



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 194

**Solicitante:** Juíz Dr. Francisco Eduardo

Fontenele Batista da 09ª Vara da Fazenda

Pública

**Número do processo:** 0175103-

49.2018.8.06.0001

**Data:** 07/01/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2-9
3. Eficácia medicamento-----	do 9
4. Evidências científicas-----	10-12
5. Dos tratamentos disponibilizados SUS-----	pelo 2-13
6. Sobre a liberação ANVISA-----	na 13
7. Sobre a incorporação CONITEC-----	pela 13

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	13
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	14
10. Custo da medicação-----	14
11. Conclusões-----	14-15
12. Referências-----	15-18

## NOTA TÉCNICA

### 1. Tema

Trata-se do paciente B.V.S., 77anos, brasileira, casada, RG: 96321785/SSP CE, CPF 312.814.353-62, residente em Barro-Ceará, com diagnóstico de Câncer Renal Metastásico (CID 10 C 64) Carcinoma Metastático com metástases pulmonares e hepáticas feito em 03/08/18. Segundo relatório médico a paciente necessita iniciar tratamento urgente com a medicação Sunitinibe comprimidos de 50 mg, 1 vez ao dia por tempo indeterminado enquanto houver benefício do uso da mesma ou progressão da doença. Foram solicitadas inicialmente 12 caixas da medicação comercializada com o nome de Sutent®.

### 2. Considerações teóricas

O câncer renal, também chamado de hipernefroma, é uma forma relativamente comum de câncer, representando cerca de 3% de todos os casos de neoplasias malignas em homens e mulheres. O carcinoma de células claras é o tipo de câncer mais comum dos rins, sendo responsável por mais de 90% dos casos. Costuma ser uma doença as-

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



sintomática nas fases iniciais, o que faz com que 1 em cada 4 pacientes só descubra o tumor em fases muito avançadas, já sem possibilidade de tratamento com intuito de cura. Estima-se que no Brasil a incidência anual do câncer do rim seja de 1 caso para cada 10.000 habitantes. O carcinoma de células claras costuma surgir em indivíduos acima dos 50 anos de idade, sendo a média de idade no momento do diagnóstico ao redor dos 64 anos. Este tipo de neoplasia é infrequente em pessoas com menos de 40 anos. Homens possuem 50% mais riscos de desenvolverem esse tipo de tumor. Atualmente, no momento do diagnóstico, cerca de 55% dos pacientes apresentam o tumor restrito ao rim, 20% já têm sinais de invasão regional, geralmente de linfonodos ao redor do rim, e 25% já estão em estado avançado, apresentando metástases para outros órgãos, como fígado, pulmão ou ossos. O câncer do rim possui diversos fatores de risco, alguns muito comuns, porém desconhecidos da população. Os principais são: Idade acima de 50 anos; tabagismo; hipertensão arterial; obesidade; exposição frequente a substâncias tóxicas, como cádmio, asbesto ou derivados do petróleo; insuficiência renal crônica em hemodiálise; uso crônico de aspirina (em doses altas), analgésicos ou anti-inflamatórios; história familiar de câncer renal; uso de quimioterapia durante a infância; hepatite C crônica; Anemia falciforme; Doença de Von Hippel-Lindau.

Quanto maior for o número de fatores de risco que um indivíduo possua, maior será o seu risco ter desenvolver câncer ao longo da vida. Isso não significa, porém, que pessoas com muitos fatores obrigatoriamente irão ter câncer, nem que pessoas sem fatores de risco estejam completamente livres do risco de desenvolverem esse tumor. Como o câncer renal é um tumor que pode permanecer assintomático até fases avançadas da doença, atualmente, quase metade dos tumores são diagnosticados acidentalmente quando o paciente realiza um exame de imagem do abdômen, como ultrassonografia ou tomografia computadorizada, por um outro motivo qualquer que nada tenha a ver com o câncer. Quando o paciente apresenta sinais e sintomas do seu câncer renal, os mais comuns são:

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



- Hematúria (sangue na urina) – O sangramento urinário pode ser microscópico ou macroscópico. No segundo caso, a formação de coágulos é comum.
- Dor lombar.
- Massa abdominal palpável do lado do rim acometido.
- Varicocele (varizes no saco escrotal) – Varicoceles que surgem em idosos, principalmente do lado esquerdo, devem sempre ligar o sinal de alerta para a presença de um tumor no rim esquerdo.

