 1 dez. 2022.

WAKS, A. G.; WINER, E. P. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, v. 321, n. 3, p. 288–300, 22 jan. 2019.

WANG, S. *et al.* Racial Disparities in Survival of Breast Cancer Patients After Surgery. *Frontiers in Public Health*, v. 10, 13 maio 2022.

WANG, X. *et al.* Internal mammary node irradiation improves 8-year survival in breast cancer patients: results from a retrospective cohort study in real-world setting. *Breast Cancer*, v. 27, n. 2, p. 252–260, 1 mar. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Geneva: WHO, 2011. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44579/9789240686458\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44579/9789240686458_eng.pdf?sequence=1)>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *WHO Handbook for Guideline Development*. 2. ed. [S.l: s.n.], 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all*. Geneva: [s.n.], 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240001299>>. Acesso em: 2 dez. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *World Health Organization Model List of Essential Medicines*. 22. ed. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345533/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02-eng.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 21 jun. 2022.

YANG, Y. S. *et al.* Prognostic value of primary tumor surgery in de novo stage IV breast cancer patients with different metastatic burdens: A propensity score-matched and population-based study. *Translational Cancer Research*, v. 8, n. 2, p. 614–625, 2019.

YAO, X. I. *et al.* Reporting and Guidelines in Propensity Score Analysis: A Systematic Review of Cancer and Cancer Surgical Studies. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 109, n. 8, p. 1–9, 1 ago. 2017.

ZAREMBA, G. *et al.* Out-of-pocket costs for cancer patients treated at the Brazilian public health system (SUS) and for their caregivers: A pilot study. *Clin Onc Let*, v. 2, n. 1, p. 23–30, 2016.

ZHANG, CHENYUE *et al.* Differences in Stage of Cancer at Diagnosis, Treatment, and Survival by Race and Ethnicity among Leading Cancer Types. *JAMA Network Open*, v. 3, n. 4, 8 abr. 2020.

ZHANG, CHIHAO *et al.* Prognostic Value of Serum Osteoprotegerin Level in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following Surgical Resection. *Frontiers in Oncology*, v. 11, 28 set. 2021.

**ANEXO – Ferramenta AGREE II adaptada transculturalmente para a língua portuguesa**

# INSTRUMENTO PARA AVALIAÇÃO DE DIRETRIZES CLÍNICAS



## AGREE II

INSTRUMENTO

Consórcio AGREE

Maior 2009

### DIREITOS AUTORAIS E REPRODUÇÃO

Este documento é resultado de colaboração internacional. Pode ser reproduzido e usado para fins educacionais, programas de controle de qualidade e para a avaliação crítica de diretrizes clínicas. Não poderá ser usado para fins comerciais ou para marketing de produtos. As versões do instrumento AGREE II aprovadas em línguas que não a inglesa deverão ser utilizadas quando disponíveis. Ofertas de assistência na tradução para outras línguas são bem-vindas, desde que em conformidade com o protocolo estabelecido pelo AGREE Research Trust.

### DECLINAÇÃO DE RESPONSABILIDADE

O instrumento AGREE II é uma ferramenta genérica destinada primeiramente a ajudar aqueles que usam e desenvolvem diretrizes clínicas para avaliar a qualidade metodológica das mesmas. Os autores não se responsabilizam pelo uso inadequado do instrumento AGREE II.

© AGREE Research Trust, Maio 2009

### FINANCIAMENTO:

O desenvolvimento do instrumento AGREE II foi financiado por uma bolsa do Canadian Institutes of Research (FRN77822)

PARA MAIS INFORMAÇÕES SOBRE O AGREE, CONTATAR:  
AGREE II Project Office, [agree@mcmaster.ca](mailto:agree@mcmaster.ca)  
AGREE Research Trust Web site, [www.agreetrust.org](http://www.agreetrust.org)



## EQUIPE DO AGREE NEXT STEPS CONSORTIUM

Dr<sup>a</sup>. Melissa C. Brouwers

Investigador Principal, AGREE Next Steps Consortium  
McMaster University, Hamilton, Ontário, Canadá

### Membros do consórcio:

Dr. GP. Browman, British Columbia Cancer Agency, Vancouver Island, Canadá  
Dr. JS. Burgers, Dutch Institute for Healthcare Improvement CBO, Países Baixos  
Dr. F. Cluzeau, Chair of AGREE Research Trust, St. George's Hospital Medical School, Londres, Reino Unido  
Dr. D. Davis, Association of American Medical Colleges, Washington, DC, EUA  
Dr. G. Feder, University of Bristol, Reino Unido  
Dr. B. Fervers, Cancer et Environment, Centre Léon Bérard, França  
Dr. I. Graham, Canadian Institutes of Health Research, Ottawa, Ontário, Canadá  
Dr. J. Grimshaw, Ottawa Health Research Institute, Ontário, Canadá  
Dr. SE. Hanna, McMaster University, Hamilton, Ontário, Canadá  
Ms. ME. Kho, McMaster University, Hamilton, Ontário, Canadá  
Dr. P. Littlejohns, National Institute for Health and Clinical Excellence, Londres, Reino Unido  
Ms. J. Makarski, McMaster University, Hamilton, Ontário, Canadá  
Dr. L. Zitzelsberger, Canadian Partnership Against Cancer, Ottawa, Ontário, Canadá

### Grupo para tradução da versão em português:

Coordenação

- Dr. Airton Tettelboom Stein. Coordenador do NATS do Grupo Hospitalar Conceição. Professor da Saúde Coletiva da UFCSA e ULBRA. Porto Alegre, Brasil.
- Ent<sup>a</sup>. Gleide Simas Custódio Khan. Hospital N. S. Conceição. Mestranda de Saúde Coletiva da Universidade Luterana do Brasil. Porto Alegre, Brasil.

Revisão externa

- Dr. Antônio Vaz Carneiro. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Lisboa, Portugal.
- Dr<sup>a</sup>. Evelinda Marramon Trindade. Coordenadora do NATS do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. São Paulo, Brasil.
- Dr. Fernando Starosta de Waldemar. Hospital N. S. Conceição. Coordenador do Serviço de Medicina Hospitalar do Hospital Getúlio Vargas. Porto Alegre, Brasil.
- Dr<sup>a</sup>. Gisele Aisina Nader Bastos. Professora Assistente do Departamento de Saúde Coletiva da UFCSA e Coordenadora da Escola de Gestão de Saúde do Hospital Moínhos de Ventos. Porto Alegre, Brasil
- Dr. Gustavo Gusso. Presidente da Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. São Paulo, Brasil.
- Dr. Mário Henrique Osanai. Consultor do Ministério da Saúde e Médico Fiscal do Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brasil
- Marisa Santos. Médica epidemiologista, especialista em ATS, Coordenadora do NATS do Instituto Nacional de Cardiologia. Rio de Janeiro, Brasil.
- Dr<sup>a</sup>. Priscila Gebrim Louly. Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde do Brasil. Brasília, Brasil.
- Dr. Wanderley Marques Bernardo. Coordenador do Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira. São Paulo, Brasil.

A tradução da versão em português foi financiada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde (NATS)\* do Grupo Hospitalar Conceição.

\* O NATS faz parte da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) vinculada ao Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde do Brasil

III

## ANALÍTICO

<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	1
I. Visão Geral.....	1
II. Aplicação do AGREE II.....	4
III. Recursos-chave e referências.....	4
<b>II. MANUAL DO USUÁRIO: INSTRUÇÕES PARA USO DO AGREE II</b> .....	7
I. Preparação para o uso do AGREE II.....	7
II. Estrutura e conteúdo do AGREE II.....	7
III. Escala de classificação e seções do manual do usuário.....	8
IV. Pontuação do AGREE II.....	9
V. Avaliação global.....	10
VI. Orientação para classificar cada item	
a. Domínio 1. Escopo e finalidade.....	11
b. Domínio 2. Envolvimento das partes interessadas.....	15
c. Domínio 3. Rigor do desenvolvimento.....	19
d. Domínio 4. Clareza da apresentação.....	28
e. Domínio 5. Aplicabilidade.....	32
f. Domínio 6. Independência editorial.....	37
g. Avaliação global da diretriz clínica.....	40
<b>III. O INSTRUMENTO AGREE II</b> .....	41
Domínio 1. Escopo e finalidade.....	42
Domínio 2. Envolvimento das partes interessadas.....	43
Domínio 3. Rigor do desenvolvimento.....	44
Domínio 4. Clareza da apresentação.....	46
Domínio 5. Aplicabilidade.....	47
Domínio 6. Independência editorial.....	48
Avaliação global da diretriz clínica.....	49

IV

# I. INTRODUÇÃO

## I. VISÃO GERAL

### i) Finalidade do instrumento AGREE II

Diretrizes clínicas são recomendações elaboradas de forma sistemática para auxiliar as decisões do clínico e do paciente acerca dos cuidados de saúde mais apropriados em circunstâncias clínicas específicas (1). Além disso, as diretrizes clínicas desempenham um papel importante na formação de políticas de saúde (2,3) e evoluíram para abranger tópicos em todo o processo de cuidados de saúde (por exemplo, promoção da saúde, rastreamento, diagnóstico).

A qualidade das diretrizes é determinante para o seu potencial benefício. Metodologias apropriadas e estratégias rigorosas no processo de desenvolvimento de diretrizes são importantes para o sucesso da implementação das recomendações (4-6). A qualidade das diretrizes pode ser extremamente variável e algumas frequentemente não alcançam os padrões básicos (7-9).

O instrumento AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) (10) foi desenvolvido para abordar a variabilidade na qualidade de diretrizes. É uma ferramenta que avalia o rigor metodológico e transparência com que uma diretriz clínica é desenvolvida. O instrumento AGREE original foi refinado, o que resultou no novo AGREE II, e incluí um novo Manual do Usuário (11).

O objetivo do AGREE II é fornecer uma estrutura para:

1. Avaliar a qualidade de diretrizes clínicas;
2. Fornecer uma estratégia metodológica para o desenvolvimento de diretrizes clínicas; e
3. Informar quais e como as informações devem ser relacionadas nas diretrizes clínicas.

O AGREE II substitui o instrumento original como ferramenta e pode ser utilizado como parte de um protocolo de qualidade global com o propósito de melhorar a atenção à saúde.

### ii) História do Projeto AGREE

O instrumento original AGREE foi publicado em 2003 por um grupo internacional de desenvolvedores de diretrizes clínicas e pesquisadores, o AGREE Collaboration (10). O objetivo do grupo foi desenvolver uma ferramenta para avaliar a qualidade das diretrizes clínicas. O AGREE Collaboration definiu como qualidade de uma diretriz a *confiança de que os potenciais vieses do desenvolvimento da diretriz tenham sido abordados de forma adequada*, que as recomendações apresentassem validade interna e externa e que fossem factíveis (10). A avaliação incluiu julgamentos sobre o método utilizado para elaborar as diretrizes clínicas, o conteúdo das recomendações finais e os fatores que estão ligados à sua aplicação. O resultado do esforço do AGREE Collaboration foi o instrumento AGREE original, uma ferramenta de 23 itens abrangendo seis domínios de qualidade. O instrumento AGREE foi traduzido para diversas línguas, citado em mais de 100 publicações e aprovado por várias organizações de cuidados de saúde. Mais detalhes sobre o instrumento original e as publicações relacionadas estão disponíveis no site do AGREE Research Trust (<http://www.agreetrust.org>), o organismo oficial de gestão dos interesses do instrumento AGREE.

Como acontece com qualquer nova ferramenta de avaliação, foi reconhecido que um desenvolvimento contínuo seria necessário para reforçar as propriedades de mensuração do instrumento e para assegurar a sua aplicabilidade e viabilidade entre os usuários pretendidos. Isso levou vários membros da equipe original a formar o *AGREE Next Steps Consortium* (Consortório). Os objetivos do Consórcio consistiam em melhorar as propriedades de medida do instrumento, incluindo a sua confiabilidade e validade, refinar os itens do instrumento para melhor atender as necessidades dos usuários pretendidos e melhorar a documentação de apoio (ou seja, o manual de treinamento original e o guia do usuário) visando facilitar a habilidade dos usuários em implementar o instrumento com confiança.

O resultado destes esforços é o AGREE II, composto pelo novo Manual do Usuário e a ferramenta de 23 itens organizada nos mesmos seis domínios, aqui descritos. O Manual do Usuário representa uma modificação significativa do manual de treinamento original, do guia do usuário e fornece informações explícitas para cada um dos 23 itens.

A Tabela 1 compara os itens do AGREE original com os itens do AGREE II.

Item do AGREE original	Domínio 1. Escopo e finalidade	Item do AGREE II
<b>Domínio 1. Escopo e finalidade</b>		
1. O(s) objetivo(s) geral(is) da diretriz encontra(m)-se especificamente descrito(s).	Nenhuma alteração.	Nenhuma alteração.
2. A(s) questão(ões) clínica(s) coberta(s) pela diretriz encontra(m)-se especificamente descrita(s).	A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz encontra(m)-se especificamente descrita(s).	A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz encontra(m)-se especificamente descrita(s).
3. Os pacientes a quem a diretriz se destina estão especificamente descritos.	A população a quem a diretriz se destina encontra-se especificamente descrita	A população (pacientes, público, etc.) a quem a diretriz se destina encontra-se especificamente descrita
<b>Domínio 2. Envolvimento das partes interessadas</b>		
4. A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes.	Nenhuma alteração.	Nenhuma alteração.
5. Procurou-se conhecer os pontos de vista e preferências dos pacientes.	Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público, etc.)	Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público, etc.)
6. Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos.	Nenhuma alteração.	Nenhuma alteração.
7. Fez-se um teste piloto da diretriz entre os usuários finais.	Item excluído. Incorporado na descrição do guia do usuário no item 19.	Item excluído. Incorporado na descrição do guia do usuário no item 19.
<b>Domínio 3. Rigor do desenvolvimento</b>		
8. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências.	Nenhuma alteração para a busca de evidências.	Nenhuma alteração no item. Renumerado para o item 7.
9. Os critérios de seleção de evidência estão claramente descritos.	NOVO Item 9. Os critérios de seleção de evidências estão claramente descritos.	Nenhuma alteração no item. Renumerado para o item 8. NOVO Item 9. Os pontos fortes e limitações do conjunto de evidências estão claramente descritos.
10. Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos.	Nenhuma alteração.	Nenhuma alteração.
11. Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações.	Nenhuma alteração.	Nenhuma alteração.
12. Existe uma ligação explícita entre as recomendações e a respectiva evidência de suporte.	Nenhuma alteração.	Nenhuma alteração.
13. A diretriz foi revisada externamente por <i>experts</i> antes da sua publicação	Nenhuma alteração.	Nenhuma alteração.
14. O procedimento para atualização da diretriz está disponível.	Nenhuma alteração.	Nenhuma alteração.

Item do AGREE original	Item do AGREE II
<b>Domínio 4. Clareza de apresentação</b>	
15. As recomendações são específicas e sem ambiguidade.	Nenhuma alteração.
16. As diferentes opções de abordagem da condição estão claramente apresentadas.	As diferentes opções de abordagem da condição ou problema de saúde estão claramente apresentadas.
17. As recomendações-chave são facilmente identificadas.	Nenhuma alteração.
<b>Domínio 5. Aplicabilidade</b>	
18. A diretriz é apoiada por ferramentas para a sua aplicação.	A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática. E mudança de domínio (de Clareza da Apresentação) E renumerado para o item 19.
19. Foram discutidas as potenciais barreiras organizacionais à aplicação das recomendações.	A diretriz descreve as facilidades e barreiras para sua aplicação. E mudança na ordem – renumerado para o Item 18.
20. As potenciais implicações de custos da aplicação das recomendações tem sido consideradas	Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da utilização das recomendações.
21. A diretriz apresenta critérios-chave de revisão para fins de monitoramento e/ou auditoria.	A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e/ou auditoria.
<b>Domínio 6. Independência editorial</b>	
22. A diretriz encontra-se editorialmente independente do órgão financiador.	O parecer do órgão financiador não exerce influência sobre o conteúdo da diretriz.
23. Foram registrados conflitos de interesse entre os membros da equipe que desenvolveram a diretriz.	Foram registrados e abordados os conflitos de interesse dos membros da equipe que desenvolveram a diretriz.

## II. APLICAÇÃO DO AGREE II

### i) Quais diretrizes podem ser avaliadas com o Instrumento AGREE II?

Assim como o instrumento original, o AGREE II foi delineado para avaliar diretrizes desenvolvidas por grupos locais, regionais, nacionais ou internacionais, ou por organizações governamentais afiliadas. Essas incluem as versões originais e atualizações de diretrizes já existentes.

O instrumento AGREE II é genérico e pode ser aplicado a diretrizes relacionadas a qualquer doença, qualquer etapa do cuidado em saúde incluindo aspectos relacionados à promoção da saúde, saúde pública, rastreamento, diagnóstico, tratamento ou intervenções. Ele é adequado para diretrizes apresentadas tanto em formato de papel ou eletrônico. No presente estágio, o AGREE II não está delineado para avaliar a qualidade dos documentos de orientações que abordam as questões organizacionais do cuidado de saúde. Seu papel na ponderação das avaliações de tecnologia em saúde não está ainda formalmente determinado.

### ii) Quem pode utilizar o AGREE II?

O AGREE destina-se ao uso dos seguintes grupos interessados:

- **profissionais de saúde** que desejem realizar sua própria avaliação de uma diretriz antes de adotar as recomendações em sua prática;
- **elaboradores de diretrizes** para seguirem uma metodologia de desenvolvimento estruturada e rigorosa, conduzir uma avaliação interna que garanta que suas diretrizes sejam sólidas, ou para avaliar diretrizes de outros grupos com vistas a uma potencial adaptação ao seu próprio contexto;
- **gestores de políticas de saúde** para ajudá-los a decidir quais as diretrizes poderiam ser recomendadas para uso na prática, ou para informar as decisões em políticas de saúde; e
- **educadores** para ajudá-los a aprimorar as habilidades de avaliação crítica entre profissionais de saúde e para ensiná-los as competências essenciais no desenvolvimento e registro das diretrizes.

## III. RECURSOS-CHAVE E REFERÊNCIAS

### i) AGREE Research Trust

O AGREE Research Trust (ART) é um órgão independente criado em 2004 na conclusão das atividades do AGREE Collaboration original. O ART endossa o AGREE II, responde pelos interesses do AGREE, conduz uma agenda de investigação sobre o seu desenvolvimento e atua como o detentor dos direitos autorais.

O site da AGREE Research Trust <http://www.agreestrust.org> oferece:

- **Download** gratuito de cópias do AGREE II;
- Links para a ferramenta de treinamento online do AGREE II;
- Listas de referências citando o AGREE II e o Instrumento AGREE original;
- **Download** gratuito de cópias do instrumento AGREE original;
- Informações sobre os projetos do AGREE, sobre o Consórcio AGREE Next Steps e do AGREE Collaboration original.

### ii) Como citar o AGREE II

AGREE Next Steps Consortium (2009). *The AGREE II Instrument* [versão eletrônica]. Acesso em <dia/mês/ano> de <http://www.agreestrust.org>.

### iii) Ferramenta de treinamento online AGREE II

Para acessar a ferramenta de treinamento AGREE II online, por favor, acessar <http://www.agreestrust.org>.

#### v) Referências relacionadas ao AGREE II

AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Publicações paralelas em andamento*.

#### v) Referências primárias relativas ao Instrumento AGREE original.

AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003 Feb;12(1):18-23.

#### REFERÊNCIAS

1. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999;318(7182):527-530.
2. Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines IoM. *Clinical practice guidelines: directions for a new program*. Washington: National Academy Press; 1990.
3. Browman GP, Snider A, Ellis P. Negotiating for change. The healthcare manager as catalyst for evidence-based practice: changing the healthcare environment and sharing experience. *Healthc Pap*. 2003;3(3):10-22.
4. Grol R. Success and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care*. 2001;39(8 Suppl 2):1146-54.
5. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practice experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ*. 1997;157(4):408-16.
6. Grimshaw J, Russell I. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*. 1993;342:1317-22.
7. Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999;281(20):1900-5.
8. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for critical appraisal. *Lancet*. 2000;355:103-6.
9. Burgers JS, Fervers B, Haugh M, Brouwers M, Browman G, Phillip T, Cluzeau FA. International assessment of the quality of clinical practice guidelines in oncology using the Appraisal of Guidelines and Research and Evaluation Instrument. *J Clin Oncol*. 2004;22:2000-7.
10. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003 Feb;12(1):18-23.
11. AGREE II: Advancing the guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Parallel publications in progress.

