



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

DÉBORA SILVA GONÇALVES

APLICAÇÃO DOS SISTEMAS DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE NO MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS INCORPORADAS AO SUS: UM ESTUDO DE CASO NO CÂNCER
DE MAMA METASTÁTICO

Rio de Janeiro

2022

DÉBORA SILVA GONÇALVES

APLICAÇÃO DOS SISTEMAS DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE NO MONITORAMENTO
DE TECNOLOGIAS INCORPORADAS AO SUS: UM ESTUDO DE CASO NO CÂNCER
DE MAMA METASTÁTICO

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), ao Programa de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Cardiologia, Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Orientador: Ivan Ricardo Zimmermann

Co-orientadora: Kátia Marie Simões e Senna

Rio de Janeiro

2022

G635a Gonçalves, Débora Silva.

Aplicação dos sistemas de informação em saúde no monitoramento de tecnologias incorporadas ao SUS: um estudo de caso no câncer de mama metastático /

Débora Silva Gonçalves. – Rio de Janeiro, 2022.

140 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Neoplasias de mama. 2. Análise de sobrevida. 3. Transtuzumabe I. Título.

DÉBORA SILVA GONÇALVES

APLICAÇÃO DOS SISTEMAS DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE NO MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS INCORPORADAS AO SUS: UM ESTUDO DE CASO NO CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

Dissertação apresentada como requisito
à obtenção do título de Mestre em
Avaliação de Tecnologias em Saúde
(ATS), ao Programa de Pós-Graduação
do Instituto Nacional de Cardiologia,
Mestrado Profissional em Avaliação de
Tecnologias em Saúde (ATS).

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Ivan Ricardo Zimmermann
Orientador
Universidade de Brasília

Prof. Dr^a. Luciene Fontes Bonan
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Carlos Alberto da Silva Magliano
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Dr^a. Lívia Lopes Lemos
Membro externo
IQVIA Solutions

Prof. Dr^a. Márcia Ferreira Teixeira Pinto
Membro suplente interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Dr. Rodrigo Saar da Costa
Membro suplente externo
Instituto Nacional de Câncer

Dedico este trabalho aos meus pais, Maria de Fátima da Silva e Ideval Gonçalves Batista, por sempre acreditarem que posso ir mais longe e por me possibilitarem ter acesso a uma educação de qualidade. Dedico também às instâncias governamentais de educação e saúde públicas que me permitiram cursar com excelência e gratuitamente uma graduação, uma residência e este mestrado. Viva a educação pública! Viva o SUS!

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, por ter me direcionado e capacitado até aqui. Agradeço ao meu orientador e professor Dr. Ivan Ricardo Zimmermann, por todo apoio, paciência e dedicação. Agradeço também a minha co-orientadora Kátia Marie Simões e Senna, não só pela sua colaboração, mas também pelo carinho e as palavras de motivação.

Preciso agradecer a alguns colaboradores do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, local onde foi desenvolvida esta pesquisa, e sem os quais a realização da mesma teria sido bem mais difícil. São eles: o farmacêutico e pesquisador Rodrigo Saar Costa, por toda parceria, ajuda e pelas longas e importantes conversas acerca desse tema tão complexo e relevante da ATS; a médica oncologista Dra. Flávia Bolívar, por todas às vezes que se disponibilizou a responder as dúvidas tão cruciais que surgiam pelo caminho; a nutricionista e pesquisadora Gabriela Villaça, pela atenção e por toda a ajuda com a parte estatística; a minha chefe Priscila Marietto, pela compreensão e incentivo e por fim agradeço a médica e pesquisadora Dra. Susanne Crócamo, pelas importantes correções e sugestões que foram fundamentais para o desenvolvimento da discussão deste trabalho.

Agradeço especialmente a Berlândia Eufrazio Correia por todas as vezes que segurou na minha mão e não me deixou desistir, por não me deixar esquecer que eu era capaz e por ter escutado com empatia todas as angústias e medos que fizeram parte dessa jornada. Agradeço a minha irmã Elaine Silva Gonçalves, pelo apoio, carinho e desabafos. Agradeço também a colega de mestrado que se tornou amiga Paloma Sobrinho, por todo apoio e troca de aprendizados e também a Sara Menezes por todo incentivo e ajuda. Vocês foram essenciais para esta conquista!

Gostaria de agradecer a todos os amigos que de alguma forma acompanharam e apoiaram essa trajetória, especialmente aos colegas da turma do mestrado, por toda ajuda com os trabalhos e apresentações e por tornarem nossas aulas mais ricas!

Por fim, preciso agradecer e parabenizar a todo o corpo docente deste mestrado. Vocês são de fato, profissionais e professores brilhantes e serei sempre grata por ter tido a oportunidade e o prazer de ser aluna de vocês. Muito obrigada.

*“Feliz aquele que transfere o que
sabe e aprende o que ensina.”*

Cora Coralina

RESUMO

Introdução: Espera-se que o câncer continue como um grande problema econômico e de saúde em todo o mundo. Com exceção do câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é o tipo mais incidente entre as mulheres em todas as regiões brasileiras. Um dos importantes Sistemas de Informação em Saúde (SIS) é o Sistema de Autorização de Alta Complexidade na Área Oncológica (SIA-APAC/ONCO). **Objetivos:** Analisar o perfil epidemiológico e a sobrevida de pacientes com câncer de mama metastático tratadas com trastuzumabe após sua incorporação ao SUS e também avaliar a concordância dos dados entre o SIA-APAC/ONCO e os dados do prontuário médico, no contexto de uma instituição de referência em oncologia. **Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo cuja amostra partiu do censo de todas as mulheres em uso de trastuzumabe na modalidade paliativa abrangendo o período de setembro de 2017 a agosto de 2018. Os dados foram extraídos dos prontuários e sistemas informatizados da instituição. A sobrevida global foi estimada pelo método Kaplan-Meier e comparada pelo teste de *log-rank*. A linguagem SQL foi utilizada para pareamento das informações. Foi adotada a estatística descritiva a fim de se obter as frequências absolutas e relativas para as análises de concordância (proporção e teste Kappa). **Resultados:** Foram selecionadas 136 mulheres, cuja mediana da idade ao diagnóstico foi de 51 anos (amplitude: 22-92 anos). A maioria das pacientes eram pardas e foram diagnosticadas no estágio IV. Partindo do início do uso de trastuzumabe na modalidade paliativa a mediana da SG foi de 34,03 meses e a taxa de sobrevida global em 1, 3 e 5 anos foi de 83,1 % (113), 43,4% (59) e 16,2% (22), respectivamente. Estima-se que o custo anual com trastuzumabe com base na média ponderada dos preços praticados entre 09/2017 a 08/2018 foi em média de R\$:65.489,54 por paciente. Já ao considerar a média ponderada dos preços praticados em 2021 estima-se uma média anual de R\$: 18.984,77, notando-se uma redução de 71% do custo com trastuzumabe. O grau de concordância entre o SIA-APAC/ONCO e o prontuário médico oscilou a depender da variável, mas foi moderada, forte ou quase perfeita para 61,53% das variáveis analisadas (8/13). **Conclusão:** O trastuzumabe impacta positivamente a sobrevida global do câncer de mama metastático. A expressiva redução de preço desta tecnologia nos últimos anos aumenta sua

relevância para a população. Apesar das limitações, o SIA-APAC/ONCO apresenta-se como uma importante ferramenta para auxiliar o monitoramento de tecnologias incorporadas ao SUS.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama; Análise de Sobrevida; Trastuzumabe; Sistemas de Informação em Saúde; Qualidade, Acesso e Avaliação da Assistência à Saúde

ABSTRACT

Introduction: Cancer is expected to remain a major health and economic problem worldwide. With the exception of non-melanoma skin cancer, breast cancer is the most common type among women in all Brazilian regions. One of the important Health Information Systems (SIS) is the High Complexity Authorization System in the Oncology Area (SIA-APAC/ONCO). **Objectives:** To analyze the epidemiological profile and survival of patients with metastatic breast cancer treated with trastuzumab after its incorporation into the SUS and also to assess the agreement of the data between the SIA-APAC/ONCO and the data from the medical record, in the context of a reference institution in oncology. **Methods:** A retrospective cohort study was carried out by using data extracted from the institution's medical records and computerized systems. Women using trastuzumab in the palliative modality covering the period from September 2017 to August 2018 were included in this study. Overall survival was estimated using the Kaplan-Meier method and the log-rank test. The SQL language was used to match the information. Descriptive statistics were prepared to obtain the absolute and relative frequencies for data consistency and coverage (proportion and Kappa test). **Results:** 136 women were selected, whose median age at diagnosis was 51 years (range: 22-92 years). Most patients were brown and were diagnosed with stage IV cancer. From the start of trastuzumab use in the palliative modality, the median OS was 34.03 months, and the overall survival rate at 1, 3, and 5 years was 83.1% (113), 43.4% (59), and 16.2% (22), respectively. It is estimated that the annual expenditure on trastuzumab based on the weighted average of prices between 09/2017 and 08/2018 was on average R\$:65,489.54 per patient. When considering the weighted average of prices practiced in 2021, an annual average of BRL: 18,984.77 is estimated, noting a 71% reduction in spending on trastuzumab. SIA-APAC/ONCO coverage of 72 (72) treated patients and 6% (36% trastuzumab-36 doses of trastuzumab) was observed. The data consistency varied depending on the variable. **Conclusion:** Trastuzumab positively impacts the overall survival of metastatic breast cancer. The expressive price reduction of this technology in

recent years increases its help to the population. Despite the tools incorporated into SUS/ONCO, it presents itself as an important internal tool for monitoring technologies.

Keywords: Breast Neoplasms; Survival Analysis; Trastuzumab; Health Information Systems; Quality, Access, and Evaluation of Health Care

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma da seleção dos participantes 33

Figura 2: Curvas de Sobrevida Global (SG) de pacientes com câncer de mama metastático em uso trastuzumabe durante 09/2017 a 08/2018 em um hospital de referência em oncologia no Rio de Janeiro, Brasil..... 37

Figura 3: Curvas de sobrevida ajustadas pelos principais fatores associados baseadas nas estimativas de Kaplan-Meier para câncer de mama metastático em uso de trastuzumabe durante 09/2017 a 08/2018 em um hospital de referência em oncologia no Rio de Janeiro, Brasil..... 39

Figura 4: Análise multivariada para Sobrevida global (SG) partindo do diagnóstico primário, para câncer de mama metastático em uso de trastuzumabe durante 09/2017 a 08/2018 em um hospital de referência em oncologia no Rio de Janeiro, Brasil..... 40

Quadro 1: Significado das siglas encontradas no campo do esquema terapêutico das APAC's..... 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização das pacientes com câncer de mama metastático tratadas com trastuzumabe durante 09/2017 a 08/2018 em um estabelecimento de saúde do Rio de Janeiro, Brasil 35

Tabela 2: Análise univariada para Sobrevida global (SG) de pacientes tratadas com trastuzumabe durante 09/2017 a 08/2018 em um estabelecimento de saúde do Rio de Janeiro, Brasil..... 38

Tabela 3: Estimativas de concordância entre as informações do SIA-APAC/ONCO de quimioterapia e dos prontuários e sistemas informatizados da instituição (padrão-ouro) por estatística de concordância em um hospital oncológico público do Rio de Janeiro/RJ, Brasil..... 42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização de Procedimento de Alta Complexidade/custo
APAC/ONCO	Autorização de Procedimento de Alta Complexidade/custo em Quimioterapia Oncológica
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BPA	Boletim de Produção Ambulatorial
CEP	Código de Endereçamento Postal
CFM	Conselho Federal de Medicina
CID	Código Internacional da Doença
Citec	Comissão para Incorporação de Tecnologias
CICC	Coeficiente de Correlação Intraclasse
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CNES	Cadastro Nacional do Estabelecimento de Saúde
CNS	Cadastro Nacional de Saúde
Datasus	Departamento de Informática do SUS
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
DLOG	Departamento de Logística em Saúde
DP	Desvio Padrão
HER-2	Fator de Crescimento Epidérmico Humano Tipo 2
MS	Ministério da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PNGTS	Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde
PNIIS	Política Nacional de Informação e Informática em Saúde
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SIA	Sistema de informação Ambulatorial
SIA-APAC/ONCO	Sistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade na Área Oncológica

SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SINASC	Sistemas de Informações sobre Nascidos Vivos
SIS	Sistemas de Informação em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TNM	Classificação de Tumores Malignos
UICC	União Internacional Contra o Câncer

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
1.1.	O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E O TRASTUZUMABE	18
1.2.	A INCORPORAÇÃO E O MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	23
1.3.	O PRONTUÁRIO.....	24
1.4.	OS SISTEMAS NACIONAIS DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE NO SUS	25
1.4.1.	<i>Sistema de Informação Ambulatorial (SIA)</i>	26
1.4.2.	<i>A Autorização de Procedimento Ambulatorial na área Oncológica</i>	26
1.4.3.	<i>Confiabilidade dos Sistemas de Informação em Saúde no SUS</i>	28
2	OBJETIVOS	30
2.1	OBJETIVO GERAL	30
3	MÉTODOS.....	31
3.2	LOCAL	31
3.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	31
3.4	VARIÁVEIS DE ESTUDO	32
3.5	FONTE DE DADOS	33
3.6	COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	34
3.7	MÉTODOS ESTATÍSTICOS	35
3.8	ASPECTOS ÉTICOS	36
4	RESULTADOS	37
4.1	POPULAÇÃO DO ESTUDO	37
4.2	ANÁLISE DESCRITIVA DA COORTE CLÍNICA.....	37
4.3	VALIDAÇÃO DE CRITÉRIO	44
4.4	DICIONÁRIO DE SIGLAS UTILIZADAS NO ESQUEMA TERAPÊUTICO	45
5	DISCUSSÃO.....	47
6	CONCLUSÃO.....	54
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

1 INTRODUÇÃO

Estimativas na população brasileira sinalizam um impacto cada vez maior da carga de câncer nas próximas décadas. Consistente com uma tendência mundial, com exceção do câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é o tipo mais incidente entre as mulheres em todas as regiões brasileiras (1). Espera-se que o câncer continue como um grande problema econômico e de saúde em todo o mundo. Vários fatores estão contribuindo para o aumento da sua carga econômica, sendo o custo dos medicamentos antineoplásicos uma variável inegavelmente importante (2).

Na área de oncologia, um dos importantes Sistemas de Informação em Saúde (SIS) é o Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), o qual contém as Autorizações de Procedimento Ambulatorial na área Oncológica (APAC-ONCO). O Sistema de Autorização de Alta Complexidade na Área Oncológica (SIA-APAC/ONCO) abrange informações que possibilitam a caracterização clínica e epidemiológica dos pacientes. Devido à rápida disponibilidade de dados, otimizando tempo e recursos, os bancos de dados administrativos são utilizados como fonte de informações para auxiliar o processo de tomada de decisão de diversos gestores, o controle e qualidade dos serviços e o desenvolvimento de pesquisas no âmbito da saúde (3,4).

