

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS) features the word "CATES" in white, bold, sans-serif capital letters. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline and a white fill. The text is set against a dark blue rectangular background with rounded corners.

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 10/2016**

Sunitinibe para o tratamento do carcinoma de células renais metastático

**Belo Horizonte
Julho - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE –
CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da Silva
Mestre em Medicamentos e
Assistência Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

Wallace Breno Barbosa
Mestre em Medicamentos e
Assistência Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

Jéssica Barreto dos Santos
Mestre em Medicamentos e
Assistência Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Sutent[®] (Sunitinibe)

Indicação na bula: tratamento de carcinoma de células renais metastático (CCRm) ou avançado.

Pergunta: eficácia e segurança do sunitinibe em pacientes com câncer renal metastático.

Evidências: foram analisadas três revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e segurança de sunitinibe em comparação direta com interferona e indireta com outras alternativas. O sunitinibe apresentou maior eficácia em relação a interferona alfa com segurança comparável, Entretanto, não foram observadas diferenças em termos de eficácia e segurança entre sunitinibe e as demais alternativas de primeira linha para carcinoma de células renais metastático.

Sunitinibe é indicado para o tratamento paliativo do carcinoma de células renais metastático e apresenta maior eficácia em relação a interferona alfa com segurança comparável. Entretanto, não foram observadas diferenças em termos de eficácia e segurança entre sunitinibe e as demais alternativas de primeira linha para carcinoma de células renais metastático. Assim, além do sunitinibe, verifica-se que existem outras terapias que podem ser utilizadas para o tratamento da condição como bevacizumabe associado à alfa interferona ou pazopanibe em casos de bom a moderado prognóstico e tensirolimo para pacientes com pior prognóstico. As evidências são derivadas de estudos de comparações indiretas e não apresentam total concordância. Estudos de comparação direta são necessários para confirmar essas evidências.

Conclusões: o sunitinibe é indicado como tratamento paliativo de primeira linha para o carcinoma de células renais metastático. Existem outras alternativas de primeira linha que podem ser utilizadas, bevacizumabe associado a interferona alfa, pazopanibe e tensirolimo.

CONTEXTO

O carcinoma de células renais (CCR), também conhecido como câncer de células renais ou adenocarcinoma de células renais, é o tipo mais comum de câncer de rim. Cerca de 90% dos cânceres de rim são CCR. Existem vários subtipos de CCR, identificadas por meio das células cancerosas visualizadas ao microscópio, entre eles o convencional ou de células claras (com uma prevalência de 70%), o papilar (10%) e o cromofóbico (5%). Os demais são considerados muito raros, com uma prevalência abaixo de 1% para cada um deles. Saber o subtipo de CCR pode ser um fator na decisão sobre o tratamento e pode também ajudar o médico a determinar se o câncer pode ser devido a uma síndrome genética hereditária⁽¹⁾. Além disso, estes subtipos de CCR apresentam características morfológicas, genéticas e moleculares distintas, resultando em doenças de prognóstico variável⁽²⁾. Os fatores de riscos de CCR estão relacionados com hábitos de vida (como o tabagismo e a obesidade), fatores exógenos (como a exposição ao cádmio e a alguns herbicidas), fatores genéticos e hereditários, hipertensão e doença renal avançada, dentre outros⁽¹⁾.

1-População acometida: Pacientes com carcinoma renal metastático ou avançado.

O CCR é mais comum em homens, tendo incidência aumentada entre indivíduos diabéticos, obesos, sedentários ou com histórico familiar dessa doença⁽²⁾. A idade média das pessoas quando são diagnosticadas é de 64 anos, sendo o câncer renal muito raro em pessoas com menos de 45 anos de idade⁽¹⁾.

2-Prevalência/Incidência: Os CCR são o sétimo tipo histológico de câncer mais comum no mundo ocidental e compreendem de 1% a 3% de todas as neoplasias malignas viscerais. Aproximadamente 40% dos pacientes com CCR morrem devido à progressão da doença, tornando este tumor a lesão maligna urológica mais letal⁽³⁾. Em 2015, no mundo, foram diagnosticados cerca de 365 mil novos casos de câncer renal (63,5% em homens) e cerca de 155 mil óbitos foram registrados (63,5% do sexo masculino)⁽⁴⁾. Estima-se que 62.700 novos casos de câncer renal ocorrerão neste ano de 2016 nos Estados Unidos, sendo 63% destes em homens. E ainda, em torno 14.240 pessoas, sendo 65% do sexo masculino, morrerão por causa desta doença naquele país em 2016⁽¹⁾.

