



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE Nº 103 DE 20 DE OUTUBRO DE 2026.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do
Carcinoma Renal de Células Claras.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE E A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhes conferem o Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Carcinoma Renal de Células Claras.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral do Carcinoma Renal de Células Claras, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do Carcinoma Renal de Células Claras.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria SAES/MS nº 20, de 27 de outubro de 2022, publicada no Diário Oficial da União nº 210, de 7 de novembro de 2022, seção 1, pág. 69.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MOZART JULIO TABOSA SALES

FERNANDA DE NEGRI

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DO CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais (CCR), também chamado de câncer de células renais ou de adenocarcinoma de células renais, é o tipo mais comum de câncer de rim¹. O CCR é responsável, respectivamente, por 5% e 3% de todas as doenças malignas em homens e mulheres, sendo assim, o sétimo câncer mais comum entre homens e o décimo câncer mais comum entre mulheres². Dos tipos de CCR, 75% a 85% são tumores de células claras (CRCC), 10% a 15% são carcinomas papilares (ou papilíferos), 3% a 5% são CCR do subtipo cromóforo e 1% é carcinoma de origem dos ductos coletores (tumor de Bellini). Os demais tipos celulares são considerados muito raros, com prevalência abaixo de 1%^{3,4}.

Em 2018, estimou-se que o câncer renal tenha sido responsável por 2,2% dos novos casos de neoplasias malignas no adulto no mundo⁵. No Brasil, nesse mesmo ano, a incidência estimada foi de 10.688 novos casos com taxa geral padronizada por idade de 4,3 casos por 100.000 habitantes e uma taxa bruta geral de 5,1%. Já a taxa bruta de mortalidade foi de 1,9%, caracterizando um dos cânceres urológicos com maior letalidade⁶. Devido ao alto grau de incerteza que acompanha a projeção de pequenos números, não se recomenda estimar o número de casos de câncer de baixa incidência, como o câncer renal. Assim, por demanda específica, em 2018, o Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde, estimou, em todo Brasil, 6.270 casos de câncer de rim, sendo 3.760 entre homens e 2.510 entre mulheres⁶.

O CCR é muito raro em indivíduos com menos de 40 anos e tem seu pico de incidência entre os 60 e 70 anos⁷. A razão de casos entre homens e mulheres é 1,5:1. Homens são mais acometidos devido a fatores de risco bem estabelecidos, como tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e síndromes genéticas (como a síndrome de von Hippel-Lindau)⁷. Por outro lado, o controle do peso, a atividade física, o consumo regular de frutas e verduras (em particular, as crucíferas) e evitar ou suspender o tabagismo são fatores potencialmente protetores^{7,8}.

Os sintomas do CCR incluem dor lombar, hematúria, massa abdominal palpável, síndromes paraneoplásicas e manifestações de doença metastática, como dor óssea, tosse persistente ou linfadenomegalia periférica. O exame físico tem um papel limitado no diagnóstico do CCR. As lesões renais expansivas, sejam sólidas ou císticas, permanecem, na sua maioria, assintomáticas e impalpáveis até os estágios mais avançados da doença⁹. O rastreamento populacional de câncer renal em população assintomática não tem bases técnico-científicas⁹⁻¹². Entretanto, o rastreamento com ecografias periódicas pode ser considerado para pacientes com alto risco de desenvolvimento do câncer de células renais, como aqueles com síndrome de von Hippel-Lindau¹³.

O indicador mais significativo de prognóstico para o carcinoma de células renais é o estadiamento patológico¹⁴. Pacientes com câncer em estágio I ou II no momento do diagnóstico têm taxa de sobrevida em cinco anos de 80% a 90%. Os indicadores de mau prognóstico incluem: escores de baixo estado funcional usando a escala de desempenho de Karnofsky^{15,16} ou a escala de performance status do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)¹⁷, altos níveis séricos de desidrogenase láctica ou lactato desidrogenase (LDH), anemia, altos níveis séricos de cálcio corrigido pela albumina e diabetes melito^{14,18}.

A Atenção Primária à Saúde (APS), como porta de entrada preferencial e ordenadora do cuidado na rede de atenção à saúde, exerce papel fundamental na promoção da saúde, na prevenção de doenças, na identificação de fatores de risco e na detecção precoce, oportunizando, desta forma, a promoção de intervenções oportunas e o encaminhamento adequado para o nível especializado de atenção à saúde quando necessário. O vínculo contínuo com os usuários e a atuação direta no território,

princípios e diretrizes basilares da APS, possibilitam uma abordagem longitudinal e integral, favorecendo, por conseguinte, melhores desfechos terapêuticos e o prognóstico dos casos, além de fortalecer a coordenação do cuidado ao longo do tempo.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do carcinoma renal de células claras e a uniformizar o estabelecimento de protocolos terapêuticos com base em evidências que garantam a segurança, a efetividade e a reprodutibilidade, para orientar condutas e protocolos assistenciais. O Protocolo preconizará os procedimentos e esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão indicados como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante. Instituições que disponham de outras tecnologias para diagnóstico, tratamento e monitoramento, fornecidos por meio de recursos próprios, podem ofertá-las de modo complementar, sem que a sua realização constitua requisito para a autorização dos medicamentos e procedimentos preconizados pelo Protocolo.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- C64 Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal.