## MANUAL DO USUÁRIO

## II. MANUAL DO USUÁRIO: INSTRUÇÕES PARA USO DO AGREE II

Este manual foi delineado especificamente para orientar os avaliadores no uso do instrumento. Sugerimos a leitura das instruções seguintes antes da utilização do instrumento.

### I. PREPARAÇÃO PARA O USO DO AGREE II

#### i) Documentos de apoio à diretriz

Antes de aplicar o AGREE II, os usuários devem primeiro ler atentamente o documento de orientação em sua totalidade. Além do documento de orientação, os usuários devem tentar identificar todas as informações sobre o processo de desenvolvimento da diretriz antes de avaliá-la. Estas informações podem estar contidas no mesmo documento que as próprias recomendações ou estarão resumidas num relatório técnico, manual metodológico ou documento com a declaração da política de desenvolvimento de diretrizes. Esses documentos de suporte podem estar publicados ou disponíveis publicamente em sites da internet. Embora seja de responsabilidade dos autores da diretriz aconselharem os leitores sobre a existência e localização de documentos adicionais técnicos e de apoio, todos os esforços devem ser feitos pelos usuários do AGREE II para localizá-los e incluí-los como parte dos materiais adequados para avaliação.

#### ii) Número de avaliadores

Recomenda-se que cada diretriz seja avaliada por pelo menos dois, e preferencialmente, quatro avaliadores, de forma a aumentar a confiabilidade da avaliação. Testes de confiabilidade do instrumento estão em andamento.

### II. ESTRUTURA E CONTEÚDO DO AGREE II

O AGREE II é composto por 23 itens-chave organizados em 6 domínios seguidos por dois itens de classificação global ("avaliação global"). Cada domínio capta uma única dimensão de qualidade da diretriz.

**Domínio 1. Escopo e finalidade** diz respeito ao objetivo geral da diretriz, às questões específicas de saúde e à população-alvo (itens 1-3).

**Domínio 2. Envolvimento das partes interessadas** focaliza em que medida a diretriz foi desenvolvida pelas partes interessadas adequadas e representa a visão dos usuários pretendidos (itens 4-6).

**Domínio 3. Rigor do desenvolvimento** diz respeito ao processo usado para coletar e sintetizar as evidências, os métodos para a formulação das recomendações e a respectiva atualização dessas (itens 7-14).

**Domínio 4. Clareza da apresentação** diz respeito à linguagem, estrutura e o formato da diretriz (itens 15-17).

**Domínio 5. Aplicabilidade** diz respeito a prováveis fatores facilitadores e barreiras para a implementação, estratégias para melhorar a aplicação, bem como envolvimento de recursos relacionados à utilização da diretriz (itens 18-21).

**Domínio 6. Independência editorial** diz respeito à formulação das recomendações de modo a não terem vieses decorrentes de interesses conflitantes (itens 22-23).

A *avaliação global* inclui a classificação da qualidade geral da diretriz e se a mesma pode ser recomendada para o uso na prática.

### III. ESCALA DE CLASSIFICAÇÃO E SEÇÕES DO MANUAL DO USUÁRIO

Cada um dos itens do AGREE II e os dois itens de avaliação global são classificados em uma escala de 7 pontos (de 1 - discordo totalmente a 7 - concordo totalmente). O Manual do Usuário fornece orientação sobre como responder a cada item por meio da escala de classificação e também inclui três seções adicionais para facilitar a avaliação do usuário. As seções incluem Descrição do Manual do Usuário, Onde encontrar e Como classificar.

#### i) Escala de classificação

Todos os itens do AGREE II são classificados na seguinte escala de 7 pontos:

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Escore 1 (discordo totalmente). O escore 1 deve ser dado quando não há qualquer informação que seja relevante para o item do AGREE II ou se o conceito é muito pobremente relatado.

Escore 7 (concordo totalmente). O escore 7 deve ser dado quando a qualidade da informação é excelente e quando todos os critérios e considerações articulados no Manual do Usuário estão atendidos.

Escores entre 2 e 6. Um escore entre 2 e 6 deve ser atribuído quando a informação referente ao item do AGREE II não atende todos os critérios ou considerações. A pontuação deve ser atribuída em função da completude e qualidade do relato. A pontuação deve aumentar à medida que mais critérios são contemplados e as considerações abordadas. Na seção "Como classificar" de cada item serão incluídos detalhes sobre os critérios e considerações para avaliação específica daquele item.

#### ii) Descrição do Manual do Usuário.

Esta seção define o conceito subjacente ao item em termos gerais e fornece exemplos.

### iii) Onde encontrar

Esta seção direciona o avaliador para o lugar onde a informação da diretriz pode ser geralmente encontrada. Incluem-se nesta seção os termos comuns usados para rotular as seções ou capítulos da diretriz. *Estas são apenas sugestões.* É da responsabilidade do avaliador rever toda a diretriz e documento(s) de apoio à diretriz para assegurar uma avaliação justa.

### iv) Como classificar

Esta seção inclui detalhes sobre os critérios de avaliação e considerações específicas para cada item.

- Os *critérios* identificam elementos explícitos que refletem a definição operacional do item. Quanto mais critérios forem atendidos, maior pontuação a diretriz deve receber no item.
- As *considerações* têm o objetivo de oferecer subsídios para a avaliação. Como em qualquer avaliação, são requeridos julgamentos por parte dos avaliadores. Quanto mais considerações estiverem presentes na diretriz, maior pontuação a diretriz deve receber no item.

É importante observar que as notas para as diretrizes exigem um nível de julgamento. Os critérios e considerações estão colocados para orientar, não para substituir tais julgamentos. Assim, nenhum dos itens do AGREE II oferece respostas esperadas explícitas para cada um dos 7 pontos da escala.

### v) Outras considerações sobre quando aplicar o AGREE II

Há casos em que alguns itens do AGREE II podem não ser aplicáveis à diretriz em análise. Por exemplo, diretrizes que sejam de escopo restrito podem não oferecer toda a gama de opções de abordagem da condição (ver item 16). O AGREE II não inclui a resposta “*não se aplica*” em sua escala. Há diferentes estratégias para lidar com esta situação, incluindo a possibilidade dos avaliadores passarem ao próximo item diretamente no processo de avaliação ou classificarem o item como 1 (ausência de informação), contextualizando a pontuação. *Independente da estratégia escolhida, as decisões devem ser tomadas com antecedência, descritas de forma explícita, e se os itens não forem preenchidos, devem ser implementadas modificações necessárias para o cálculo das pontuações daquele domínio. Por princípio, não se recomenda a exclusão de itens durante o processo de avaliação.*

## IV. PONTUAÇÃO DO AGREE II

Para cada um dos seis domínios do AGREE II se calcula uma pontuação de qualidade. As pontuações dos seis domínios são independentes e não devem ser agregadas em uma única pontuação de qualidade.

### i) Cálculo da pontuação dos domínios

As pontuações dos domínios devem ser calculadas por meio da soma de todas as pontuações dos itens individuais em cada domínio e escalonando o total como uma porcentagem da pontuação máxima possível para o domínio.

### Exemplo

Se quatro avaliadores atribuírem as pontuações abaixo para o Domínio 1 (Escopo e Finalidade):

	Item 1	Item 2	Item 3	Total
Avaliador 1	5	6	6	17
Avaliador 2	6	6	7	19
Avaliador 3	2	4	3	9
Avaliador 4	3	3	2	8
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>19</b>	<b>18</b>	<b>53</b>

Pontuação máxima = 7 (concordo totalmente) x 3 (itens) x 4 (avaliadores) = 84

Pontuação mínima = 1 (discordo totalmente) x 3 (itens) x 4 (avaliadores) = 12

O cálculo da porcentagem total no domínio será:

$$\frac{\text{Pontuação obtida} - \text{Pontuação mínima}}{\text{Pontuação máxima} - \text{Pontuação mínima}}$$

$$\frac{53 - 12}{84 - 12} \times 100 = \frac{41}{72} \times 100 = 0,5694 \times 100 = 57\%$$

Se itens não foram incluídos, serão necessárias modificações para os cálculos das pontuações máximas e mínimas possíveis.

### ii) Interpretando a pontuação dos domínios

Apesar da pontuação dos domínios ser útil na comparação de diretrizes e dar subsídios para que uma diretriz seja ou não recomendada, o Consórcio não definiu pontuações mínimas para os domínios ou padrões de pontuação entre os domínios para diferenciar diretrizes de alta e baixa qualidade. Essas decisões deverão ser tomadas pelo usuário e orientadas pelo contexto no qual o AGREE II está sendo utilizado.

## V. AVALIAÇÃO GLOBAL

Após completar os 23 itens, os usuários devem realizar duas avaliações gerais da diretriz. A avaliação global requer que o usuário faça um julgamento sobre a qualidade da diretriz levando em conta os critérios considerados no processo de avaliação. Além disso, deve informar também se recomendaria ou não o uso da diretriz.

As próximas páginas incluem, para cada domínio, orientações sobre a classificação de cada um dos 23 itens do AGREE II na avaliação da diretriz. Cada item inclui uma descrição, sugestões de onde encontrar informações sobre o item e orientação sobre como classificar.

## DOMÍNIO 1. ESCOPO E FINALIDADE

1. O(s) objetivo(s) geral(is) da(s) diretriz(es) encontra(m)-se especificamente descrito(s).
2. A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz encontra(m)-se especificamente descrita(s).
3. A população (pacientes, público, etc.) a quem a diretriz se destina encontra-se especificamente descrita.

## ESCOPO E FINALIDADE

1. O(s) objetivo(s) geral(is) da diretriz encontra(m)-se especificamente descrito(s).

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Esse item trata do impacto potencial da diretriz na saúde da sociedade e populações de pacientes ou indivíduos. O(s) objetivo(s) geral(is) da diretriz deve(m) estar descrito(s) em detalhe e os benefícios de saúde esperados a partir da diretriz devem ser específicos para o problema clínico ou tópico de saúde. São exemplos de afirmações específicas:

- Prevenir complicações (a longo prazo) em pacientes com *diabetes mellitus*
- Diminuir o risco de eventos vasculares subsequentes em pacientes com histórico de infarto do miocárdio
- Estratégias de base populacional mais efetivas no rastreamento colorretal
- Fornecer orientações sobre o tratamento terapêutico e manejo mais efetivos de pacientes com *diabetes mellitus*.

### Onde encontrar

Examine nos parágrafos/capítulos iniciais uma descrição do escopo e da finalidade da diretriz. Em alguns casos, a fundamentação ou a necessidade da diretriz é descrita em outro documento separado da mesma, por exemplo, no documento com a proposta da diretriz. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: introdução, escopo, finalidade, fundamentação, justificativa e objetivos.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Propósito(s) quanto à saúde (por exemplo, prevenção, rastreamento, diagnóstico, tratamento, etc.)
- Benefício esperado ou desfecho
- Alvo (por exemplo, pacientes, público)

### Considerações adicionais:

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?

## ESCOPO E FINALIDADE

2. A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz encontra(m)-se especificamente descrita(s).

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Uma descrição detalhada das questões de saúde abordadas pela diretriz deve ser fornecida, particularmente quanto às recomendações-chave (ver item 17), embora elas não necessitem ser formuladas como perguntas. Seguindo os exemplos dados na questão 1:

- Quantas vezes por ano deve ser medida a HbA1c de pacientes com diabetes mellitus?
- Qual deveria ser a dose diária de aspirina para pacientes com comprovado infarto agudo do miocárdio?
- O rastreamento colorretal de base populacional com o uso de teste de sangue oculto nas fezes reduz a mortalidade por câncer colorretal?
- O automonitoramento é efetivo para o controle da glicose sanguínea em pacientes com diabetes Tipo 2?

### Onde encontrar

Examine nos parágrafos/capítulos iniciais uma descrição do escopo e da finalidade da diretriz. Em alguns casos, as questões estão descritas em um documento separado da diretriz, por exemplo, em uma especificação de busca. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: perguntas, escopo, finalidade, fundamentação e justificativa.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- População-alvo
- Intervenção(ões) ou exposição(ões)
- Comparações (se adequadas)
- Desfecho(s)
- Ambiente ou contexto de cuidados de saúde

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- Neste tópico, há informação suficiente na(s) questão(ões) para que qualquer pessoa possa iniciar o desenvolvimento de uma diretriz ou compreender os perfis de pacientes/populações e contextos abrangidos pela diretriz?

13

## ESCOPO E FINALIDADE

3. A população (pacientes, público, etc.) a quem a diretriz se destina encontra-se especificamente descrita.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Uma descrição clara da população (por exemplo, pacientes, público, etc.) coberta pela diretriz deve ser fornecida. A faixa etária, sexo, descrição clínica e comorbidade poderão ser fornecidas. Por exemplo:

- Uma diretriz sobre o manejo do diabetes mellitus inclui apenas pacientes de diabetes mellitus não-insulino-dependentes e exclui pacientes com comorbidade cardiovascular.
- Uma diretriz sobre o manejo da depressão inclui apenas pacientes com depressão maior de acordo com os critérios DSM-IV e exclui pacientes com sintomas psicóticos e crianças.
- Uma diretriz sobre rastreamento do câncer de mama inclui apenas mulheres, com idades entre 50 e 70 anos, sem histórico de câncer e sem histórico familiar de câncer de mama.

### Onde Procurar

Examine os parágrafos/capítulos iniciais uma descrição da população-alvo da diretriz. A exclusão explícita de algumas populações (por exemplo, crianças) também é tratada neste item. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: população de pacientes, população-alvo, pacientes relevantes, escopo e finalidade.

### Como Classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- População-alvo, gênero e idade
- Condição clínica (caso seja relevante)
- Gravidade/estágio da doença (caso seja relevante)
- Comorbidades (caso seja relevante)
- Populações excluídas (caso seja relevante)

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições são claras e concisas?
- É fácil localizar o conteúdo do item na diretriz?
- As informações sobre a população estão específicas o suficiente para que os indivíduos corretos e elegíveis recebam a ação recomendada na diretriz?

14

## DOMÍNIO 2. ENVOLVIMENTO DAS PARTES INTERESSADAS

4. A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes.
5. Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público, etc.)
6. Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos.

## ENVOLVIMENTO DAS PARTES INTERESSADAS

4. A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Este item se refere aos profissionais que se envolveram em algum estágio do processo de desenvolvimento. Pode incluir membros do grupo coordenador, os pesquisadores envolvidos na seleção e revisão/classificação das evidências e dos indivíduos envolvidos na formulação das recomendações finais. Este item exclui os revisores externos da diretriz (ver item 13). Este item exclui a representação da população-alvo (ver item 5). Informações sobre a composição, disciplina e *expertise* relevantes do grupo de desenvolvimento da diretriz deverão ser fornecidas.

### Onde encontrar

Examine nos parágrafos/capítulos iniciais a seção com agradecimentos ou apêndices para ver qual é a composição do grupo que desenvolveu a diretriz. Exemplos de títulos de seções ou capítulos a serem encontrados em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: métodos, lista de membros do grupo de desenvolvimento da diretriz, agradecimentos e apêndices.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Para cada membro do grupo de desenvolvimento da diretriz, as seguintes informações devem ser incluídas:
  - Nome.
  - Disciplina/ conteúdo da *expertise* (por exemplo, neurocirurgia, epidemiologista).
  - Instituição (por exemplo, Hospital St. Peter).
  - Localização geográfica (por exemplo, Seattle, WA).
  - Uma descrição do papel do membro do grupo no desenvolvimento da diretriz.

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- A escolha dos membros está adequada com o tópico e escopo da diretriz? Os candidatos potenciais podem incluir médicos com experiência clínica relevante, especialistas no assunto, pesquisadores, gestores, administradores clínicos e financiadores.
- Há pelo menos um especialista em metodologia na equipe de desenvolvimento (por exemplo, especialista em revisão sistemática, epidemiologista, estatístico, bibliotecário, etc.)?

## ENVOLVIMENTO DAS PARTES INTERESSADAS

5. Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público, etc).

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

As informações sobre as experiências da população-alvo e as expectativas sobre os cuidados de saúde devem fundamentar o desenvolvimento das diretrizes. Existem vários métodos para garantir que essas perspectivas forneçam subsídios para os diferentes estágios do desenvolvimento de diretrizes pelas partes interessadas. Por exemplo, as consultas formais com pacientes/público para determinar os tópicos prioritários, a participação destes na equipe de desenvolvimento ou como revisores externos dos documentos em desenvolvimento. Como alternativa, as informações poderiam ser obtidas a partir de entrevistas das partes interessadas ou da revisão da literatura sobre as experiências, preferências ou valores do público/paciente. Deve haver evidências de que algum processo ocorreu no sentido de contemplar as opiniões destas partes interessadas.

### Onde encontrar

Examine os parágrafos sobre o processo de desenvolvimento da diretriz. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: escopo, métodos, lista de membros do grupo da diretriz, revisão externa e perspectivas da população-alvo.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Declaração do tipo de estratégia utilizada para chegar às opiniões e preferências do público/pacientes (por exemplo, a participação junto à equipe de desenvolvimento da diretriz, revisão de literatura sobre valores e preferências).
- Os métodos pelos quais as preferências e opiniões foram buscadas (por exemplo, evidências da literatura, pesquisas, grupos focais)
- Defeito/informações obtidas sobre a informação do paciente/público
- Descrição de como a informação obtida foi usada no processo de desenvolvimento da diretriz e/ou formação das recomendações

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?

17

## ENVOLVIMENTO DAS PARTES INTERESSADAS

6. Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Os usuários-alvo devem estar claramente expressos na diretriz, de modo que o leitor possa determinar imediatamente se a diretriz é relevante para eles. Por exemplo, os usuários-alvo de uma diretriz sobre dor lombar podem incluir médicos de atenção primária, neurologistas, ortopedistas, reumatologistas e fisioterapeutas.

### Onde encontrar

Examine nos parágrafos/capítulos iniciais a descrição dos usuários-alvo da diretriz. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: usuário-alvo e usuário pretendido.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Descrição clara do público pretendido da diretriz (por exemplo, especialistas, médico de família, pacientes, líderes/gestores clínicos ou institucionais)
- Descrição de como a diretriz pode ser utilizada por seu público-alvo (por exemplo, para subsidiar as decisões clínicas, políticas de saúde e padrões de assistência)

### Considerações adicionais:

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- Os usuários-alvo são apropriados considerando-se o escopo da diretriz?

18

## DOMÍNIO 3. RIGOR DO DESENVOLVIMENTO

7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências.
8. Os critérios para a seleção de evidências estão claramente descritos.
9. Os pontos fortes e limitações do corpo de evidências estão claramente descritos.
10. Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos.
11. Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações.
12. Existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhe dão suporte.
13. A diretriz foi revisada externamente por *experts* antes da sua publicação.
14. Um procedimento para atualização da diretriz está disponível.

## RIGOR DO DESENVOLVIMENTO

7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Devem ser oferecidos detalhes da estratégia adotada para a busca de evidências, incluindo os termos de pesquisa utilizados, as fontes consultadas e períodos de tempo abrangidos pela revisão de literatura. As fontes podem incluir bases de dados eletrônicos (por exemplo, MEDLINE, EMBASE, CINAHL), bases de dados de revisões sistemáticas (por exemplo, a Biblioteca Cochrane, DARE), busca manual a periódicos, anais de conferências e outras diretrizes (por exemplo, *The National Guideline Clearinghouse*, *The German Guidelines Clearing House*). A estratégia de busca deve ser a mais abrangente possível e executada de modo que esteja livre de potenciais vieses. Deve conter também detalhes suficientes que permitam a sua replicação.

### Onde encontrar

Examine os parágrafos/capítulos que descrevem o processo de desenvolvimento da diretriz. Em alguns casos, as estratégias de busca são descritas em documentos separados ou em um apêndice da diretriz. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: métodos, estratégia de busca da literatura e apêndices.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Nome da(s) base(s) de dados eletrônicas ou fonte de evidências onde a busca tenha sido realizada (por exemplo, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL)
- Períodos de tempo utilizados na busca (por exemplo, 1<sup>o</sup> de janeiro de 2004 a 31 de março de 2008)
- Termos de pesquisa utilizados (por exemplo, palavras de texto, termos de indexação, qualificadores)
- Descrição de toda a estratégia de busca (possivelmente encontrada no apêndice)

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- A pesquisa é relevante e adequada para responder à questão de saúde? (por exemplo, todos os bancos de dados relevantes e termos de busca utilizados são adequados)
- Há informação suficiente para que qualquer pessoa possa replicar a busca?

