



NOTA TÉCNICA NÚMERO 276

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exma. Sra. Juíza Dra. Nadia Maria Frota Pereira

15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0124118-42.2019.8.06.0001

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

14/05/19

Data do Parecer: 24/05/19

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	3
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	5
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	6
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	6
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	7
9. Custo do tratamento -----	8
10. Sobre as perguntas formuladas -----	9
11. Referências -----	11



NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de solicitação de parecer a respeito do uso dos medicamentos malato de sunitinibe (Sutent®) OU cloridrato de pazopanibe (Votrient®) para tratamento de paciente do sexo masculino, 63 anos, portador de neoplasia maligna de rim com metástases em fígado e pulmão (CID10: C64). Segundo relatório médico, o paciente já foi submetido a cirurgia de retirada do rim acometido (nefrectomia em dezembro de 2018). Além disso, estudo anatomopatológico revelou tratar-se do tipo histológico carcinoma renal de células claras (CRCC).

2) Tema

Uso de medicamentos antiangiogênicos da classe inibidor multialvo da tirosinoquinase (TKI) de receptores específicos para tratamento de neoplasia maligna de rim com metástases em fígado e pulmão (CID10: C64).

3) Considerações iniciais

Preliminarmente, cabe ressaltar que o uso de medicamentos da classe inibidor da tirosinoquinase (TKI) de receptores específicos para tratamento de pacientes com neoplasia maligna de rim já foi tema abordado em 5 Notas Técnicas (NT) anteriores emitidas pelo NAT-JUS do TJ-CE. Malato de sunitinibe (Sutent®) foi analisado nas NT 119 e 194. Já o cloridrato de pazopanibe (Votrient®) foi analisado nas NT 41, 57, 117 e 204).

O câncer de rim é uma forma relativamente comum de câncer, representando cerca de 3% de todos os casos de neoplasias malignas em homens e mulheres. A ocorrência ao redor do mundo tem sido de aproximadamente 209 mil novos casos por ano e 102 mil mortes por ano. No Brasil, estima-se que a incidência anual do câncer do rim seja de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes. No ano de 2016, foram registrados 3.286 óbitos por neoplasia maligna renal (CID-10 C64) no Brasil.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Cerca de 90% dos tumores renais são carcinoma de células renais (CCR) e, entre estes, 70 a 80% são tumores de células claras (CRCC), tipo celular que acomete a parte demandante na ação. Costuma ser uma doença assintomática 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. O CRCC costuma surgir em indivíduos acima dos 50 anos de idade, sendo a média de idade no momento do diagnóstico ao redor dos 64 anos.

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

Até o presente momento, o carcinoma de células renais metastático é uma doença praticamente incurável. É um dos tumores sólidos mais resistentes à quimioterapia. Recomenda-se a nefrectomia radical como o tratamento inicial para a doença metastática. Quando há apenas uma metástase única à distância, a nefrectomia associada à ressecção desta metástase pode levar à cura em alguns casos.

O tratamento medicamentoso dos cânceres renais avançados pode ser feito de 3 formas: (a) Terapia imune; habitualmente feita com uma droga chamada Interleucina-2; (b) 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; (c) Terapia-alvo molecular; medicamentos que inibem diretamente o crescimento do câncer; os mais usados são: Temsirolimus ou Everolimus.

O sunitinibe inibe múltiplos receptores de tirosina quinase 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 α e PDGFR β), 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).



Chang et al. (2016) realizaram metanálise de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de comparar a eficácia e a segurança dos tratamentos de primeira linha para carcinoma de células renais. Onze estudos foram incluídos, com um total de 7.597 pacientes em doze diferentes braços de tratamento. Constatou-se que sunitinibe teve uma sobrevida livre de progressão (SLP) significativamente maior do que interferon ($p < 0,001$) e placebo ($p < 0,001$). Além disso, sunitinibe revelou-se o medicamento mais seguro no que diz respeito a eventos adversos sérios. No entanto, não se observaram diferenças estatisticamente significantes entre sunitinibe, axitinibe, bevacizumbe, interleucina, tivozanibe, pazopanibe, sorafenibe e temsirolimus para SLP.

Wang et al. (2015) também realizaram metanálise 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 (TRO), taxa de controle da doença (TCD), grau 3/4 de eventos adversos, a sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) foram extraídos para avaliar os efeitos terapêuticos, toxicidade e prognóstico, respectivamente. Dois estudos avaliaram a combinação de bevacizumabe com interferon alfa ($n = 1381$), um sunitinibe ($n = 750$), um sorafenibe ($n = 189$) e um temsirolímus ($n = 416$). Sorafenibe, sunitinibe, temsirolimus ($p < 0,01$) e a combinação de bevacizumabe com interferon ($p = 0,04$) foram mais eficazes no controle da progressão do tumor do que a monoterapia de interferon. Sorafenibe, sunitinibe e temsirolimus não possuem vantagem em TRO comparado com a monoterapia de interferon ($p = 0,30$), mas a combinação de bevacizumabe com interferon apresentou melhores resultados em TRO do que a monoterapia de interferon ($p < 0,01$). Sorafenibe, sunitinibe, temsirolimus ($p < 0,01$) e combinação de bevacizumabe com interferon ($p < 0,01$) em TCD. Sorafenibe, sunitinibe, e temsirolimus apresentaram taxa semelhante de grau 3/4 de eventos adversos em comparação com a interferon ($p = 0,10$). O uso combinado de bevacizumabe e interferona está associado com maior frequência de eventos adversos ($p < 0,10$). Sorafenibe e sunitinibe apresentaram mediana de SLP semelhantes ($p = 0,10$); também sunitinibe teve maior mediana de SG ($p = 0,049$) em relação a interferon. O uso combinado de bevacizumabe e interferon apresentou