Um dos importantes compromissos do Ministério da Saúde (MS) é apoiar os gestores na difusão, manutenção e monitoramento da utilização das tecnologias incorporadas. Isso abrange desenvolver e aprimorar sistemas que possibilitem a obtenção de informações relacionadas aos resultados e impactos da utilização de tecnologias nos sistemas de saúde. Contudo, é reconhecido que os mecanismos para esse monitoramento ainda são insuficientes (5).

A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, devido a diversos fatores como o crescimento e envelhecimento populacional e mudanças no perfil de distribuição dos fatores de risco para o câncer. O câncer de mama é uma doença de grande incidência, para a qual estimam-se para o Brasil 66.280 novos casos para cada ano do triênio 2020-2022, correspondendo a um risco estimado de aproximadamente 61 novos casos a cada 100 mil mulheres (1).

1.1.O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E O TRASTUZUMABE

O tratamento do câncer de mama no SUS é orientado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do carcinoma de mama, que atualmente estão estabelecidas pela Portaria Conjunta Nº 5 de 18 de abril de 2019 (6). Segundo essas diretrizes, as modalidades terapêuticas do câncer de mama englobam a cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar, radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia). Este último pode ser neoadjuvante (prévio a cirurgia), adjuvante (após a cirurgia) ou paliativo (7). É importante preconizar tratamentos que comprovadamente demonstrem impacto na história natural da doença, como diminuição da letalidade pelo câncer de mama (8).

O diagnóstico do câncer de mama deve ser confirmado por exame histopatológico após observação de suspeita de tumor devido ao exame físico ou métodos de detecção precoce. A anamnese deve considerar a história familiar, comorbidades, fatores de risco e a evolução cronológica da doença. O tipo histopatológico invasivo mais comum é o carcinoma ductal infiltrante e o segundo mais comum é o carcinoma lobular infiltrante. A classificação molecular do câncer de mama pode ser realizada no material histopatológico por análise genética e, mais comumente, por imuno-histoquímica. Na prática clínica, utiliza-se também além dos critérios clinico-patológicos, o status dos receptores hormonais de estrógeno e progesterona e a avaliação do status do HER-2 para a definição do melhor tratamento oncológico (7).

Diversos desfechos podem ser analisados em ensaios clínicos com terapia oncológica, mas o método mais confiável para demonstrar a eficácia de um medicamento é através de respostas estatisticamente significativas para desfechos primários clinicamente relevantes de estudos randomizados e cegos. A Sobrevida Global (SG) é o resultado mais robusto de um ensaio clínico, tanto do ponto de vista clínico quanto do metodológico. Todavia, é comum também o uso de desfechos substitutos complementares nos estudos clínicos e na prática clínica (9).

Em estudos de sobrevida, a população é acompanhada por meio da ocorrência de um evento. Esse evento pode ser, por exemplo, o diagnóstico da doença, ou a realização

de cirurgia, ou o nascimento. O evento final é denominado falha (*failure*), por ser comum referir-se a eventos indesejáveis como morte ou o aparecimento de doença. É possível que alguns indivíduos não sejam observados até a ocorrência da falha, ou seja, tenham seu tempo de observação incompleto. Esse tipo de perda no tempo de seguimento é denominado censura (10).

Em oncologia, é comum serem avaliados desfechos clínicos como Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Progressão (SLP) (11). Nos estudos clínicos, a SG é definida como o tempo da randomização até morte por qualquer causa e é medida na população por intenção de tratar. A SLP consiste no tempo entre a randomização e a progressão da doença ou morte do paciente por qualquer causa (9).

Além dos estudos experimentais, estudos de coorte observacionais também podem realizar análise de sobrevida. Nestes casos, os dados podem ser obtidos pela coleta direta em prontuários médicos ou em bases de dados já existentes, seja hospitalar ou populacional. Registros de base hospitalar se referem aos casos tratados e acompanhados em uma instituição, fornecendo informações sobre resultados do tratamento. Os pacientes avaliados em ensaios clínicos e séries hospitalares são submetidos a numerosos critérios de seleção e de um modo geral, séries hospitalares apresentam resultados de sobrevida mais otimistas (10).

Em estudos de coorte observacionais é comum a contagem do tempo para análise de sobrevida global ser realizada desde a data do diagnóstico até a ocorrência de morte por quaisquer causas ou a censura, quando ocorre perda de seguimento ou quando ainda estão vivos ao final do período de seguimento (11,12).

Considerando que os principais objetivos terapêuticos do câncer de mama avançado são o aumento da sobrevida e a melhoria da qualidade de vida, há consenso de que a SG é historicamente considerada o desfecho clínico de maior relevância, sendo usualmente preferido e o mais confiável por ser uma medida direta de benefício clínico do medicamento universalmente aceita (9,11).

O câncer de mama metastático é definido como a presença de doença que acomete além da mama, outros órgãos das cadeias regionais de drenagem linfática e da parede torácica. Ele tem por indicação o tratamento paliativo cujo principal objetivo terapêutico é o aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão da doença, assim como

uma melhoria nos indicadores de qualidade de vida. Diversos fatores como as características da paciente, a agressividade da doença, a localização das metástases e a resposta às terapias anteriores influenciam na escolha do tratamento. Apesar de não haver perspectiva de cura, uma boa parte das pacientes alcança uma sobrevida prolongada com o tratamento sistêmico. Observa-se uma sobrevida mediana de aproximadamente dois anos para pacientes com doença metastática, podendo variar de poucos meses a muitos anos (7).

Principalmente em decorrência da heterogeneidade do câncer de mama, questiona-se o aumento da sobrevida global da doença avançada com tratamento paliativo após o uso de duas linhas hormonioterápicas ou duas linhas quimioterápicas, excluindo-se os tratamentos na modalidade adjuvante. Todavia, é aceito em consensos internacionais o tratamento subsequente da doença metastática (3ª ou 4ª linha) com a intenção de paliar sintomas e melhorar a qualidade de vida (7).

A quimioterapia paliativa pode ser indicada no caso de progressão tumoral durante a terapia hormonal, quando houver condições clínicas suficientes. A terapia citotóxica (quimioterapia) é um tratamento bastante utilizado para pacientes com doença avançada, metastática ou recidivada, devendo a poliquimioterapia ser escolhida para pacientes com doença rapidamente progressiva, cuja resposta objetiva rápida justifique o risco de maior toxicidade proporcionada por esse tratamento. Fora destas condições, é preferível que os pacientes sejam submetidos à monoterapia (7).

Um estudo brasileiro apontou que no período entre 2006 e 2013, aproximadamente 72% das demandas por incorporação de novas tecnologias no tratamento de câncer pelo SUS, corresponderam a medicamentos. Desse total de demandas em oncologia avaliadas, aproximadamente 17% estavam relacionadas ao câncer de mama (13).

Os fármacos com maior atividade no câncer de mama avançado são os antracíclicos (doxorubicina ou epirubicina), taxanos (paclitaxel, docetaxel), e outros agentes quimioterápicos que possuem atividade em doença metastática, entre eles: capecitabina, gencitabina, metotrexato, 5-fluorouracila, vinorelbina, vimblastina, mitomicina, etoposido, ciclofosfamida, cisplatina, irinotecano, ixabepilona, eribulina, nab-paclitaxel e doxorubicina lipossomal (7).

Outros tratamentos avaliados para o tratamento de câncer de mama metastático abrangem o bloqueio duplo do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) com trastuzumabe e outros agentes como lapatinibe, pertuzumabe e trastuzumabe-entansina (T-DM1) (7).

Dentre este arsenal terapêutico do câncer de mama destaca-se o trastuzumabe, um medicamento antineoplásico biológico (anticorpo monoclonal humanizado) que bloqueia o HER-2 e por isso é destinado ao tratamento do subtipo de câncer de mama identificado positivamente para superexpressão desse gene. Estima-se que entre 25% e 30% dos tumores de mama tenham o prognóstico impactado negativamente devido à superexpressão do HER-2, configurando uma doença geralmente mais agressiva (14).

No Brasil, o trastuzumabe foi incorporado ao SUS em 2012 para o tratamento de câncer de mama inicial e localmente avançado (15,16). Em 2017, após avaliação das evidências clínicas e econômicas obtidas no relatório de recomendação da Conitec de nº 287 em agosto de 2017, foi deliberada a incorporação do trastuzumabe pelo SUS, para o tratamento do câncer de mama metastático com superexpressão do gene HER-2 em primeira linha de tratamento conforme estabelecido na Portaria MS nº 29, de 02 de Agosto de 2017 (14,17).

Em 2019 foi aprovada a revisão da Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) elaborada pelo Ministério da Saúde (MS) acrescentando o uso do trastuzumabe como quimioterapia paliativa em primeira linha nos casos de metástase(s) visceral(ais) que não exclusivamente cerebral, tanto de forma isolada como em associação a outros fármacos (6).

Os procedimentos quimioterápicos da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS para o tratamento do câncer de mama metastático estão organizados no grupo 03 (procedimentos clínicos), subgrupo 04 (tratamento em oncologia) e forma de organização 02 (quimioterapia paliativa – adulto). Dessa forma são possíveis para o tratamento com quimioterapia endovenosa na modalidade paliativa do câncer de mama os seguintes procedimentos no Sistema de Gerenciamento dessa Tabela – SIGTAP (disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>): quimioterapia do carcinoma de mama avançado – 1ª linha (código: 03.04.02.013-3); quimioterapia do carcinoma de mama avançado – 2ª linha (03.04.02.014-1);

poliquimioterapia do carcinoma de mama her-2 positivo – 1ª linha (03.04.02.041-9); monoquimioterapia do carcinoma de mama her-2 positivo – 1ª linha (03.04.02.042-7); poliquimioterapia com duplo anti-her-2 do carcinoma de mama her-2 positivo 1ª linha (03.04.02.043-5) e quimioterapia com duplo anti-her-2 do carcinoma de mama her-2 positivo – 1ª linha (03.04.02.044-3).

Na quimioterapia, apesar de o tratamento ser realizado de forma contínua ou por ciclos, a tabela de procedimentos do SUS corresponde a um valor médio mensal de um esquema terapêutico, e não ao valor diário ou de um ciclo, independente do intervalo que seja aplicado. Isto significa que o SUS ressarcie por competências e não por ciclos. Logo, o valor de cada procedimento quimioterápico só pode ser autorizado e ressarcido, uma única vez por mês (18).

O Ministério da Saúde decidiu pela compra centralizada de alguns antineoplásicos com o objetivo de reduzir o custo dos tratamentos e, principalmente, aumentar o acesso da população ao tratamento. Porém, essa modalidade de fornecimento de medicamento antineoplásico não anula a obrigatoriedade da solicitação, autorização e registros dos respectivos procedimentos em APAC, seja em uso isolado ou associado (18).

Com exceção dos medicamentos adquiridos por compra centralizada pelo MS e distribuídos pelas secretarias estaduais de saúde aos respectivos hospitais, como é o caso do trastuzumabe, os estabelecimentos credenciados no SUS e habilitados em oncologia, são responsáveis pela aquisição e fornecimento dos medicamentos antineoplásicos por eles mesmos padronizados, cabendo-lhes codificar e cobrar conforme as normas expressas nas portarias e manuais (18).

Ressalta-se que o estabelecimento de saúde tem toda prerrogativa e responsabilidade pelo tratamento do paciente e que os procedimentos quimioterápicos no SUS se referem a situações tumorais e finalidades terapêuticas e não a medicamentos específicos. Logo, compete exclusivamente ao médico e ao paciente, ou seu responsável legal, avaliar os benefícios e os riscos de uma intervenção. Porém, quando há protocolo estabelecido pelo MS, os hospitais habilitados em oncologia no SUS possuem o dever de observá-los (18).

1.2. A INCORPORAÇÃO E O MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

As mudanças no perfil epidemiológico e demográfico com o envelhecimento populacional associado ao aumento da prevalência de doenças crônicas tem provocado um crescimento exponencial dos gastos públicos em saúde (19). O gasto com medicamentos pelo SUS aumentou de R\$ 14,3 bilhões em 2010 para quase R\$ 20 bilhões em 2015 (20). No Brasil, com base na Lei 8.080/90, o SUS assume o compromisso de garantir a universalidade e a integralidade do direito à saúde por meio de suas políticas públicas. Como nos demais sistemas universais de saúde, a gestão precisa lidar com o cenário de recursos escassos e, portanto, tomar as melhores decisões de alocação orçamentária (21). Dessa forma é necessário que a incorporação de novas tecnologias no sistema de saúde priorize tecnologias relevantes para os cuidados da saúde de sua população (22).

Nesse contexto, aplicam-se as ferramentas da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). Proveniente da década de 1970, a ATS pode ser compreendida como uma ponte entre as evidências científicas e os pacientes, gestores e profissionais de saúde, com o intuito de fornecer informações seguras e claras que possam auxiliar as tomadas de decisão relacionadas à incorporação e difusão de novas tecnologias. Adotada também por países com sistemas de saúde de referência, como o Canadá e a Inglaterra, a ATS proporciona uma avaliação abrangente para a perspectiva do coletivo, abordando além das questões clínicas, os aspectos econômicos (23).

Considerando este cenário e seus desafios, foi instituída pela portaria nº 2.690, de 5 de novembro de 2009, a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS) com o objetivo de subsidiar o processo decisório de incorporação de novas tecnologias e avaliação das já existentes no sistema de saúde. Dentre outros pontos, a referida política destaca ser fundamental monitorar a utilização e a difusão da tecnologia já incorporada nos serviços, avaliando quando necessário, o processo de obsolescência ou a necessidade de abandono do uso e do financiamento pelo SUS (5).

Após um histórico da criação e atuação da Comissão para Incorporação de Tecnologias (Citec) no fluxo de incorporação de tecnologias no MS, fica estabelecida por meio da lei 12.401 de 28 de abril de 2011, a Comissão Nacional de Incorporação de

Tecnologias no SUS (Conitec) (24,25). Composta por membros representantes da sociedade, profissionais de saúde, MS, agências reguladoras e demais gestores do SUS, o trabalho da Conitec vai além da recomendação sobre a incorporação ou não de uma tecnologia no SUS, incluindo o acompanhamento de sua implementação e resultados. Com o Decreto nº 7.646/2011, estipula-se um prazo máximo de 180 dias para que seja efetivada a disponibilização de uma tecnologia em saúde, a partir da publicação da decisão de incorporação (22).

Dentro do escopo da ATS, as ações de monitoramento e avaliação de uma tecnologia podem ser aplicadas em diferentes fases do seu ciclo de vida, abrangendo desde o estágio inicial de difusão até a obsolescência e abandono. Contudo, nota-se que os mecanismos para monitoramento dos resultados para a saúde ainda são insuficientes (5). Nesse contexto, faz-se primordial a devida manutenção e integração dos sistemas de informação em saúde do SUS, assim como outras bases que permitam a obtenção de dados para o monitoramento de tecnologias já incorporadas (5,26).

1.3. O PRONTUÁRIO

O prontuário do paciente, também comumente conhecido como prontuário médico é fundamental para o registro do atendimento à saúde dos indivíduos, devendo reunir toda a informação necessária para permitir a continuidade dos cuidados prestados ao paciente (27).