Por razões ainda não esclarecidas, a taxa de novos cânceres renais tem aumentado desde a década de 1990, embora pareça ter estabilizado nos últimos anos. Parte deste aumento foi provavelmente

devido ao uso de exames de imagem mais recentes, como tomografia computadorizada, que detectou alguns tipos de câncer, que não poderiam ter sido diagnosticados de outra forma. As taxas de mortalidade para estes cânceres caíram ligeiramente desde meados da década de 1990⁽¹⁾.

No Brasil, a incidência é de 7 a 10 casos por 100.000 habitantes nas regiões mais desenvolvidas² e a taxa de mortalidade por neoplasias renais no país em anos recentes (1996-2010) espelhou a tendência global, em que a maioria dos indivíduos acometidos foi entre 40 e 60 anos⁵. No ano de 2014, foram registrados 2.831 óbitos por neoplasia maligna renal (CID-10 C64) no Brasil, correspondendo a 41,1% dos óbitos por neoplasias malignas do trato urinário e por 1,4% dos óbitos por neoplasias malignas⁽⁶⁾.

3-Curso da doença: Os sintomas do CCR incluem dor lombar na lateral, hematúria, massa abdominal palpável, síndromes paraneoplásicas¹ e manifestações de doença metastática, como dor óssea, tosse persistente ou linfadenopatia periférica. O exame físico tem um papel limitado no diagnóstico do CCR. As lesões renais expansivas na sua maioria, sejam sólidas ou císticas, permanecem assintomáticas e impalpáveis até os estágios mais avançados da doença⁽²⁾.

Atualmente, a maioria dos casos é diagnosticada incidentalmente, pelo uso frequente de exames de imagens indicados para uma variedade de sintomas ou doenças não relacionadas ao câncer⁽²⁾. Os tumores renais diagnosticados de forma incidental afetam favoravelmente a sobrevida do paciente e estão associados a um melhor prognóstico da doença em relação aos indivíduos diagnosticados no surgimento dos sintomas⁽⁷⁾.

O prognóstico do câncer renal é variável e está relacionado com o estágio da doença no momento do diagnóstico, se localizado ou se metastático, do tratamento realizado a partir do diagnóstico, da idade do paciente e da presença ou não de comorbidades⁽¹⁾.

¹ Refere-se a um conjunto de sinais e sintomas que antecede ou que ocorre concomitantemente à presença de um câncer no organismo e que não está relacionado diretamente com invasão, obstrução ou efeitos metastáticos do tumor.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA**1-Nome da tecnologia:** Sutent[®]**2-Princípio ativo:** Sunitinibe**3-Registro na ANVISA:** Sim, para esta indicação. Registro: 102160205. Validade: 05/2021. Sim, para outra indicação. Citar: Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa naBula.**4-Registro em outras agências internacionais:**

a) FDA

 Sim Não

Indicação: carcinoma de células renais avançado

b) EMA

 Sim Não

Indicação: carcinoma de células renais metastático

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

A nefrectomia radical é o tratamento inicial recomendado (exceto em casos de paciente sem condições clínicas para o procedimento cirúrgico), pois contribui para o controle de sintomas, como dor lombar e sangramento urinário, além de estar associada a maior sobrevida. A ressecção precoce de metástase(s) a distância é recomendável, nos casos de lesão única ou com acometimento pulmonar oligometastático exclusivo. Não há indicação clínica de tratamento sistêmico com finalidade adjuvante quando houve a remoção completa das lesões clínicas⁽²⁾.

Radioterapia externa pode ser empregada para controle de sintomas locais, como dor tumoral e sangramento urinário, e na palição de metástases óssea ou cerebral⁽²⁾.