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



maior mediana de SLP ($p < 0,01$) do que interferon. Sorafenibe, sunitinibe, temsirolimus e a combinação de bevacizumabe com interferon são mais eficazes na estabilização da doença. O uso combinado de bevacizumabe e interferon é melhor do que sorafenibe, sunitinibe, e temsirolimus em TRO, SLP e SG, mas associado com maior nível de eventos adversos.

Em um estudo, randomizado, aberto, de fase III (COMPARZ), em que foram incluídos 1.110 pacientes, com carcinoma renal de células claras metastático, de 14 países da América do Norte, Europa, Austrália e Ásia os pacientes foram randomizados para receber pazopanibe na dose de 800 mg/dia continuamente ou sunitinibe na dose de 50 mg/dia por 4 semanas, seguido de 2 semanas sem tratamento. A sobrevida livre de progressão, desfecho primário definido como o tempo desde a randomização até a data do primeiro registro de progressão objetiva da doença ou morte por qualquer causa, atingiu uma mediana de 8,4 meses com o tratamento com pazopanibe (IC 95%, 8,3 a 10,9) e mediana de 9,5 meses com o tratamento com sunitinibe (IC 95%, 8,3 a 11,1) (HR 1,05; IC 95%, 0,90 a 1,22). Resposta parcial foi observada em 31% dos pacientes do grupo do pazopanibe e em 24% dos pacientes no grupo sunitinibe. Resposta completa foi observada em um paciente do grupo do pazopanibe e em três pacientes no grupo do sunitinibe. A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 24% para o grupo do pazopanibe e 20% para o grupo do sunitinibe. Os mais frequentes no estudo foram diarreia, fadiga, hipertensão e náuseas.

5) Sobre o registro pela ANVISA

MEDICAMENTOS SOLICITADOS NA AÇÃO		
Nome comercial	SUTENT®	VOTRIENT®
Princípio ativo	Malato de sunitinibe	Cloridrato de pazopanibe
Registro ANVISA	102160205	100681136
Vencimento do registro	05/2021*	10/2020#
Possui Genérico	Não	Não

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Laboratório	PFIZER LTDA	NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A
Indicação conforme bula para os seguintes tratamentos:	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor estromal gastrointestinal após falha do tratamento com mesilato de imatinibe em decorrência de resistência ou intolerância. - Carcinoma metastático de células renais avançado. - Tumores neuroendócrinos pancreáticos não ressecáveis 	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma de células renais avançado e/ou metastático. - Sarcoma de partes moles: subtipos específicos de sarcoma de partes moles avançado que receberam quimioterapia prévia para doença metastática ou que tenham progredido dentro de 12 meses após a terapia neoadjuvante ou adjuvante.

* Fonte: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351362916200514/?nomeProduto=sutent> Acesso 15/05/2019.

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351594744201609/?nomeProduto=votrient> Acesso 16/05/2019

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

A CONITEC recomendou a incorporação do malato de sunitinibe e cloridrato de pazopanibe para carcinoma renal de células claras metastático, mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência Oncológica no âmbito do Sistema Único de Saúde, conforme Portaria nº 91, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 249, seção 1, página 434, em 28 de dezembro de 2018. (disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibeePazopanibe_CarcinomaRenal.pdf).

7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

O SUS oferece uma estratégia de cuidado que pode ser verificada nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Células Renais (Portaria SAS/MS nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014 [Publicada em 17/12/2014], disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf).

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Segundo informações obtidas no site do Ministério da Saúde, a decisão de incorporação no SUS do malato de sunitinibe e cloridrato de pazopanibe foi publicada no dia 12 de dezembro de 2018, no Diário Oficial da União. Ainda segundo o site, a disponibilização dos referidos medicamentos se dará conforme o modelo da Assistência Oncológica no âmbito do SUS (<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45144-saude-amplia-rol-de-tratamento-para-pacientes-com-cancer-renal> - Última atualização em 25 de Janeiro de 2019, 14h39).

Conforme determina o artigo 25 do Decreto 7.646/2011, a partir da publicação da decisão de incorporar tecnologia em saúde, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de 180 dias para efetivar a oferta ao SUS.

A DDT do Carcinoma de Células Renais do Ministério da Saúde recomenda a nefrectomia radical (retirada cirúrgica do rim) como o tratamento inicial para a doença metastática, com exceção dos pacientes que não apresentam condições clínicas para o procedimento cirúrgico. Para os carcinomas de células renais que se deslocam para outras partes do corpo e não podem ser totalmente removidos, a referida DDT indica a quimioterapia paliativa, que pode ser realizada com citocinas (interferon alfa e interleucina 2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo ou tensirolimo).