## RIGOR DO DESENVOLVIMENTO

8. Os critérios de seleção da evidência estão claramente descritos.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Os critérios para inclusão/exclusão de evidências identificadas pela busca devem ser fornecidos. Estes critérios devem estar explicitamente descritos e os motivos para inclusão ou exclusão das evidências devem ser claramente expressos. Por exemplo, os autores da diretriz podem decidir incluir apenas evidências de ensaios clínicos randomizados e excluir artigos não escritos em inglês.

#### Onde encontrar

Examine os parágrafos/capítulos que descrevem o processo de desenvolvimento da diretriz. Em alguns casos, os critérios de inclusão ou exclusão para a seleção das evidências estão descritos em documentos separados ou em um apêndice da diretriz. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: métodos, busca da literatura, critérios de inclusão/exclusão e apêndices.

#### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Descrição dos critérios de inclusão, incluindo:
  - Características da população-alvo (paciente, público, etc.).
  - Delimitação do estudo.
  - Comparações (caso sejam relevantes).
  - Desfecho.
  - Idioma de publicação (caso seja relevante).
  - Contexto (caso seja relevante).
- Descrição dos critérios de exclusão (caso sejam relevantes; por exemplo, apenas francês, listado como critérios de inclusão, poderia logicamente excluir aqueles que não estão em francês no critério de exclusão)

#### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- Há uma justificativa na definição dos critérios de inclusão/exclusão?
- Os critérios de inclusão/exclusão são compatíveis com as questões de saúde?
- Há razões para acreditar que alguma literatura relevante não foi considerada?

## RIGOR DO DESENVOLVIMENTO

9. Os pontos fortes e limitações do conjunto de evidências estão claramente descritos.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Devem ser fornecidas declarações que ressaltem os pontos fortes e as limitações das evidências. Essas devem incluir descrições explícitas – usando métodos/ferramentas informais ou formais – para avaliar e descrever o risco de viés em estudos individuais e/ou para desfechos específicos e/ou comentários do conjunto de evidências agregados a partir de todos os estudos. Isto pode ser apresentado de diferentes formas, por exemplo: o uso de tabelas comentando os diferentes domínios de qualidade; a aplicação de um instrumento formal ou estratégia (por exemplo, escala de Jadad, método Grade), ou descrições no texto.

#### Onde encontrar

Examine nos parágrafos/capítulos que descrevem o processo de desenvolvimento da diretriz as informações sobre como a qualidade metodológica dos estudos (por exemplo, risco de viés) foram descritas. As tabelas de evidências são geralmente usadas para resumir características de qualidade. Algumas diretrizes fazem uma clara distinção entre descrição e interpretação da evidência, por exemplo, com uma seção de resultados e uma seção de discussão, respectivamente.

#### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Descrições sobre como o conjunto de evidências foi avaliado quanto à presença de viés e como foi interpretado pelos membros da equipe de desenvolvimento da diretriz.
- Estrutura dos aspectos descritivos podem incluir:
  - Delimitação(s) do estudo incluído no conjunto de evidências.
  - Limitações da metodologia do estudo (amostragem, estudo duplo-cego, sigilo da alocação, métodos analíticos).
  - Adequação/relevância dos desfechos primários e secundários considerados.
  - Consistência dos resultados no conjunto de estudos.
  - Direção dos resultados por meio dos estudos.
  - Magnitude do benefício versus magnitude do risco ou agravo.
  - Aplicabilidade no contexto clínico.

#### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- As descrições são apropriadas, neutras e sem vieses? As descrições estão completas?

## RIGOR DO DESENVOLVIMENTO

10. Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos.

1	2	3	4	5	6	7	
Discordo totalmente						Concordo totalmente	

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Deve ser fornecida uma declaração explícita sobre os métodos usados para formular as recomendações e sobre como se chegou às decisões finais. Por exemplo, é possível que os métodos incluam um sistema de votação e técnicas formais de consenso (como Delphi, Técnicas de Glaser). Devem também ser especificadas as áreas de discordância e os métodos empregados para resolvê-las.

### Onde encontrar

Examine os parágrafos/capítulos que descrevem o processo de desenvolvimento da diretriz. Em alguns casos, os métodos usados para formular as recomendações são descritos em documentos separados ou nos apêndices da diretriz. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: métodos e processo de desenvolvimento da diretriz.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Descrição do processo de desenvolvimento das recomendações (por exemplo, os passos usados em técnica Delphi modificada, procedimentos de votação que foram considerados)
- Desfecho do processo de desenvolvimento das recomendações (por exemplo, até que ponto o consenso foi obtido usando a técnica Delphi modificada, desfecho dos procedimentos de votação)
- Descrição de como o processo influenciou as recomendações (por exemplo, os resultados da influência da técnica Delphi nas recomendações finais, alinhamento com as recomendações e voto final)

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- Foi usado um processo formal para chegar às recomendações?
- Os métodos foram adequados?

## RIGOR DO DESENVOLVIMENTO

11. Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações.

1	2	3	4	5	6	7	
Discordo totalmente						Concordo totalmente	

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

A diretriz deve considerar os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde ao formular as recomendações. Por exemplo, uma diretriz sobre o manejo do câncer de mama pode incluir uma discussão acerca dos efeitos gerais sobre vários desfechos. Estes podem incluir: sobrevida, qualidade de vida, efeitos adversos e manejo dos sintomas ou uma discussão comparando uma opção de tratamento com outra. Deve haver evidências de que essas questões tenham sido abordadas.

### Onde encontrar

Examine nos parágrafos/capítulos que descrevem o processo de desenvolvimento da diretriz uma descrição do conjunto de evidências, sua interpretação e a tradução para as recomendações clínicas. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: métodos, interpretação, discussão e recomendações.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Dados de apoio e relatos dos benefícios.
- Dados de apoio e relatos dos danos/efeitos colaterais/riscos.
- Relatos sobre o balanço\* entre os benefícios e os danos/efeitos colaterais/riscos.
- As recomendações refletem as considerações sobre os benefícios bem como danos/efeitos colaterais/riscos.

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- A discussão é uma parte integrante do processo de desenvolvimento da diretriz? (ou seja, ocorre durante a formulação da recomendação e não uma formulação *a posteriori*)
- A equipe de desenvolvimento da diretriz considerou os benefícios e os danos de forma semelhante?

\* Em inglês *trade-off*.

## RIGOR DO DESENVOLVIMENTO

12. Existe uma ligação explícita entre as recomendações e a respectiva evidência de suporte.

1	2	3	4	5	6	7
Discredo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Uma ligação explícita entre as recomendações e a evidência em que se baseiam deve estar incluída na diretriz. O usuário da diretriz deve ser capaz de identificar os componentes do conjunto de evidências relevantes a cada recomendação.

### Onde encontrar

Defina e examine as recomendações na diretriz e o texto que descreve o conjunto de evidências que as sustentam. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: recomendações e evidências-chave.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- A diretriz descreve como a equipe que desenvolveu a diretriz associou e usou a evidência para formular as recomendações.
- Cada recomendação está associada à descrição de uma evidência-chave /parágrafo e/ou lista de referência.
- Recomendações ligadas à síntese de evidências, tabelas de evidências na seção de resultados da diretriz.

### Considerações adicionais:

- Há coerência entre evidências e recomendações?
- É fácil encontrar a ligação entre as recomendações e as evidências que fundamentam a diretriz?
- Está claramente mencionada e descrita, quando não há evidências ou quando a recomendação foi baseada primariamente por consenso de opinião pelo grupo que elaborou a diretriz?

25

## RIGOR DO DESENVOLVIMENTO

13. A diretriz foi revisada externamente por experts antes da sua publicação.

1	2	3	4	5	6	7
Discredo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

A diretriz deve ser submetida à revisão externa antes de sua publicação. Os revisores não devem estar envolvidos na equipe de desenvolvimento da diretriz. O grupo de revisores deve incluir experts da área clínica bem como alguns da área metodológica. Representantes da população-alvo (pacientes, público) também podem ser incluídos. Uma descrição da metodologia usada para conduzir a revisão externa deve ser apresentada, podendo incluir uma lista dos revisores e suas respectivas afiliações.

### Onde encontrar

Examine os parágrafos/capítulos que descrevem o processo de desenvolvimento da diretriz e a seção de agradecimentos. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: métodos, resultados, interpretação e agradecimentos.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Finalidade e intenção da revisão externa (por exemplo, melhorar a qualidade, obter um *feedback* sobre recomendações preliminares, avaliar a aplicabilidade e factibilidade, disseminar evidências).
- Métodos usados para conduzir a revisão externa (por exemplo, escala de classificação, questões abertas).
- Descrição dos revisores externos (por exemplo, número, tipos de revisores, afiliações)
- Desfechos/informações obtidas na revisão externa (por exemplo, uma síntese dos principais achados).
- Descrição de como as informações obtidas foram usadas para fundamentar o processo de desenvolvimento da diretriz e/ou formação das recomendações (por exemplo, a consideração dos resultados da revisão da diretriz na elaboração das recomendações finais).

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- Os revisores externos são adequados e relevantes ao escopo da diretriz? Foi apresentada uma justificativa para a escolha dos revisores?
- Como a informação obtida na revisão externa foi usada pela equipe de desenvolvimento da diretriz?

26

## RIGOR DO DESENVOLVIMENTO

14. O procedimento para a atualização da diretriz está disponível.

1	2	3	4	5	6	7
Disordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

As diretrizes precisam refletir as pesquisas recentes. Deve ser feita uma declaração clara sobre o procedimento de atualização da diretriz. Por exemplo, estabelecer um cronograma ou uma comissão permanente que receba atualizações da busca de evidências na literatura com regularidade e implementem as mudanças que sejam requeridas.

### Onde encontrar

Examine o parágrafo introdutório, os parágrafos que descrevem o processo de desenvolvimento da diretriz e os parágrafos finais. Exemplos de títulos de seções ou capítulos onde essa informação pode geralmente ser encontrada incluem: métodos, atualização da diretriz, data da diretriz.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- A declaração de que a diretriz será atualizada.
- Intervalo de tempo explícito ou critérios explícitos para orientar as decisões sobre quando será a atualização.
- A metodologia para o procedimento de atualização está relatada.

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- Há informações suficientes para saber quando a atualização será feita ou que critérios desencadeiam a atualização?

## DOMÍNIO 4. CLAREZA DA APRESENTAÇÃO

15. As recomendações são específicas e sem ambiguidade.
16. As diferentes opções de abordagem de abordagem da condição ou problema de saúde estão claramente apresentadas.
17. As recomendações-chave são facilmente identificadas.

## CLAREZA DA APRESENTAÇÃO

15. As recomendações são específicas e sem ambiguidade.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Uma recomendação deve prover descrição concreta e precisa de que opção é apropriada, em qual situação e em que grupo populacional, conforme informado pelo conjunto de evidências.

- Um exemplo de recomendação específica: Antibióticos devem ser prescritos para crianças com dois anos ou mais com diagnóstico de otite média aguda se a dor durar mais de três dias ou se a dor aumentar depois da consulta independente de tratamento adequado com analgésicos; nesses casos, deve ser administrado amoxicilina por sete dias (um esquema de dose deve estar disponível).
- Um exemplo de recomendação vaga: Antibióticos são indicados em casos com evolução anormal ou complicada.

É importante notar que em algumas circunstâncias, a evidência não está sempre tão claramente definida e pode haver incerteza quanto à melhor opção de cuidado. Nesse caso, a incerteza deve estar claramente expressa na diretriz.

### Onde encontrar

Defina e examine as recomendações da diretriz. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: recomendações e sumário executivo.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Declaração da ação recomendada.
- Identificação do objetivo e finalidade da ação recomendada (por exemplo, melhorar a qualidade de vida, diminuir efeitos colaterais).
- Identificação da população relevante (por exemplo, pacientes, público).
- Ressalvas ou qualificações, se relevantes (por exemplo, pacientes ou circunstâncias em que as recomendações não seriam aplicáveis).

### Considerações adicionais

- Em caso de múltiplas recomendações (por exemplo, diretrizes de manejo), há clareza para quem as recomendações se aplicam?
- Quando há incerteza quanto à interpretação e discussão das evidências, a incerteza está refletida nas recomendações e explicitamente declarada?

## CLAREZA DA APRESENTAÇÃO

16. As diferentes opções de abordagem da condição ou problemas de saúde estão claramente apresentadas.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Uma diretriz que foca a abordagem de uma doença deve considerar as diferentes opções possíveis para o rastreamento, prevenção, diagnóstico ou tratamento da condição clínica. Essas opções possíveis devem estar claramente apresentadas na diretriz. Por exemplo, uma recomendação sobre a abordagem da depressão pode conter as seguintes alternativas de tratamento:

- a. Tratamento com antidepressivo tricíclico
- b. Tratamento com ISRS
- c. Psicoterapia
- d. Combinação de terapia farmacológica e psicológica

### Onde encontrar

Examine as recomendações e as evidências que a fundamentam. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: sumário executivo, recomendações, discussão, opções de tratamento e alternativas de tratamento.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Descrição de opções.
- Descrição da população ou situação clínica mais adequada a cada opção.

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- O item pertence a uma diretriz de escopo amplo ou restrito? O item pode ser mais relevante a diretrizes que sejam amplas no escopo (por exemplo, abordando o manejo da condição clínica ao invés de enfatizar um conjunto específico de intervenções para uma condição/caso específico).

## CLAREZA DA APRESENTAÇÃO

17. As recomendações-chave são facilmente identificadas.

1	2	3	4	5	6	7
Discredo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Os usuários devem ser capazes de encontrar facilmente as recomendações mais relevantes. Essas recomendações respondem às principais questões que tenham sido cobertas pela diretriz e podem ser identificadas de formas diferentes. Por exemplo, elas podem estar resumidas em um quadro, digitadas em negrito, sublinhadas ou apresentadas como fluxogramas ou algoritmos.

### Onde encontrar

Exemplos de títulos de seções ou capítulos em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: sumário executivo, conclusões e recomendações. Algumas diretrizes oferecem documentos sintéticos separados com recomendações-chave (por exemplo, um guia de referência rápida).

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- A descrição das recomendações está apresentada em quadros sintéticos, digitada em negrito, sublinhada ou apresentada como fluxograma ou algoritmo.
- Recomendações específicas estão agrupadas de forma conjunta em uma seção.

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- As recomendações-chaves são adequadamente selecionadas e essas refletem as informações-chaves da diretriz?
- As recomendações específicas estão agrupadas de forma conjunta em uma seção próxima do sumário das evidências-chaves?

## DOMÍNIO 5. APLICABILIDADE

18. A diretriz descreve os fatores facilitadores e as barreiras para sua aplicação.
19. A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática.
20. Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da aplicação das recomendações.
21. A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e/ou auditoria.

## APLICABILIDADE

18. A diretriz descreve os fatores facilitadores e as barreiras à sua aplicação.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Podem haver facilitadores e barreiras que tenham impacto na aplicação das recomendações da diretriz. Por exemplo:

- Uma diretriz sobre AVE pode recomendar que os cuidados de saúde sejam coordenados por unidades e serviços especializados para AVE. Pode haver um mecanismo de financiamento especial na região para possibilitar a formação de unidades de tratamento para AVE.
- Uma diretriz sobre cuidados primários para diabetes pode demandar que os pacientes consultem e sejam acompanhados em clínica para diabetes. Pode haver um número insuficiente de médicos disponíveis na região para possibilitar a implementação dessas clínicas.

### Onde encontrar

Examine os parágrafos/capítulos sobre a disseminação/implementação da diretriz ou, se disponível, outros documentos com planos específicos e estratégias para a implementação da diretriz. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: barreiras, utilização da diretriz e indicadores de qualidade.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Identificação dos tipos de facilitadores e barreiras que foram considerados.
- Métodos que nortearam a pesquisa das informações relacionadas aos facilitadores e barreiras à aplicação das recomendações (por exemplo, *feedback* de partes interessadas, teste piloto das diretrizes antes de sua ampla implementação).
- Informação/descrição dos tipos de facilitadores e barreiras que surgiram da investigação (por exemplo, os médicos possuem as habilidades para orientar quanto ao cuidado de saúde recomendado, não há equipamentos suficientes para garantir uma mamografia a todos os sujeitos elegíveis da população).
- Descrição de como a informação influenciou o processo de desenvolvimento da diretriz e/ou a elaboração das recomendações.

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- A diretriz sugere estratégias específicas para superar as barreiras?

33

## APLICABILIDADE

19. A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Para que uma diretriz seja efetiva, necessita ser disseminada e implementada com materiais adicionais. Esses podem incluir, por exemplo, um documento resumido, guia de referência rápida, ferramentas educativas, resultados do teste piloto, panfletos para os pacientes ou suporte de informática. Quaisquer materiais adicionais devem ser disponibilizados junto com a diretriz.

### Onde encontrar

Examine os parágrafos sobre a disseminação/implementação da diretriz e, se disponível, os materiais específicos que a acompanham e foram produzidos para ajudar na disseminação/implementação da diretriz. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: ferramentas, recursos, implementação e apêndices.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Uma seção de implementação da diretriz.
- Ferramentas e recursos para facilitar a implementação:
  - documentos que resumem a diretriz.
  - *links* de checagens e algoritmos.
  - *links* para manuais com passo-a-passo.
  - soluções relacionadas à análise das barreiras (ver item 18).
  - ferramentas para se beneficiar dos aspectos facilitadores da diretriz.
  - desfecho do teste piloto e lições aprendidas.
- Instruções sobre como os usuários podem acessar as ferramentas e recursos.

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- Há informações sobre o desenvolvimento de ferramentas para a implementação e procedimentos de validação?

34

## APLICABILIDADE

20. Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da aplicação das recomendações.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

É possível que recursos extras sejam necessários para que as recomendações sejam aplicadas. Por exemplo, pode haver a necessidade de uma equipe mais especializada, novos equipamentos, um tratamento farmacológico caro. Estes podem implicar em custos adicionais para os orçamentos do sistema de saúde. Deve haver uma discussão na diretriz dos impactos potenciais das recomendações sobre os recursos.

### Onde encontrar

Examine os parágrafos sobre a divulgação/implementação da diretriz ou, se disponível, documentos adicionais com planos específicos e estratégias para a implementação da diretriz. Algumas diretrizes apresentam implicações quanto aos custos nos parágrafos que discutem as evidências ou decisões que fundamentam as recomendações. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: métodos, custo-utilidade, custo-efetividade, custos de aquisição e impacto orçamentário.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Identificação dos tipos de informação sobre os custos que foram considerados (por exemplo, avaliações econômicas, custo de aquisição de medicamentos).
- Métodos que nortearam a pesquisa das informações sobre custos (por exemplo, especialista em economia da saúde integrante da equipe de desenvolvimento da diretriz, uso de avaliações de tecnologia em saúde para medicamentos específicos, etc.).
- Informação/descrição das informações sobre custos que surgiram da investigação (por exemplo, custos da aquisição de medicamentos específicos por tempo de tratamento).
- Descrição de como as informações reunidas foram usadas para fundamentar o processo de desenvolvimento da diretriz e/ou a elaboração das recomendações.

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- Experts se envolveram na obtenção e análise das informações sobre os custos?

## APLICABILIDADE

21. A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e/ou auditoria.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

A mensuração da aplicação das recomendações da diretriz pode facilitar a continuidade do uso desta. Isto requer critérios claramente definidos que sejam derivados das recomendações chaves da diretriz. Os critérios podem incluir medidas para o processo, medidas de comportamento, medidas dos desfechos clínicos ou de saúde. São exemplos de critérios de monitoramento e auditoria:

- HbA1c deve ser < 8,0%.
- o nível da pressão sanguínea diastólica deve ser < 95mmHg.
- 80% da população com idade de 50 anos deve ser submetida a rastreamento colorretal usando testes de sangue oculto nas fezes.
- se o quadro de otite média aguda perdurar por mais de três dias, deve ser prescrita amoxicilina.

### Onde encontrar

Examine os parágrafos/capítulos sobre a auditoria ou monitoramento do uso da diretriz ou, se disponível, outros documentos com planos específicos ou estratégias para a avaliação da diretriz. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: recomendações, indicadores de qualidade e critérios de auditoria.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Identificação de critérios para avaliar a implementação da diretriz ou aderência às recomendações.
- Critérios para avaliar o impacto da implementação das recomendações.
- Aconselhamento quanto à frequência e intervalo de medição.
- Descrição ou definições operacionais sobre como os critérios devem ser medidos.