3. DIAGNÓSTICO

É fundamental que o profissional possa identificar e reconhecer marcadores de determinantes sociais como identidade de gênero, de raça, orientação sexual, etnia, questões laborais e iniquidades sociais e econômicas como os indicadores de saúde que podem contribuir ou desenvolver situações de agravos e condições de adoecimento.

As lesões renais expansivas na sua maioria, sejam sólidas ou císticas, permanecem assintomáticas e impalpáveis até os estágios mais avançados da doença, tornando o papel do exame físico limitado¹⁹. A maioria dos casos é diagnosticada incidentalmente, pelo uso frequente de exames de imagens indicados para uma variedade de sintomas ou doenças não relacionadas ao câncer²⁰. Os tumores renais diagnosticados de forma fortuita perfazem em torno de 75% dos casos e se associam a melhor prognóstico. A tríade clássica de dor em flanco, hematuria e massa abdominal palpável é rara (6% a 10% dos casos) e está correlacionada a tipo histopatológico neoplásico agressivo e a doença avançada²¹.

Alguns pacientes com CCR apresentam manifestações de doença metastática¹⁹. Os pulmões são o sítio mais comum de metástases em pacientes com CCR, as quais ocorrem em estágios mais tardios e indicam pior prognóstico^{22,23}. Cerca de 35% a 40% dos pacientes com CCR metastático apresentam metástases ósseas. A metástase óssea (lesões osteoblásticas e mistas) pode causar dor, fratura patológica, compressão da medula espinhal, hipercalcemia e outros eventos relacionados ao esqueleto, que podem afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes²⁴. Metástases hepáticas também são comuns em casos de CCR e têm piores resultados de sobrevida em comparação com pacientes com metástases em outros órgãos²⁵.

Síndromes paraneoplásicas ocorrem em 30% dos pacientes com CCR sintomático²⁶. Muitas vezes, as síndromes paraneoplásicas podem ser o primeiro sintoma que o paciente apresenta e atuam como indicador da presença de uma malignidade oculta. Alguns sinais e sintomas de síndromes paraneoplásicas relativamente comuns são: anemia (observada em 52% dos pacientes elegíveis para nefrectomia)¹⁹; hipercalcemia (afetando entre 13% e 20% dos pacientes)²⁷; disfunção hepática, também chamada de síndrome de Sauffer quando não há metástase hepáticas (em uma série com 365 pacientes, 21% estavam com a

fosfatase alcalina estava elevada²⁸); febre (que ocorre em até 20% dos pacientes)²⁹ e é usualmente intermitente e associada a sudorese noturna; anorexia; perda ponderal; e fadiga. Outros sinais e sintomas de síndromes paraneoplásicas são caquexia, eritrocitose, amiloidose secundária, trombocitose e poliartralgia reumática.

3.1. Diagnóstico por imagem

Os nódulos ou massas renais são um grupo de tumores biologicamente heterogêneos que podem ser benignos, malignos (indolentes ou agressivos) ou indeterminados. São identificados incidentalmente em 10% a 27% dos exames de imagem abdominal (ecografia, tomografia computadorizada [TC] ou ressonância magnética [RM]). A maioria das massas renais pode ser determinada como benigna ou maligna por meio dos exames de imagem supracitados, mas as lesões indeterminadas necessitarão de avaliação complementar³⁰. Lesões incidentais com tamanho menor que 1 cm são dificilmente caracterizadas com exames complementares ou biópsia. Além disso, são benignas na maioria dos casos e, mesmo quando malignas, costumam ter comportamento indolente³¹.

A ecografia abdominal é usualmente o primeiro exame a identificar as massas renais e consegue diferenciar massas sólidas e císticas. Massas renais sólidas podem ser essencialmente divididas entre lesões suspeitas de carcinoma de células renais e de angiomiolipoma (tumor benigno)³². Para as lesões sólidas, mesmo quando a suspeita é de angiomiolipoma (lesão caracteristicamente hiperecogênica), indica-se a realização de, pelo menos, uma TC ou RM de abdome, com contraste, para se estabelecer o diagnóstico com maior confiabilidade, já que até um terço dos carcinomas de células renais são hiperecogênicos³³.

As massas renais císticas identificadas à ecografia são essencialmente divididas em cistos simples e complexos, os quais podem estar em situação cortical, medular ou parapelvica. Os cistos renais simples (de formato arredondado, paredes lisas e anecoicos) assintomáticos identificados à ecografia não precisam de qualquer avaliação complementar, independentemente do seu tamanho, nem de seguimento³⁴. Entretanto, pacientes com cistos renais complexos (de contornos irregulares, paredes espessas, septos ou calcificações) ou múltiplos cistos agrupados (que dificultam a caracterização dos cistos) têm indicação de TC ou RM de abdome, com contraste, para classificar os cistos conforme a classificação Bosniak³⁵⁻³⁷ (**Quadro 1**).

Quadro 1 – Classificação de Bosniak para cistos renais.