A Resolução nº 1.638, de 10 de Julho de 2002 do Conselho Federal de Medicina (CFM), estabelece a definição de prontuário médico e torna obrigatória a criação da comissão de revisão de prontuários nas instituições de saúde, seja ele eletrônico ou em papel (28,29). A definição de prontuário médico foi atribuída como:

“...documento único constituído de um conjunto de informações, sinais e imagens registradas, geradas a partir de fatos, acontecimentos e situações sobre a saúde do paciente e a assistência a ele prestada, de caráter legal, sigiloso e científico, que possibilita a comunicação entre membros da equipe multiprofissional e a continuidade da assistência prestada ao indivíduo (28)”

Segundo o *Institute of Medicine* (1997) o prontuário em formato eletrônico pode ser definido como um registro eletrônico que reside em um sistema especificamente projetado para apoiar os usuários, fornecendo acesso a um completo conjunto de dados corretos, alertas, sistemas de apoio à decisão e outros recursos, como links para bases de conhecimento médico (30).

A Resolução CFM Nº 1821/2007 aprova as normas técnicas concernentes à digitalização e uso dos sistemas informatizados para a guarda e manuseio dos documentos dos prontuários dos pacientes e aprova o manual de certificação para sistemas de registro eletrônico em saúde. Essa resolução atrela a possibilidade de eliminação do papel à necessidade de certificação digital (27,31).

1.4. OS SISTEMAS NACIONAIS DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE NO SUS

Mais do que plataformas administrativas, os Sistemas de Informação em Saúde (SIS) consistem em instrumentos inter-relacionados como vários subsistemas que fornecem informações epidemiológicas e assistenciais para fundamentar o planejamento, avaliação e o processo de tomada de decisão dos gestores e profissionais envolvidos na prestação de serviços aos usuários do sistema de saúde, auxiliando no controle das organizações de saúde (32). Contudo, os SIS seguem um histórico de implantação em diferentes momentos desde a década de 1970 e para cumprir finalidades distintas, a partir de necessidades específicas e iniciativas isoladas de áreas diferentes. Por isso, é possível observar intensa fragmentação e redundância de informação nas bases de dados em saúde (33).

Apesar de terem sido construídos com a finalidade inicial e principal de operacionalizar o pagamento dos procedimentos realizados nos estabelecimentos do SUS, é importante ressaltar a ampla utilização atual dos SIS também como fonte de informações para vigilância, monitoramento, pesquisas e tomada de decisão em saúde, em decorrência da grande quantidade de dados que esses sistemas fornecem (33).

1.4.1. Sistema de Informação Ambulatorial (SIA)

O SIA foi instituído em 1990 e implantado como piloto inicialmente no estado de Goiás. Posteriormente foi acompanhado de regulamentos, documentos e tabelas únicas de procedimentos e remuneração com o intuito de padronizar o sistema em nível nacional. Tal implantação no âmbito nacional foi efetivada em 1994 (33).

Nos primeiros anos de funcionamento, o instrumento único de registro do SIA era denominado Boletim de Produção Ambulatorial (BPA), no qual as instituições ambulatoriais passaram a registrar mensalmente os procedimentos ambulatoriais que foram realizados. Todavia, o BPA se caracterizava por identificar apenas a quantidade de procedimentos realizados em cada instituição de saúde, não contendo informações dos indivíduos que eram atendidos (33).

Considerando a necessidade de individualizar os registros para acompanhamento dos usuários, aperfeiçoar o controle e a avaliação dos procedimentos de alta complexidade/custo e alimentar os bancos de dados do SUS com essas informações, foi desenvolvido em 1996 na esfera do SIA um novo instrumento de registro de procedimentos, intitulado inicialmente de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade/Custo (APAC), sendo atualizada posteriormente para Autorização de Procedimento Ambulatorial (33).

1.4.2. A Autorização de Procedimento Ambulatorial na área Oncológica

Inicialmente, com a necessidade de rastrear a execução de procedimentos a nível de individual, a APAC foi instituída apenas para faturamento das terapias renais substitutivas. Entretanto, o instrumento passou a ser utilizado também para o faturamento de outros tratamentos ambulatoriais com igual necessidade de rastreamento, tais como: quimioterapia, radioterapia, medicamentos excepcionais e acompanhamento pós-cirurgia bariátrica (33).

A APAC consiste em um instrumento específico para autorização, pagamento e captação de informações gerenciais dos procedimentos de alta complexidade/custo e,

posteriormente, para o fornecimento de medicamentos excepcionais (atualmente, medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica) realizados pelas unidades prestadoras de serviços cadastradas no SIA. A partir de sua implementação, foi possível individualizar e rastrear usuários do SUS que realizaram algum tratamento dentro do escopo da alta complexidade em nível ambulatorial (33).

Via de regra, os tratamentos registrados em APAC necessitam de autorização prévia do gestor para que sejam de fato realizados. Trata-se de regime ambulatorial, no qual o paciente comparece pontualmente para realização de algum tratamento, diferentemente do regime hospitalar no qual o indivíduo permanece na instituição. Dessa forma, se fazem necessárias revisões periódicas dessa autorização, pela unidade prestadora do serviço (33).

Assim, tem sido preconizado que a cada três meses deve haver uma nova autorização para disponibilizar e faturar o procedimento, de maneira que seja necessário o usuário do SUS ter seu tratamento reavaliado pelo órgão autorizador para dar continuidade à intervenção (33).

Em 1998, o MS instituiu a implantação da APAC na área oncológica, as quais abrangem informações que possibilitam a identificação dos pacientes, a obtenção de informações clínicas essenciais e a descrição dos procedimentos quimioterápicos que passou a ser fundamentada nas denominações tumorais e nas finalidades terapêuticas. Logo, essas informações passam também a auxiliar os dirigentes na tomada de decisão, planejamento e na execução de ações de controle e avaliação da qualidade dos serviços (3,34).

As principais variáveis relacionadas ao paciente e seu tratamento que compõem a APAC e que foram preenchidas no banco de dados do SIA-APAC/ONCO de quimioterapia extraído através do tabwin são: número da APAC, data de atendimento ao paciente (competência), procedimento principal da APAC, valor aprovado, CNS do paciente (criptografado), número da idade, sexo, código da nacionalidade do paciente, cep do endereço, data de início da validade da APAC, data fim de validade da APAC, tipo de atendimento de APAC, indicação se APAC é de continuidade, inicial ou única, CNES do estabelecimento solicitante, data da solicitação, data da autorização, CID principal, linfonodos invadidos, estágio-UICC, grau histopatológico, data de início do tratamento

solicitado, total de meses planejados, total de meses autorizados, esquema terapêutico (cinco primeiras letras) e esquema terapêutico (dez últimas letras). Estas últimas variáveis referentes ao esquema terapêutico consistem em um campo aberto para preenchimento do médico solicitante (35).

Apenas em janeiro de 2022 é que foi publicada a Portaria SAS nº 2 de 03/01/2022 que resolve incluir na tela de dados complementares de quimioterapia da APAC para seleção dos medicamentos antineoplásicos utilizados na quimioterapia dos pacientes com câncer, o campo “medicamentos antineoplásicos informados”, correspondente ao esquema terapêutico. Este campo possui caráter obrigatório e permite a seleção de um ou mais medicamentos de uma lista pré-definida, elaborada pela Coordenação-Geral de Atenção Especializada do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (CGAE/DAET/SAES/MS), com base no registro dos medicamentos disponíveis na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (36).

Diante deste cenário, destacam-se também as diretrizes da Política Nacional de Informação e Informática em Saúde (PNIIS), assim como a atuação do Departamento de Informática do SUS (Datasus) no desenvolvimento e manutenção dos principais SIS como recurso para a gestão estratégica do SUS, visando contribuir para a melhoria da produtividade e da qualidade da assistência. A principal vantagem do uso de bancos de dados públicos de sistemas de informação tanto em pesquisas como na tomada de decisão pelos gestores de saúde refere-se à sua rápida disponibilidade dos dados, contribuindo para a otimização de tempo e recursos (3,26).

1.4.3. Confiabilidade dos Sistemas de Informação em Saúde no SUS

A qualidade da informação é um aspecto crítico para a utilização de bancos de dados em qualquer pesquisa e no processo de tomada de decisão. Neste contexto, um aspecto importante a ser considerado é a confiabilidade, denominação dada à avaliação da reprodutibilidade dos resultados, obtida por pessoas ou momentos diferentes. Apesar dos SIS representarem importantes fontes de dados para pesquisa, planejamento e

avaliação em saúde, uma gama de estudos e a própria Política Nacional de Informação e Informática em Saúde (PNIIS) apontam dificuldades quanto à fragmentação dos diversos sistemas, baixa cobertura e incerteza quanto à confiabilidade de alguns dos dados armazenados (26,37–39).

Um dos métodos utilizados para avaliar sistemas de informação são os estudos de validação de critério, onde são obtidas medidas de acurácia a partir da definição de uma fonte de dados como padrão-ouro. A escolha deste padrão-ouro depende do contexto da variável em estudo, podendo se basear em registros sistemáticos internos, assim como fontes externas e entrevistas. Como parte do processo de cuidado, as informações dos prontuários hospitalares são frequentemente utilizadas como referência para as avaliações de sistemas de informação em saúde, tanto em estudos nacionais, como internacionais (40).

Nesse contexto, a incorporação de tecnologias no tratamento do câncer de mama demonstrou ser um cenário de alta relevância para a avaliação da aplicabilidade do SIA-APAC/ONCO como ferramenta para o monitoramento de tecnologias após incorporação pelo SUS, sendo definido como estudo de caso dessa pesquisa, o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático com trastuzumabe, abrangendo uma análise descritiva da coorte clínica e uma etapa de validação de critério para análise de concordância dos dados do SIA-APAC/ONCO com os dados dos prontuários médicos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- ✓ Analisar o perfil epidemiológico e a sobrevida global de pacientes com câncer de mama metastático com superexpressão do gene HER-2 tratadas com trastuzumabe e também o grau de concordância de dados públicos do SIA-APAC/ONCO com os dados do prontuário do paciente no contexto de uma instituição de referência em oncologia.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Descrever o perfil epidemiológico e a sobrevida global das pacientes com câncer de mama metastático com superexpressão do gene HER-2 tratadas com trastuzumabe e os custos associados a esta tecnologia em um hospital de referência em oncologia
- ✓ Avaliar o grau de concordância dos dados públicos do SIA-APAC/ONCO com os dados do prontuário médico informatizado em relação ao escopo de variáveis de interesse epidemiológico
- ✓ Elaborar um dicionário das siglas utilizadas na variável referente ao “esquema terapêutico” presentes nos registros das APAC coletadas no sistema SIA-APAC/ONCO

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de validação com base em uma coorte retrospectiva de pacientes com câncer de mama metastático com superexpressão do gene HER-2, tratadas com trastuzumabe no período de setembro de 2017 a agosto de 2018, primeiro ano subsequente à incorporação do trastuzumabe para câncer de mama metastático. A pesquisa utilizou método quantitativo em duas diferentes perspectivas: uma perspectiva epidemiológica descritiva de coorte clínica e uma perspectiva epidemiológica de validação de critério.

O relato desse trabalho foi orientado pelo roteiro RECORD (*The Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data*), que consiste em uma extensão da declaração STROBE (*The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) com uma lista de verificação de itens que devem ser relatados em estudos observacionais que utilizam dados de saúde coletados rotineiramente (41).

3.2 LOCAL

O local do estudo de caso foi o Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), especializado em câncer de mama. É um hospital totalmente financiado pelo SUS, mas que possui pactuações e regulamentações que garantem um orçamento anual próprio, diferentemente daqueles hospitais públicos que precisam ser ressarcidos mediante o faturamento, a posteriori dos procedimentos realizados por meio do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A amostra foi composta por uma coorte retrospectiva obtida por meio da lista de consumo de todas as pacientes com câncer de mama metastático com superexpressão

do HER-2 e que receberam o medicamento trastuzumabe na modalidade paliativa de tratamento no período de setembro de 2017 a agosto de 2018. Foram excluídas as pacientes com dados incompletos para pelo menos uma variável de interesse.

3.4 VARIÁVEIS DE ESTUDO

Para obtenção da análise descritiva da coorte clínica foi realizada a caracterização epidemiológica e uma análise de Sobrevida Global (SG), tendo por data limite de seguimento o dia 31 de dezembro de 2021. Tal conduta permitiu acompanhar a coorte para avaliar a ocorrência ou não do desfecho morte por qualquer causa, incluindo câncer de mama.

A SG foi definida como o tempo até o desfecho morte por qualquer causa sob dois pontos de partida: o diagnóstico primário do câncer de mama e o início do uso de trastuzumabe na modalidade paliativa. Para a censura referente aos pacientes vivos ou que tiveram perda de seguimento, foi considerado como limite de acompanhamento a data referente ao último atendimento na instituição. As variáveis avaliadas foram: data de diagnóstico, data de óbito, idade ao diagnóstico, cor, estágio do tumor, grau histopatológico, órgãos de metástase, exposição prévia ao trastuzumabe na adjuvância ou neoadjuvância e dose utilizada do trastuzumabe.

Na perspectiva da validação de critério foi desenvolvida a etapa de avaliação do grau de concordância entre os dados do SIA-APAC/ONCO de quimioterapia e os dados dos prontuários informatizados para o escopo de variáveis de interesse. Esta etapa contemplou apenas os ciclos de trastuzumabe administrados no período com respectiva APAC registrada na competência correspondente a administração do medicamento. Foram analisadas todas as variáveis disponíveis no banco do Datasus e selecionadas aquelas consideradas relevantes para caracterização epidemiológica e clínica da população. A variável referente ao município de residência foi obtida através de uma inferência da coleta da variável Código de Endereçamento Postal (CEP). A variável data de nascimento não foi disponibilizada no banco de dados do SIA-APAC/ONCO, sendo encontrada apenas a variável idade.

Quanto a variável referente à Classificação Internacional de Doenças (CID) para Oncologia, adotou-se apenas o CID topográfico relacionado à localização do tumor e observou-se ser comum a incompletude do terceiro dígito numérico. Decidiu-se então avaliar o CID completo (até o a subcategoria expressa no terceiro dígito numérico) e também o CID parcial (só até a categoria, expressa nos dois primeiros dígitos numéricos). Assumiu-se o pressuposto de que os CID que estivessem incompletos quanto ao terceiro dígito, seriam completados com o número nove, indicando neoplasia de mama não especificada. O cálculo da idade foi definido como o tempo entre a data de nascimento e o primeiro dia do mês de realização da dose de trastuzumabe correspondente. Quanto a variável referente aos órgãos de metástases, a categoria denominada “múltipla” foi usada quando houvesse acometimento de mais de um órgão e para metástases em um único órgão foram estabelecidas as seguintes categorias: cerebral, hepática, óssea, pulmonar e outras. Esta última incluiu pele, linfonodo, tecidos moles e pleura. A positividade dos receptores hormonais de estrógeno ou progesterona foi definida como imunocoloração em $\geq 1\%$ das células tumorais invasivas através do método de imuno-histoquímica.