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- Uma variedade de critérios foi fornecida incluindo medidas do processo, do comportamento e dos desfechos clínicos ou de saúde?

## DOMÍNIO 6. INDEPENDÊNCIA EDITORIAL

22. O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz.
23. Foram registrados e abordados os conflitos de interesse dos membros da equipe que desenvolveram a diretriz.

## INDEPENDÊNCIA EDITORIAL

22. O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Muitas diretrizes são desenvolvidas com financiamento externo (ex.: governo, associações profissionais, organizações filantrópicas, indústria farmacêutica). O apoio pode vir na forma de contribuição financeira para todo o processo de desenvolvimento ou partes do mesmo (por exemplo, a impressão das diretrizes). Deve haver uma declaração explícita de que os pontos de vista ou interesses do órgão financiador não influenciaram as recomendações finais.

### Onde encontrar

Examine os parágrafos/capítulos sobre o processo de desenvolvimento da diretriz ou a seção de agradecimentos. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: termo de responsabilidade e fonte de financiamento.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- O nome do órgão financiador ou fonte de financiamento (ou declaração explícita de que não houve financiamento).
- Uma declaração de que o órgão financiador não influenciou o conteúdo da diretriz.

### Considerações adicionais

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- Como a equipe de desenvolvimento da diretriz abordou a potencial influência do órgão financiador?

## INDEPENDÊNCIA EDITORIAL

23. Foram registrados e abordados os conflitos de interesse dos membros da equipe que desenvolveram a diretriz.

1	2	3	4	5	6	7
Discreto totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### Descrição do Manual do Usuário

Há circunstâncias em que os membros da equipe de desenvolvimento da diretriz possam apresentar conflitos de interesse. Por exemplo, isso se aplicaria se a pesquisa de um membro da equipe de desenvolvimento tratasse de tema abordado pela diretriz e também fosse financiada pela indústria farmacêutica. Deve haver uma afirmação explícita de que todos os membros da equipe declararam se tinham ou não algum conflito de interesse.

### Onde encontrar

Examine os parágrafos/capítulos sobre o grupo de desenvolvimento da diretriz ou a seção de agradecimentos. Exemplos de títulos de seções ou capítulos comumente presentes em uma diretriz onde essas informações podem ser encontradas incluem: métodos, conflitos de interesse, equipe de desenvolvimento da diretriz e apêndice.

### Como classificar

O conteúdo do item inclui os seguintes critérios:

- Descrição dos tipos de conflitos de interesses considerados.
- Métodos pelos quais os conflitos de interesse potenciais foram identificados.
- Descrição dos conflitos de interesses.
- Descrição de como os conflitos de interesses influenciaram o processo de desenvolvimento da diretriz e a formulação das recomendações.

### Considerações adicionais:

- O item está bem escrito? As descrições estão claras e concisas?
- É fácil encontrar o conteúdo do item na diretriz?
- Que medidas foram tomadas a fim de minimizar a influência dos conflitos de interesses no processo de desenvolvimento da diretriz ou a formulação das recomendações?

## AValiação GLOBAL DA DIRETRIZ CLÍNICA

Para cada pergunta, por favor, escolha a resposta que melhor caracteriza a avaliação da diretriz.

1. Classifique a qualidade global dessa diretriz.

1	2	3	4	5	6	7
Qualidade mais baixa possível						Qualidade mais alta possível

2. Eu recomendaria o uso desta diretriz

- Sim
- Sim, com modificações
- Não

Anotações

### Descrição do manual do usuário

A avaliação global requer que o usuário do AGREE II faça um julgamento sobre a qualidade da diretriz, levando em conta os itens de avaliação considerados no processo.

## III. INSTRUMENTO AGREE II

### DOMÍNIO 1. ESCOPO E FINALIDADE

1. O(s) objetivo(s) global(is) da diretriz encontra(m)-se especificamente descrito(s).

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						
Concordo totalmente						

Comentários

2. A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz encontra(m)-se especificamente descrita(s).

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						
Concordo totalmente						

Comentários

3. A população (pacientes, público, etc.) a quem a diretriz se destina encontra-se especificamente descrita.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						
Concordo totalmente						

Comentários

## DOMÍNIO 2. ENVOLVIMENTO DAS PARTES

4. A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

5. Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público, etc.).

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

6. Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

## DOMÍNIO 3. RIGOR DO DESENVOLVIMENTO

7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

8. Os critérios de seleção de evidências estão claramente descritos.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

9. Os pontos fortes e limitações do corpo de evidências estão claramente descritos.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

10. Os métodos utilizados para a formulação das recomendações estão claramente descritos.

1	2	3	4	5	6	7
Discordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### DOMÍNIO 3. RIGOR DO DESENVOLVIMENTO (continuação)

11. Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações.

1	2	3	4	5	6	7
Disordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

12. Existe uma ligação explícita entre as recomendações e a respectiva evidência de suporte.

1	2	3	4	5	6	7
Disordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

13. A diretriz foi revisada externamente por experts antes da sua publicação.

1	2	3	4	5	6	7
Disordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

14. O procedimento para atualização da diretriz está disponível.

1	2	3	4	5	6	7
Disordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

### DOMÍNIO 4. CLAREZA DA APRESENTAÇÃO

15. As recomendações são específicas e sem ambiguidade.

1	2	3	4	5	6	7
Disordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

16. As diferentes opções de abordagem da condição ou problema de saúde estão claramente apresentadas.

1	2	3	4	5	6	7
Disordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

17. As recomendações-chave são facilmente identificadas.

1	2	3	4	5	6	7
Disordo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

## DOMÍNIO 5. APLICABILIDADE

18. A diretriz descreve os fatores facilitadores e as barreiras à sua aplicação.

1	2	3	4	5	6	7
Discredo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

19. A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser postas em prática.

1	2	3	4	5	6	7
Discredo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

20. Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da aplicação das recomendações.

1	2	3	4	5	6	7
Discredo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

21. A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e/ou auditoria.

1	2	3	4	5	6	7
Discredo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

## DOMÍNIO 6. INDEPENDÊNCIA EDITORIAL

22. O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz.

1	2	3	4	5	6	7
Discredo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

23. Foram registrados e abordados os conflitos de interesse dos membros da equipe que desenvolveram a diretriz.

1	2	3	4	5	6	7
Discredo totalmente						Concordo totalmente

Comentários

## AVALIAÇÃO DA DIRETRIZ

Para cada pergunta, por favor, escolha a resposta que melhor caracteriza a avaliação da diretriz

1. Classifique a qualidade global da presente diretriz.

1	2	3	4	5	6	7
Qualidade mais baixa possível						Qualidade mais alta possível

2. Eu recomendo o uso desta diretriz

Sim

Sim, com modificações

Não

Anotações

## APÊNDICE – Material suplementar do Artigo 2

### Códigos da Tabela SUS - SIGTAP

Critérios de exclusão:

Com relação à tratamentos com medicamentos anti-HER2+ foram considerados os códigos: 304040185, 304040223, 304050261, 304050270, 304050288, 304050296, 304050300 e 304050318.

Com relação às cirurgias múltiplas foram considerados os códigos: 31000002 e 415010012.

Variáveis de estudo:

Com relação à realização de quimioterapia foram considerados tanto os códigos relacionados à quimioterapia para câncer de mama (2911109, 2912101, 2909104, 2912102, 2911108, 2912105, 2912104, 2911106, 2911104, 2911103, 2909103, 2904101, 2903109, 20001010, 304050091, 304050059, 304040037, 304050148, 304040029, 304050075, 304050067, 304050245, 304050130, 304020141, 304020133, 304080055, 304080020, 79700870 e 79700888), como também para outros tipos de câncer (290211, 290711, 291411, 291511, 2901101, 2901102, 2901103, 2901105, 2901106, 2901107, 2901108, 2901109, 2902102, 2902103, 2902105, 2902106, 2902109, 2903101, 2903102, 2903103, 2903105, 2904102, 2904103, 2904104, 2904105, 2904108, 2904109, 2905101, 2905102, 2905103, 2905104, 2905105, 2905106, 2905107, 2905108, 2905109, 2906101, 2907101, 2907102, 2907103, 2907104, 2907105, 2907106, 2907107, 2907108, 2907109, 2907111, 2907114, 2907115, 2907116, 2907117, 2907118, 2907119, 2908101, 2908102, 2908103, 2908104, 2908105, 2908106, 2908107, 2908108, 2908109, 2909101, 2909102, 2909105, 2909106, 2909107, 2910102, 2910103, 2910105, 2910106, 2910107, 2910108, 2912109, 2913101, 2913102, 2914101, 2914102, 2914103, 2914104, 2914105, 2914106, 2914107, 2914108, 2914109, 2914111, 2915101, 2915103, 2915104, 2915105, 2915106, 2915107, 2915108, 2915109, 2915110, 2915111, 2916103, 2917103, 2917104, 20001010, 79700853, 79700861, 79700896, 304020010, 304020028, 304020036, 304020044, 304020052, 304020087, 304020095, 304020109, 304020117, 304020125, 304020150, 304020168, 304020176, 304020184, 304020192, 304020206, 304020214, 304020222, 304020230, 304020249, 304020257, 304020265, 304020273, 304020281, 304020290, 304020303, 304020311, 304020320, 304020362, 304020370, 304020389, 304020397, 304020400, 304030015, 304030023, 304030031, 304030040, 304030058, 304030066, 304030074, 304030082, 304030090, 304030104, 304030112, 304030120, 304030139, 304030147, 304030155, 304030163, 304030171, 304030180, 304030198, 304030201, 304030210, 304030228, 304030236, 304030244, 304030252, 304030260, 304040010, 304040045, 304040053, 304040061, 304040070, 304040088, 304040096, 304040100, 304040118, 304040126, 304040134, 304040142, 304040150, 304040169, 304040177, 304050016, 304050024, 304050032, 304050164, 304050172, 304050180, 304050202, 304050210, 304050229, 304050237, 304050253, 304050326, 304050334, 304060011, 304060020, 304060038, 304060046, 304060054, 304060062, 304060070, 304060089, 304060097, 304060100, 304060119, 304060127, 304060135, 304060143, 304060151, 304060160, 304060178, 304060186, 304060194, 304060208, 304060216, 304060224, 304060232 e 304060240.

Com relação à realização de hormonioterapia foram considerados os códigos: 2911107, 2912103, 2903107, 2912106, 2911105, 2903108, 2903106, 2911110, 304050105, 304050083, 304020354, 304050121, 304020338, 304050113, 304020346, 304050040 e 304040193.

Com relação à realização de ooforectomia foram considerados os códigos: 409060216, 34001050, 34701052 e 416060021.

Com relação à quantificação das internações causadas por intercorrências oncológicas foram considerados os códigos: 304100013, 85500879, 85300837 e 304100021.

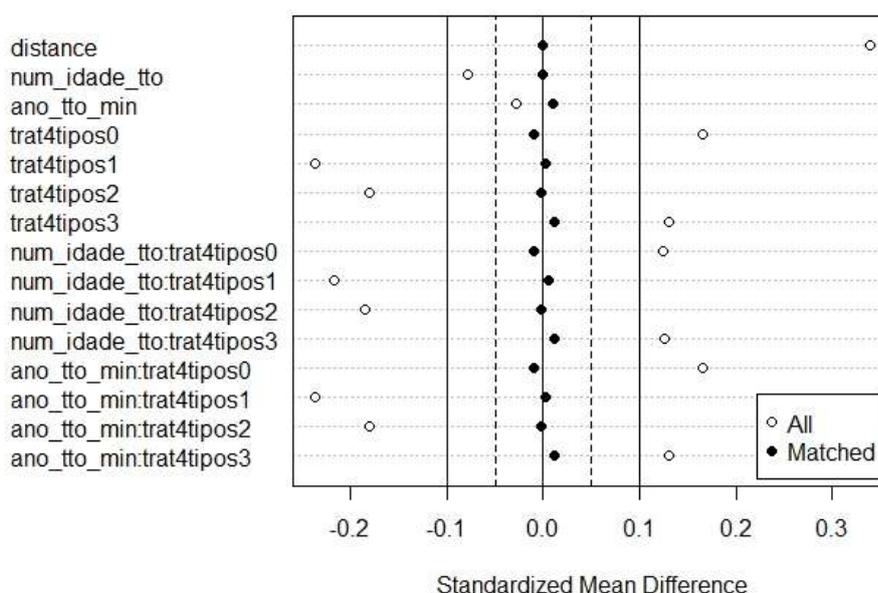
Com relação às cirurgias de mastectomia foram considerados os códigos: 410010057, 410010065, 416120024, 416120032, 42004071, 42005078, 42704073 e 42705070.

Com relação às cirurgias conservadoras de mama foram considerados os códigos: 410010111, 410010120, 416030114, 416120040, 416120059, 33705011, 42002079, 42008077, 42010071, 42011078 e 42708079.

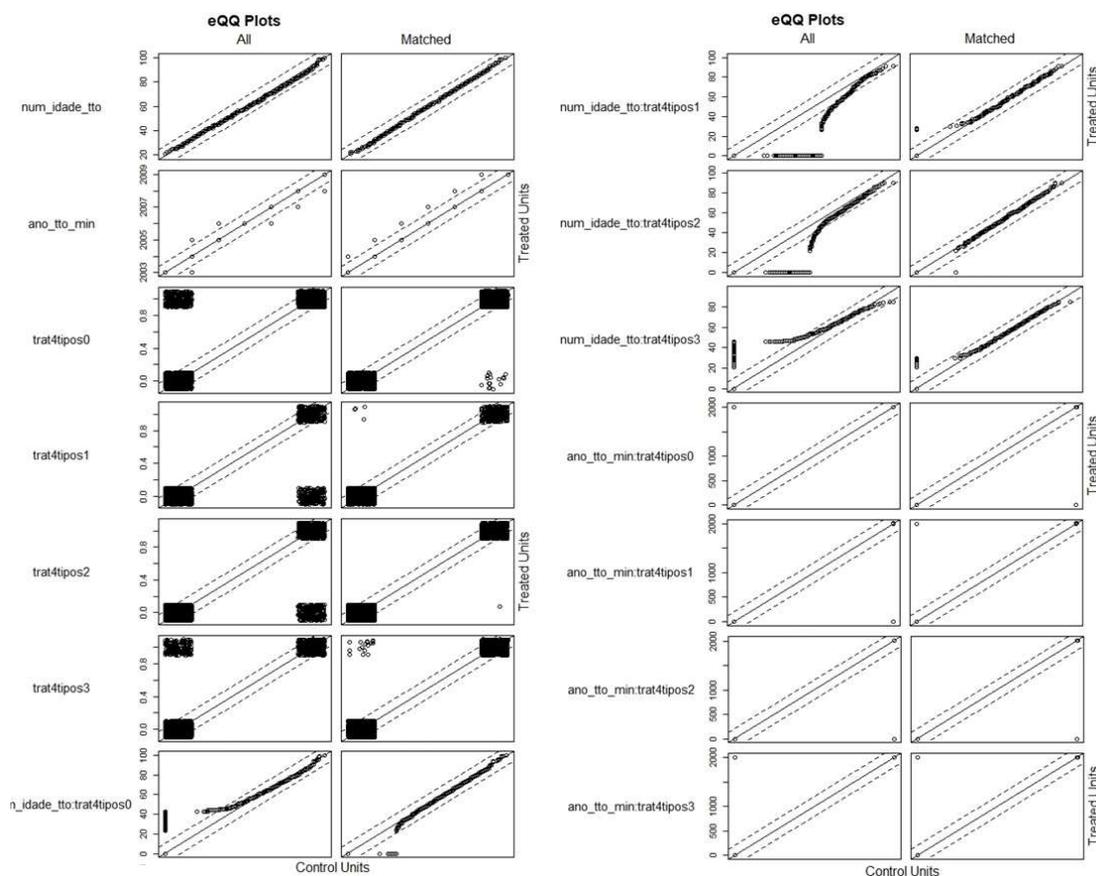
### Avaliação da Qualidade do Propensity Score Matching (PSM)

**Tabela –** Qualidade do pareamento por *Propensity Score Matching* (PSM) de mulheres com câncer de mama em estágio IV que iniciaram o tratamento no SUS entre 2003 e 2009 que não realizaram cirurgia no tumor primário, em relação às que realizaram

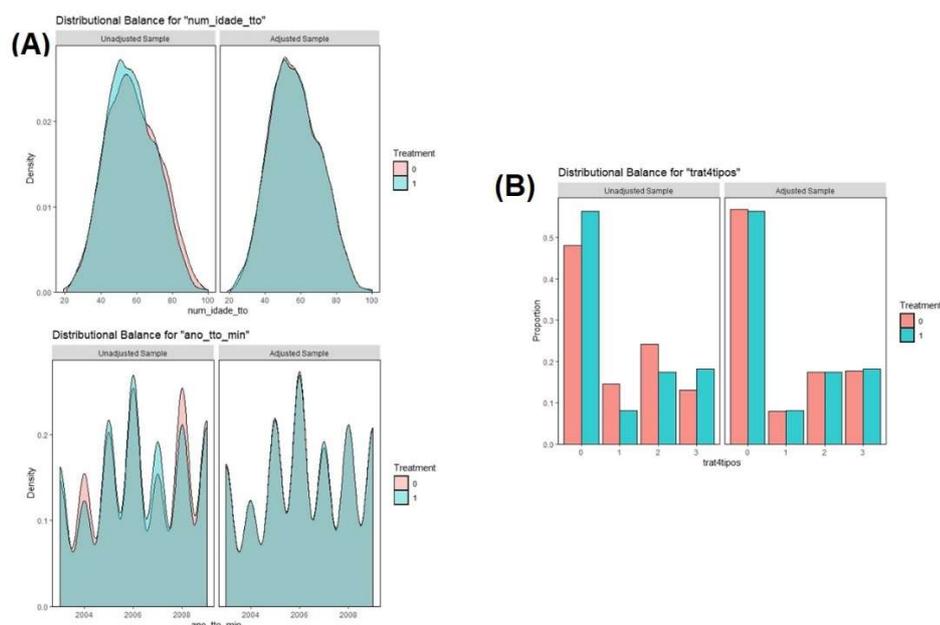
Variáveis	Antes do PSM			Após o PSM		
	SMD <sup>a</sup>	eCDF médio <sup>b</sup>	eCDF máximo <sup>c</sup>	SMD <sup>a</sup>	eCDF médio <sup>b</sup>	eCDF máximo <sup>c</sup>
<b>Variáveis</b>						
Idade em anos	-0,079	0,014	0,042	-0,001	0,002	0,005
Ano do início do tratamento	-0,028	0,011	0,037	0,010	0,003	0,007
Tipo de tratamento não cirúrgico						
Hormonioterapia	0,166	0,082	0,082	-0,009	0,005	0,005
Radioterapia	-0,237	0,065	0,065	0,003	0,001	0,001
Quimioterapia isolada	-0,180	0,068	0,068	0,011	0,000	0,000
Quimioterapia e radioterapia	0,131	0,051	0,051	-0,010	0,004	0,004
<b>Interações</b>						
Idade em anos x Hormonioterapia	0,125	0,033	0,082	0,005	0,003	0,008
Idade em anos x Radioterapia	-0,218	0,030	0,065	-0,002	0,001	0,002
Idade em anos x Quimioterapia isolada	-0,185	0,034	0,068	0,012	0,001	0,002
Idade em anos x Quimioterapia e radioterapia	0,125	0,023	0,052	-0,009	0,002	0,005
Ano do início do tratamento x Hormonioterapia	0,166	0,042	0,091	0,025	0,002	0,005
Ano do início do tratamento x Radioterapia	-0,237	0,032	0,065	0,003	0,001	0,003
Ano do início do tratamento x Quimioterapia isolada	-0,180	0,035	0,068	-0,001	0,000	0,000
Ano do início do tratamento x Quimioterapia e radioterapia	0,131	0,029	0,051	0,011	0,002	0,005
<b>Distância global</b>	0,233	0,077	0,148	0,0001	0,000	0,001



**Figura –** Gráfico da dispersão da diferença média padronizada (SMD) do pareamento por *Propensity Score Matching* (PSM) de mulheres com câncer de mama em estágio IV que iniciaram o tratamento no SUS entre 2003 e 2009 que não realizaram cirurgia no tumor primário, em relação às que realizaram.