Categorias	Definição e conduta
Categoria I	Cisto simples: conteúdo líquido homogêneo, paredes finas, contornos regulares, sem calcificações, septos, espessamento parietal ou realce pós-contraste. Sem necessidade de investigação adicional nem de acompanhamento.
Categoria II	Cisto minimamente complicado: presença de septos finos (até dois, espessura abaixo de dois milímetros), mínima calcificação parietal, conteúdo denso, menor que três centímetros, sem realce pós-contraste. Sem necessidade de investigação adicional nem de acompanhamento.
Categoria IIF	Cisto minimamente complicado: podem apresentar múltiplos septos finos ou levemente espessados, paredes minimamente espessadas e contorno regular. Não há realce mensurável pós-contraste, mas podem apresentar realce percebido (subjetivo) das paredes ou septos do cisto. Podem apresentar calcificações espessas ou nodulares e contornos irregulares. Também estão incluídos nessa categoria os cistos hiperdensos completamente intrarrenais, maiores do que três centímetros, com paredes regulares.

Categorias	Definição e conduta
	Requer acompanhamento: risco de câncer menor que 5%, pelo que há necessidade de reavaliação por TC ou RM em seis e doze meses e, depois, anualmente durante cinco anos.
Categoria III	Cisto moderadamente complicado: espessamento parietal, presença de septos irregulares e espessos com realce pós-contraste, com ou sem calcificações. Pode se apresentar como cistos multiloculares. Risco de câncer de 40% a 60%, motivo pelo qual se indica intervenção cirúrgica na maioria desses casos.
Categoria IV	Neoplasia cística: espessamento parietal ou septal grosseiro, nodular ou irregular, com componente sólido junto à parede do cisto ou septos, com realce pós-contraste. Risco de câncer de 95% a 100%, sendo indicada intervenção cirúrgica.

Fonte: Defortescu et al 2017³⁸.

Para massas renais sólidas, o critério mais importante para caracterizar lesões malignas é a presença de realce pós-contraste³⁹. Exames de imagem com cortes transversais pré e pós-contraste, como TC ou RM, permitem avaliar malignidade das lesões renais sólidas. No entanto, mesmo massas renais sólidas e com realce pós-contraste, cujo exame de imagem pode ser sugestivo de câncer de células renais, podem ser benignas, como o são os oncocitoma e angiomiolipoma pobre em gordura. Dentre as massas renais sólidas ressecadas cirurgicamente, 8% a 27% podem ser benignas. Já o percentual de lesões benignas diminui conforme o tamanho das lesões aumenta: 46% em massas com menos de um centímetro, 30% em massas com menos de dois centímetros e 25% em massas com menos de três centímetros⁴⁰⁻⁴².

A TC abdominal fornece informações sobre a função e morfologia do rim contralateral, a extensão do tumor primário, o envolvimento venoso, a possibilidade de metástases linfonodais locorregionais e a condição das glândulas adrenais e outros órgãos sólidos abdominais. A angiotomografia, quando disponível, é útil em casos selecionados quando é necessário o detalhamento da vascularização renal, como no caso de tumores hilares⁴³. A RM pode fornecer informações adicionais sobre a massa renal, extensão local e presença de trombo na veia cava. A RM também é indicada para pacientes com alergia ao contraste iodado ou para gestantes⁴⁴⁻⁴⁶. Além disso, a RM parece ter maior acurácia para o diagnóstico de lesões císticas complexas categorizadas como Bosniak IIF a III³⁸.

A ultrassonografia com contraste é uma alternativa para auxiliar na caracterização das lesões renais quando a TC não for conclusiva⁴⁷. A arteriografia renal e a venocavografia inferior têm papel limitado para a avaliação de casos muito selecionados⁴⁸. A cintilografia renal deve ser considerada em caso de pacientes com perda de função renal, para auxiliar na definição do tratamento⁴⁹. Para fins de complementação diagnóstica e estadiamento, a tomografia de tórax está indicada para avaliação de comprometimento pulmonar. Indica-se TC ou RM encefálicas apenas na presença de sintomas neurológicos, como cefaleia persistente⁴⁰. Por sua vez, a cintilografia óssea está indicada em pacientes com dor óssea ou níveis séricos de fosfatase alcalina elevados. Entretanto, a elevação dos níveis de fosfatase alcalina isoladamente tem baixo valor prognóstico⁵⁰.

3.2. Diagnóstico histológico

3.2.1. Histopatologia

O CRCC é o tipo histopatológico mais comum, sendo responsável por, aproximadamente, 75% a 85% dos tumores renais. Existem outros tipos histológicos, sendo divididos de acordo com a classificação da OMS de 2022⁵¹ (**Quadro 2**).

Quadro 2 - Classificação histopatológica do CCR.

Tipo histopatológico
CCRC (células claras)
Tumor papilífero de células claras
Carcinoma de células renais com deficiência de fumarato hidratase
Carcinoma de células renais com rearranjo de TFE3
Carcinoma de células renais com rearranjo de TFEB
Carcinoma de células renais com amplificação de TFEB
Carcinoma medular renal deficiente em SMARCB1
Outros tumores renais ^a
Carcinoma renal definidos molecularmente ^b
Entidades emergentes ^c

Fonte: OMS, 2022⁵¹.