Em resumo, as variáveis selecionadas foram: idade, sexo, raça, município de residência, procedimento na SIGTAP, CID topográfico (completo e parcial), data do diagnóstico primário, ano do diagnóstico primário, linfonodos acometidos, estadiamento da doença, grau histopatológico, esquema terapêutico completo e inclusão do trastuzumabe no esquema terapêutico.

3.5 FONTE DE DADOS

No SUS, apesar de haver uma perspectiva futura de unificação dos registros eletrônicos de saúde, as iniciativas de prontuários eletrônicos são locais e igualmente fragmentadas refletindo a realidade de cada instituição. No hospital avaliado, são utilizados dois sistemas informatizados para registro eletrônico das informações dos pacientes. O Sistema de Gestão Hospitalar Absolute®, que concentra principalmente dados cadastrais e informações administrativas e o Portal Intranet, onde constam as evoluções das consultas médicas e multiprofissionais, exames laboratoriais e de imagem, registros das

internações hospitalares, dados dos tratamentos realizados, bem como todas as demais informações clínicas dos pacientes.

É comum o portal Intranet ser denominado informalmente como “prontuário eletrônico” na rotina dos profissionais da instituição. Todavia, a rigor ele ainda não possui assinatura digital e não cumpre todos os requisitos exigidos para garantir o Nível dois de Garantia de Segurança definidos no manual de certificação para sistemas de registro eletrônico em saúde. Portanto, o termo prontuário informatizado que pode ser atribuído à definição de Registro Eletrônico em Saúde, que consiste em “um repositório de informação a respeito da saúde de indivíduos, numa forma processável eletronicamente” se faz mais adequado para conceituação dos sistemas informatizados da referida instituição (29).

O prontuário informatizado dos pacientes foi consultado por meio dos registros eletrônicos em saúde disponíveis nestes dois sistemas (Absolute e Intranet) e foram considerados o padrão-ouro deste estudo. Os dados foram armazenados e analisados no software Excel® na versão 2010, da Microsoft do Brasil.

Os dados obtidos do SIA-APAC/ONCO de quimioterapia foram extraídos do repositório público do Datasus (disponível em: <http://siab.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060805&item=3>), por meio da ferramenta Tabwin - versão 3.6 e também foram inseridos e analisados no software Excel®. A avaliação da ocorrência de morte foi verificada no cadastro do paciente na instituição e confirmada pelo endereço eletrônico do poder judiciário do estado do Rio de Janeiro (disponível em: <http://www4.tjrj.jus.br/Portal-Extrajudicial/CNO/>).

3.6 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Por meio do portal Intranet foi extraída a lista de consumo do trastuzumabe por pacientes na modalidade de tratamento paliativo. Esperava-se que todas essas pacientes apresentassem alguma metástase, dado que se trata da modalidade paliativa e também que todas fossem HER-2 positivos, já que é obrigatória essa condição para ser possível utilizar o trastuzumabe. Com isso, foi definida a população inicial do estudo. Entretanto,

esses dados foram verificados nos prontuários para eventuais exclusões, se comprovado o não atendimento desses critérios por algum paciente previamente incluído.

O intervalo entre os ciclos de administração de trastuzumabe adotado no referido hospital é de 21 dias conforme preconizado em protocolos clínicos. Portanto, no período de doze meses definido para a pesquisa, espera-se contabilizar por paciente um mínimo de um e o máximo de 17 doses da quimioterapia com trastuzumabe. Entretanto, por recomendação, só é possível haver uma APAC por competência (mês), independente de quantas doses foram administradas em um mesmo mês. Dessa forma, o paciente somente pode apresentar um limite de doze APAC por ano, o que corresponde ao período do estudo. Logo, nos casos em que houve administração de mais de uma dose de trastuzumabe no mesmo mês, o número da APAC foi repetido no mês equivalente. Ressalta-se também que quando uma APAC é autorizada, automaticamente a mesma é válida por três meses. Foram desconsideradas eventuais doses realizadas em períodos anteriores ou posteriores ao período da pesquisa.

3.7 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

A coorte clínica foi analisada com sínteses descritivas e inferenciais em relação à análise de sobrevida. A Sobrevida Global (SG) foi estimada pelo método Kaplan-Meier e comparada pelo teste de *log-rank*. Foi utilizada a regressão proporcional de Cox para estimar as razões de risco e os intervalos de confiança de 95% dos possíveis fatores associados. A significância estatística foi indicada pelo valor de $p \leq 0,05$ e a análise multivariada incluiu as variáveis biologicamente relevantes para as características de base e aquelas com $p \leq 0,05$ na análise univariada. Foram excluídas as variáveis não significativas e aquelas com grande suspeita de estarem fortemente correlacionadas evitando a presença de multicolinearidade. As análises foram realizadas por meio da linguagem R com auxílio da interface livre Jamovi 2.2.5.

A linguagem SQL no gerenciador aberto DBSQ Lite browser foi utilizada para o tratamento e *linkage* determinístico dos dados entre os bancos públicos e internos avaliados. Para viabilização do *linkage* entre os bancos, foi criada uma chave unívoca de

identificação de registros, composta pela associação do número da APAC com a competência vigente. Foi utilizada a estatística descritiva para obter as frequências absolutas e relativas da comparação dos dados do SIA/APAC-ONCO com o padrão-ouro adotado, sendo então conduzidas análises estatísticas de estimativa de concordância (proporção e teste Kappa ou CCIC).

Para interpretação do coeficiente Kappa nas variáveis qualitativas foi considerada a escala sugerida por Landis JR e Kock GG, onde considerou-se: kappa entre 0,81 a 1,00 – concordância quase perfeita; kappa entre 0,61 a 0,80 – concordância forte; kappa entre 0,41 a 0,60 – concordância moderada; kappa entre 0,21 a 0,40 – concordância razoável, kappa entre 0 a 0,21 – concordância fraca e Kappa menor que zero – concordância insignificante (42). Quanto ao Coeficiente de Correlação Intraclassa (CCIC) usado para avaliar as variáveis numéricas, considerou-se que valores menores que 0,5 apresentam concordância pobre, entre 0,5 e 0,75 apresentam concordância moderada, entre 0,75 a 0,9 apresentam boa concordância e maiores que 0,9 apresentam concordância excelente.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

Os aspectos éticos envolvidos se encontram em conformidade com a resolução nº466, de 12 de dezembro de 2012 e suas complementares, tendo sido o estudo aprovado pelo comitê de ética em pesquisa local (protocolo nº 27316619.4.0000.5274).

4 RESULTADOS

4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

De acordo com os critérios pré-estabelecidos, foram identificadas 149 mulheres com câncer de mama metastático tratadas com trastuzumabe na modalidade paliativa. Foi confirmada a ocorrência de superexpressão do gene HER-2 e de metástase para todas as 149 pacientes incluídas. Foram excluídas 13 pacientes devido a dados incompletos. Logo, a população do estudo foi de 136 pacientes, conforme descrita na Figura 1.

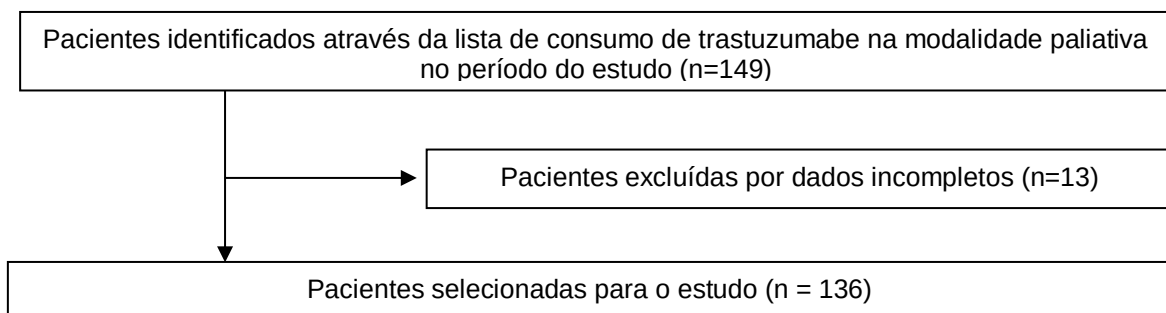


Figura 1. Fluxograma da seleção dos participantes.

4.2 ANÁLISE DESCRITIVA DA COORTE CLÍNICA

4.2.1 Características clínicas e econômicas

Foi observada uma mediana da idade ao diagnóstico de 51 anos (amplitude: 22-92 anos). Peso médio de 70,75 Kg [desvio padrão (DP): 13,11] e altura média de 158 cm (DP: 0,06). A maioria das pacientes se autodeclarou parda ou preta (62,5%) e foram inicialmente diagnosticadas em estágio IV (46,3%). Quanto ao momento de início do trastuzumabe, 64,7% iniciaram o uso na modalidade paliativa. Dentre as pacientes com metástases únicas à distância, os órgãos mais comuns foram: osso (15,4%), pulmão

(6,6%), sistema nervoso central (6,6%) e fígado (4,4%). Mais da metade da amostra apresentava múltiplas metástases à distância. As características epidemiológicas e clínicas da população estão demonstradas na tabela 01.

Tabela 1 – Caracterização das pacientes com câncer de mama metastático tratadas com trastuzumabe durante 09/2017 a 08/2018 em um hospital de referência em oncologia do Rio de Janeiro, Brasil.

Variáveis	Estadiamento				Total
	I n (%)	II n (%)	III n (%)	IV n (%)	
Idade ao diagnóstico					
≤ 29 anos	—	—	2 (4,4%)	3 (4,8%)	5 (3,7%)
30 - 49 anos	—	12 (48,0%)	25 (54,3%)	25 (39,7%)	62 (45,6%)
50 - 69 anos	2 (100,0%)	13 (52,0%)	16 (34,8%)	30 (47,6%)	61 (44,8%)
70 ou + anos	—	—	3 (6,5%)	5 (7,9%)	8 (5,9%)
Cor					
Parda	1 (50,0%)	10 (40,0%)	17(36,9%)	32(50,8%)	60(44,1%)
Branca	—	11 (44,0%)	19 (41,4%)	21(33,3%)	51(37,5%)
Preta	1 (50,0%)	4 (16,0%)	10 (21,7%)	10(15,9%)	25(18,4%)
Grau Histopatológico					
G1	—	—	1 (2,2%)	5 (7,9%)	6 (4,4%)
G2	—	13 (52,0%)	25 (54,4%)	30 (47,6%)	68(50,0%)
G3	2 (100,0%)	9 (36,0%)	14 (30,4%)	17 (27,0%)	42(30,9%)
NA	-	3 (12,0%)	6 (13,0%)	11 (17,4%)	20(14,7%)
Órgãos de metástases					
Múltiplas à distância	2 (100,0%)	10 (40,0%)	22 (47,8%)	36 (57,1%)	70(51,6%)
Única – cerebral	—	1 (4,0%)	6 (13,0%)	2 (3,2%)	9 (6,6%)
Única – hepática	—	2 (8,0%)	1 (2,2%)	3 (4,8%)	6 (4,4%)
Única – óssea	—	5 (20,0%)	6 (13,0%)	10 (15,8%)	21 (15,4%)
Única - pulmonar	—	4 (16,0%)	2 (4,4%)	3 (4,8%)	9 (6,6%)
Única – outros	—	2 (8,0%)	5 (10,9%)	3 (4,8%)	21 (15,4%)
Modalidade de início do Trastuzumabe					
Prévia	1 (50,0%)	5 (20,0%)	25(54,3%)	5(7,9%)	36(26,5%)
Adjuvante	—	5 (20,0%)	5(10,8%)	2(3,2%)	12(8,8%)
Paliativa	1 (50,0%)	15 (60,0%)	16(34,7%)	56(88,8%)	88(64,7%)
Cirurgias					
Nenhuma	—	4 (16,0%)	9 (19,5%)	36 (57,1%)	49 (36,0%)
Mastectomia radical	1 (50,0%)	12 (48,0%)	25 (54,3%)	3 (4,8%)	41 (30,1%)
Mastectomia simples	—	1 (4,0%)	2 (4,4%)	2 (3,2%)	5 (3,7%)
Cir. Conserv. Mama	1 (50,0%)	5 (20,0%)	1 (2,2%)	-	7 (5,2%)
Só p/ tumor secundário	—	—	3 (6,6%)	10 (15,9%)	13 (9,6%)
Outros	—	3 (12,0%)	6 (13,0%)	12 (19,0%)	21 (15,4%)
Total	2 (1,5%)	25(18,4%)	46(33,8%)	63(46,3%)	136(100,00%)

Considerando a média ponderada dos preços praticados pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) no período deste estudo (09/2017 a 08/2018), para a apresentação do frasco-ampola de 150 mg (R\$: 1.289,03) e de 440mg (R\$: 10.620,52) foi possível calcular que o valor médio de um miligrama de trastuzumabe custou R\$: 20,18. Já ao considerar a média ponderada dos preços praticados em 2021 para a apresentação do frasco-ampola de 150 mg (R\$: 591,02) e de 440mg (R\$: 2.864,70) foi possível calcular que o valor médio de um miligrama de trastuzumabe custou R\$: 5,85 (43). Logo, nesse intervalo de tempo, notou-se uma redução de 71,01% do preço do trastuzumabe.

Observou-se no recorte de 12 meses deste estudo um consumo total médio de 3.245,32 mg de trastuzumabe divididos em aproximadamente sete ciclos por paciente. Logo, a dose média geral por cada ciclo de trastuzumabe foi de 463,61 mg. Separando este consumo total entre dose de ataque e doses de manutenção, a média correspondeu a 504,49 mg e 2.740,83 mg (divididos em seis ciclos de manutenção) respectivamente.

Com base nesse cenário, ao considerar o preço médio praticado pelo DLOG entre 09/2017 a 08/2018, o custo com um ciclo desse medicamento foi em média R\$: 9.355,64 (463,61 mg x R\$: 20,18), estimando-se um custo médio anual de R\$: 65.489,54 (R\$: 9.355,64 x 7 ciclos) por paciente. Ao considerar o preço médio praticado pelo DLOG em 2021 estimou-se que o custo com um ciclo desse medicamento foi em média R\$ 2.712,11 (463,61 mg x R\$: 5,85) e consequentemente o custo médio anual foi estimado em R\$: 18.984,77 (R\$: 2.712,11 x 7 ciclos) por paciente.

4.2.2 Sobrevida global e fatores associados

Até o final de dezembro de 2021, foi observado que 73,5% (100) das pacientes foram a óbito. Partindo da data do diagnóstico primário, a mediana do tempo de sobrevida global foi de 59,46 meses (IC 95%: 50,58 – 68,34) e a taxa de SG em 12, 36 e 60 meses foi de 96,3% (IC 95%: 91,68 a 98,42, n=131/136), 69,1% (IC 95%: 60,92 a 76,27, n=94/136) e 41,9% (IC 95%: 33,95 a 50,31, n=57/136), respectivamente. Partindo do início do tratamento paliativo com trastuzumabe, a mediana do tempo de sobrevida global foi de 34,03 meses (IC 95%: 24,39 – 43,67) e a taxa de sobrevida global em 12, 36 e 60 meses

foi de 83,1% (IC 95%: 75,90 a 88,46, n=113/136), 43,4% (IC 95%: 35,35 a 51,78, n=59/136) e 16,2% (IC 95%: 10,93 a 23,28, n=22/136), respectivamente. Na figura 2 estão apresentadas as curvas dos tempos de sobrevida global pelo método Kaplan-Meier para a população geral e por subgrupo comparando os pacientes virgens de tratamento com trastuzumabe com aqueles previamente tratados com trastuzumabe na adjuvância ou neoadjuvância.