A tríade clássica de sintomas do câncer renal descrita em livros mais antigos é composta por dor lombar, hematúria (sangue na urina) e massa abdominal palpável. Todavia, a presença dos 3 sinais e sintomas ao mesmo tempo é pouco comum, sendo encontrada em menos de 10% dos casos.

Chamamos de síndrome paraneoplásica os sinais e sintomas provocados pela produção de substâncias químicas pelo próprio câncer. A ocorrência de síndrome paraneoplásica ocorre em até 30% dos casos de carcinoma de células claras. Os sinais e sintomas mais comuns são:

- Anemia – Pode estar presente meses antes do diagnóstico e costuma ser desproporcional ao estágio da doença.
- Febre sem causa aparente – Costuma ser acompanhada de suores noturnos, cansaço e perda de peso.
- Hipertensão arterial – Ocorre por produção tumoral de hormônios que aumentam a retenção de sal e líquidos.
- Disfunção hepática – Chamada de síndrome de Stauffer, ocorre mesmo sem a existência de metástases para o fígado. Os achados mais comuns são elevações da TGO, TGP ou fosfatase alcalina.



- Hipercalcemia (cálcio sanguíneo elevado) – Pode ser devido a lesões metastáticas para os ossos ou por produção tumoral do hormônio PTH.

Em geral, os tumores renais são descobertos por exames radiológicos, como ultra-som ou tomografia computadorizada do abdômen. Alguns cânceres renais podem ter uma aparência parecida com a de um cisto, sendo difícil sua distinção pela ultrassonografia. De modo geral, toda vez que o radiologista se depara com um cisto suspeito, ele o descreve como “cisto complexo” e indica a realização de uma tomografia computadorizada ou ressonância magnética, que são exames com maior capacidade de distinguir cistos de tumores malignos. A tomografia computadorizada (ou ressonância magnética, caso o paciente tenha contra-indicação ao uso de contrastes iodados) é um exame que atualmente apresenta excelente capacidade de identificar tumores malignos do rim. Na maioria dos casos, a imagem fornecida por estes exames é tão boa que não é necessária a realização de biópsia renal para se estabelecer o diagnóstico. Apenas com o resultado da tomografia, o urologista pode decidir pela nefrectomia (retirada cirúrgica do rim).

A tomografia não só é capaz de identificar o câncer renal, mas também serve para estadiá-lo, definindo se há invasão tumoral local ou à distância.

Uma vez que o câncer renal é diagnosticado, o próximo passo é determinar em que estágio ele se encontra. O estadiamento ajuda a orientar o tratamento e a prever o prognóstico em longo prazo. No caso do câncer de rim, o estadiamento é definido após avaliação dos seguintes dados:

- Tamanho do tumor.
- Existência de invasão tumoral de vasos sanguíneos ou gânglios linfáticos próximos do rim.
- Existência de metástases para outros órgãos.



De forma simplificada, o câncer renal é dividido em 4 estádios:

- Estádio I – Tumor menor que 7 cm e restrito ao rim.
- Estádio II – Tumor maior que 7 cm, porém ainda restrito ao rim.
- Estádio III – Tumor de qualquer tamanho, mas com acometimento de pelo menos um gânglio próximo ao rim, invasão da veia renal ou da gordura peri-renal.
- Estádio IV – Tumor que invade a glândula supra renal ou que já apresente metástases para outros órgãos, como osso, fígado ou pulmões.

Quanto maior for o estágio do tumor, mais avançada é a doença e maior é a taxa de mortalidade. Quando o paciente é diagnosticado com um tumor no estágio I, ele tem 95,4% de ainda estar vivo após 1 ano e 80,9% após 5 anos. Por outro lado, os pacientes com tumor estágio IV apresentam sobrevida de 34,2% no primeiro ano e apenas 8,2% ainda estarão vivos após 5 anos. O percentual de sobrevida nos primeiros 5 anos de acordo com o estadiamento do câncer renal está descrita abaixo.