Nota: ^a Inclui o carcinoma eosinofílico sólido e cístico; ^b Inclui os carcinomas com rearranjo ALK e os tumores de células renais com mutação no gene da elongina C (ELOC); ^c Inclui os tumores oncocíticos de baixo grau e o tumor eosinofílico vacuolizado

3.2.2. Biópsia de massas renais

Apesar de ser considerada segura e efetiva, a biópsia de tumores renais tem indicações restritas e deve ser indicada apenas quando o resultado puder alterar a conduta terapêutica do caso. Os principais riscos associados à biópsia são a formação de hematoma e sangramento. A taxa de complicação geral é de 5%. O risco de implante tumoral no trajeto da agulha é considerado desprezível (0,01%)⁵².

3.2.2.1. Indicações

A indicação mais precisa de biópsia de massa renal localizada é quando houver suspeita de linfoma, abscesso ou metástase. Em casos de neoplasia metastática sem indicação de nefrectomia citorrredutora, a biópsia deve ser realizada para confirmação histopatológica e para a definição do tratamento sistêmico. Também deve ser considerada em pacientes com doença localizada e candidatos à vigilância ativa. Em todas as situações, a equipe assistente e o paciente devem estar cientes dos riscos envolvidos (risco pequeno de sangramento e possibilidade de dificultar um possível tratamento cirúrgico posterior). Em pacientes com bom *performance status*, com expectativa de vida longa e para os quais os riscos cirúrgicos são mínimos, a nefrectomia parcial ou radical, sem confirmação histopatológica, continua a ser o tratamento padrão.

3.2.2.2. Técnica

A biópsia pode ser realizada sob orientação de ultrassonografia ou de TC, ambas com desempenho semelhante. Deve-se utilizar técnica coaxial, com uma cânula que evite o contato da amostra do tecido obtido com as estruturas anatômicas ao longo do trajeto. A biópsia por agulha grossa – BAG (*core biopsy*; CB) tem taxas de diagnóstico superiores em comparação com a punção aspirativa por agulha fina – PAAF, devendo-se retirar, no mínimo, dois fragmentos com uma agulha de calibre mínimo 16-gauge⁵³. As duas técnicas podem ser usadas de forma complementar, elevando ainda mais as suas acurácias isoladas.

3.2.3. Avaliação da extensão da doença (estadiamento)

O objetivo do estadiamento é classificar a doença de acordo com sua extensão locorregional e distância, agrupando os casos com características semelhantes e estabelecendo padrões que orientam o tratamento e o prognóstico dos casos.

O estadiamento do carcinoma de células renais deve observar os critérios da União Internacional Contra o Câncer (UICC)⁵⁴, a Classificação de Tumores Malignos, que utiliza as categorias T (tumor), N (acometimento linfonodal) e M (metástase a distância), chamada simplificada de TNM, conforme simplificado no **Quadro 3**.

Quadro 3 - Definições de T, N e M de acordo com a União Internacional para Controle do Câncer (UICC).

Categoria	Crítérios
Tumor primário (T)	TX: tumor primário não pode ser avaliado.
	T0: sem evidência do tumor primário.
	T1: tumor menor ou igual a sete centímetros no maior diâmetro, restrito ao rim.
	T1a: tumor menor ou igual a quatro centímetros no maior diâmetro, restrito ao rim.
	T1b: tumor maior que quatro centímetros, mas menor ou igual a sete centímetros no maior diâmetro, restrito ao rim.
	T2: tumor maior que sete centímetros no maior diâmetro, restrito ao rim.
	T2a: tumor maior que sete centímetros, mas menor ou igual dez centímetros no maior diâmetro, restrito ao rim.
	T2b: tumor maior que dez centímetros no maior diâmetro, restrito ao rim.
	T3: tumor com extensão para as veias principais ou tecidos periféricos, mas não envolve a glândula adrenal ipsilateral e não ultrapassa a fáscia de Gerota.
	T3a: tumor com extensão à veia renal ou seus segmentos, ou invade a gordura do seio renal ou perirenal sem ultrapassar a fáscia de Gerota.
	T3b: tumor com extensão à veia cava infradiafragmática.
	T3c: tumor com extensão à veia cava supradiafragmática ou invade a parede do vaso.
	T4: tumor ultrapassa a fáscia de Gerota (incluindo extensão por contiguidade à glândula suprarrenal ipsilateral).
Linfonodos (N)	NX: linfonodos regionais não avaliados.
	N0: ausência de acometimento linfonodal regional.
	N1: metástase em linfonodos regionais.
Metástase a distância (M)	MX: metástase(s) não avaliadas.
	M0: ausência de metástase(s).
	M1: metástase(s) presentes.
Agrupamento por estádios	Estádio I - T1, N0 e M0.
	Estádio II - T2, N0 e M0.
	Estádio III - N1, T1 ou T2 e M0; ou T3, N0 ou N1 e M0.
	Estádio IV - T4 ou M1.

Ressalta-se que a classificação se baseia no momento de avaliação e tratamento da doença. A classificação TNM pode ser⁵⁴:

- Clínica (cTNM): o estadiamento baseia-se na anamnese, no exame físico e nos exames de imagem realizados antes de iniciar o tratamento. Os exames de imagem, entretanto, não são obrigatórios para determinar o estágio clínico da doença, que deve ser determinado a partir das informações disponíveis.
- Patológica (pTNM): o estadiamento baseia-se em informações adicionais obtidas a partir de achados operatórios e análise patológica de amostras; é aplicável quando o procedimento cirúrgico ocorre antes do início da radioterapia adjuvante ou terapia sistêmica.