No âmbito do SUS, o fornecimento de medicamentos oncológicos ocorre por meio da notificação dos fármacos como procedimentos quimioterápicos no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS). Dentro dele, consta a Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), que é o documento pelo qual os gestores e profissionais de saúde solicitam o ressarcimento. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). Dessa forma, compete aos hospitais habilitados em

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Oncologia pelo SUS (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) padronizar o esquema de tratamento baseado nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde e os medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição, bem como fornecer tais medicamentos aos pacientes.

O SUS disponibiliza quatro procedimentos para tratamento deste tipo específico de câncer, por meio de APAC, conforme código presente na tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS – SIGTAP:

03.04.02.016-8 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE RIM AVANÇADO

03.04.02.040-0 - QUIMIOTERAPIA DE CARCINOMA UROTELIAL AVANÇADO

Procedimento cirúrgico:

04.09.01.021-9 - NEFRECTOMIA TOTAL

04.09.01.020-0 - NEFRECTOMIA PARCIAL

9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 15/04/2019 (Preço Máximo ao Consumidor) e 03/05/2019 (Preço Máximo de Venda ao Governo).

MEDICAMENTO	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	ICMS 0%				
	PF	PMC	PMVG [#]		
SUTENT 50MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 28	18.302,23	25.301,76	14.612,50	14.612,50	131.512,50
VOTRIENT 400MG 400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 30	4.197,56	5.802,87	3.351,33	6.702,66	80.431,92

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo. Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

[#]Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF (1-CAP)]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.*

[§]O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



10) Sobre as perguntas formuladas

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente:

Resposta: Sim. Resultados de eficácia dos medicamentos malato de sunitinibe (Sutent®) e cloridrato de pazopanibe (Votrient®) para tratamento de neoplasia maligna de rim com metástases foram apresentados no tópico 4. O carcinoma de células renais metastático é uma doença praticamente incurável. Os objetivos do tratamento devem se limitar ao aumento da sobrevida com qualidade de vida. No momento, não há contraindicação específica para uso dos medicamentos solicitados. Não devem ser usados por mulheres grávidas.

b) Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Resposta: No SUS, para o caso em tela, está disponível quimioterapia paliativa, que pode ser realizada com citocinas (interferon alfa e interleucina) e citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina). Estas opções terapêuticas também visam os mesmos efeitos dos fármacos prescritos, qual seja, o aumento da sobrevida.

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

Resposta: No âmbito do SUS, o fornecimento de medicamentos oncológicos ocorre por meio da notificação dos fármacos como procedimentos quimioterápicos no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS). Dentro dele, consta a Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), que é o documento pelo qual os gestores e profissionais de saúde solicitam o ressarcimento. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações



tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). Dessa forma, compete aos hospitais habilitados em Oncologia pelo SUS (público ou privado, com ou sem fins lucrativos) padronizar o esquema de tratamento baseado nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde e os medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição, bem como fornecer tais medicamentos aos pacientes.

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

Resposta: Sim. Os fármacos prescritos são aprovados pela ANVISA, conforme já especificado no tópico 5. Segundo informações obtidas no site do Ministério da Saúde, a decisão de incorporação no SUS do malato de sunitinibe e cloridrato de pazopanibe foi publicada no dia 12 de dezembro de 2018, no Diário Oficial da União. Conforme determina o artigo 25 do Decreto 7.646/2011, a partir da publicação da decisão de incorporar tecnologia em saúde, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de 180 dias para efetivar a oferta ao SUS.

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

Resposta: Esta pergunta já foi respondida.

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?

Resposta: Considerando o parâmetro "aumento de sobrevida", estudos mostraram que os medicamentos requeridos (malato de sunitinibe - Sutent® OU cloridrato de pazopanibe - Votrient®) para tratamento de neoplasia maligna de rim com metástases foram superiores aos tratamentos prévios a base de citocinas (interferon alfa e interleucina) e citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina). Já com relação ao parâmetro "cura", não há diferença entre os tratamentos.



g) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, 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? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Resposta: A partir do quadro apresentado pela parte autora, os fármacos prescritos (malato de sunitinibe - Sutent® OU cloridrato de pazopanibe - Votrient®) são capazes de aumentar a sobrevida do paciente, sendo uma opção para o tratamento da enfermidade que lhe acomete e importante para a preservação de sua saúde e dignidade.

11) Referências

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.

Sutent®. Bula Anvisa, MS - 1.0216.0205

Votrient . Bula Anvisa, M.S: 1.0068.1136

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.



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.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em: <
http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/xls_conformidade_gov+03MAI O2019+-+atualizada.pdf/b716d28d-0772-47b6-80ca-e622cb76336f>. Acesso em 16 de maio de 2019.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em: <
http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-04-15.pdf/0af5a78c-b39f-47f2-a5dd-a80260c3013c>. Acesso em 17 de maio de 2019.