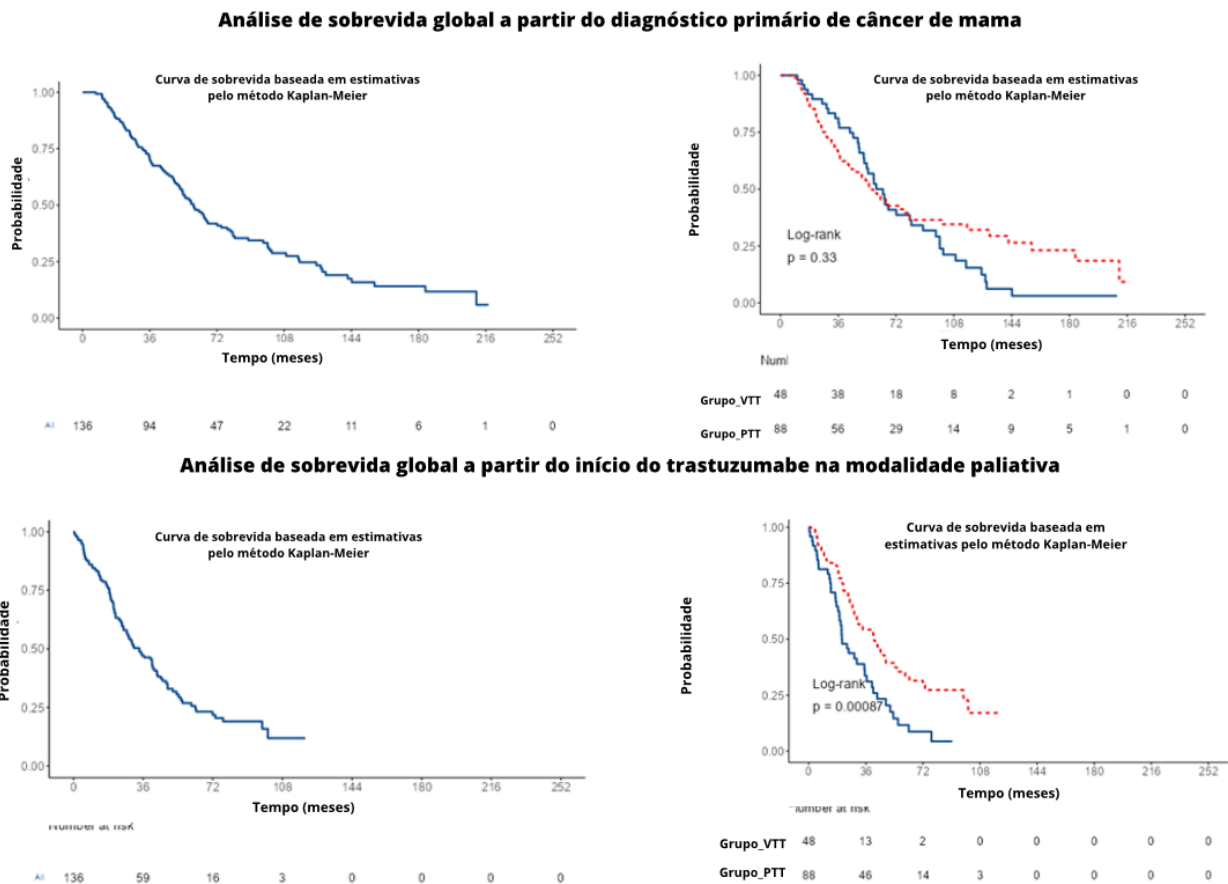


Figura 2: Curvas de Sobrevida Global (SG) de pacientes com câncer de mama metastático em uso trastuzumabe durante 09/2017 a 08/2018 em um hospital de referência em oncologia do Rio de Janeiro, Brasil.

Legenda: Grupo_VTT: grupo de pacientes virgens de tratamento com trastuzumabe até a modalidade paliativa; Grupo_PTT: grupo de pacientes previamente expostos ao trastuzumabe.

Como pode ser observada na Tabela 2, a análise univariada identificou os seguintes fatores como significativamente associados a uma pior SG: ser da cor preta ou parda

(HR:1,64; IC 95%: 1,08-2,49; p=0,020) e ter metástase cerebral (HR: 4,74; IC 95%: 1,93 - 11,61; p=0,001) ou metástase hepática (HR: 2,77; IC 95%: 0,99 – 7,76; p=0,053).

Tabela 2: Análise univariada para Sobrevida global (SG) de pacientes tratadas com trastuzumabe durante 09/2017 a 08/2018 em um hospital de referência em oncologia do Rio de Janeiro, Brasil.

Variáveis	Categorias	Total	HR (univariada)
Idade ao diagnostico	20-29	05	-
	30-49	62	0,54 (0,21-1,38, p=0,201)
	50-69	61	0,73 (0,29-1,84, p=0,504)
	70-90	08	0,94 (0,28-3,08, p=0,913)
Cor	Branca	51	-
	Preta e Parda	25	1,64 (1,08-2,49, p=0,020)
Estádio	1	02	-
	2	25	0,91 (0,21-3,96, p=0,896)
	3	46	1,29 (0,31-5,44, p=0,724)
	4	63	2,38 (0,57-9,96, p=0,237)
Exposição ao trastuzumabe	Grupo_PTT	48	
	Grupo_VTT	88	0,82 (0,55-1,22, p=0,327)
Sítio metastático	Óssea	21	-
	SNC	09	4,74 (1,93-11,61, p=0,001)
	Fígado	06	2,77 (0,99-7,76, p=0,053)
	Múltiplas	70	1,52 (0,85-2,74, p=0,157)
	Pulmão	09	0,49 (0,16-2,23, p=0,215)
	Outros	21	1,01 (0,46-2,23, p=0,975)
Receptores hormonais	Negativo	48	-
	Positivo	88	0,89 (0,59-1,35, p=0,590)

Legenda: (Exp_Trast) Exposição prévia ao trastuzumabe; (Grupo_PTT) Previamente tratado com trastuzumabe na adjuvância ou neoadjuvância; (Grupo_VTT) Virgem de tratamento com trastuzumabe até a modalidade paliativa.

Demais aspectos relevantes da análise de sobrevida podem ser visualizados pelas curvas de Kaplan-Meier (figura 3) para análise de sobrevida de acordo com o estágio, sítios metastáticos, cor da pele e presença ou ausência de metástase cerebral. Foi observada uma tendência de diminuição da sobrevida com o avanço do estadiamento e que a ocorrência de metástases no sistema nervoso central, fígado ou múltiplas são os órgãos associados às menores taxas de sobrevida. Também foi verificado neste estudo que as pacientes autodeclaradas pardas ou negras e com metástases cerebrais apresentaram

menor sobrevida do que as pacientes de cor de pele branca e que não apresentaram metástase no sistema nervoso central.

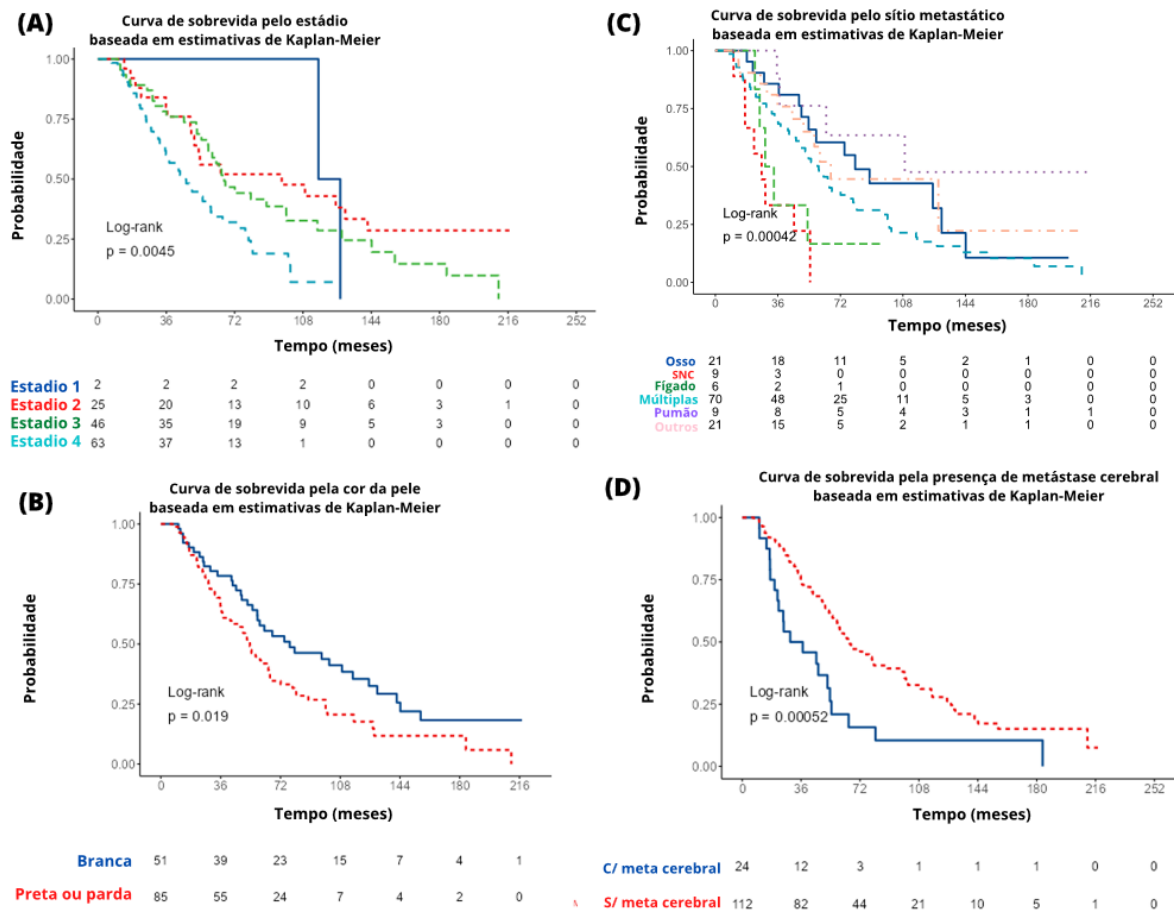


Figura 3: Curvas de sobrevida ajustadas pelos principais fatores associados baseadas nas estimativas de Kaplan-Meier para câncer de mama metastático em uso de trastuzumabe durante 09/2017 a 08/2018 em um hospital de referência em oncologia do Rio de Janeiro, Brasil.

Legenda: Curvas de sobrevida a partir do diagnóstico primário de acordo com: (A) Estadiamento: 1,2,3,4; (B) Cor agrupada: branca; negra e parda; (C) Sítio metastático: Osso, Visceral, Múltiplas, Outros e Sistema Nervoso Central (SNC); (D) Metástases cerebrais x metástases não-cerebrais.

Conforme apresentado na Figura 4, a análise multivariada identificou os seguintes fatores como significativamente associados a uma pior SG: ser da cor parda ou preta (HR: 1,57; IC 95%: 0,99-2,48; p=0,053) e apresentar metástases cerebrais (HR: 4,46; IC 95%: 1,67-11,90 p=0,003). Já o principal fator associado a uma maior SG, foi não ter sido exposto ao trastuzumabe antes da modalidade paliativa (Grupo_VPP) (HR: 0,62; IC 95%:

0,39-1,01, $p=0,053$). A variável idade ao diagnóstico não obteve poder estatístico, mas demonstrou uma tendência de que pacientes muito jovens diagnosticados com câncer de mama metastático apresentem pior prognóstico. Quanto à expressão de receptores hormonais de estrógeno ou progesterona, observou-se uma tendência de melhor SG nos casos de receptor hormonal positivo, porém sem significância estatística.

Survival: HR (95% CI, p-value)

IDADE_DIAG	20-29	-
	30-49	0.61 (0.23-1.58, $p=0.308$)
	50-69	0.66 (0.25-1.72, $p=0.397$)
	70-90	0.94 (0.27-3.31, $p=0.922$)
COR_AGRUP	Branca	-
	Negra_Parda	1.57 (0.99-2.48, $p=0.053$)
ESTADIO	1	-
	2	1.88 (0.40-8.69, $p=0.422$)
	3	1.59 (0.36-7.11, $p=0.543$)
	4	4.03 (0.92-17.70, $p=0.065$)
EXP_TRAST	Grupo_PTT	-
	Grupo_VTT	0.62 (0.39-1.01, $p=0.053$)
META	1_osso	-
	2_SNC	4.46 (1.67-11.90, $p=0.003$)
	3_Figado	1.38 (0.45-4.17, $p=0.573$)
	4_Multiplas	1.31 (0.71-2.41, $p=0.386$)
	5_Pulmao	0.54 (0.17-1.72, $p=0.295$)
	6_Outros	0.92 (0.40-2.14, $p=0.850$)
RECEP_HORM	Negativo	-
	Positivo	0.82 (0.52-1.31, $p=0.415$)

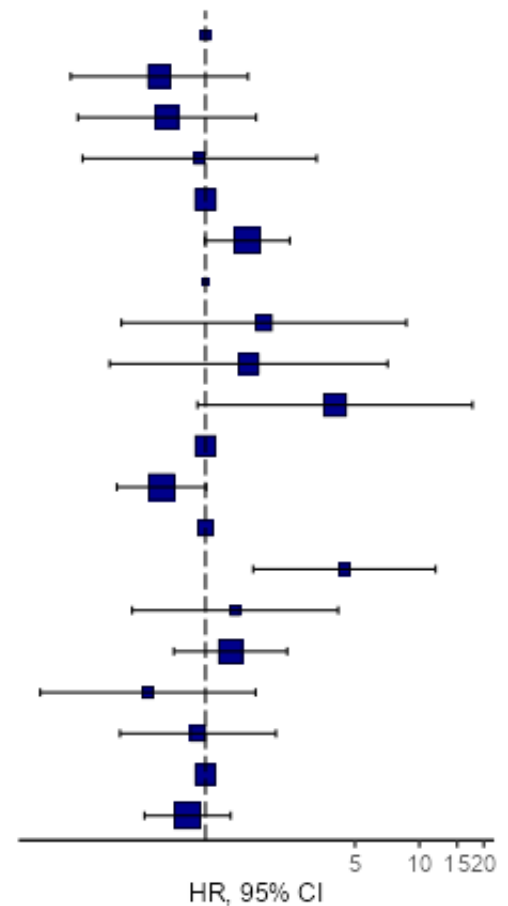


Figura 4: Análise multivariada para Sobrevida global (SG) partindo do diagnóstico primário, para câncer de mama metastático em uso de trastuzumabe durante 09/2017 a 08/2018 em um hospital de referência em oncologia do Rio de Janeiro, Brasil.