Em alguns casos, descritores adicionais podem ser utilizados, tais como:

- m: o sufixo (m) é usado para indicar a presença de múltiplos tumores primários em um único local;
- y: o prefixo y é usado quando a classificação é realizada durante ou após terapia multimodal (ycTNM ou ypTNM). Esta classificação corresponde à extensão do tumor no momento em que a avaliação está sendo feita (em vigência da terapia multimodal);
- r: o prefixo r identifica tumores recorrentes classificados após um intervalo livre de doença;
- a: o prefixo a é utilizado para identificar que a classificação foi feita pela primeira vez na autópsia.

Além dos presentes na classificação TNM, os seguintes fatores são importantes para definição do prognóstico⁵⁵:

- Tipo histopatológico: o CCRcc detém pior prognóstico entre os tipos histológicos mais comuns tipos patológicos enquanto os tumores de ducto de Bellini e medular são os mais agressivos;
- grau nucleolar OMS/ISUP⁵⁶;
- presença de componentes sarcomatoide e rabdoide;
- presença de necrose tumoral; e
- invasão angiolinfática microscópica.

Nota: O sistema OMS/ISUP de classificação da Organização Mundial da Saúde e Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP — *International Society of Urological Pathology*) para o carcinoma de células renais é validado como um parâmetro de prognóstico para o carcinoma de células renais papilar e de células claras, mas pode ser utilizado, para fins descritivos, para outros tipos de carcinoma de células renais, exceto o carcinoma de células renais cromóforo. O grau deve ser atribuído com base no campo de alta potência único que mostra o maior grau de pleomorfismo nuclear.

3.3. Exames laboratoriais

A avaliação clínica pela anamnese, exame físico, exames de imagem e complementares auxiliam o planejamento terapêutico. Estes exames são requisitos para o estadiamento e pontuação de escores prognósticos (principalmente em casos metastáticos) e permitem a detecção e avaliação das condições clínicas e comorbidades do paciente. Os exames laboratoriais devem ser solicitados para a avaliação dos escores prognósticos previstos nos Quadros 4 e 5. Os exames complementares incluem⁵⁷:

- Hemograma completo;
- velocidade de hemossedimentação;

- dosagem sérica de ureia, creatinina, proteína C reativa (PCR), cálcio, albumina, desidrogenase láctica (DHL) e fosfatase alcalina;
- provas de função hepática.

3.4. Fatores prognósticos

Alguns fatores influenciam o prognóstico dos pacientes com carcinoma renal e devem ser registrados por ocasião do diagnóstico. Dentre os fatores clínicos, estão a capacidade funcional ou performance *status* (PS), níveis sanguíneos de hemoglobina e níveis séricos de cálcio e desidrogenase láctica. Os fatores anatômicos são a classificação TNM e o estadiamento. Já os fatores histopatológicos incluem a classificação histopatológica nuclear de Fuhrman (baseada em parâmetros como tamanho nuclear e o formato e as proeminências dos nucléolos)⁵⁸, tipo histopatológico, presença de componente sarcomatoide, invasão microvascular, invasão capsular, necrose tumoral e invasão do sistema coletor^{14,57}.

Em pacientes com doença localizada, o estadiamento patológico (TNM) é o fator isolado mais importante para o prognóstico. A invasão direta da parede da veia renal é um fator prognóstico mais importante do que a extensão cranial do trombo^{14,57}. A maior redução de sobrevida se observa em pacientes com tumores T4, N1 ou M1. Vários nomogramas já foram validados para estratificar sobrevida em pacientes com tumores localizados ou metastáticos. Para estratificação de risco de pacientes com doença localizada ou metastática, pode-se utilizar o sistema de estadiamento integrado da Universidade da Califórnia de Los Angeles (UCLA), por ser a mais utilizada para a inclusão de pacientes em estudos clínicos (**Quadro 4**)^{14,57}.

Quadro 4 - Grupos de risco pelo sistema de estadiamento integrado da Universidade da Califórnia.

Risco	Doença localizada (N0, M0) ao diagnóstico	Doença avançada (N1-2, M1) ao diagnóstico
Baixo	T1, grau 1-2 e PS = 0.	N1M0, qualquer grau e qualquer PS. N2M0, grau 1-2 e PS = 0. M1, grau 1-2 e PS = 0.
Intermediário	T1, grau 1-2 e PS igual ou maior que 1. T1, grau 3-4 e qualquer PS. T2, qualquer grau e qualquer PS. T3, grau 1 e qualquer PS. T3, grau 2-4 e PS = 0.	N2M0, grau 1-2 e PS igual ou maior que 1. N2M0, grau 3 e qualquer PS. N2M0, grau 4 e PS = 0. M1, grau 1-2 e PS igual ou maior que 1. M1, grau 3 e qualquer PS. M1, grau 4 e PS = 0.
Alto	T3, grau 2-4 e PS igual ou maior que 1. T4, qualquer grau e qualquer PS.	N2M0, grau 4 e PS igual ou maior que 1. M1, grau 4 e PS igual ou maior que 1.