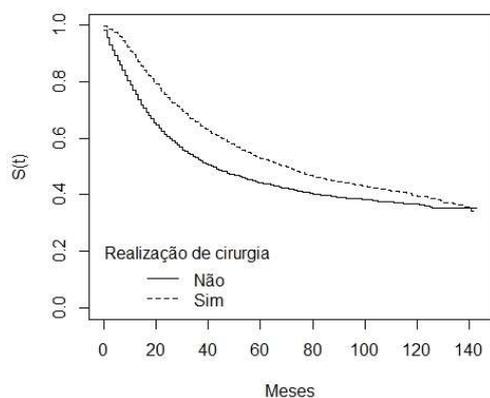


**Figura** – Gráfico de balaço das covariáveis (eQQ) do pareamento por *Propensity Score Matching* (PSM) de mulheres com câncer de mama em estágio IV que iniciaram o tratamento no SUS entre 2003 e 2009 que não realizaram cirurgia no tumor primário, em relação às que realizaram.



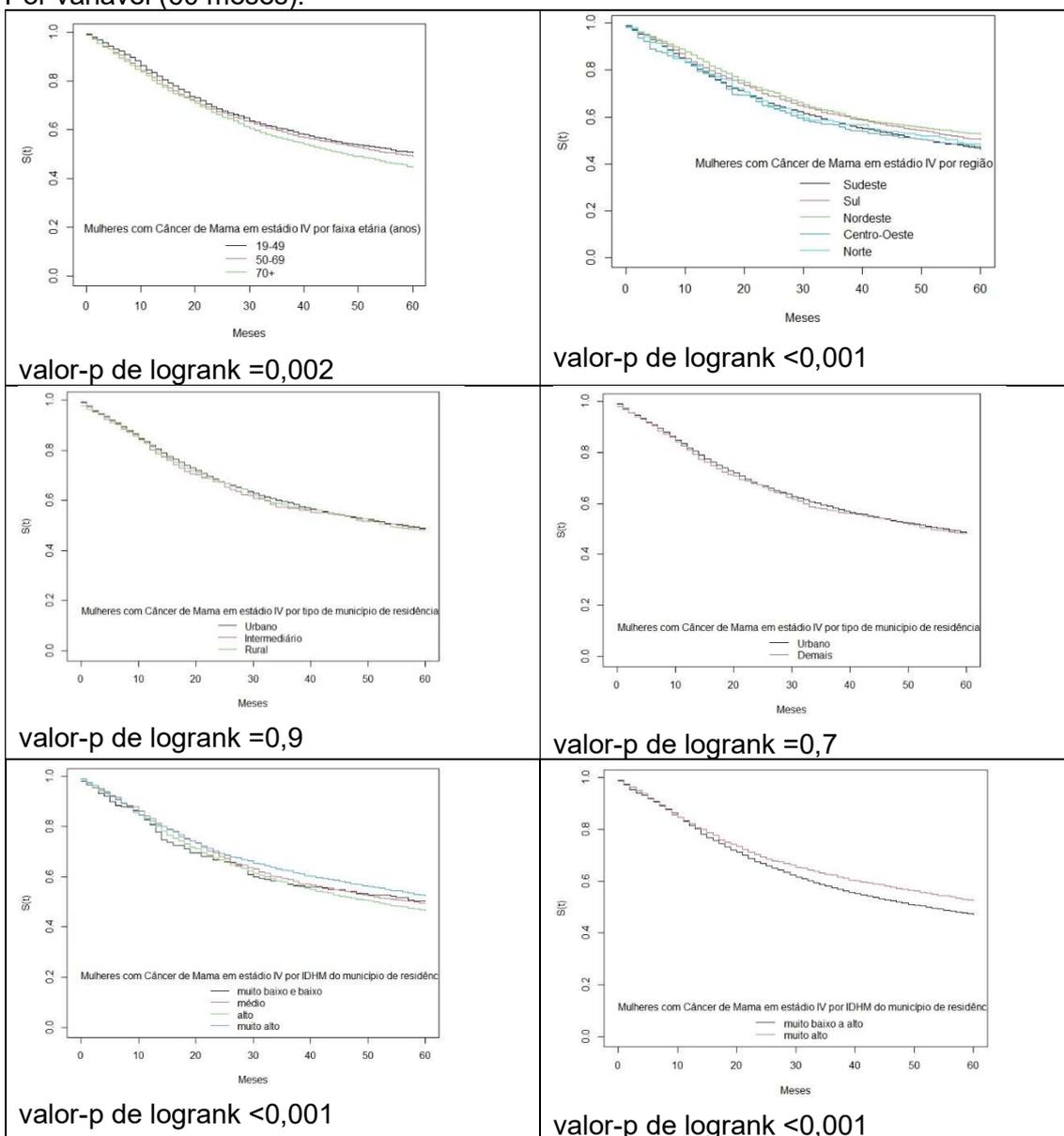
**Figura** – Gráficos da densidade de Kernel (A) e de barras de proporção (B) do balanço do pareamento por *Propensity Score Matching* (PSM) de mulheres com câncer de mama em estágio IV que iniciaram o tratamento no SUS entre 2003 e 2009 que não realizaram cirurgia no tumor primário, em relação às que realizaram.

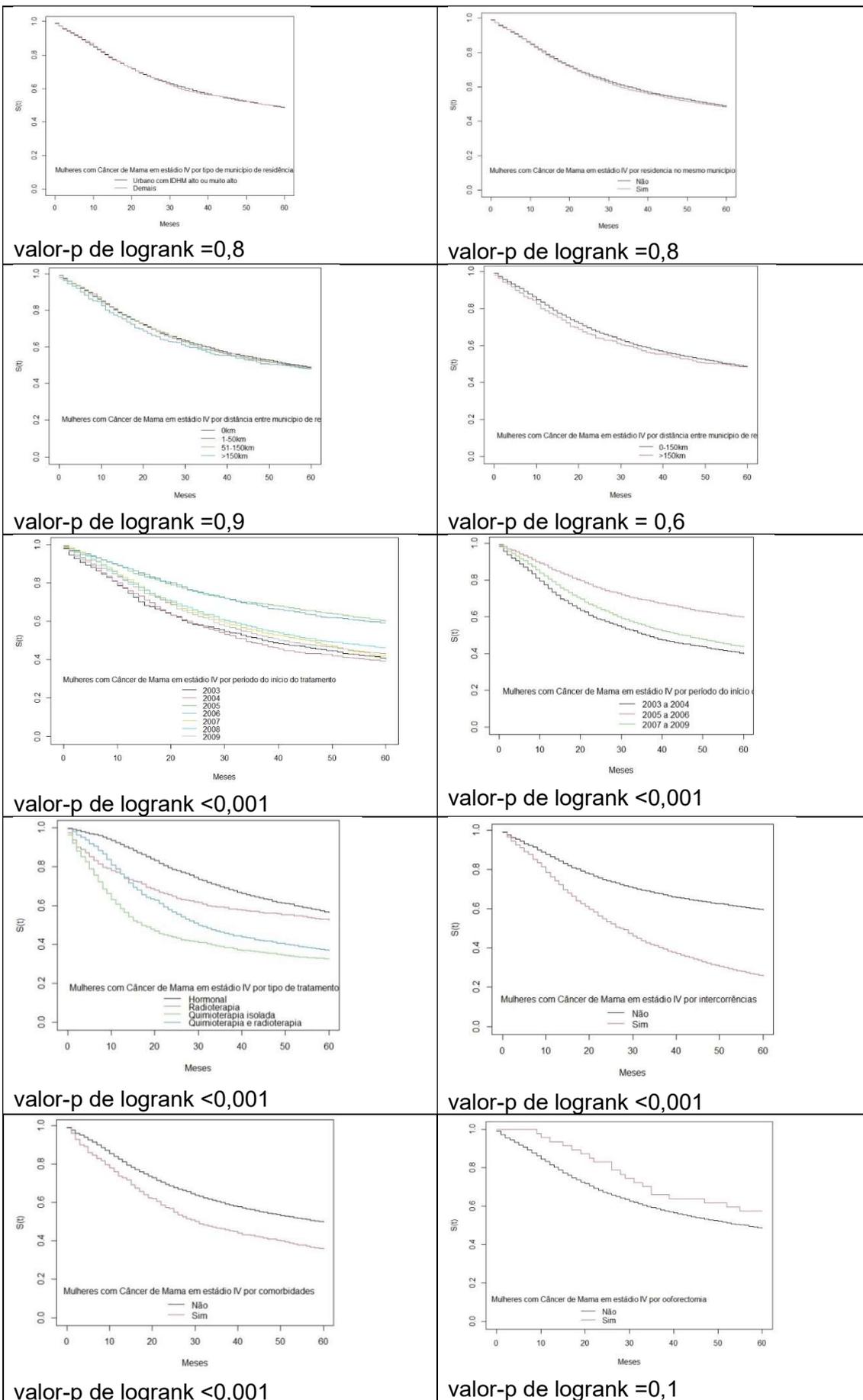
## Kaplan Meier – (total das pacientes que realizaram cirurgia e grupo PSM)



valor-p de logrank &lt;0,001

Por variável (60 meses):





Probabilidade e Mediana de sobrevivência – (total das pacientes que realizaram cirurgia e grupo PSM)

**Tabela – Probabilidade e Mediana de Sobrevivência em 60 meses de mulheres com câncer de mama em estágio IV**

	PS	IC95%	Valor p log-rank	MS	IC95%
<b>Cirurgia no tumor primário</b>			<0,001		
Não (PSM)	0,441	0,426 - 0,458		42	38 - 46
Sim	0,529	0,513 - 0,545		NA	NA - NA
<b>Faixa etária</b>			0,002		
19 a 49 anos	0,504	0,484 - 0,525		NA	56 - NA
50 a 69 anos	0,490	0,474 - 0,507		57	53 - NA
70 anos ou mais	0,444	0,419 - 0,470		48	43 - 54
<b>Regiões</b>			<0,001		
Sudeste	0,464	0,448-0,480		51,0	48-55
Sul	0,505	0,481-0,530		NA	54-NA
Nordeste	0,527	0,500-0,555		NA	NA-NA
Centro-Oeste	0,468	0,419-0,524		51,5	37-NA
Norte	0,486	0,423-0,558		56,0	41-NA
<b>Tipologia do município de residência</b>			0,9		
Urbano	0,485	0,473-0,498		56	53-60
Intermediário	0,487	0,431-0,550		57	40-NA
Rural	0,481	0,441-0,524		54	46-NA
<b>Tipologia do município de residência2</b>			0,7		
Urbano	0,485	0,473-0,498		56	53-60
Demais	0,483	0,450-0,518		54	48-NA
<b>IDHM do município de residência</b>			<0,001		
Muito baixo e baixo	0,502	0,439-0,575		NA	39-NA
Médio	0,495	0,462-0,529		59	49-NA
Alto	0,465	0,450-0,480		52	47-55
Muito alto	0,525	0,503-0,548		NA	NA-NA
<b>IDHM do município de residência2</b>			<0,001		
Muito baixo a alto	0,471	0,458-485		52	49-56
Muito alto	0,525	0,503-0,548		NA	NA-NA
<b>Tipologia e IDHM do município de residência</b>			0,8		
Urbano com IDHM alto ou muito alto	0,484	0,471-0,497		56	53-60
Demais	0,490	0,464-0,518		57	50-NA
<b>Residência no mesmo município de tratamento</b>			0,6		
Não	0,487	0,472-0,502		57	53-NA
Sim	0,482	0,465-0,501		55	50-NA
<b>Distância entre os municípios de residência e tratamento</b>			0,9		
0 quilômetros	0,487	0,472-0,502		57	53-NA
Entre 1 até 50 quilômetros	0,483	0,459-0,509		56	49-NA
> 50 e < ou = 150 quilômetros	0,480	0,449-0,514		53	47-NA

> 150 quilômetros	0,483	0,441-0,529	54	42-NA
<b>Distância entre os municípios de residência e tratamento<sup>2</sup></b>			0,6	
0-150km	0,485	0,473-0,497	56	53-60
>150km	0,483	0,441-0,529	54	42-NA
<b>Ano do início do tratamento</b>			<0,001	
2003	0,404	0,373-0,438	38	33-45
2004	0,391	0,355-0,432	34	30-40
2005	0,603	0,575-0,632	NA	NA-NA
2006	0,592	0,567-0,618	NA	NA-NA
2007	0,413	0,383-0,444	46	40-51
2008	0,463	0,435-0,493	48	43-58
2009	0,429	0,400-0,459	41	36-49
<b>Período início do tratamento</b>			<0,001	
2003 a 2004	0,399	0,375 - 0,424	36	33 - 40
2005 a 2006	0,597	0,578-0,616	NA	NA-NA
2007 a 2009	0,436	0,419 - 0,453	45	42 - 49
<b>Tratamento oncológico não cirúrgico</b>			<0,001	
Hormonioterapia*	0,565	0,550 - 0,580	NA	NA - NA
Radioterapia	0,525	0,486 - 0,567	NA	56 - NA
Quimioterapia isolada	0,326	0,301 - 0,353	17	15 - 20
Quimioterapia e radioterapia	0,371	0,345 - 0,398	30	28 - 34
<b>Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser</b>			<0,001	
Não	0,497	0,485 - 0,509	59	56 - NA
Sim	0,357	0,321 - 0,398	30	26 - 37
<b>Internação(ões) por intercorrências oncológicas</b>			<0,001	
Não	0,593	0,580 - 0,607	NA	NA - NA
Sim	0,259	0,242 - 0,277	28	26 - 29
<b>Ooforectomia</b>			0,1	
Não	0,484	0,473-0,496	56	53-59
Sim	0,574	0,449-0,735	NA	47-NA

\*Isolada ou associada com quimioterapia e/ou radioterapia.

PS = probabilidade de sobrevivência em 60 meses.

IC95% = intervalo de confiança de 95%.

MS = mediana de sobrevivência em 60 meses.

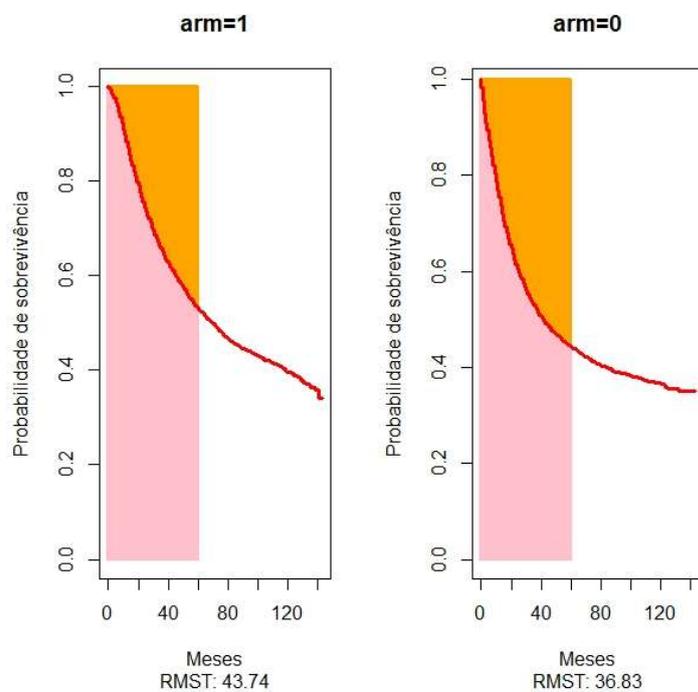
PSM = *propensity score matching*.

IDHM = Índice de Desenvolvimento Humano do Município.

NA = não atingida.

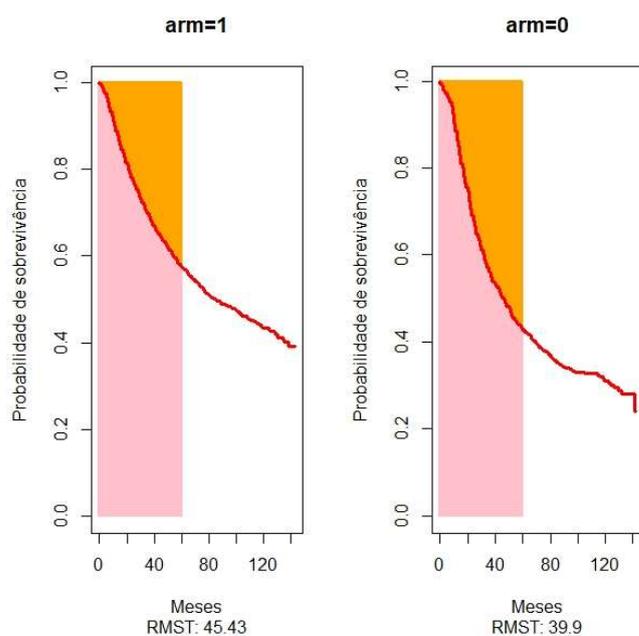
### Restricted Mean Survival Time (RMST) - (total das pacientes que realizaram cirurgia e grupo PSM)

Com cirurgia (arm = 1) vs. Sem cirurgia (arm = 0)



### Restricted Mean Survival Time (RMST) – (pacientes que realizaram cirurgia)

Cirurgia no primeiro tratamento (arm = 1) vs. Cirurgia em outro momento (arm = 0)



**Tabela – Análises de Cox univariadas em 60 meses de mulheres com câncer de mama em estágio IV – todas as variáveis**

	HR	IC95%	valor p
<b>Cirurgia no tumor primário</b>			
Não (PSM)	ref		
Sim	0,716	0,672-0,764	<0,001
<b>Faixa etária</b>			
19 a 49 anos	ref		
50 a 69 anos	1,048	0,973-1,129	0,214
70 anos ou mais	1,172	1,071-1,282	<0,001
<b>Regiões</b>			
Sudeste	ref		
Sul	0,891	0,821-0,967	0,006
Nordeste	0,836	0,764-0,915	<0,001
Centro-Oeste	1,010	0,869-1,174	0,900
Norte	0,955	0,789-1,158	0,641
<b>Tipologia do município de residência</b>			
Urbano	ref		
Intermediário	1,011	0,853-1,198	0,896
Rural	1,020	0,905-1,149	0,750
<b>Tipologia do município de residência<sup>2</sup></b>			
Urbano	ref		
Demais	1,017	0,920-1,124	0,742
<b>IDHM do município de residência</b>			
Muito baixo e baixo	ref		
Médio	0,991	0,799-1,228	0,931
Alto	1,073	0,881-1,307	0,485
Muito alto	0,915	0,746-1,122	0,392
<b>IDHM do município de residência<sup>2</sup></b>			
Muito baixo a alto	ref		
Muito alto	0,866	0,803-0,933	<0,001
<b>Tipologia e IDHM do município de residência</b>			
Urbano com IDHM alto ou muito alto	ref		
Demais	0,989	0,910-1,074	0,788
<b>Residência no mesmo município de tratamento</b>			
Não	ref		
Sim	1,018	0,983-1,086	0,597
<b>Distância entre os municípios de residência e tratamento</b>			
0 quilômetros	ref		
Entre 1 até 50 quilômetros	1,010	0,932-1,095	0,803
> 50 e < ou = 150 quilômetros	1,018	0,921-1,125	0,728
> 150 quilômetros	1,041	0,916-1,184	0,539
<b>Distância entre os municípios de residência e tratamento<sup>2</sup></b>			
0-150km	ref		

>150km	1,036	0,914-1,175	0,58
<b>Ano do início do tratamento</b>			
2003	ref		
2004	1,027	0,901-1,171	0,690
2005	0,545	0,480-0,618	<0,001
2006	0,561	0,498-0,631	<0,001
2007	0,918	0,815-1,033	0,157
2008	0,830	0,738-0,934	0,002
2009	0,912	0,812-1,025	0,122
<b>Período início do tratamento</b>			
2003 a 2004	ref		
2005 a 2006	0,547	0,501-0,598	<0,001
2007 a 2009	0,875	0,808-0,947	0,001
<b>Tratamento oncológico não cirúrgico</b>			
Hormonioterapia*	ref		
Radioterapia	1,274	1,123-1,445	<0,001
Quimioterapia isolada	2,414	2,225-2,620	<0,001
Quimioterapia e radioterapia	1,847	1,701-2,007	<0,001
<b>Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser</b>			
Não	ref.		
Sim	1,493	1,344-1,658	<0,001
<b>Internação(ões) por intercorrências oncológicas</b>			
Não	ref.		
Sim	2,421	2,270-2,583	<0,001
<b>Ooforectomia</b>			
Não	ref		
Sim	0,718	0,463-1,114	0,14

\*Isolada ou associada com quimioterapia e/ou radioterapia.

PS = probabilidade de sobrevivência em 60 meses.

IC95% = intervalo de confiança de 95%.