Taxa de sobrevida após 1 ano de doença:

- Estádio I – 95,4%
- Estadio II – 92,2%.
- Estádio III – 88,7%
- Estádio IV – 85,1%
- Estádio V – 80,9%

Taxa de sobrevida após 2 anos de doença:

- Estádio I – 93,9%
- Estadio II – 88,8%.
- Estádio III – 83,1%
- Estádio IV – 78,3%

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



- Estádio V – 73,7%

Taxa de sobrevivência após 3 anos de doença:

- Estádio I – 83,6%
- Estádio II – 72,3%
- Estádio III – 64,9%
- Estádio IV – 58,2%
- Estádio V – 53,3%

Taxa de sobrevivência após 4 anos de doença:

- Estádio I – 34,2%
- Estádio II – 19,4%
- Estádio III – 13,4%
- Estádio IV – 10%
- Estádio V – 8,2%

Os tumores com estadiamento I, II e III são considerados tumores localizados e o tratamento tem como objetivo a cura. Obviamente, pacientes com câncer no estágio I têm muito mais chances de ficarem curados do que os pacientes com doença no estágio III. Os tumores no estágio IV, por sua vez, são tumores avançados, praticamente sem possibilidade de cura. Nestes casos, o tratamento é voltado para aumentar sobrevivência e melhorar a qualidade de vida do paciente. A nefrectomia (remoção cirúrgica do rim, supra-renal e linfonodos regionais) é o tratamento indicado para os pacientes com câncer renal nos estágios I, II e III. Nos pacientes com estágio I, com tumor menor que 7 cm, a nefrectomia pode ser apenas parcial, com retirada somente da parte do rim onde se encontra o tumor. Quanto menor for o tumor, mais segura é a nefrectomia parcial. Se o paciente for idoso e o seu risco cirúrgico for elevado, uma opção não-cirúrgica para os casos de tumores pequenos é a destruição

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



**TJCE**

*Tribunal de Justiça  
do Estado do Ceará*



**NAT-JUS**

Núcleo de Apoio  
Técnico ao Judiciário

do mesmo através de calor ou congelamento, procedimentos chamados, respectivamente, de ablação térmica por radiofrequência ou crioterapia. Estes procedimentos são feitos através de agulhas especiais, que são inseridas pela pele até o rim. Nos pacientes muito idosos, com expectativa de vida já muito baixa independentemente do câncer, se o tumor tiver menos de 2 cm de diâmetro, a melhor conduta pode ser não fazer nada, mantendo apenas acompanhamento semestral do tumor com tomografia computadorizada. Como tumores renais pequenos crescem lentamente, é mais provável que o paciente venha a falecer por outro motivo que não o câncer. Deste modo, o paciente não precisa ser submetido ao risco de uma cirurgia. Pacientes com câncer renal estágio IV são habitualmente tratados com a combinação de cirurgia + tratamento com drogas. Ao contrário da maioria dos cânceres, não se usa quimioterapia no tratamento do câncer renal. A cirurgia para remover o rim e suas metástases não costuma curar o câncer, mas pode reduzir os sintomas e retardar a necessidade de tratamento com remédios.

O tratamento medicamentoso dos cânceres renais avançados pode ser feito de 3 formas:

- Terapia imune – Habitualmente feito com uma droga chamada Interleucina-2.
- Terapia anti-angiogênica – Feita com medicamentos que reduzem o fornecimento de sangue ao tumor, retardando o seu crescimento. As drogas mais usadas são: Sunitinibe, Axitinibe, Sorafenibe ou Pazopanibe.
- Terapia-alvo molecular – Medicamentos que inibem diretamente o crescimento do câncer. Os mais usados são: Temsirolimus ou Everolimus

Tumores renais com estágio IV são muito difíceis de curar. Quando há apenas uma metástase única à distância, a nefrectomia associada à ressecção desta metástase pode levar à cura em alguns casos.