Legenda: (Idade_Diag) – Idade ao diagnóstico primário; (Cor_agrup) – Cor da pele agrupando pardos e negros; (Exp_Trast) - Exposição prévia ao trastuzumabe; (Grupo_PTT) Previamente tratado com trastuzumabe na adjuvância ou neoadjuvância; (Grupo_VTT) Virgem de tratamento com trastuzumabe até a modalidade paliativa; (Sitio_Meta) – Sítio metastático; SNC – Sistema Nervoso Central; (Recep_Horm) – Receptores hormonais

4.3 VALIDAÇÃO DE CRITÉRIO

4.3.1 Concordância dos dados entre o SIA-APAC/ONCO e o prontuário médico

Procedeu-se à vinculação determinística dos dados disponíveis no prontuário médico com os dados extraídos do banco de dados do SIA-APAC/ONCO. Observou-se através dos prontuários que, para a amostra de 136 pacientes, foram administradas 1009 doses de trastuzumabe no período avaliado. Foram encontrados dados correspondentes de APAC no SIA-APAC/ONCO para 36% (366) destas doses.

De acordo com o coeficiente Kappa, a concordância de dados foi considerada quase perfeita no que se refere a variável de procedimento SIGTAP e CID topográfico parcial (categoria), mas foi moderada para o CID topográfico completo (subcategoria). A concordância foi baixa ao observar os itens: estadiamento, raça e ano de diagnóstico. As variáveis “esquema terapêutico completo” e “inclusão do trastuzumabe no esquema terapêutico” tiveram uma concordância moderada e forte, respectivamente. A análise completa do grau de concordância pode ser visualizada na tabela 3.

Tabela 3: Estimativas de concordância entre as informações do SIA-APAC/ONCO de quimioterapia e dos prontuários e sistemas informatizados da instituição (padrão-ouro) por estatística de concordância em um hospital de referência em oncologia do Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Variáveis avaliadas	Estatística de concordância (n=366)		
	kappa	CCIC	%
Idade		0,215	11,00%
Raça	0,085		41,00%
Procedimento SIGTAP	1,000		100,00%
Município de Residência	0,615		33,00%
CID topográfico (categoria)	0,988		98,00%
CID topográfico (subcategoria)	0,529		17,00%
Linfonodos acometidos	0,741		56,00%
Estadiamento	-0,210		39,00%
Grau histopatológico	0,699		48,00%
Data da identificação patológica		0,033	4,00%
Ano do diagnóstico	0,036		17,00%
Esquema terapêutico completo	0,555		21,00%
Inclusão do trastuzumabe no esquema terapêutico	0,629		36,00%

Ressaltamos que o número do CNS do paciente registrado na base de dados não foi analisado, uma vez que o mesmo só é disponibilizado pelo Datasus de forma criptografada, inviabilizando comparações com testes estatísticos. De qualquer forma, foi realizada uma verificação manual que observou 100% de concordância para o número do CNS. O campo referente ao sexo também foi desconsiderado na análise estatística, uma vez que a amostra foi composta apenas por mulheres.

4.4 DICIONÁRIO DE SIGLAS UTILIZADAS NO ESQUEMA TERAPÊUTICO

A correta interpretação das siglas verificadas no campo esquema terapêutico do banco de dados extraído do SIA-APAC/ONCO foi fundamental para a validação do grau de concordância desse campo com o prontuário médico. As siglas foram interpretadas mediante a experiência prévia da pesquisadora como farmacêutica especialista em oncologia e dados da literatura cinzenta. Em seguida, foram validadas por uma médica especialista em oncologia que atua na referida unidade hospitalar e podem ser visualizadas no Quadro 1.

Quadro 01: Significado das siglas encontradas no campo do esquema terapêutico das APAC's.

Sigla	Medicamentos
AC	Doxorrubicina, ciclofosfamida
ACTH	Doxorrubicina, ciclofosfamida, docetaxel e trastuzumabe
ADRIA	Doxorrubicina
ANZ	Anastrozol
CMF	Ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil
CTH	Ciclofosfamida, carboplatina e trastuzumabe
EHCP	Epirrubicina, trastuzumabe, ciclospofamida e prednisona
FAC	Ciclofosfamida, doxorrubicina e fluorouracil
GEM	Gencitabina
GENCIS	Gencitabina e cisplatina
H	Trastuzumabe
HCP	Trastuzumabe
HERCE	Trastuzumabe
HERCEP	Trastuzumabe
HERCP	Trastuzumabe
HP	Trastuzumabe
NVB	Vinorelbina
NVB E HCP	Vinorelbina e trastuzumabe
TAXOL	Paclitaxel
TAXOLE	Paclitaxel
TAXOTER	Docetaxel
TMX	Tamoxifeno
TXT	Docetaxel
VNB	Vinorelbina

5 DISCUSSÃO

A análise da coorte clínica deste estudo permitiu estabelecer o perfil epidemiológico, a sobrevida global das pacientes com câncer de mama metastático em uso do trastuzumabe e estimar o custo relacionado ao consumo deste fármaco usando dados de mundo real após incorporação ao SUS. A literatura sobre validação de critério entre bancos de dados nacionais e registro hospitalar em prontuário médico se mostrou carente, principalmente sobre a qualidade dos dados do SIA-APAC/ONCO de quimioterapia ou até mesmo do SIA/SUS em geral. Já a estimativa de concordância oscilou, a depender da informação coletada, demonstrando que apesar de algumas variáveis apresentarem baixa confiabilidade, para outras o SIA-APAC/ONCO conseguiu demonstrar um bom nível de confiabilidade.

O câncer de mama metastático apresenta padrões heterogêneos e é significativamente impactado pelo diagnóstico tardio da doença (44,45). Estudos brasileiros apontaram maior incidência de metástases para pacientes com diagnóstico inicial no estágio II (38,9%) seguido do III (30,5%) (46) ou do estágio III (53,76%) seguido do II (31,65%) (45). Este último também demonstrou que a população com doença metastática aumentou de 10,55% no momento do diagnóstico primário para 72,86% no momento da coleta de dados do estudo (45). Ambos divergiram do nosso resultado de maior incidência do estágio IV (46,32%) seguido do estágio III (33,82%) no momento do diagnóstico primário. Essa divergência provavelmente decorra do fato destes trabalhos terem abordado uma amostra da população geral com câncer de mama e o nosso estudo ter selecionado apenas mulheres com metástases já confirmadas, configurando um viés de seleção.

A sobrevida em cinco anos das pacientes metastáticas com base no diagnóstico primário mostrou resposta de 100,0% para o estágio I, 56,0% para o estágio II, 54,3% para o estágio III e 25,4% para o estágio IV, corroborando com outros trabalhos que apontam uma tendência de diminuição da sobrevida com o avanço do estadiamento (47,48).

Observa-se que o prognóstico do câncer de mama é variável de acordo com o sítio metastático, sendo o osso o órgão mais comum, seguido por fígado, pulmão e cérebro. Este resultado é condizente com esta pesquisa, que também identificou as metástases

ósseas, pulmonares, hepáticas e cerebrais como as mais comuns. Com exceção do subgrupo com metástases múltiplas (51,6%), o qual muitas vezes também engloba o osso, foi verificado dentre as metástases isoladas à distância, que o osso foi o local mais frequente (15,4%), conforme observado na literatura (46,49,50).

O resultado que aponta uma tendência de que pacientes muito jovens diagnosticadas com câncer de mama metastático apresentem pior prognóstico é condizente com o estudo de Pinheiro, et al (2013), o qual afirma que no Brasil, mulheres jovens com câncer de mama apresentam estadiamento avançado ao diagnóstico e aquelas muito jovens (<35 anos) apresentam doença ainda mais avançada e pior resposta terapêutica (52).

As análises univariável e multivariável demonstraram que pacientes com metástase cerebral tiveram o pior prognóstico em todos os cenários. Apesar do pequeno tamanho amostral, esse resultado é condizente com outros estudos que também apontam que a sobrevida é menor em mulheres com metástase cerebral (44,45,49). Isto reforça a importância de que os sítios metastáticos sejam bem avaliados no momento das escolhas terapêuticas (44).

Pesquisas que avaliaram a Sobrevida global (SG) partindo da data do diagnóstico da doença metastática apontaram uma SG mediana variando de 24,5 meses a 26,0 meses (44,53). Um ensaio clínico randomizado de fase III encontrou uma SG mediana de 35,7 meses para o braço de trastuzumabe associado ao docetaxel e de 38,8 meses para o braço de trastuzumabe associado à vinorelbina (54). Entretanto, um estudo americano observou que o tempo médio de sobrevida relativa aumentou de 22,3 meses para 38,7 meses para mulheres diagnosticadas entre 15-49 anos e de 19,1 para 29,7 meses na faixa etária de 50–64 anos ao comparar o período de 1992–1994 com o período de 2005–2012 (55).

Outro estudo que comparou a SG de pacientes virgens de trastuzumabe frente a pacientes com exposição anterior ao trastuzumabe a partir do diagnóstico da doença metastática apontou que a SG mediana foi de 52,2 meses x 48,2 meses, respectivamente (56). Apesar das divergências pontuais, esses resultados sugerem que nosso resultado de SG de 34,03 meses observada a partir do início do uso de trastuzumabe paliativo esteja

coerente com a expectativa de que esse medicamento gere um impacto positivo no tempo de sobrevida global de mulheres com câncer de mama metastático.

Um estudo americano estimou uma prevalência de 138.622 casos de câncer de mama com metástase à distância, sendo que 28% já foram inicialmente diagnosticadas com metástase e 72% progrediram ao longo do tempo. Observou-se também neste trabalho que 40% são mulheres que viviam com a doença metastática há menos de dois anos, um terço (34%) vivia há cinco anos ou mais e apesar do prognóstico ruim, mais de 11% sobreviveram 10 anos ou mais (55). Esses resultados corroboram com os achados de que 69% das mulheres viviam com a doença metastática há menos de três anos, 42% viviam há cinco anos ou mais e que cerca de 8% sobreviveram 12 anos ou mais.

Segundo o censo demográfico 2010 do IBGE, a população brasileira apresenta a seguinte distribuição por cor: 47,7% branca, 43,1 % parda, 7,6% preta, 1,1% amarela e 0,4% indígenas (57). Estudos apontam elevado grau de miscigenação e diferentes perfis socioeconômicos, culturais e raciais de acordo com a região geográfica do país. Essa diversidade pode ser associada aos diferentes desfechos clínicos relacionados aos tumores mamários (58)(59). É importante ressaltar que a determinação da cor da pele consiste em uma informação de difícil coleta e importante subjetividade (60). Foram observadas diferenças geográficas na distribuição dos subtipos moleculares do câncer de mama no Brasil, sugerindo que fatores climáticos, nutricionais e étnicos também possam interferir em características específicas de biologia tumoral (61).

Apesar deste estudo ter identificado com significância estatística que as populações de cor parda e preta apresentaram menor sobrevida quando comparada a cor branca, não há consenso na literatura quanto a esta informação. É possível encontrar pesquisadores tanto apontando que a mortalidade teve maior incidência entre as mulheres brancas como outros que observaram um pior prognóstico das mulheres negras frente ao diagnóstico em estadiamento mais avançado (62,63). Todavia, este resultado é condizente com as constatações de desigualdade no acesso a serviços de saúde e pior prognóstico em função dos determinantes sociais da saúde em outros contextos clínicos no Brasil (64).

O modelo econômico desenvolvido para a análise de custo-efetividade e impacto orçamentário disponível no relatório de recomendação da Conitec para a incorporação do trastuzumabe para o câncer de mama metastático em primeira linha de tratamento,

considerou o peso médio das pacientes sendo 62,5 kg, o custo de um miligrama de trastuzumabe no valor de R\$ 6,59 com base no frasco-ampola de 150 mg custando R\$ 989,40, e o padrão de administração do fármaco em ciclos semanais com dose de ataque inicial recomendada de 4mg/kg e doses de manutenção de 2mg/kg (14,65).

Todavia, nosso estudo em mundo real observou um peso médio das pacientes em torno de 70,75 kg e o preço de um miligrama praticado entre 09/2017 a 08/2018 de R\$: 20,18 e no ano de 2021 de R\$: 5,85. Já o padrão de administração do medicamento foi de ciclos a cada três semanas (intervalo de 21 dias) com dose média de ataque de 7,13 mg/kg (504,49mg / 70,75kg) e dose média de manutenção de 6,45mg/kg (2.740,83mg / 70,75 kg / 6 ciclos), coerente com a recomendação da bula para ciclos a cada 21 dias (8 mg/kg – dose de ataque e 6 mg/kg – dose de manutenção) (65).

De acordo com Castro (2020), o preço do trastuzumabe sofreu discretos aumentos até abril de 2013, quando começou a ser reduzido e se manteve em queda até 08/2014. A partir daí, os aumentos sucederam continuamente até alcançar seu valor máximo em 08/2018, quando voltaram a cair novamente (51).

Esta tese publicada em 2020 apontou que até este período não foi observada uma redução de preço do trastuzumabe tão significativa com o surgimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) relacionado ao processo de produção do trastuzumabe. Logo, o impacto de redução do preço esperado com as PDP firmadas em 2017 envolvendo o Instituto de Tecnologia do Paraná (TecPar) e a farmacêutica Libbs para produção do trastuzumabe, não foi observado imediatamente (51). Todavia, com este trabalho analisando os preços praticados em 2021, este impacto foi observado através da expressiva redução do preço do trastuzumabe entre os períodos avaliados. Outro fator que pode ser associado a esta redução de preço é a própria decisão de incorporação do trastuzumabe para doença metastática, o qual passou a ser adquirido mediante compra centralizada do MS (66).

Um estudo brasileiro publicado em 2021 apontou que, entre 2010 e 2018, existiram 54 sistemas de informação em saúde de base nacional em funcionamento no Brasil (67). Todavia, trabalhos que avaliem a qualidade da informação desses SIS são escassos, sendo comum na literatura encontrada, abordarem principalmente o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

(SINASC) e o Sistema de Informações Hospitalares (SIH) (68–70). Apesar disso, alguns estudos apontam que, historicamente no Brasil, observa-se uma baixa cobertura de alguns sistemas de informação em saúde que atendem ao SUS, havendo incerteza quanto à confiabilidade dos dados, além de baixa qualidade dos mesmos (38,71–73).

Um estudo publicado em 2005, acerca da concordância das APAC's também no contexto do câncer de mama no Rio de Janeiro, apontou uma concordância relativamente semelhante a este trabalho para a variável do município de residência. Este referido estudo avaliou o CID morfológico ao invés do topográfico, mas a concordância também foi semelhante. Por sua vez, para as demais variáveis avaliadas neste referido artigo: estadiamento, data de nascimento e data de diagnóstico, as estimativas de concordância foram divergentes das nossas (3).