MS = mediana de sobrevivência em 60 meses.

PSM = *propensity score matching*.

IDHM = Índice de Desenvolvimento Humano do Município.

NA = não atingida.

Modelo de Cox referente à Tabela 3 – (total das pacientes que realizaram cirurgia e grupo PSM)

**Tabela 3 – Análises de Cox de sobrevivência em 60 meses de mulheres com câncer de mama em estágio IV**

	Análise Univariada			Análise Multivariada*		
	HR	IC95%	valor p	HR	IC95%	valor p
<b>Cirurgia no tumor primário</b>						
Não (PSM)	ref.			ref.		
Sim	0,716	0,672-0,764	<0,001	0,607	0,556-0,663	<0,001
<b>Faixa etária</b>						
19 a 49 anos	ref.			ref.		
50 a 69 anos	1,048	0,973-1,129	<0,001	1,105	1,026-1,191	0,008
70 anos ou mais	1,172	1,071-1,282	<0,001	1,334	1,218-1,462	<0,001
<b>Região de residência</b>						
Sudeste	ref.			ref.		
Sul	0,891	0,821-0,967	0,006	0,853	0,762-0,954	0,005
Nordeste	0,836	0,764-0,915	<0,001	0,665	0,586-0,754	<0,001
Centro-Oeste	1,010	0,869-1,174	0,900	0,940	0,761-1,162	0,569
Norte	0,955	0,789-1,158	0,641	0,625	0,479-0,815	<0,001
<b>IDHM do município de residência</b>						
Muito baixo a alto	ref.			ref.		
Muito alto	0,866	0,803-0,933	<0,001	0,805	0,744-0,870	<0,001
<b>Período início do tratamento</b>						
2003 a 2004	ref.			ref.		
2005 a 2006	0,547	0,501-0,598	<0,001	0,561	0,532-0,614	<0,001
2007 a 2009	0,875	0,808-0,947	0,001	0,869	0,802-0,942	<0,001
<b>Tratamento oncológico não cirúrgico</b>						
Hormonioterapia**	ref.			ref.		
Radioterapia	1,274	1,123-1,445	<0,001	1,383	1,217-1,570	<0,001

Quimioterapia isolada	2,414	2,225-2,620	<0,001	2,456	2,260-2,669	<0,001
Quimioterapia e radioterapia	1,847	1,701-2,007	<0,001	1,967	1,809-2,139	<0,001
<b>Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser</b>						
Não	ref.			ref.		
Sim	1,493	1,344-1,658	<0,001	1,489	1,340-1,655	<0,001
<b>Interações</b>						
Realização de cirurgia x Região Sudeste	-	-	-	ref.		
Realização de cirurgia x Região Sul	-	-	-	1,211	1,023-1,427	0,022
Realização de cirurgia x Região Nordeste	-	-	-	1,289	1,075-1,545	0,006
Realização de cirurgia x Região Centro-Oeste	-	-	-	1,081	0,799-1,462	0,612
Realização de cirurgia x Região Norte	-	-	-	1,712	1,162-2,521	0,006

\*Modelo com interação entre realização de cirurgia no tumor primário e região de residência.

\*\*Isolada ou associada com quimioterapia e/ou radioterapia.

HR = *hazard ratio*.

IC95% = intervalo de confiança de 95%.

PSM = *propensity score matching*.

IDHM = Índice de Desenvolvimento Humano do Município.

ref. = referência.

## Anova

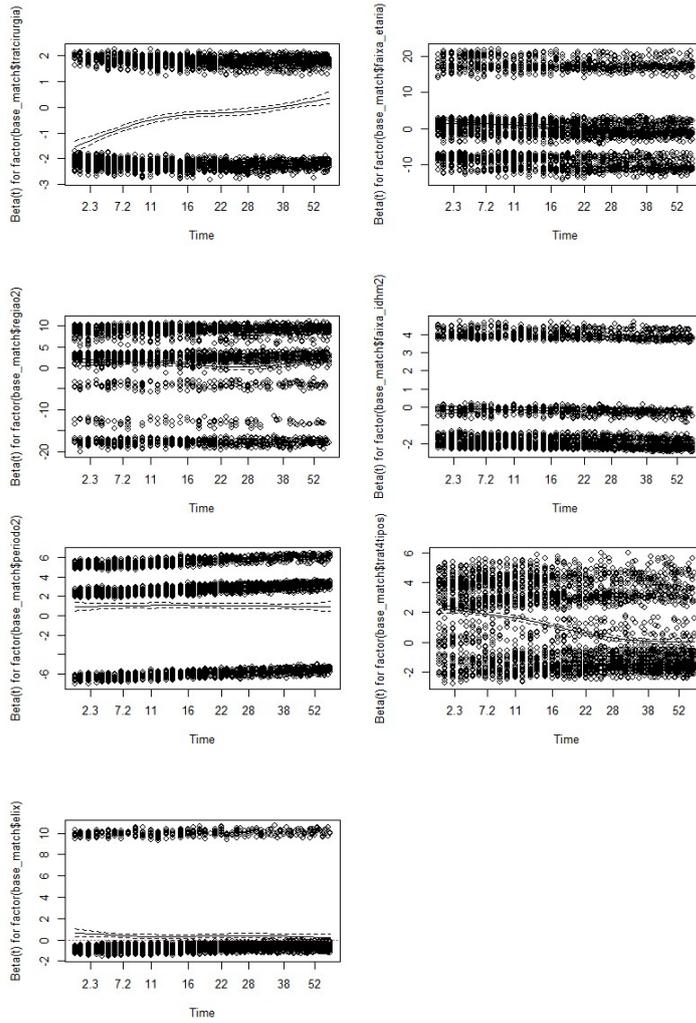
Covariáveis adicionadas no modelo	Verossimilhança		
	Log-verossimilhança	TRV	valor-p
Cirurgia na mama	-32103	103,931	<0,001
Faixa etária	-32097	13,142	0,0014
Regiões	-32087	19,735	<0,001
Faixa IDHM	-32071	31,436	<0,001
Período início do tratamento	-31960	222,973	<0,001
Tratamento oncológico não cirúrgico	-31702	514,465	<0,001
Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser	-31679	47,356	<0,001
Interação (realização de cirurgia e região de residência)	-31671	15,309	0,004

## Modelo Multivariado sem interações

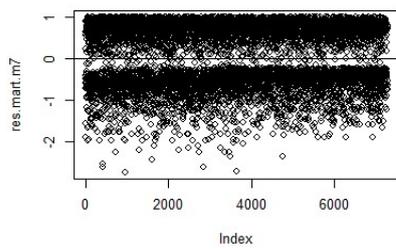
Covariáveis	Estimativa ( $\beta$ )	Erro padrão	Wald	valor-p
<b>Cirurgia na mama</b>				
Não	Ref			
Sim	-0,3962	0,0329	-12,029	<0,0001
<b>Faixa etária</b>				
19 a 49 anos	Ref			
50 a 69 anos	0,0987	0,0380	2,599	0,00934
70 anos ou mais	0,2844	0,0467	6,095	<0,0001
<b>Regiões</b>				
Sudeste	Ref			
Sul	-0,0720	0,0420	-1,716	0,08618
Nordeste	-0,2933	0,0479	-6,119	<0,0001
Centro-Oeste	-0,0268	0,0770	-0,348	0,72752
Norte	-0,2414	0,0995	-2,425	0,01529
<b>Faixa IDHM</b>				
Muito baixa a alta	Ref			
Muito alta	-0,2182	0,0401	-5,446	<0,0001
<b>Período início do tratamento</b>				
2003 a 2004	Ref			
2005 a 2006	-0,5787	0,0457	-12,657	<0,0001
2007 a 2009	-0,1437	0,0408	-3,519	0,00043
<b>Tratamento oncológico não cirúrgico</b>				
Hormonioterapia*	Ref			
Radioterapia	0,3086	0,0648	4,765	<0,0001
Quimioterapia isolada	0,8916	0,0424	21,021	<0,0001
Quimioterapia e radioterapia	0,6763	0,0427	15,825	<0,0001
<b>Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser</b>				
Não	Ref			
Sim	0,3889	0,0537	7,236	<0,0001

## Análise de resíduos (Schoenfeld)

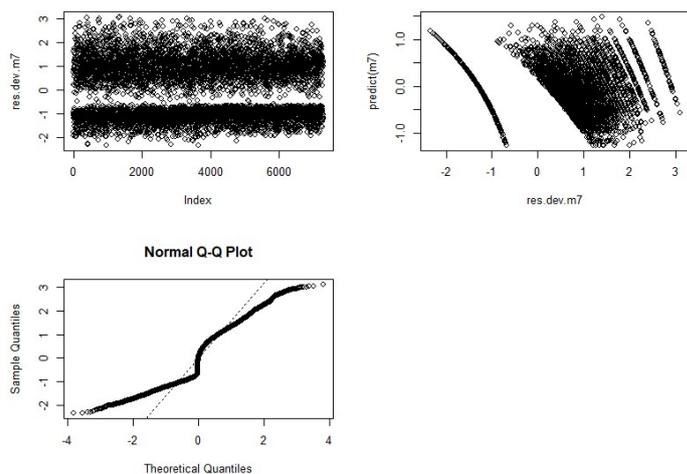
Covariáveis	$\chi^2$	valor-p
Cirurgia na mama	163,148	<0,0001
Faixa etária	2,280	0,3198
Regiões	3,064	0,5472
Faixa IDHM	3,715	0,0539
Período início do tratamento	9,305	0,0095
Tratamento oncológico não cirúrgico	404,618	<0,0001
Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser	0,801	0,3707
Global	610,007	<0,0001



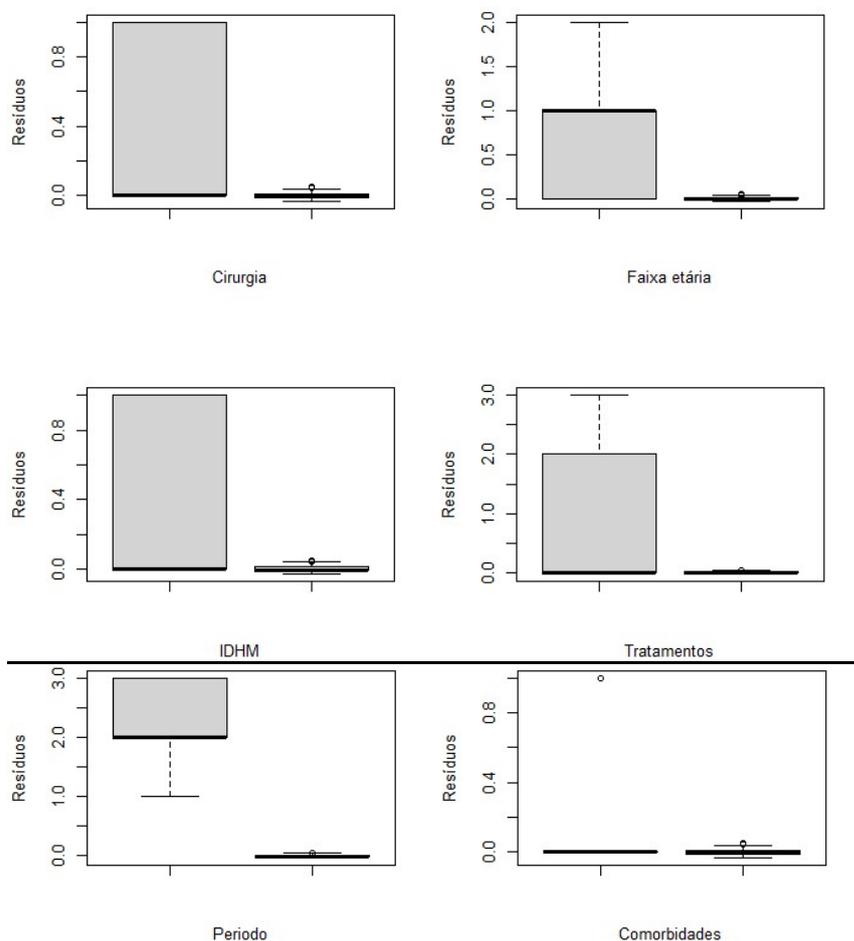
**Análise de resíduos (Martingale)**



**Análise de resíduos (Deviance)**



### Análise de resíduos (Escore)



### Modelo multivariado com interação

Covariáveis	Estimativa ( $\beta$ )	Erro padrão	Wald	valor-p
<b>Cirurgia na mama</b>				
Não	Ref			
Sim	-0,4989	0,0449	-11,116	<0,0001
<b>Faixa etária</b>				
19 a 49 anos	Ref			
50 a 69 anos	0,1003	0,0380	2,640	0,00829
70 anos ou mais	0,2884	0,0467	6,179	<0,0001
<b>Regiões</b>				

Sudeste	Ref			
Sul	-0,1593	0,0571	-2,791	0,00525
Nordeste	-0,4086	0,0644	-6,341	<0,0001
Centro-Oeste	-0,0615	0,1080	-0,569	0,56903
Norte	-0,4703	0,1358	-3,463	0,00533
<b>Faixa IDHM</b>				
Muito baixa a alta	Ref			
Muito alta	-0,2174	0,0401	-5,423	<0,0001
<b>Período início do tratamento</b>				
2003 a 2004	Ref			
2005 a 2006	-0,5775	0,0457	-12,627	<0,0001
2007 a 2009	-0,1403	0,0409	-3,432	0,00060
<b>Tratamento oncológico não cirúrgico</b>				
Hormonioterapia*	Ref			
Radioterapia	0,3240	0,0649	4,993	<0,0001
Quimioterapia isolada	0,8985	0,0425	21,143	<0,0001
Quimioterapia e radioterapia	0,6768	0,0427	15,833	<0,0001
<b>Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser</b>				
Não	Ref			
Sim	0,3985	0,0538	7,403	<0,0001
<b>Interação – Cirurgia x Sudeste</b>	Ref			
Interação – Cirurgia x Sul	0,1913	0,0837	2,286	0,02224
Interação – Cirurgia x Nordeste	0,2535	0,0925	2,741	0,00612
Interação – Cirurgia x Centro-Oeste	0,0780	0,1540	0,507	0,61231
Interação – Cirurgia x Norte	0,5375	0,1975	2,722	0,00650

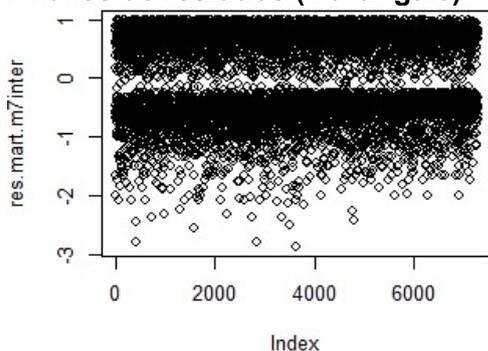
## Multicolinearidade (VIF)

```
> vif(m7)
          GVIF Df GVIF^(1/(2*Df))
factor(base_match$tratcirurgia) 1.008569 1 1.004276
factor(base_match$faixa_etaria) 1.044802 2 1.011017
factor(base_match$regiao2)      1.121958 4 1.014488
factor(base_match$faixa_idhm2)  1.096006 1 1.046903
factor(base_match$periodo2)     1.032121 2 1.007935
factor(base_match$trat4tipos)   1.075597 3 1.012220
factor(base_match$elix)         1.008346 1 1.004165
warning message:
In vif.default(m7) : No intercept: vifs may not be sensible.
```

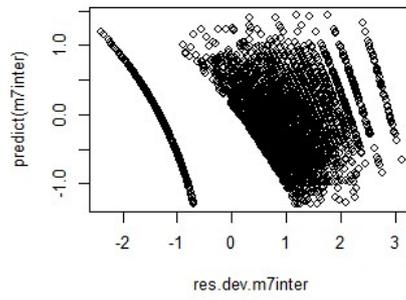
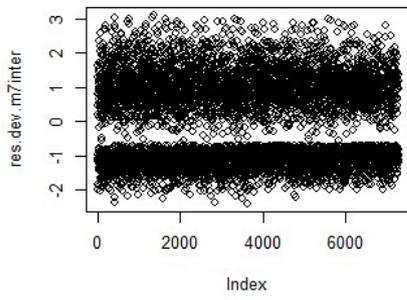
## Análise de resíduos (Schoenfeld)

Covariáveis	$\chi^2$	valor-p
Cirurgia na mama	162,136	<0,0001
Faixa etária	2,283	0,3193
Regiões	3,030	0,5528
Faixa IDHM	3,682	0,0550
Período início do tratamento	9,343	0,0094
Tratamento oncológico não cirúrgico	403,422	<0,0001
Comorbidades	0,806	0,3694
Interação – Cirurgia x Região	41,182	<0,0001
Global	614,231	<0,0001

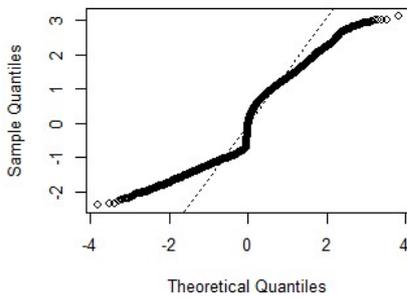
## Análise de resíduos (Martingale)



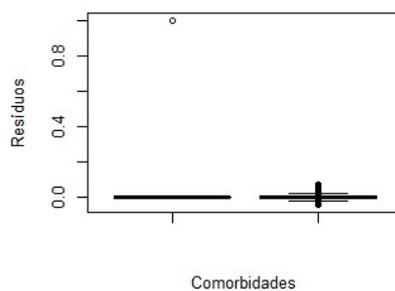
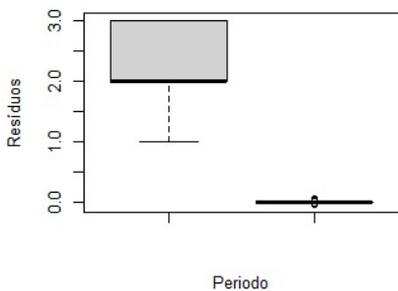
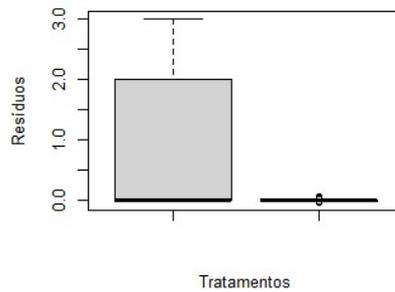
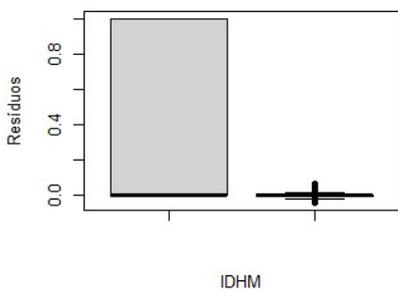
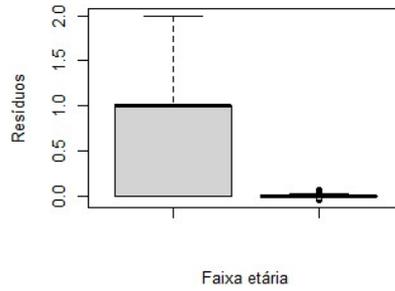
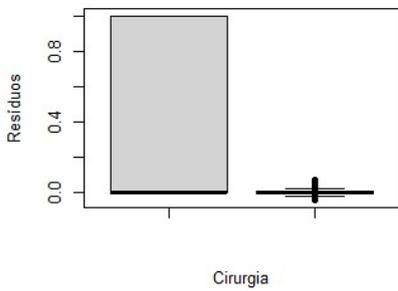
### Análise de resíduos (Deviance)



Normal Q-Q Plot



### Análise de resíduos (Escore)



### Modelo de Cox estratificado por regiões do país

**Tabela –** Análises de Cox univariadas de sobrevivência em 60 meses de mulheres com câncer de mama em estágio IV, estratificado por regiões do país