### 3. **Eficácia do medicamento**

O sunitinibe inibe múltiplos receptores de tirosina quinase (RTQs) que implicam no crescimento tumoral, na angiogênese patológica e na progressão metastática do câncer. O sunitinibe foi identificado como um inibidor dos receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR $\alpha$  e PDGFR $\beta$ ), dos receptores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), do receptor do fator de células tronco (KIT), da tirosina quinase-3 similar a Fms (FLT3), do receptor do fator de estimulação de colônias Tipo 1 (CSF-1R) e do receptor do fator neurotrófico derivado de linhagem celular glial (RET). A inibição da atividade de tirosinaquinase destes receptores pelo sunitinibe foi demonstrada em ensaios bioquímicos e celulares, e a inibição da função foi demonstrada em ensaios de proliferação celular. O principal metabólito exibe uma potência similar ao sunitinibe nos ensaios bioquímicos e celulares. O sunitinibe inibiu a fosforilação de múltiplos RTQs (PDGFR $\beta$ , VEGFR2, KIT) em tumores xenográficos com expressão de RTQ-alvo in vivo e demonstrou inibição do crescimento tumoral ou regressão tumoral, e/ou inibiu metástases em alguns modelos experimentais de câncer. O sunitinibe demonstrou capacidade de inibir o crescimento de células tumorais com expressão de RTQs-alvo desregulados (PDGFR, RET ou KIT) in vitro e inibir a angiogênese de tumores PDGFR $\beta$  e VEGFR2-dependentes in vivo.

### 4. **Evidências científicas**

Chang et al. 2016 realizaram uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de comparar a eficácia e a segurança dos tratamentos de primeira linha para CCR. 11 estudos com um total de 7597 pacientes em doze diferentes braços de tratamento foram avaliados. A rede de metaanálise mostrou que sunitinibe teve uma PFS significativamente maior do que interferona ( $p < 0,001$ ) e placebo ( $p < 0,001$ ). Além disso, pazopanibe teve PFS significativamente maior em comparação com placebo

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)



( $p < 0,001$ ). A classificação cumulativa da curva de probabilidade indicou que sunitinibe teve a maior probabilidade de ser o melhor tratamento em termos de PFS e também teve a maior probabilidade de ser o medicamento mais seguro como tratamento de primeira linha quando se trata de eventos adversos sérios. Assim, sunitinibe pode ser a melhor escolha de tratamento de primeira linha para pacientes com CCR porque tem maior equilíbrio favorável entre eficácia e segurança. No entanto, não há diferenças estatisticamente significantes entre sunitinibe, axitinibe, bevacizumabe, interleucina, tivozanibe, pazopanibe sorafenibe e temsirolimus para PFS. Também não houve diferenças para eventos adversos graves entre todos os tratamentos avaliados.

Wang et al. (2015) realizaram uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia de cinco tratamentos em pacientes com câncer renal avançado. Os dados de progressão da doença, da taxa de resposta objetiva (ORR), taxa de controle da doença (DCR), grau 3/4 de eventos adversos, a sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS) foram extraídos para avaliar os efeitos terapêuticos, toxicidade e prognóstico, respectivamente. Dois estudos avaliaram a combinação de bevacizumabe com interferona alfa ( $n = 1381$ ), um sunitinibe ( $n = 750$ ), um sorafenibe ( $n = 189$ ) e uma temsirolimus ( $n = 416$ ). Sorafenibe, sunitinibe, temsirolimus ( $p < 0,01$ ) e a combinação de bevacizumabe com interferona ( $p = 0,04$ ) foram mais eficazes no controle da progressão do tumor do que a monoterapia da interferona. Sorafenibe, sunitinibe e temsirolimus não possuem vantagem em ORR comparado com a monoterapia de interferona ( $p = 0,30$ ), mas a combinação de bevacizumabe com interferona apresentaram melhores resultados em ORR do que a monoterapia de interferona ( $p < 0,01$ ). Sorafenibe, sunitinibe, temsirolimus ( $p < 0,01$ ) e combinação de bevacizumabe com interferona ( $p < 0,01$ ) em DCR. Sorafenibe, sunitinibe, e temsirolimus apresentaram taxa semelhante de grau 3/4 de eventos adversos em comparação com a interferona ( $p = 0,10$ ). O uso combinado de bevacizumabe e interferona está associado com maior frequência de eventos adversos ( $p < 0,10$ ). Sorafenibe e sunitinibe apresentaram mediana de PFS semelhantes ( $p =$