Enquanto nosso estudo encontrou uma concordância para a idade de 0,21 (CICC), Brito e col. (2005) encontraram para a data de nascimento uma concordância de 0,96 (CICC) (3). É possível que uma das justificativas para esta divergência decorra do fato da data de nascimento ser um dado direto e provavelmente mais robusto do que a idade, um dado indireto, dependente do momento que é calculado. Já outro estudo que buscou integrar os dados da assistência oncológica do SUS, também relatou inconsistências quanto à data de nascimento (74).

Em relação ao estadiamento, acredita-se que devido à população se restringir a doença metastática, é possível que devido à condição clínica avançada tenha havido maior predisposição de classificação em estádios avançados no momento do preenchimento da APAC. Todavia, é preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), no manual de bases técnicas da oncologia do SIA, que a Classificação de Tumores Malignos (TNM) e o grupamento por estádios devem permanecer imutáveis no prontuário médico de acordo com o diagnóstico primário (75).

De acordo com a classificação TNM, a quimioterapia paliativa pode ser prescrita para pacientes classificados em estádios iniciais e não necessariamente apenas para tumores avançados, desde que seja confirmada recidiva ou metástase (75). Todavia, observa-se que na prática clínica, é possível que esse conceito não seja totalmente esclarecido entre os prescritores, havendo risco de alguns acreditarem que a APAC de

quimioterapia paliativa necessite ser necessariamente atrelada a um estágio avançado, sendo então um possível fator de confundimento para esta variável.

Sobre a data de diagnóstico é preciso considerar que além do risco de preenchimento aleatório deste campo, é possível haver confusão entre a data de confirmação do diagnóstico feito dentro da instituição com a data de diagnóstico feito em laboratório externo à instituição, bem como entre a data de diagnóstico do tumor primário com a data de diagnóstico dos tumores secundários.

Sabe-se que a autorização para cobrança de quimioterapia é independente do esquema terapêutico utilizado, desde que adequadamente indicado (75). Todavia, essa informação do esquema terapêutico adotado é de grande relevância clínica para estudos epidemiológicos e de avaliação de tecnologias em saúde sendo, portanto, a variável de maior interesse do nosso estudo, e para a qual se demonstrou uma estimativa de concordância moderada.

Ressalta-se também que, apesar de haver incerteza acerca da confiabilidade e qualidade da maioria dos SIS, diversas pesquisas científicas sobre a epidemiologia das doenças e uso de tecnologias em saúde são fundamentadas nas informações disponíveis no Datasus através do SIA/SUS (76,77).

5.1 FORTALEZAS E LIMITAÇÕES

Os pontos fortes deste estudo incluem o fato de ter observado o desempenho da tecnologia em condições não controladas, gerando evidências de mundo real. Ressalta-se também a relevância e o caráter inovador de abordar a qualidade das informações de um dos SIS do Brasil (SIA-APAC/ONCO de quimioterapia), o qual se mostrou ser um tema carente de literatura atual. Além disso, buscou-se incluir variáveis abrangentes que englobassem desde dados sociodemográficos até dados referentes ao contexto clínico do paciente e do seu tratamento. Outro ponto que merece destaque é o fato deste estudo ter delimitado um determinado período e incluído toda a população do cenário avaliado, sem realizar amostragem.

Inevitavelmente, esse estudo apresenta importantes limitações que não devem ser esquecidas. Primeiramente, reconhecemos a limitação do pequeno tamanho amostral, sendo sugerido o desenvolvimento de mais evidências de mundo real com populações maiores. Além disso, trata-se de um estudo retrospectivo e que abrangeu apenas mulheres atendidas pelo sistema público de saúde, o que pode limitar a aplicabilidade dos resultados, dado o perfil do diagnóstico tardio, a pouca escolaridade e a baixa condição socioeconômica. Convém também considerar as diferenças sociais, demográficas e culturais no Brasil, o que também pode comprometer a validade externa deste estudo.

Além destas, observou-se uma falta de padronização do registro de data de identificação da primeira metástase no prontuário médico e por esse motivo não foi possível calcular a sobrevida a partir do diagnóstico de doença metastática conforme observado na literatura. Ressalta-se também o possível viés de seleção para alguns resultados por este estudo ter analisado exclusivamente pacientes com metástases já confirmadas ao invés de uma amostra da população geral com câncer de mama. Outro ponto que merece atenção decorre do fato de o padrão-ouro adotado como fonte de dados (prontuário médico), a rigor não consistir em uma fonte primária de informação, apesar de ser reconhecido como um documento de significativa importância como fonte de dados na área da saúde e da ciência da informação (78).

6 CONCLUSÃO

Demonstrou-se que apesar do mau prognóstico de uma doença metastática, a depender principalmente do sítio metastático e do estadiamento do tumor, o trastuzumabe impactou positivamente a sobrevida global desta população, sendo observado que a sobrevida global de pacientes com câncer de mama metastático tratadas com trastuzumabe variou de meses a anos, ultrapassando 12 anos em 8% da amostra avaliada. Dada a evidente importância do efeito do estadiamento sobre as estimativas de sobrevida global desta população, ressalta-se a necessidade de investimentos na atenção secundária e o desenvolvimento de políticas públicas que favoreçam o diagnóstico precoce do câncer de mama.

Notou-se uma expressiva redução de preço da tecnologia avaliada nos últimos anos, o que favorece a sustentabilidade do SUS e aumenta a relevância desta tecnologia para a sociedade.

A estimativa do grau de concordância do SIA-APAC/ONCO com os prontuários médicos, oscilou a depender da variável analisada, mas foi moderada, forte ou quase perfeita para 61,53% das variáveis analisadas (8/13). Logo, apesar das limitações e de ser necessário um aprimoramento do SIA-APAC/ONCO, este sistema apresenta-se como uma importante ferramenta para auxiliar o processo de tomada de decisão e o desenvolvimento de pesquisas acerca do monitoramento de tecnologias incorporadas ao SUS.

Destaca-se também que tanto o SIA-APAC/ONCO como os SIS de maneira geral, necessitam de maior valorização na cultura organizacional hospitalar como uma fonte de informações em saúde e não apenas como instrumento de ressarcimento. Todavia, são necessários mais estudos avaliando a qualidade do SIA-APAC/ONCO de quimioterapia em diferentes instituições, regiões e contextos de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA. 2019. [acesso 2021 set 13]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
2. Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended Consequences of Expensive Cancer Therapeutics—The Pursuit of Marginal Indications and a Me-Too Mentality That Stifles Innovation and Creativity: The John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* [Periódico na Internet]. 2014 Dec. [acesso 2022 Jul 29]. 140(12):1225–36. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/1891387>
3. Brito C, Portela MC, de Vasconcellos MTL. Avaliação da concordância de dados clínicos e demográficos entre Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade Oncológica e prontuários de mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública* [periódico na Internet]. 2005 Dez. [acesso 2022 jul 03]; 21(6):1829-1835. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/D6qwk4D8XHgWtrQJ4QKgZDv/abstract/?lang=pt>
4. Escosteguy CC, Portela MC, Medronho RA, Vasconcellos MTL. O Sistema de Informações Hospitalares e a assistência ao infarto agudo do miocárdio. *Rev Saude Publica*. [periódico na Internet]. 2002 Ago. [acesso em 2022 jul 03]; 36(4): 491-9. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/SgLKDtpGNSZY8rj6h86fJBn/?lang=pt>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde [Internet]. Brasília, DF, p 48, 2010. [acesso 2021 set 13]. Disponível em: http://livroaberto.ibict.br/bitstream/1/570/1/Politica_nacional_gestao_tecnologias_saude.pdf
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta no 5, de 18 de Abril de 2019. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. [Internet]. Brasília, 2019. [acesso 2021 out 04]. Disponível em: <https://brasilsus.com.br/index.php/pdf/portaria-conjunta-no-5>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama [Internet]. Brasília - DF; 2018. [acesso 2021 out 04]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_DDT_Carcionoma deMama_Julho_2018.pdf

8. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T; Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. Canadian Medical Association or its licensors. [periódico na Internet]. 2001 Mai. [acesso em 2022 jul 03]. 164(10): 1439-44. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC81070/pdf/20010515s00023p1439.pdf>
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos . Guia para desfechos para estudos clínicos de medicamentos oncológicos. 2015 Out. 3(1). [acesso 2022 Jul 29]. Disponível em: <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/10-15/10-15-Anvisa-Guide1.pdf?1508201781>
10. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre M do R. Técnicas de análise de sobrevida. Cad Saude Publica [Periódico na Internet]. 2002 Out. [acesso 2022 Jul 29];18(3):579–94. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/csp/a/MGpdHccSsbyNJmqCpcqYc6s/?lang=pt>
11. Machado KK, Katz A, Buyse M, Saad ED. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. Ver. Assoc. Med. Bras. [Periódico na Internet]. 2010. [acesso 2022 jul 29]; 56 (5). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/JdR3CWfRzCsXW5yyVJvxnND/?lang=pt>
12. Junior RF, Nunes RD, Martins E, Curado MP, Freitas NMA, Soares LR, et al. Fatores prognósticos do câncer de mama e sobrevida global em cinco e dez anos na cidade de Goiânia, Brasil: estudo de base populacional. Ver. Col. Bras. Cir. 2017 Out. [acesso 2022 Jul 29]; 44 (05). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/dnND7P467bqVnGtnF4DrGfc/?lang=pt>
13. Costa RS, Fernandes MM, Soler O, Bahia L. Estratégias políticas que norteiam a incorporação de tecnologias: Avaliação de Tecnologias em Saúde em oncologia. J Bras Econ Saúde. [periódico na Internet]. 2017 Jan. [acesso em 2022 jul 03]; 9(1): 30-8. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/05/833555/doi-1021115_jbesv9n1p30-8.pdf
14. Brasil. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação: Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento [Internet]. 2017. [acesso 2021 out 04]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_Trastuzumabe_CA_MamaMetastatico_CP14_2017.pdf
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Portaria nº 18, de 25 de julho de 2012, torna pública a decisão de incorporar o medicamento trastuzumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento do câncer de mama localmente avançado. [Internet]. Brasília-DF. 2012. [acesso 2021 out 04]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2012/prt0018_25_07_2012.html

16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Portaria nº 19 de 25 de julho de 2012, torna pública a decisão de incorporar o medicamento trastuzumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento do câncer de mama inicial. [Internet]. [acesso 2021 out 04]. Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2012/prt0019_25_07_2012.html
17. 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 da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Brasília - DF; 2017. [acesso 2021 out 04]. Disponível em:
https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19214635/do1-2017-08-03-portaria-n-29-de-2-de-agosto-de-2017-19214568
18. Brasil. Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Corrdenação-Geral de Gestão dos Sistemas de Informações em Saúde - 29ª Edição. Junho de 2022. Manual de Bases Técnicas da Oncologia - SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais [Internet]. Brasília - DF; 2022 Jun. Disponível em:
https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//manual_oncologia_29a_edicao_-_junho_2022.pdf
19. Malta DC, Bernal RTI, Lima MG, Araújo SSC, Silva MMA, Freitas MIF, et al. Doenças crônicas não transmissíveis e a utilização de serviços de saúde: análise da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil. Rev. Saúde Pública. [periódico na Internet]. 2017 Jan. [acesso em 2022 jul 03]; 51 (suppl 1). Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rsp/a/84CsHsNwMRNFXDHZ4NmrD9n/?format=pdf&lang=pt>
20. Vieira FS. Texto para discussão: Evolução do gasto com medicamentos do sistema único de saúde no período de 2010 a 2016 [Internet]. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA). Brasília – DF. 2018. [acesso 2021 out 08]. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8250/1/TD_2356.pdf
21. Brasil. Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências [Internet]. Brasília – DF. 1990. [acesso 2021 out 08]. Disponível em:
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm
22. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão Incorporação de Tecnologias em Saúde. Entendendo a Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS: como se envolver [internet]. [acesso 2022 jun 08]. Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/entendendo_incorporacao_tecnologias_sus_envolver.pdf

23. Amorim FF, Júnior PNF, Faria ER, Almeida KJQ. Avaliação de Tecnologias em Saúde: Contexto Histórico e Perspectivas. Com. Ciências Saúde. [periódico na Internet]. 2011 Nov. [acesso em 2022 jul 03]; 21(4): 343-348. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/artigos/avaliacao_tecnologias_saude.pdf
24. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria No 152 de 19 de janeiro de 2006. Institui o fluxo para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde. [Internet]. Brasília-DF. 2006. [acesso 2021 out 08]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0152_19_01_2006_comp.html
25. Brasil. 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. [Internet]. Diário Oficial da União. (12):1–3. Brasília-DF. 2011. [acesso 2021 out 08]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Departamento de Monitoramento e Avaliação do SUS. Política Nacional de Informação e Informática em Saúde [Internet]. Brasília-DF. 2016. [acesso 2021 out 08]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_infor_informatica_saude_2016.pdf
27. Massad E, Marin HF, Neto RSA. O prontuário eletrônico do paciente na assistência, informação e conhecimento médico. Núcleo de Informática em Enfermagem. Universidade Federal de São Paulo. [Internet]. 2003 Mar. [Acesso 2022 jul 21]. Disponível em: http://www.sbis.org.br/biblioteca_virtual/prontuario.pdf
28. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM Nº 1.638, de 10 de julho de 2002. define prontuário médico e torna obrogatória a criação da Comissão de revisão de prontuários nas instituições de saúde. [Internet]. 2002 Jul. [Acesso 2022 jul 21]. Disponível em: <http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/5125745/4209117/RESOLUCAOCFMN1.638DE10DEJULHODE2002.pdf>
29. Sociedade Brasileira de Informática em Saúde, Conselho Federal de Medicina. Manual de certificação para sistemas de registro eletrônico em saúde. Certificação 2016. [Internet]. 2016 jun. [acesso 2022 jul 21]. Disponível em: http://www.sbis.org.br/certificacao/Manual_Certificacao_SBIS-CFM_2016_v4-2.pdf
30. Gonçalves JPP, Batista LR, Carvalho LM, Oliveira MP, Moreira KS, Moreira KS, et al. Prontuário Eletrônico: uma ferramenta que pode contribuir para a integração das Redes de Atenção à Saúde. Saúde em Debate [Internet]. 2013 jan/mar. [acesso em 2022 jul 03]; 96:43–50. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/xLMq3HyhgqNwhX6y3jppNff/?lang=pt&format=pdf>
31. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.821, de 11 de julho de 2007. Aprova as normas técnicas concernentes à digitalização e uso dos sistemas