	HR (IC95%)				
	Sudeste	Sul	Nordeste	Centro-Oeste	Norte
<b>Cirurgia no tumor primário</b>					
Não	ref	ref	ref	ref	ref
Sim	0,625(0,568-0,689)	0,639(0,549-0,743)	0,685(0,575-0,817)	0,558(0,401-0,776)	0,736(0,489-1,108)
<b>Faixa etária</b>					
19 a 49 anos	ref	ref	ref	ref	ref
50 a 69 anos	1,081(0,976-1,198)	1,992(0,844-1,166)	1,056(0,885-1,260)	1,018(0,733-1,413)	0,821(0,537-1,254)
70 anos ou mais	1,097(0,971-1,239)	1,315(1,083-1,595)	1,147(0,914-1,438)	1,496(1,001-2,236)	1,080(0,638-1,1826)
<b>Tipologia do município de residência</b>					
Urbano	ref	ref	ref	ref	ref
Intermediário	1,154(0,900-1,481)	0,821(0,555-1,215)	1,158(0,825-1,624)	0,821(0,419-1,606)	0,684(0,251-1,859)
Rural	1,225(0,999-1,503)	1,058(0,853-1,311)	0,912(0,72101,153)	1,050(0,597-1,848)	1,171(0,591-2,319)
<b>Tipologia do município de residência</b>					
Urbano	ref	ref	ref	ref	ref
Demais	1,196(1,018-1,405)	0,996(0,821-1,209)	0,976(0,798-1,193)	0,942(0,603-1,471)	0,960(0,583-1,714)
<b>IDHM do município de residência</b>					
Muito baixo e baixo	ref	ref	ref	ref	ref
Médio	0,887(0,434-1,811)	0,028(0,007-0,116)	0,928(0,717-1,201)	-	0,539(0,236-1,233)
Alto	0,847(0,423-1,697)	0,025(0,006-0,101)	0,989(0,779-1,255)	<b>1,138(0,718-1,805)</b>	0,789(0,397-1,570)
Muito alto	0,652(0,325-1,310)	0,025(0,006-0,101)	-	<b>0,825(0,506-1,344)</b>	-
<b>IDHM do município de residência</b>					
Muito baixo a alto	ref	ref	ref	ref	ref
Muito alto	0,766(0,698-0,842)	0,979(0,836-1,147)	-	0,742(0,545-1,011)	-
<b>Tipologia e IDHM do município de residência</b>					
Urbano com IDHM alto ou muito alto	ref	ref	ref	ref	ref
Demais	1,21(1,048-1,396)	1,037(0,867-1,24)	0,965(0,823-1,131)	0,944(0,631-1,412)	0,826(0,525-1,299)

<b>Residência no mesmo município de tratamento</b>					
Não	ref	ref	ref	ref	ref
Sim	1,092(0,999-1,194)	0,939(0,817-1,078)	1,008(0,861-1,181)	1,063(0,777-1,453)	0,949(0,636-1,414)
<b>Distância entre os municípios de residência e tratamento</b>					
0 quilômetros	ref	ref	ref	ref	ref
Entre 1 até 50 quilômetros	1,039(0,935-1,154)	0,940(0,795-1,112)	1,076(0,873-1,327)	0,919(0,467-1,807)	0,770(0,281-2,107)
> 50 e < ou = 150 quilômetros	1,183(1,025-1,365)	0,862(0,711-1,046)	1,046(0,823-1,329)	1,121(0,684-1,837)	0,718(0,359-1,436)
> 150 quilômetros	1,202(0,962-1,501)	1,336(0,963-1,854)	0,898(0,708-1,138)	1,08(0,725-1,608)	1,137(0,712-1,817)
<b>Distância entre os municípios de residência e tratamento</b>					
0-150km	ref	ref	ref	ref	ref
>150km	1,17(0,939-1,457)	1,396(1,012-1,926)	0,877(0,699-1,102)	1,072(0,725-1,585)	1,199(0,757-1,9)
<b>Ano do início do tratamento</b>					
2003	ref	ref	ref	ref	ref
2004	1,054(0,885-1,256)	0,980(0,737-1,304)	1,018(0,726-1,427)	0,913(0,494-1,688)	1,110(0,490-2,517)
2005	0,516(0,436-0,612)	0,539(0,410-0,707)	0,605(0,441-0,830)	0,696(0,379-1,277)	0,483(0,230-1,011)
2006	0,645(0,550-0,756)	0,317(0,243-0,414)	0,718(0,539-0,956)	0,808(0,456-1,430)	0,801(0,386-1,663)
2007	0,936(0,801-1,095)	0,783(0,603-1,019)	0,998(0,736-1,353)	0,978(0,539-1,777)	0,779(0,364-1,664)
2008	0,873(0,745-1,022)	0,813(0,629-1,051)	0,776(0,581-1,036)	0,821(0,409-1,471)	0,637(0,298-1,362)
2009	0,916(0,782-1,073)	0,898(0,693-1,163)	0,845(0,638-1,118)	2,129(1,216-3,728)	0,638(0,314-1,296)
<b>Período início do tratamento</b>					
2003 a 2004	ref	ref	ref	ref	ref
2005 a 2006	0,569(0,505-0,642)	0,398(0,328-0,483)	0,663(0,531-0,828)	0,795(0,529-1,193)	0,578(0,341-0,978)
2007 a 2009	0,888(0,798-0,989)	0,837(0,704-0,996)	0,849(0,695-1,038)	1,214(0,838-1,758)	0,642(0,392-1,050)
<b>Tratamento oncológico não cirúrgico</b>					
Hormonioterapia*	ref	ref	ref	ref	ref
Radioterapia	1,234(1,048-1,453)	1,360(1,008-1,834)	1,193(0,850-1,676)	1,094(0,550-2,177)	1,655(0,928-2,949)
Quimioterapia isolada	2,407(2,151-2,695)	2,808(2,347-3,359)	2,309(1,896-2,813)	2,301(1,748-3,213)	2,005(1,245-3,227)
Quimioterapia e radioterapia	1,660(1,482-1,859)	2,196(1,844-2,615)	2,154(1,766-2,628)	1,725(1,146-2,597)	1,742(1,045-2,906)
<b>Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser</b>					
Não	ref	ref	ref	ref	ref

Sim	1,404(1,213-1,624)	1,748(1,421-2,15)	1,441(1,073-1,935)	1,577(1,041-2,389)	1,167(0,641-2,127)
<b>Internação(ões) por intercorrências oncológicas</b>					
Não	ref	ref	ref	ref	ref
Sim	2,339(2,143-2,553)	2,662(2,315-3,06)	2,278(1,933-2,685)	2,444(1,826-3,271)	3,014(2,055-4,42)
<b>Ooforectomia</b>					
Não	ref	ref	ref	ref	ref
Sim	0,705(0,416-1,192)	0,215(0,030-1,529)	1,501(0,561-4,012)	0,777(0,109-5,546)	-

\*Isolada ou associada com quimioterapia e/ou radioterapia.  
 HR = *hazard ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95; ref. = referência.

**Tabela – Modelos de Cox multivariados de sobrevivência em 60 meses de mulheres com câncer de mama em estágio IV, estratificado por regiões do país**

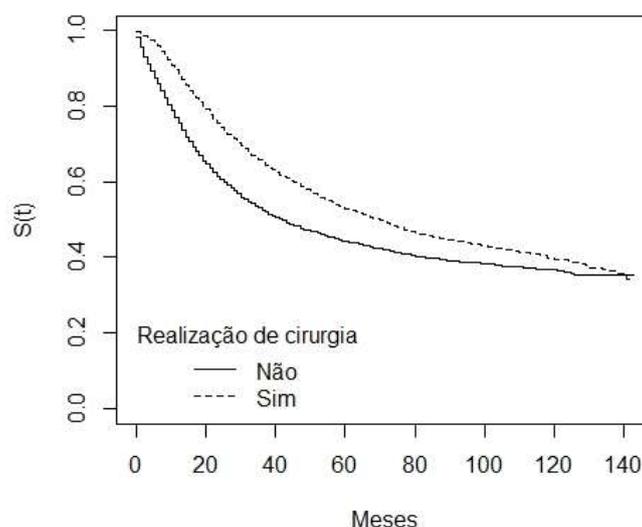
	HR (IC95%)				
	Sudeste*	Sul*	Nordeste	Centro-Oeste	Norte
<b>Cirurgia no tumor primário</b>					
Não	ref	ref	ref	ref	ref
Sim	0,609(0,558-0,666)	0,737(0,641-0,846)	0,767(0,654-0,900)	-	-
<b>Faixa etária</b>					
19 a 49 anos	ref	ref	ref	ref	ref
50 a 69 anos	1,140(1,029-1,263)	1,060(0,901-1,247)	1,090(0,914-1,302)	-	-
70 anos ou mais	1,276(1,128-1,444)	1,483(1,215-1,809)	1,345(1,069-1,693)	-	-
<b>IDHM do município de residência</b>					
Muito baixo a alto	ref	ref	ref	ref	ref
Muito alto	0,760(0,692-0,836)	-	-	-	-
<b>Período início do tratamento</b>					
2003 a 2004	ref	ref	ref	ref	ref
2005 a 2006	0,576(0,511-0,650)	0,407(0,334-0,495)	0,669(0,534-0,838)	-	-
2007 a 2009	0,889(0,798-0,990)	0,806(0,677-0,959)	0,820(0,670-1,003)	-	-
<b>Tratamento oncológico não cirúrgico</b>					
Hormonioterapia*	ref	ref	ref	ref	ref
Radioterapia	1,375(1,166-1,620)	1,498(1,106-2,028)	1,181(0,838-1,665)	-	-
Quimioterapia isolada	2,502(2,232-2,805)	2,598(2,165-3,117)	2,313(1,892-2,826)	-	-
Quimioterapia e radioterapia	1,734(1,546-1,945)	2,470(2,067-2,952)	2,306(1,886-2,820)	-	-
<b>Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser</b>					
Não	ref	ref	ref	ref	ref
Sim	1,433(1,237-1,658)	1,748(1,420-2,152)	-	-	-

\*\*Isolada ou associada com quimioterapia e/ou radioterapia.

HR = *hazard ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95; PSM = *propensity score matching*; ref. = referência.

Observação: Para as regiões Centro-Oeste e Norte não foram obtidos modelos de Cox multivariados satisfatórios com as variáveis disponíveis.

Mediana e Probabilidade de sobrevivência – (pacientes que realizaram cirurgia)



\*como primeiro tratamento (“Sim”) ou em outro momento (“Não”).

valor-p de logrank <0,001

**Tabela – Probabilidade e Mediana de Sobrevivência em 60 meses de mulheres com câncer de mama em estágio IV que realizaram cirurgia no tumor primário**

	PS	IC95%	Valor p log-rank	MS	IC95%
<b>Cirurgia no primeiro tratamento</b>			<0,001		
Não	0,426	0,398 - 0,456		46	41 - 51
Sim	0,574	0,555 - 0,594		NA	NA - NA
<b>Faixa etária</b>			0,1		
19 a 49 anos	0,543	0,515 - 0,572		NA	NA - NA
50 a 69 anos	0,537	0,514 - 0,561		NA	NA - NA
70 anos ou mais	0,488	0,453 - 0,525		58,5	52 - NA
<b>Regiões</b>			0,3		
Sudeste	0,523	0,501-0,546		NA	NA-NA
Sul	0,545	0,512-0,580		NA	NA-NA
Nordeste	0,544	0,507-0,584		NA	NA-NA
Centro-Oeste	0,483	0,415-0,562		52	38-NA
Norte	0,485	0,396-0,594		56	37-NA
<b>Tipologia do município de residência</b>			0,5		
Urbano	0,531	0,514-0,549		NA	NA-NA
Intermediário	0,500	0,426-0,587		57	41-NA
Rural	0,518	0,467-0,575		NA	53-NA
<b>Tipologia do município de residência2</b>			0,3		
Urbano	0,531	0,514-0,549		NA	NA-NA
Demais	0,513	0,470-0,559		NA	52-NA
<b>IDHM do município de residência</b>			0,02		
Muito baixo e baixo	0,512	0,431-0,610		NA	46-NA
Médio	0,530	0,488-0,576		NA	56-NA

Alto	0,508	0,487-0,530	NA	58-NA
Muito alto	0,575	0,544-0,608	NA	NA-NA
<b>IDHM do município de residência<sup>2</sup></b>			0,002	
Muito baixo a alto	0,513	0,494-0,532	NA	59-NA
Muito alto	0,575	0,544-0,608	NA	NA-NA
<b>Tipologia e IDHM do município de residência</b>			0,4	
Urbano com IDHM alto ou muito alto	0,531	0,514-0,550	NA	NA-NA
Demais	0,518	0,483-0,555	NA	55-NA
<b>Residência no mesmo município de tratamento</b>			0,2	
Não	0,535	0,514-0,557	NA	NA-NA
Sim	0,520	0,496-0,545	NA	60-NA
<b>Distância entre os municípios de residência e tratamento</b>			0,3	
0 quilômetros	0,535	0,514-0,557	57	53-NA
Entre 1 até 50 quilômetros	0,526	0,494-0,560	56	49-NA
> 50 e < ou = 150 quilômetros	0,497	0,453-0,544	53	47-NA
> 150 quilômetros	0,544	0,486-0,610	NA	56-NA
<b>Distância entre os municípios de residência e tratamento<sup>2</sup></b>			0,7	
0-150km	0,528	0,511-0,545	NA	NA-NA
>150km	0,544	0,486-0,610	NA	56-NA
<b>Ano do início do tratamento</b>			<0,001	
2003	0,466	0,421-0,516	54	46-NA
2004	0,440	0,389-0,497	45	37-60
2005	0,681	0,644-0,721	NA	NA-NA
2006	0,619	0,584-0,656	NA	NA-NA
2007	0,454	0,413-0,500	52,5	47-60
2008	0,494	0,454-0,537	57	47-NA
2009	0,458	0,418-0,502	51	42-NA
<b>Período início do tratamento</b>			<0,001	
2003 a 2004	0,455	0,421 - 0,492	52	43 – 59
2005 a 2006	0,647	0,621-0,674	NA	NA-NA
2007 a 2009	0,469	0,445 - 0,494	53	49 - 59
<b>Tratamento oncológico não cirúrgico</b>			<0,001	
Hormonioterapia*	0,611	0,590 - 0,632	NA	NA - NA
Radioterapia	0,549	0,495 - 0,609	NA	60 - NA
Quimioterapia isolada	0,360	0,325 - 0,400	28	22 – 35
Quimioterapia e radioterapia	0,427	0,391 - 0,466	43	36 – 53
<b>Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser</b>			<0,001	
Não	0,542	0,526 - 0,599	NA	NA – NA
Sim	0,391	0,341 - 0,448	40	33 - 50
<b>Internação(ões) por intercorrências oncológicas</b>			<0,001	
Não	0,650	0,631 - 0,670	NA	NA – NA
Sim	0,315	0,291 - 0,341	36	33 – 39
<b>Ooforectomia</b>			0,2	
Não	0,528	0,512-0,544	NA	NA – NA

	Sim	0,636	0,492-0,824	NA	55-NA
<b>Mastectomia</b>				0,003	
	Não	0,577	0,549-0,607	NA	NA – NA
	Sim	0,508	0,489-0,528	NA	58 – NA
<b>Recorrência cirúrgica</b>				<0,001	
	Não	0,515	0,497-0,532	NA	60 – NA
	Sim	0,616	0,575-0,660	NA	NA – NA

\*Isolada ou associada com quimioterapia e/ou radioterapia.

PS = probabilidade de sobrevivência em 60 meses.

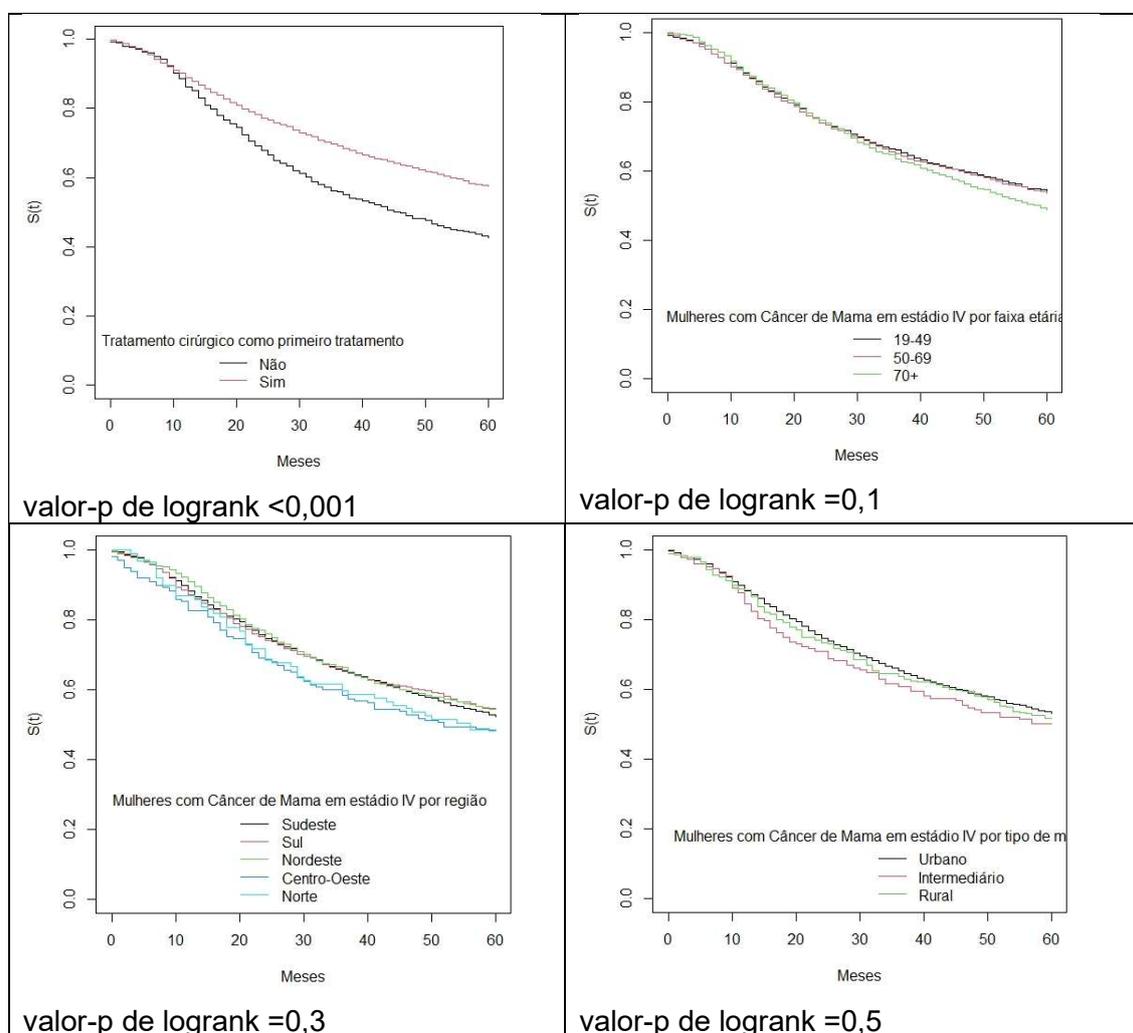
IC95% = intervalo de confiança de 95%.