0,10); também sunitinibe teve maior mediana de OS ( $p = 0,049$ ) em relação a interferona. O uso combinado de bevacizumabe e interferona apresentou maior mediana de PFS ( $p < 0,01$ ) do que interferona. Sorafenibe, sunitinibe, temsirolimus e a combinação de bevacizumabe com interferona são mais eficazes na estabilização da doença. O uso combinado de bevacizumabe e interferona é melhor do que sorafenibe, sunitinibe, e temsirolimus em ORR, PFS e OS, mas associado com maior nível de eventos adversos. Haalandet al (2014) realizaram uma meta-análise de comparação indireta de ensaios clínicos randomizados de bevacizumabe com interferona, sunitinibe ou pazopanibe em comparação um com o outro ou com a monoterapia de interferona no tratamento de primeira linha de câncer renal metastático ou avançado. Foram incluídos seis estudos que avaliaram a sobrevida global (OS), a sobrevida livre de progressão (PFS), a taxa de resposta (RR) e os eventos adversos em pacientes com bom a moderado prognóstico. A OS para bevacizumabe com interferona versus monoterapia de interferona foi de 0,86 (0,76-0,97), para sunitinibe versus monoterapia de interferona foi de 0,82 (0,67-1,00), para pazopanibe versus monoterapia de interferona foi de 0,74 (0,57-0,97), sunitinibe versus bevacizumabe com interferona foi de 0,95 (0,75-1,20), para o pazopanibe versus bevacizumabe com interferona foi de 0,86 (0,64-1,16), e para o pazopanibe versus sunitinibe foi de 0,91 (0,76-1,08). Da mesma forma, bevacizumabe com interferona, sunitinibe ou pazopanibe tiveram melhores PFS e RR do que a monoterapia de interferona. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre sunitinibe versus bevacizumabe com interferona, pazopanibe versus bevacizumabe com interferona e pazopanibe versus sunitinibe para PFS. Sunitinibe e pazopanibe apresentaram melhor RR do que bevacizumabe combinado com interferona e houve provas sugestivas de que pazopanibe pode superar sunitinibe em termos de RR. Em termos gerais, as taxas de eventos adversos foram menores para o monoterapia de interferona do que para bevacizumabe com interferona, sunitinibe ou pazopanibe, enquanto as taxas de eventos adversos foram semelhantes para bevacizumabe com interferona, sunitinibe, e pazopanibe. Be-



vacizumabe com interferona, sunitinibe e pazopanibe são adequadas opções de primeira linha no tratamento do câncer renal metastático. A monoterapia de interferona por si só não deve ser considerada como tratamento de primeira linha ideal.

## 5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

No Sistema Único de Saúde temos os seguintes tratamentos disponíveis:

- Nefrectomia
- Imunoterapia
- Quimioterapia
- Radioterapia

Quanto a quimioterapia, em geral, este tipo de tumor costuma responder de forma bastante precária a esta opção terapêutica. No que diz respeito a imunoterapia, ela é realizada no SUS normalmente com alfa interferon, que de acordo com a revisão da Cochrane, demonstrou aumento da mortalidade quando comparada a outras terapia-alvo. O sunitinibe apresentou melhores taxas de sobrevida livre de progressão quando comparados a alfa interferon com uma diferença significativamente estatística da ordem de 5-6 meses.

## 6. Sobre a liberação pela ANVISA

O medicamento SUNITINIBE possui registro na ANVISA, com o nome comercial de **Sutent**, nas apresentações em cápsulas de 12,5mg, 25mg e 50mg, do laboratório farmacêutico PFIZER.

**Registro ANVISA nº 1021602050012 - SUTENT**

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



## 7. Sobre a incorporação pela CONITEC

A CONITEC, em sua 70ª reunião ordinária, no dia 30 de agosto de 2018, recomendou preliminarmente pela não criação de novo procedimento APAC, para os inibidores de tirosina quinase, no SUS, para o tratamento do carcinoma renal de células claras metastático.

## 8. Do fornecimento da medicação pelo SUS

O SUS não disponibiliza Sunitinibe para o tratamento da patologia em questão e o mesmo também não faz parte da lista da RENAME.

## 9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

O medicamento Sunitinibe é citado como quimioterapia paliativa do câncer renal nas "Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais **SUTENT (PFIZER) - Sunitinibe 50 mg**

## 10. Custo da medicação

**SUTENT (PFIZER) - Sunitinibe 50 mg**

PRESCRIÇÃO – 01 cápsula ao dia.