Legenda: PS = performance *status*; Grau de Fuhrman⁵⁸ ou ISUP/OMS⁵⁶.

Para avaliação de pacientes com CCR metastático, já foram validados sistemas de classificação como o da *Cleveland Clinic*, do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) e o *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC). Os fatores mais importantes nestes casos são: intervalo livre de metástase desde o diagnóstico, performance *status*, número e locais de metástases, anemia, hipercalcemia, níveis elevados de fosfatase alcalina ou de desidrogenase láctica, trombocitose e histologia sarcomatoide⁵⁷. Metástases ósseas, cerebrais ou hepáticas e vários locais metastáticos implicam em maior comprometimento prognóstico.

O escore da IMDC (**Quadro 5**) demonstrou melhor capacidade de definição de prognóstico e tem sido o mais utilizado em estudos clínicos para estratificar pacientes e como uma das ferramentas de auxílio na definição de conduta⁵⁹.

Quadro 5 - Fatores prognósticos do *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC)

Fatores prognósticos
Escore de Karnofsky de performance status menor que 80
Tempo do diagnóstico até início da terapia sistêmica menor que 1 ano
Hemoglobina abaixo do limite inferior da normalidade
Cálcio sérico corrigido acima do limite superior da normalidade
Contagem de neutrófilos acima do limite superior da normalidade
Plaquetas acima do limite superior da normalidade
Classificação
Risco baixo: nenhum dos fatores de risco
Risco intermediário: 1 ou 2 dos fatores de risco
Risco alto: maior ou igual a 3 fatores de risco ou mais

Fonte: Adaptado de Heng et al 2013⁶⁰.

Ressalta-se que não se conhece o desempenho prognóstico destas escalas estabelecidas para casos tratados com as imunoterapias, vez que elas foram desenvolvidas e validadas em bases de dados que não incluíam pacientes tratados com medicamentos dessa classe terapêutica⁵⁷.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos nesse PCDT todos os pacientes com diagnóstico de carcinoma de Células Renais Claras e com idade igual ou superior a 18 anos.

Nota: O tratamento dos carcinomas de células renais subtipos não-células claras não é contemplado nesse PCDT. Pacientes pediátricos (idade inferior a 18 anos) serão incluídos como Casos Especiais.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação a medicamento neste Protocolo deverão ser excluídos ao uso do respectivo medicamento preconizado.

6. TRATAMENTO

Os tratamentos preconizados neste Protocolo são baseados na literatura científica atual, levando em conta as tecnologias com indicação relacionada ao CRCC aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e recomendadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) – com a exceção de casos excepcionais, para os quais se admitiu o uso off-label, tido como consagrado na prática clínica – e que demonstram impacto na história natural da doença, com o objetivo principal de reduzir a mortalidade pelo CRCC.

Este PCDT abordará os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão disponíveis como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

6.1. Cuidado Oncológico Integral

O cuidado ao paciente com câncer deve considerar o impacto dos sintomas sobre a qualidade de vida, a obtenção de remissão sustentada, o prolongamento da sobrevida e, sempre que possível, a finalidade curativa. Para tal, é necessária uma perspectiva integral que transcenda o tratamento antineoplásico focado estritamente no controle da doença. Para assegurar a qualidade de vida, a adesão terapêutica e a preservação da dignidade humana, a assistência oncológica deve ser baseada no cuidado centrado na pessoa, reconhecendo o indivíduo em suas dimensões biológica, psíquica, social e existencial.

As condutas e decisões terapêuticas devem considerar os objetivos do cuidado, a qualidade de vida e a funcionalidade, respeitando os valores, as preferências, as prioridades e o contexto de vida de cada paciente. Assim, é fundamental um plano de cuidado individualizado, definido a partir de uma decisão compartilhada, ou seja, equipe assistente e paciente definem juntos os caminhos terapêuticos. Esse plano deve focar na manutenção, sempre que possível, da capacidade do indivíduo de realizar suas atividades pessoais, sociais e profissionais, promovendo autonomia e reintegração à rotina.

A comunicação deve ser acessível, empática e antecipada sobre o diagnóstico, potenciais eventos adversos e consequências temporárias ou permanentes decorrentes das intervenções (cirúrgicas, radioterápicas ou sistêmicas), como infertilidade, cardiotoxicidade, entre outros. Esse diálogo transparente capacita o paciente a exercer sua autonomia e a se preparar, física e emocionalmente, para o itinerário terapêutico.

O cuidado deve ser ofertado por meio de uma equipe multiprofissional em todas as fases da doença, integrando a APS e os serviços especializados. Quando o serviço não dispuser dos recursos necessários, deve-se ofertar o Tratamento Fora de Domicílio (TFD) de modo a garantir a continuidade assistencial.

O controle de sintomas e a mitigação dos impactos multidimensionais do câncer requerem monitoramento contínuo e proativo. A avaliação e o controle da dor, a abordagem da fadiga relacionada ao câncer e o gerenciamento adequado dos eventos adversos são fundamentais. Da mesma forma, o suporte nutricional e o acompanhamento psicológico contínuo devem integrar a rotina assistencial, reduzindo a morbidade, minimizando o impacto emocional do diagnóstico e auxiliando no enfrentamento da ansiedade, da depressão e do sofrimento psíquico que costumam acompanhar a jornada oncológica. De forma complementar ao tratamento, as Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) podem compor o rol de ações e intervenções voltadas ao cuidado de indivíduos.