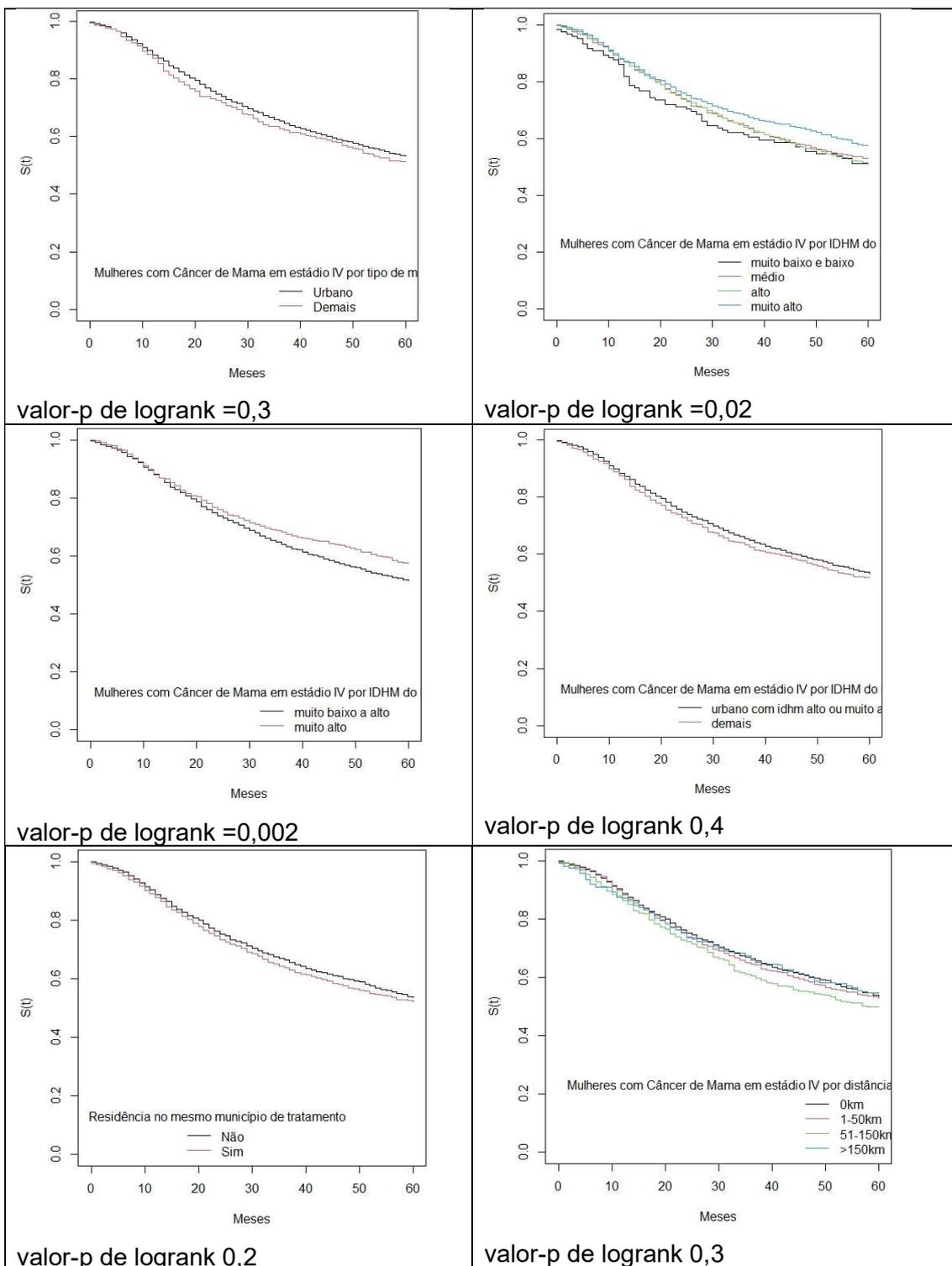
MS = mediana de sobrevivência em 60 meses.

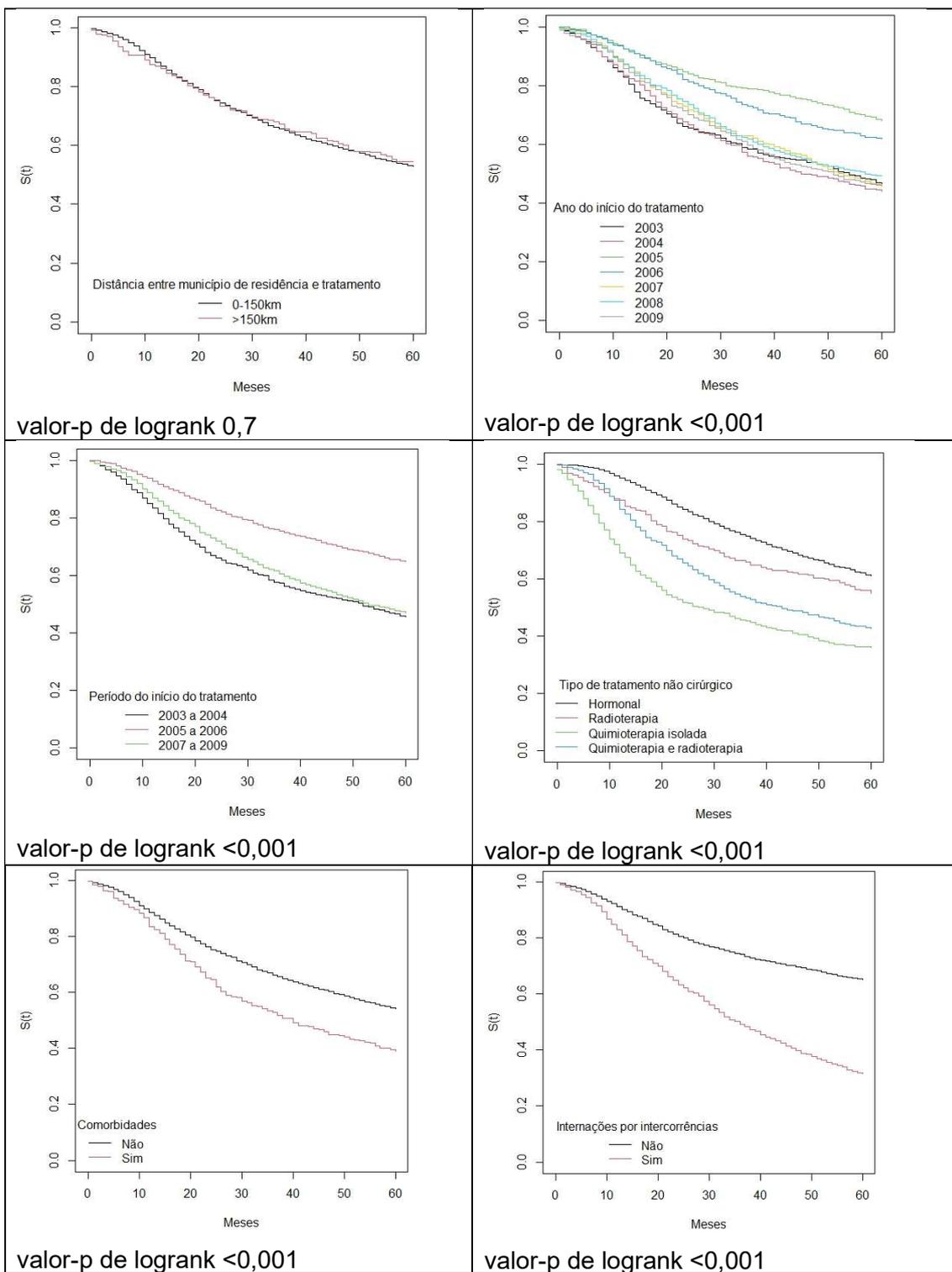
IDHM = Índice de Desenvolvimento Humano do Município.

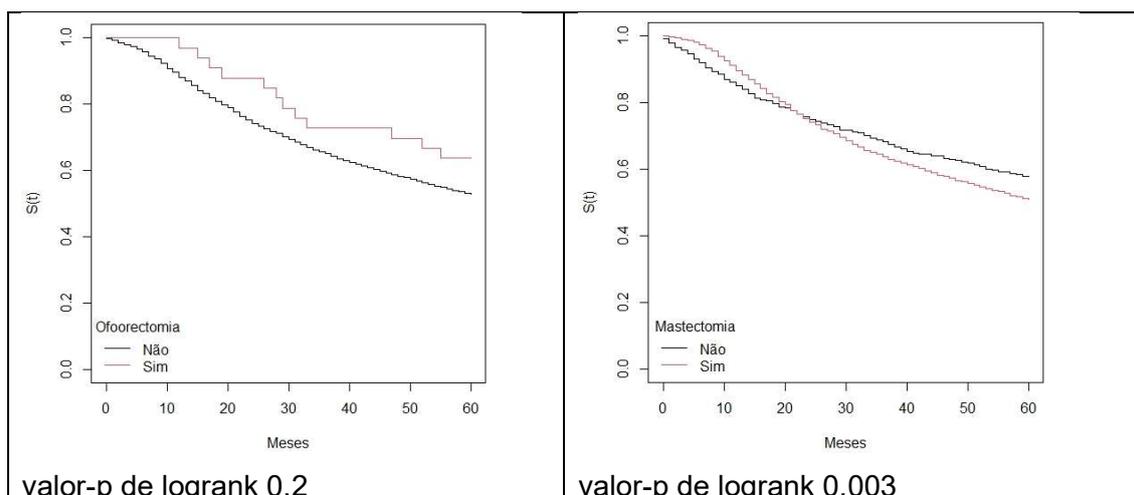
NA = não atingida.

### Kaplan Meier – (pacientes que realizaram cirurgia)









### Modelo de Cox – (pacientes que realizaram cirurgia)

**Tabela – Análises de Cox de sobrevivência em 60 meses de mulheres com câncer de mama em estágio IV submetidas à cirurgia no tumor primário**

	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	HR	IC95%	HR	IC95%
<b>Cirurgia como primeiro tratamento</b>				
Não	ref		ref	
Sim	0,656	0,595-0,724	0,668	0,603-0,740
<b>Faixa etária</b>				
19 a 49 anos	ref		ref	
50 a 69 anos	1,021	0,915-1,139	1,074	0,962-1,198
70 anos ou mais	1,138	0,997-1,299	1,308	1,142-1,497
<b>Regiões</b>				
Sudeste	ref			
Sul	0,954	0,846-1,076		
Nordeste	0,942	0,826-1,076		
Centro-Oeste	1,173	0,947-1,454		
Norte	1,141	0,861-1,513		
<b>Tipologia do município de residência</b>				
Urbano	ref			
Intermediário	1,126	0,891-1,422		
Rural	1,047	0,889-1,233		
<b>Tipologia do município de residência2</b>				
Urbano	ref			
Demais	1,071	0,933-1,23		
<b>IDHM do município de residência</b>				
Muito baixo e baixo	ref			
Médio	0,921	0,692-1,226		
Alto	0,966	0,743-1,256		
Muito alto	0,804	0,612-1,057		

<b>IDHM do município de residência2</b>				
Muito baixo a alto	ref		ref	
Muito alto	0,838	0,749-0,937	0,818	0,731-0,916
<b>Tipologia e IDHM do município de residência</b>				
Urbano com IDHM alto ou muito alto	ref			
Demais	1,056	0,940-1,186		
<b>Residência no mesmo município de tratamento</b>				
Não	ref			
Sim	1,058	0,962-1,164		
<b>Distância entre os municípios de residência e tratamento</b>				
0 quilômetros	ref			
Entre 1 até 50 quilômetros	1,035	0,923-1,161		
> 50 e < ou = 150 quilômetros	1,141	0,989-1,317		
> 150 quilômetros	0,992	0,816-1,206		
<b>Distância entre os municípios de residência e tratamento2</b>				
0-150km	ref			
>150km	0,965	0,798-1,168		
<b>Ano do início do tratamento</b>				
2003	ref			
2004	1,060	0,872-1,288		
2005	0,482	0,397-0,585		
2006	0,601	0,504-0,717		
2007	0,973	0,816-1,159		
2008	0,897	0,753-1,067		
2009	0,987	0,831-1,173		
<b>Período início do tratamento</b>				
2003 a 2004	ref		ref	
2005 a 2006	0,533	0,466-0,609	0,600	0,524-0,687
2007 a 2009	0,927	0,824-1,043	0,915	0,813-1,030
<b>Tratamento oncológico não cirúrgico</b>				
Hormonioterapia*	ref		ref	
Radioterapia	1,283	1,068-1,542	1,457	1,210-1,755
Quimioterapia isolada	2,453	2,176-2,765	2,481	2,195-2,804
Quimioterapia e radioterapia	1,832	1,621-2,071	1,842	1,627-2,084
<b>Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser</b>				
Não	ref		ref	
Sim	1,541	1,329-1,787	1,506	1,298-1,747
<b>Internação(ões) por intercorrências oncológicas</b>				
Não	ref			
Sim	2,558	2,326-2,814		
<b>Ooforectomia</b>				
Não	ref			
Sim	0,683	0,387-1,204		
<b>Mastectomia</b>				

Não	ref			
Sim	1,178	1,059-1,311		
<b>Recorrência cirúrgica</b>				
Não	ref		ref	
Sim	0,697	0,600-0,810	0,761	0,654-0,885

\*Isolada ou associada com quimioterapia e/ou radioterapia.

HR = *hazard ratio*.

IC95% = intervalo de confiança de 95%.

IDHM = Índice de Desenvolvimento Humano do Município.

NA = não atingida.

## Anova

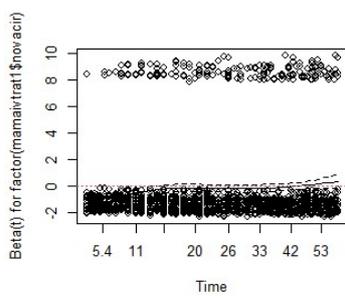
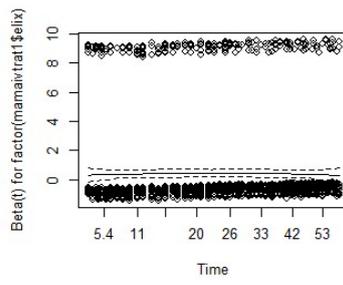
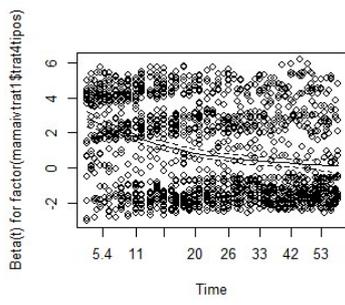
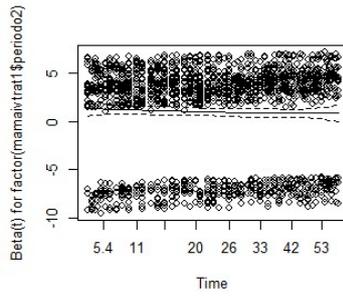
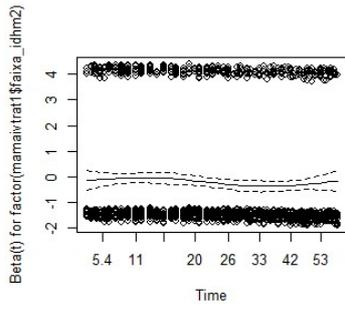
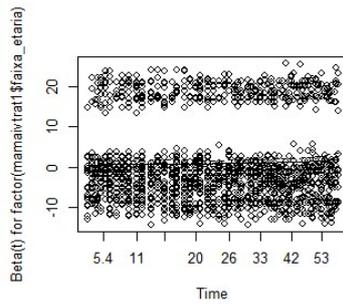
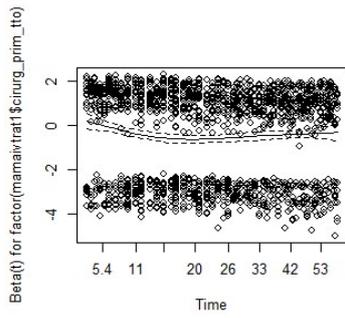
Covariáveis adicionadas no modelo	Verossimilhança		
	Log-verossimilhança	TRV	valor-p
Cirurgia no primeiro tratamento	-13548	67,9889	<0,001
Faixa etária	-13544	8,0474	0,0179
Faixa IDHM	-13538	11,8378	<0,001
Período início do tratamento	-13491	107,0889	<0,001
Tratamento oncológico não cirúrgico	-13374	234,5125	<0,001
Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser	-13361	25,6447	<0,001
Recorrência cirúrgica	-13354	13,4039	<0,001

## Modelo

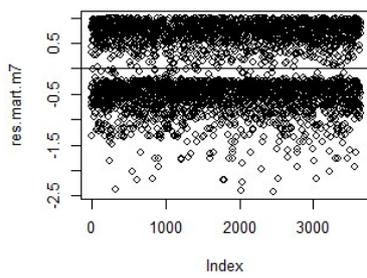
Covariáveis	Estimativa ( $\beta$ )	Erro padrão	Wald	valor-p
<b>Cirurgia no primeiro tratamento</b>				
Não	Ref			
Sim	-0,3403	0,0523	-7,713	<0,0001
<b>Faixa etária</b>				
19 a 49 anos	Ref			
50 a 69 anos	0,071	0,0560	1,268	0,2047
70 anos ou mais	0,268	0,0690	3,889	0,0001
<b>Faixa IDHM</b>				
Muito baixo a alto	Ref			
Muito alto	-0,201	0,0575	-3,492	0,0005
<b>Período início do tratamento</b>				
2003 a 2004	Ref			
2005 a 2006	-0,511	0,0690	-7,409	<0,0001
2007 a 2009	-0,088	0,0602	-1,466	0,1426
<b>Tratamento oncológico não cirúrgico</b>				
Hormonioterapia*	Ref			
Radioterapia	0,379	0,0949	3,969	<0,0001
Quimioterapia isolada	0,909	0,0624	14,555	<0,0001
Quimioterapia e radioterapia	0,611	0,0631	9,671	<0,0001
<b>Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser</b>				
Não	Ref			
Sim	0,409	0,0758	5,401	<0,0001
<b>Recorrência cirúrgica</b>				
Não	Ref			
Sim	-0,273	0,0773	-3,540	0,0004

## Análise de resíduos (Schoenfeld)

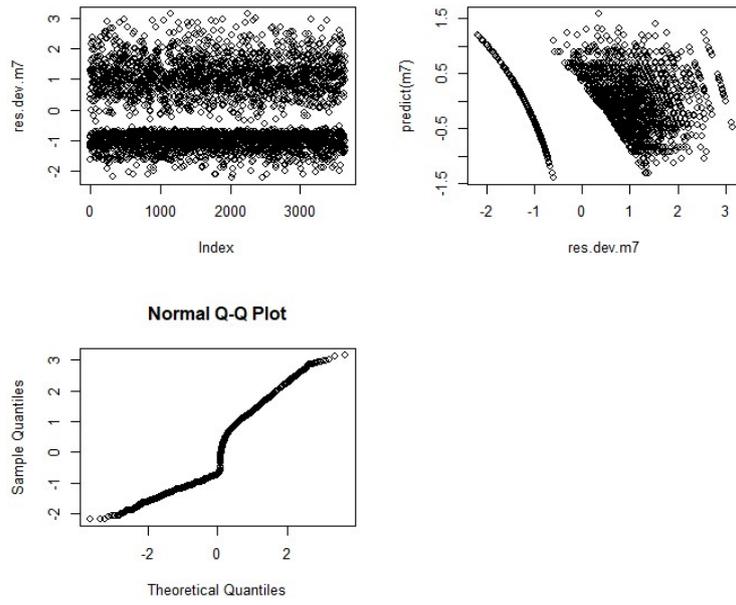
Covariáveis	$\chi^2$	valor-p
Cirurgia no primeiro tratamento	2,27	0,1319
Faixa etária	6,59	0,0370
Faixa IDHM	2,46	0,1166
Período início do tratamento	10,8	0,0046
Tratamento oncológico não cirúrgico	153	<0,0001
Comorbidade(s) conforme escore de Elixhauser	0,00405	0,9493
Recorrência cirúrgica	16,7	<0,0001
Global	183	<0,0001



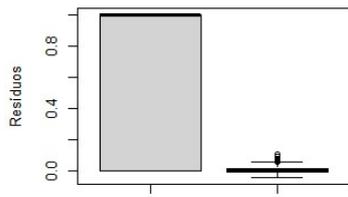
**Análise de resíduos (Martingale)**



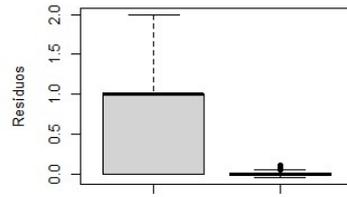
**Análise de resíduos (Deviance)**



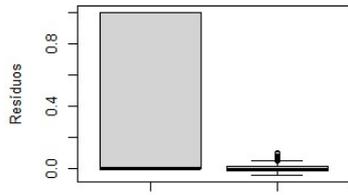
### Análise de resíduos (Escore)



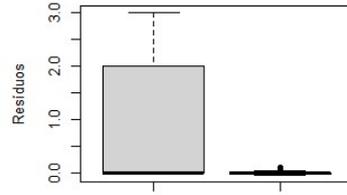
Cirurgia



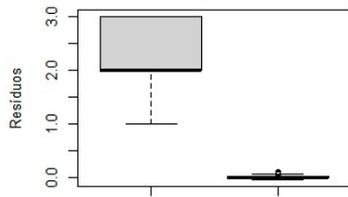
Faixa etária



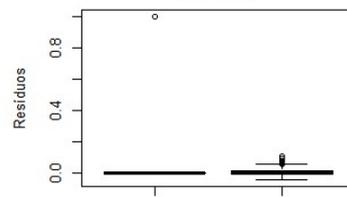
IDHM



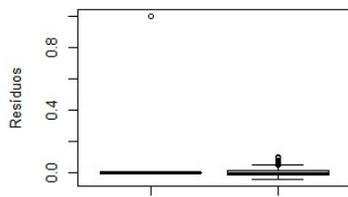
Tratamentos



Periodo



Comorbidades



Recorrência cirúrgica