PRECOS CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28

**Preço máximo ao governo – ICMS 0% – R\$ 14.006,04**

**Custo médio estimado do tratamento mensal (28 dias) - R\$ 14.006,04**

## 11. Conclusões

EM RESPOSTAS AOS QUESTIONAMENTOS

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?

-Sim

b) há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

-Sim, porém não pelo SUS.

c) Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

-a medicação disponível no SUS para a referida paciente possui mais efeitos colaterais e menor resposta terapêutica

d) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

-Não

e) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo disponibilizado pelo sistema público?

-Sim

f) Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?



-Não

g) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentada pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

-Sim

## 12. Referências

1. Ministério da Saúde-Secretaria de Atenção à Saúde PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE Dezembro de 2014. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais.
2. Registro ANVISA SUTENT<sup>®</sup> – [www.smerp.com.br](http://www.smerp.com.br)
3. Sutent<sup>®</sup>. Bula Anvisa, MS - 1.0216.0205
4. Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático. Setembro de 2018. Relatório de recomendação da CONITEC, Ministério da Saúde. Setembro de 2018
5. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. N Engl J Med, 2014; 370(18):1769-70.
6. Duran M, Matheus W, Ferreira U, Clark O. Systematic review and meta-analysis of target therapies for the treatment of metastatic renal cancer. Int Braz J Urol, 2013; 39(6):768-78.
7. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2013; 369(8):722-31.



8. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*, 2013; 49(6): 1287-96.
9. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon-alpha. *Br J Cancer*, 2012; 106(10):1587-90.
10. Liu F, Chen X, Peng E, Guan W, Li Y, Hu Z, et al. VEGF pathway targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2011; 31(6): 799-806.
11. Leung HW, Chan AL. Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: indirect comparison meta-analysis. *Clin Ther*, 2011; 33(6): 708- 16. [101] Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*, 2010; 28(13): 2144-50.
12. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28(6): 1061-8.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009; 27(22): 3584-90.
14. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results





- of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*, 2009; 27(20): 3312-8.
15. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014; 32(8):760-7.
  16. Chang X, Zhang F, Liu T, Yang R, Ji C, Zhao X, Xu L, Liu G, Guo H. Comparative efficacy and safety of first-line treatments in patients with metastatic renal cell cancer: a network meta-analysis based on phase 3 RCTs. *Oncotarget*. 2016 Mar 29;7(13):15801-10. doi: 10.18632/oncotarget.7511. PubMed PMID: 26908455.
  17. Wang L, Ma L, Wang X, Li B, Guo S, Qiao Q. Therapeutic effects and associated adverse events of first-line treatments of advanced renal cell carcinoma (RCC): a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2015 Apr;47(4):617-24. doi: 10.1007/s11255-015-0932-1. Epub 2015 Feb 17. Review. PubMed PMID: 25686740.
  18. Haaland B, Chopra A, Acharyya S, Fay AP, Lopes Gde L. Comparative effectiveness of approved first-line anti-angiogenic and molecularly targeted therapeutic agents in the treatment of good and intermediate risk metastatic clear cell renal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2014 Aug 15;14:592. doi: 10.1186/1471-2407-14-592. PubMed PMID: 25127891; PubMed Central PMCID: PMC4148555.
  19. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras*. 2015 May-Jun; 48(3):166-74. doi: 10.1590/0100-3984.2013.1927. Review. PubMed PMID: 26185343; PubMed Central PMCID: PMC4492569.
  20. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponível em: . Acesso em: 04 jul. 2016.



21. Barbosa GS, Lima R, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). *Cad. Saúde Colet.*, 2012, Rio de Janeiro, 20(4): 537-40.
22. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de saúde – TABNET. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>>. Acesso em: 03 jul. 2016.
23. Palsdottir HB, Hardarson S, Petursdottir V, Jonsson A, Jonsson E, Sigurdsson MI, Einarsson GV, Gudbjartsson T. Incidental detection of renal cell carcinoma is an independent prognostic marker: results of a long-term, whole population study. *J Urol.* 2012 Jan;187(1):48-53. doi: 10.1016/j.juro.2011.09.025.