Para preservar a funcionalidade e mitigar possíveis limitações funcionais, a reabilitação, envolvendo fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, nutrição, entre outras, deve ser iniciada o quanto antes.

Ainda, considerando o seu impacto físico e emocional em todo o núcleo familiar, a equipe assistente deve ofertar suporte informativo, psicológico e orientação contínua aos familiares e cuidadores.

6.1.1. Cuidado Paliativo

Cuidados paliativos consistem, segundo a *International Association for Hospice & Palliative Care* (IAHPC), em “cuidados holísticos ativos, ofertados a pessoas de todas as idades que se encontram em intenso sofrimento relacionado à sua

saúde, proveniente de doença severa, especialmente aquelas que estão no final da vida"⁶¹. Seu objetivo é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, suas famílias e seus cuidadores.

Em consonância, a Política Nacional de Cuidados Paliativos (PNCP)⁶² estabelece princípios que orientam a organização e a oferta dessa abordagem no SUS, reafirmando a valorização da vida e o reconhecimento da morte como um processo natural. Entre eles, destacam-se o respeito à autonomia, valores, crenças e práticas culturais e religiosas da pessoa; a oferta precoce e contínua dos cuidados paliativos ao longo do curso da doença, de forma integrada ao tratamento; o reconhecimento e o controle do sofrimento em suas dimensões física, psicoemocional, espiritual e social, centrado na pessoa e em sua família e a atuação de equipes multiprofissionais em caráter interdisciplinar.

O controle de sintomas físicos constitui componente essencial dessa abordagem e deve ser realizado de forma contínua e centrada na pessoa, por meio sua da identificação e tratamento. A dor pode ser um sintoma em pacientes com neoplasias e seu controle adequado está associado à melhor qualidade de vida desses pacientes. Assim, em qualquer etapa do tratamento, deve-se oferecer o acesso às estratégias medicamentosas e não medicamentosas disponíveis no SUS para controle da dor, conforme preconizado no PCDT da dor crônica vigente, ou em documentos congêneres publicados pelo Ministério da Saúde. Além das estratégias medicamentosas e não medicamentosas, considerando as particularidades da doença, deve-se ter especial atenção à necessidade de ajuste de doses, monitoramento de eventos adversos e revisão periódica das prescrições. Avaliar e conduzir apropriadamente, e em paralelo, sintomas físicos, tais como a dor, bem como aqueles de fundos psicológicos, sociais e espirituais, que impactam a qualidade de vida das pessoas, é parte do escopo dos cuidados paliativos.

Nesse contexto, os cuidados paliativos configuram-se como uma abordagem aplicável a todos os espaços de cuidado e níveis de atenção à saúde. Não se restringem à atuação de equipes especializadas, devendo ser incorporados às práticas dos diferentes profissionais e pontos da Rede de Atenção à Saúde (RAS), conforme suas competências e a complexidade das necessidades identificadas. Assim, a articulação entre os níveis de atenção, por meio de fluxos pactuados, comunicação efetiva e referência adequada, é essencial para garantir a continuidade e a integralidade do cuidado.

O modelo integral de cuidados paliativos evidencia a articulação dinâmica entre as terapêuticas modificadoras da doença e a abordagem paliativa ao longo do percurso de adoecimento, podendo ser desenvolvidos de forma concomitante. À medida que a doença evolui e a efetividade dos tratamentos curativos diminui, a abordagem paliativa é progressivamente ampliada, incluindo o apoio à pessoa em cuidados paliativos e seus familiares e cuidadores, com acompanhamento também no período de luto.

Nesse sentido, o Planejamento Antecipado de Cuidados também é parte essencial dessa abordagem, auxiliando a elaboração de um plano terapêutico em consonância com os objetivos de cuidado, valores e preferências da pessoa⁶³.

6.1.2. Cuidado Farmacêutico

Ressalta-se a importância do acompanhamento dos usuários em relação ao uso dos medicamentos preconizados neste PCDT para que alcancem os resultados positivos em relação à efetividade do tratamento e para monitorar o surgimento de problemas relacionados à segurança. Nesse aspecto, a prática do Cuidado Farmacêutico, por meio de orientação, educação em saúde e acompanhamento contínuo, contribui diretamente para o alcance dos melhores resultados em saúde, ao incentivar o uso apropriado dos medicamentos que sejam indicados, seguros e efetivos, ao estimular a adesão ao tratamento, ao fornecer apoio e informações que promovam a autonomia e o autocuidado dos pacientes. Como a adesão ao tratamento é essencial para que o usuário alcance os resultados esperados, é fundamental que sejam fornecidas, no momento da dispensação dos medicamentos, informações acerca do processo de uso do medicamento, interações medicamentosas e possíveis reações adversas. A integração

do Cuidado Farmacêutico aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas é, portanto, fundamental para proporcionar uma assistência à saúde mais segura, efetiva e centrada na pessoa, abordando de forma abrangente as necessidades de cada indivíduo.