A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona alfa e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina)⁽²⁾, antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensirolimo)^(2,8). Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada uma dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferon, a um custo elevado para os sistemas de saúde⁽²⁾.

Segundo a *European Society for Medical Oncology (ESMO)*⁽⁸⁾, os medicamentos padrão que são utilizados como primeira linha de tratamento são sunitinibe ou bevacizumabe + interferona alfa ou pazopanibe ou tensirolimo (QUADRO 1).

Quadro 1. Medicamentos utilizados no tratamento paliativo do carcinoma de células renais.

Histology and setting	Risk group	Standard	Option
Clear-cell first line	Good or intermediate risk	Sunitinib [I, A] Bevacizumab + IFN- α [I, A] Pazopanib [I, A]	High-dose IL2 [III, C] Sorafenib [II, B] Bevacizumab + low-dose IFN- α [III, A]
	Poor risk	Temsirolimus [II, A]	Sunitinib [II, B] Sorafenib [III, B] Sunitinib [III, A]
Clear-cell second line	Post cytokines	Axitinib [I, A] Sorafenib [I, A] Pazopanib [II, A]	
	Post TKIs	Axitinib [I, B] Everolimus [II, A]	Sorafenib [II, A]
Clear-cell third line	Post 2 TKIs	Everolimus [II, A]	
	Post TKI and mTOR	Sorafenib [I, B]	Other TKI [IV, B] Rechallenge [IV, B]
Non-clear-cell histology			Temsirolimus [III, B] Sunitinib [III, B] Sorafenib [III, B]

Fonte: Guideline ESMO⁽⁸⁾.

Legenda: [I,II,III,IV,V] Nível de evidência; [A,B,C,D,E] Grau de recomendação. Do melhor/maior para o pior/menor.

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

A dose diária definida (DDD) para o sunitinibe na Organização Mundial de Saúde (OMS) não foi definida⁽⁹⁾. De acordo com a bula do fabricante do produto, a dose diária de sunitinibe é de 50 mg por via oral, administrada em dose única diária durante 4 semanas consecutivas, seguidas por um período de descanso de 2 semanas (esquema 4/2), totalizando um ciclo completo de 6 semanas⁽¹⁰⁾. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 24 de junho de 2016, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado).

Tabela 1. Preço estimado do tratamento com sunitinibe (Sutent®).

ICMS	Dose recomendada	diária	Apresentação	Valor do tratamento por ciclo
0%	50mg		28 cápsulas	R\$ 13.572,39

O valor para outros ICMS não estão disponíveis.

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 01/07/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Sunitinib é eficaz e seguro para câncer renal metastático?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 01/07/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Sunitinib é eficaz e seguro para câncer renal metastático?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Foram selecionadas três revisões sistemáticas que avaliaram o sunitinibe em câncer renal metastático comparado com outras alternativas terapêuticas.

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 meta-análise 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 ($p < 0,001$). 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, bevacizumbe, interleucina, tivozanibe, pazopanibe sorafenibe e temsirolimus para PFS. Também não houve diferenças para eventos adversos graves entre todos os tratamentos avaliados⁽¹¹⁾.

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 temsirolímus ($n = 416$). 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 ($p < 0,01$) foram mais eficazes do que interferona em DCR. Sorafenibe, sunitinibe, e temsirolimus apresentaram taxa semelhante de grau 3/4 de ventos adversos em comparação com a interferona ($p = 0,10$). O uso combinado de bevacizumabe e interferona está associado com maior frequência de eventos adversos ($p < 0,01$). 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 ($p < 0,01$) e OS ($p = 0,01$) 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⁽¹²⁾.

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 a 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. Bevacizumabe 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⁽¹³⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O tratamento do carcinoma de células renais foi regulamentado pela Portaria SAS/MS nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. De acordo com essa Portaria, o tratamento do carcinoma renal metastático no âmbito do Sistema Único de Saúde poderá incluir cirurgia (nefrectomia), a radioterapia externa e a quimioterapia, esta última restrita a tratamento paliativo e em casos específicos, tais como pacientes com prognóstico favorável ou intermediário, sem metástases cerebrais, sem eventos cardiovasculares recentes e com capacidade funcional adequada (ECOG 0-2). A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com interferona-alfa, interleucina-2 (citocinas), 5-fluoruracil, capecitabina, doxorrubicina, gencitabina e vinblastina (citotóxicos), sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe (antiangiogênicos), everolimo e tensirolimo (inibidores da via de sinalização mTOR)⁽²⁾.

O financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC⁽²⁾.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos, que são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em

Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes⁽¹⁴⁾.

Os procedimentos encontram-se registrados na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) sob as seguintes codificações⁽¹⁵⁾:

Tabela 2. Procedimentos registrados para o tratamento do CCR no SIGTAP.

Código	Procedimento
03.04.02.016-8	Quimioterapia do carcinoma de rim avançado
03.04.01.029-4	Radioterapia com acelerador linear de fótons e elétrons (por campo)
03.04.01.028-6	Radioterapia com acelerador linear só de fótons (por campo)
04.16.01.007-5	Nefrectomia total em oncologia
04.16.01.021-0	Nefrectomia parcial em oncologia

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

NICE^(16,17).

O sunitinibe é recomendado como uma possível primeira linha de tratamento medicamentoso para pessoas com CCR metastático se:

- A imunoterapia (como por exemplo, interferona alfa) for adequada para os indivíduos e
- Quando os pacientes possuem mobilidade e realizam atividades diárias e práticas, tais como tarefas domésticas leves ou trabalho de escritório.

O sunitinibe não é recomendado como segunda linha de tratamento medicamentoso para pessoas com CCR Metastático.

De acordo com o NICE, não existe um tratamento padrão para pacientes com CCR metastático que apresentaram falha na primeira linha com imunoterapia ou para aqueles indivíduos que não são adequados para a imunoterapia.

Foram encontrados dois protocolos que orientam o tratamento do CCR metastático com o sunitinibe e, embora as suas publicações sejam de 2009, eles foram reavaliados em 2015 e não foram encontradas evidências que justifiquem sua atualização.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sunitinibe é indicado para o tratamento paliativo do CCRm e apresenta maior eficácia em relação a interferona alfa com segurança comparável. Entretanto, não foram observadas diferenças em termos de eficácia e segurança entre sunitinibe e as demais alternativas de primeira linha para CCRm. Assim, além do sunitinibe, verifica-se que existem outras terapias que podem ser utilizadas para o tratamento da condição como bevacizumabe associado à alfa interferona ou pazopanibe em casos de bom a moderado prognóstico e tensirolimo para pacientes com pior prognóstico. As evidências são derivadas de estudos de comparações indiretas e não apresentam total concordância. Estudos de comparação direta são necessários para confirmar essas evidências.

REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society (ACS). Kidney Cancer (Adult) - Renal Cell Carcinoma. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003107-pdf.pdf>>. Acesso em: 03 jul. 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf>. Acesso em: 01 jul 2016.
3. 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.
4. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx>. Acesso em: 04 jul. 2016.
5. 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. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cadsc/v20n4/v20n4a19.pdf>>. Acesso em: 04 jul. 2016.
6. 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.
7. 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.

8. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, Eisen T, Horwich A; ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii49-56. doi: 10.1093/annonc/mdu259. Erratum in: *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v174-7. PubMed PMID: 25210086.

9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Sunitinib. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?showdescription=yes&code=L01XE04>. Acesso em: 01 jul 2016.

10. Laboratórios Pfizer. Sutent®. Bula do Profissional. 18 abr. 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=16239062016&pIdAnexo=3375824>. Acesso em: 02 jul. 2016.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. Governo do Estado do Paraná. Secretaria da Saúde. Medicamentos Oncológicos. Disponível em: <www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=3064>. Acesso em: 04 jul 2016

15. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 03 jul. 2016.

16. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. TA 169. Published: 25 March 2009. Disponível em: <nice.org.uk/guidance/> Acesso em: 04 jul 2016

17. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. TA 178. Issued: August 2009. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta178/resources/bevacizumab-firstline-sorafenib-first-and-secondline-sunitinib-secondline-and-temsirolimus-firstline-for-the-treatment-of-advanced-andor-metastatic-renal-cell-carcinoma-82598442394309/>>. Acesso em: 04 jul 2016