- informatizados para a guarda e manuseio dos documentos dos prontuários dos pacientes, autorizando a eliminação do papel e a troca de informação identificada em saúde [Internet]. 2007 [cited 2022 Jun 23]. Disponível em: <https://www.gov.br/conarq/pt-br/legislacao-arquivistica/resolucoes/resolucao-cfm-no-1-821-de-11-de-julho-de-2007>
32. Tomazelli JG, Girianelli VR, Silva GAE. Strategies used to link health information systems for the follow-up of women with abnormal mammograms in the Brazilian public health system. *Rev Bras Epidemiol.* [periódico na Internet]. 2018. [acesso em 2022 jul 03]; 21(e180015). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/MSjzSVfBmYLB6vFSvV8xMzB/?lang=en&format=pdf>
 33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle. Sistemas de informação da Atenção à Saúde: contextos históricos, avanços e perspectivas no SUS [Internet]. Cidade Gráfica e Editora LTDA. Brasília-DF. 2015. [acesso 2021 out 08]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistemas_informacao_atencao_saude_contextos_historicos.pdf
 34. Gadelha MIP. A Assistência Oncológica e os 30 Anos do Sistema Único de Saúde. *Rev Bras Cancerol.* [periódico na Internet]. 2018. [acesso em 2022 jul 03]. 64(2):237-45. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/83/43>
 35. DATASUS [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: <http://siab.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060805&item=3>
 36. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS Nº 2 DE 03/01/2022. Inclui o campo "Medicamentos Antineoplásicos Informados" na tela de dados complementares de quimioterapia da Autoprização de Procedimentos Ambulatoriais (APAC), para seleção dos medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento de pacientes com câncer [Internet]. 2022 jan. [cited 2022 Aug 4]. Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=425730>
 37. Bittar OJN, Biczynski M, Serinolli MI, Novaretti MCZ, Moura MMN. Sistemas de informação em saúde e sua complexidade. *Rev Adm em Saúde.* [periódico na Internet]. 2018 Mar. [acesso em 2022 jul 03]. 18(70). Disponível em: <https://cqh.org.br/ojs-2.4.8/index.php/ras/article/view/77/96>
 38. Moraes RM, Costa AL. Um modelo para avaliação de sistemas de informação do SUS de abrangência nacional: o processo de seleção e estruturação de indicadores. *Rev Adm Pública.* [periódico na Internet]. 2014 Fev. [acesso em 2022 jul 03]. 18(70); 48(3):767–93. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rap/a/4cd33rwGR4vCDqjLhGcHzpk/?format=pdf&lang=pt>
 39. Pinheiro ALS, Andrade KTS, Silva DO, Zacharias FCM, Gomide MFS, Pinto IC. Gestão da saúde: O uso dos sistemas de informação e o compartilhamento de conhecimento para a tomada de decisão. *Texto Contexto Enferm.* [periódico na

- Internet]. 2016. [acesso em 2022 jul 03]. 25(3):1–9. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/Wpt3XsBswvCdWPtz8k4MpXJ/?format=pdf&lang=pt>
40. Cavalcante DM. Internações sensíveis à atenção primária: estudo descritivo com foco em doenças infecciosas e validação do sistema de informações hospitalares, no hospital regional do paranoá, distrito federal. [Dissertação de Mestrado]. Brasília: Universidade de Brasília. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical - Epidemiologia. 2014. [acesso 2021 out 15]. Disponível em: https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/17307/1/2014_DanyelleMonteiroCavalcante.pdf
 41. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. PLoS Med. [periódico na Internet]. 2015 Out. [acesso em 2022 jul 03]. 18(70); 12(10). Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001885>
 42. Breast Cancer Trialists E, Group C. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. The Lancet. [periódico na Internet]. 2011 Ago. [acesso em 2022 jul 03]. vol. 378:771–84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802721/>
 43. BPS - Banco de Preços em Saúde [homepage na Internet]. Brasília [acesso 2021 out 15]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>
 44. Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological Features and Survival Outcomes of Patients with Different Metastatic Sites in Stage IV Breast Cancer. BMC Cancer. [periódico na Internet]. 2019 Nov. [acesso em 2022 jul 03]. 19(1):1–12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718602/>
 45. Lima EDOL, Silva MM. Perfil sociodemográfico e clínico-patológico de mulheres hospitalizadas com câncer mamário localmente avançado ou metastático. Rev Enferm da UFSM. [periódico na Internet]. 2020 Nov. [acesso em 2022 jul 03]. 10:e56. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/40000/pdf>
 46. Medeiros GC, Bergmann A, Aguiar SS, Thuler LCS. Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil. Cad Saude Publica. [periódico na Internet]. 2015 Jun. [acesso em 2022 jul 03]. 31(6):1269–82. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/X5mMwNFwhCFKGVvchMTG3Xf/abstract/?lang=pt>
 47. Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Margarita Duarte-Torres R, Torres-Mejia G, Alonso-Ruiz P, Lazcano-Ponce E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. Salud pública Méx. [periódico na Internet]. 2008. [acesso em 2022 jul 03]. 50(2):119-125. Disponível em: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v50n2/05.pdf>

48. Rosa LM, Radünz V. Survival Rates To Woman With Breast Cancer: Review Text Context Nursing. [periódico na Internet]. 2012. [acesso em 2022 jul 03]. vol. 21(4): 980-9. 2012. [acesso em 2021 nov 04]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/cFM87NtzFNMHwKp9sdft9bD/?lang=en&format=pdf>
49. Gerratana L, Fanotto V, Bonotto M, Minisini AM, Fasola G, Puglisi F. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. Clin Exp Metastasis. [periódico na Internet]. 2015 Jan. [acesso em 2022 jul 03]. 32(2):125–33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25630269/>
50. Wu SG, Sun JY, Yang LC, Tang LY, Wang X, Chen XT. Patterns of distant metastasis in Chinese women according to breast cancer subtypes. Oncotarget. [periódico na Internet]. 2016 Jul. [acesso em 2022 jul 03]. 7(30):47975–84. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5216993/>
51. Castro AMA. O impacto de políticas públicas no acesso ao trastuzumabe para o tratamento de pacientes com câncer de mama em um Hospital Universitário. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 2020. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17157/tde-08022021-151940/pt-br.php>
52. Pinheiro AB, Lauter DS, Medeiros GC, Cardozo IR, menezes LM, Barreto RM, et al. Câncer de Mama em Mulheres Jovens: Análise de 12.689 Casos. Rev Bras Cancerol. [periódico na Internet]. 2013 Jun. [acesso em 2022 jul 03]. 59(3):351–9. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/500/298>
53. Aitelhaj M, Lkhoyaali S, Rais G, Boutayeb S, Errihani H. First line chemotherapy plus trastuzumab in metastatic breast cancer HER2 positive - Observational institutional study. Pan Afr Med J. [periódico na Internet]. 2016 Ago. [acesso em 2022 jul 03]. 24:1937–8688. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28154679/>
54. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. J Clin Oncol. [periódico na Internet]. 2010 Dez. [acesso em 2022 jul 03]. 29(3):264–71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149659/>
55. Mariotto AB, Etzioni R, Hurlbert M, Penberthy L, Mayer M. Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. [periódico na Internet]. 2017 Jun. [acesso em 2022 jul 03]. 26(6):809–15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522448/>
56. Lambertini M, Ferreira AR, Poggio F, Puglisi F, Bernardo A, Montemurro F, et al. Patterns of Care and Clinical Outcomes of First-Line Trastuzumab-Based Therapy in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients Relapsing After (Neo)Adjuvant Trastuzumab: An Italian Multicenter Retrospective Cohort Study. The Oncologist.

- [periódico na Internet]. 2015 Ago. [acesso em 2022 jul 03]. 20(8):880–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26099741/>
57. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Censo Demográfico 2010. Características da população e dos domicílios. Resultados do universo. Rio de Janeiro, 2011. [acesso 2021 nov 04]. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/93/cd_2010_caracteristicas_p_opulacao_domicilios.pdf
 58. Gonzaga CMR, Freitas-Junior R, Curado MP, Sousa ALL, Souza-Neto JA, Souza MR. Temporal trends in female breast cancer mortality in Brazil and correlations with social inequalities: Ecological time-series study. BMC Public Health. [periódico na Internet]. 2015 Fev. [acesso em 2022 jul 03]. 15(1):1–9. Disponível em: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-015-1445-7>
 59. Gonzaga CMR, Freitas-Junior R, Souza MR, Curado MP, Freitas NMA. Disparities in female breast cancer mortality rates between urban centers and rural areas of Brazil: ecological time-series study. The Breast. [periódico na Internet]. 2014 Abr. [acesso em 2022 jul 03]. 23(2):180–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24503143/>
 60. Felix JD, Zandonade E, Amorim MHC, Castro DS. Avaliação da completude das variáveis epidemiológicas do Sistema de Informação sobre Mortalidade em mulheres com óbitos por câncer de mama na Região Sudeste: Brasil (1998 a 2007). Cien Saude Colet. [periódico na Internet]. 2012. [acesso em 2022 jul 03]. 17(4):945–53. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/5fppnk5cNn3tTDbXgScL8wk/?format=pdf&lang=pt>
 61. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Rijn MV, Bacchi CE. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. BMC Womens Health. [periódico na Internet]. 2014. [acesso em 2022 jul 03]. 14(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25174527/>
 62. Nogueira MC, Guerra MR, Cintra JRD, Corrêa CSL, Fayer VA, Bustamante-Teixeira MT. Disparidade racial na sobrevivência em 10 anos para o câncer de mama: uma análise de mediação usando abordagem de respostas potenciais. Cad Saude Publica. [periódico na Internet]. 2018. [acesso em 2022 jul 03]. 34(9). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/BSgbhsqSDGj6vr8kRTmckcP/?lang=pt>
 63. Soares LR, Gonzaga CMR, Branquinho LW, Sousa ALL, Souza MR, Freitas-Junior R. Mortalidade por câncer de mama feminina no Brasil de acordo com a cor. Rev Bras Ginecol e Obstet. [periódico na Internet]. 2015 Ago. [acesso em 2022 jul 03]. 37(8):388–92. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/FfZFmbM7wHXcw78TmXm6K6C/abstract/?lang=pt>
 64. Zimmermann IR, Sanchez MN, Frio GS, Alves LC, Pereira CCA, Lima RTS, et al. Trends in COVID-19 case-fatality rates in Brazilian public hospitals: A longitudinal cohort of 398,063 hospital admissions from 1st March to 3rd October 2020. PLoS

- One. [periódico na Internet]. 2021 Jul. [acesso em 2022 jul 03]. 16(7):e0254633. Disponível em:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0254633>
65. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Medicamentos. Trastuzumabe: Bula original, Bio-manguinhos Trastuzumabe. [Internet]. 2020. [acesso 2021 nov 04]. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351894445202048/>
 66. Capucho HC, Brito A, Maiolino A, Kaliks RA, Pinto RP. Incorporação de medicamentos no SUS: comparação entre oncologia e componente especializado da assistência farmacêutica. Cien Saude Colet [Internet]. 2022 Mai [cited 2022 Jul 1];27(6):2471–9. Disponível em:
<http://www.scielo.br/j/csc/a/p5DDHkGjQKL6yJBGDYXtRkK/>
 67. Coelho Neto GC, Chioro A. After all, how many nationwide Health Information Systems are there in Brazil? Cad Saude Publica. [periódico na Internet]. 2021 Jul [acesso em 2022 jul 03]. 37(7):e00182119. Disponível em:
http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2021000705007&script=sci_abstract
 68. Drumond E de F, Machado CJ, Vasconcelos M do R, França E. Utilização de dados secundários do SIM, Sinasc e SIH na produção científica brasileira de 1990 a 2006. Rev Bras Estud Popul. [periódico na Internet]. 2009 Jun [acesso em 2022 jul 03]. 26(1):7–19. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rbepop/a/ccYRqqH9ywhb7rnZ8JzF7YP/?lang=pt>
 69. Oliveira MM, Andrade SSCA, Dimech GS, Oliveira JCG, Malta DC, Rabello Neto DL, et al. Evaluation of the National Information System on Live Births in Brazil, 2006-2010. Epidemiol. Serv. Saúde. [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2022 jul 03]. 24(4). Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v24n4/v24n4a05.pdf>
 70. Pinheiro RS, Silva JRN, Lima CRA, Coeli CM. Cobertura da Comunicação de Informação Hospitalar e Ambulatorial (CIHA) utilizando os partos registrados no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, Brasil, 2006 a 2009. Cad Saude Publica. [periódico na Internet]. 2012 [acesso em 2022 jul 03]. 28(5):991–7. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/csp/a/JTrNL5S9Q7p5ytJN8srG5ps/?format=pdf&lang=pt>
 71. Damé PKV, Pedroso MRO, Marinho CL, Gonçalves VM, Duncan BB, Fisher PD, et al. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) em crianças do Rio Grande do Sul, Brasil: cobertura, estado nutricional e confiabilidade dos dados. Cad Saude Publica. [periódico na Internet]. 2011 Nov [acesso em 2022 jul 03]. 27(11):2155–65. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/csp/a/75HNJTTnKRZzypzJs89XrFH/?lang=pt>
 72. Lima CRA, Schramm JMA, Coeli CM, Silva MEM. Revisão das dimensões de qualidade dos dados e métodos aplicados na avaliação dos sistemas de informação em saúde. Cad. Saúde Pública. [periódico na Internet]. 2009 Out [acesso em 2022 jul 03]. 25(10):2095-2109. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/csp/a/6SzFwLD4zgTcfDZYywqw5zj/?format=pdf&lang=pt>

73. Farias LLMM, Resendes APC, Magalhães RO, Souza-Santos R, Sabroza PC. Os limites e possibilidades do Sistema de Informação da Esquistossomose (SISPCE) para a vigilância e ações de controle. [periódico na Internet]. 2011 Out [acesso em 2022 jul 03]. 27(10):2055–62. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/MMp5GL5xHKgJztVJT3LMR8L/?lang=pt>
74. Souza RC, Freire SM, Almeida RT. Sistema de informação para integrar os dados da assistência oncológica ambulatorial do Sistema Único de Saúde. Cad Saude Publica. [periódico na Internet]. 2010 Jun [acesso em 2022 jul 03]. 26(6):1131–40. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/6LFCfKfSbCpxss3cnxPvzSh/?lang=pt>
75. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Insitituto Nacional de Câncer. TNM: Classificação de Tumores Malignos [Internet]. 6a ed, 254p. Rio de Janeiro. 2004. [acesso 2022 jan 16]. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/tnm2.pdf>
76. Andrade, AG. O sistema de informações ambulatoriais como instrumento para a regionalização em saúde. [Trabalho de Conclusão de Curso]. Especialização em Saúde Pública. Departamento de Saúde Coletiva, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. Fundação Osvaldo Cruz. 2011. [acesso 2022 jan 16]. Disponível em: <https://www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2011andrade-aga.pdf>
77. Lima RA, Macedo TA, Silva ALL, Neto FCSN, Cordeiro RF, Moura TAO. A Importância Do Sia-Sus Para Qualidade Dos Atendimentos Nos Serviços De Saúde. [Internet]. Even3 publicações. 2017. [acesso 2022 jan 16]. Disponível em: <https://www.even3.com.br/anais/mpct2017/48117-a-importancia-do-sia-sus-para-qualidade-dos-atendimentos-nos-servicos-de-saude/>
78. Araujo, NC; Blattmann, U. Prontuário do paciente: questões éticas na pesquisa. [Internet]. In: Encontro Nacional de Pesquisa e Pós-graduação em Ciência da Informação, nº XIX. 2018. [acesso 2022 jan 16]. Disponível em: <https://brapci.inf.br/index.php/res/v/102290>