6.2. Doença Localizada

O tratamento das neoplasias renais malignas localizadas é preferencialmente o cirúrgico. A escolha pela nefrectomia parcial ou radical varia de acordo com o tamanho da lesão, localização, grau de acometimento do órgão, via de acesso e experiência do cirurgião. O procedimento cirúrgico pode ser realizado por via aberta, laparoscópica ou assistido por robótica (com eficácia similar), de acordo com a disponibilidade nos serviços de saúde.

Apesar de a cirurgia ser o padrão de tratamento, para pacientes com lesões pequenas ou que não são candidatos ao tratamento cirúrgico devido à idade avançada ou comorbidades presentes, a vigilância ativa ou as terapias ablativas, como a crioterapia e a ablação por radiofrequência, são opções terapêuticas, quando disponíveis no serviço. Ressalta-se que as terapias ablativas não foram avaliadas pela Conitec para esta indicação⁶⁴⁻⁶⁷. Se disponível no serviço, os tratamentos ablativos podem ser considerados nos casos de paciente que apresente tumores corticais de pequena dimensão, inferiores ou iguais a 3 cm e idade inferior a 70 anos, alto risco cirúrgico, apenas um rim, função renal comprometida, CCR hereditário ou múltiplos tumores bilaterais. Para confirmar o potencial de malignidade do tumor e o seu subtipo, é recomendada biópsia renal⁶⁸⁻⁷⁰.

Este Protocolo não preconiza tratamento neoadjuvante ou adjuvante para pacientes com carcinoma de células renais do subtipo células claras.

6.2.1. Tratamento cirúrgico

Apesar da escassez de ensaios clínicos e da heterogeneidade dos estudos retrospectivos, a nefrectomia parcial é o tratamento preferencial no tratamento da doença localizada.

Considerando as limitações da evidência disponível, há aparente benefício desta técnica em termos de sobrevida global (SG), sobrevida específica (sem morte pelo CCR) e preservação da função renal⁶⁴⁻⁶⁷. Esta vantagem independe do tamanho da lesão e mesmo em tumores maiores que sete centímetros, restritos ao rim, a nefrectomia parcial pode ser proposta, desde que tecnicamente possível e que haja uma adequada seleção do caso, visto que em casos de tumor pT2 há maior chance de complicações peri-operatórias^{71,72}. Em caso de pacientes com rim único, múltiplos tumores ou função renal limítrofe, a nefrectomia parcial deve ser preferida.

A nefrectomia radical deve ser reservada para os casos em que a localização tumoral e as condições locais impeçam a realização de procedimento cirúrgico poupador de néfrons com segurança, bem como quando há acometimento da veia cava ou da adrenal ou possibilidade de linfonodomegalia retroperitoneal.

Da mesma maneira que a comparação entre as nefrectomias parcial e radical, a certeza da evidência relativa ao tipo de técnica empregada é limitada. Não há diferença em desfechos oncológicos na abordagem por via aberta, laparoscópica ou robótica, sendo que as abordagens minimamente invasivas, laparoscópica e robótica, apresentam melhores desfechos peri-operatórios^{73,74}. Entretanto, uma vez que a incorporação da cirurgia robótica para esta indicação não foi avaliada pela Conitec, a realização do procedimento é restrita aos serviços que dispõem dessa tecnologia.

O benefício prognóstico e terapêutico da linfadenectomia em caso de neoplasia renal ainda é incerto⁷⁵. A linfadenectomia deve ser realizada em caso de maior risco de acometimento extra-renal ou quando são identificados linfonodos peri-hilares ou retroperitoneais aumentados, em exames de imagem pré-operatórios ou durante a intervenção cirúrgica. Inexiste benefício estabelecido em se proceder à linfadenectomia peri-hilar, quando os linfonodos desta região são de aspecto normal⁷⁵⁻⁷⁷.

Sempre que possível, a adrenalectomia ipsilateral deve ser evitada quando da realização de nefrectomia radical, exceto em casos de tumor de grande volume localizado no polo superior ou quando há acometimento da adrenal na avaliação de imagem pré-operatória⁷⁸.

6.2.2. Vigilância ativa

Em caso de doença localizada, a vigilância ativa é uma alternativa possível e significa postergar o tratamento definitivo do tumor, optando-se pela monitorização da lesão renal por meio de exames de imagem seriados. Esta estratégia é apropriada para casos de tumor T1a, em especial lesões menores de dois centímetros ou em pacientes idosos, com múltiplas comorbidades e baixa expectativa de vida, em que o risco de progressão da doença é pequeno e não justifica o benefício da intervenção. Os protocolos são variados e sugerem seguimento periódico (semestral) com exame de imagem (TC ou RM) e iniciar uma intervenção caso se observe o crescimento da lesão tumoral, seja pela velocidade de crescimento linear ou pelo aumento do diâmetro total^{69,70,79}. No **Quadro 6** estão descritos os fatores que devem ser considerados na observação com vigilância ativa em caso de câncer renal localizado.

Quadro 6 - Fatores que devem ser considerados na observação com vigilância ativa em caso de câncer renal localizado.

Fatores do paciente	Fatores tumorais
Paciente idoso	Tumor menor que 3 cm
Expectativa de vida menor que 5 anos	Crescimento tumoral menor que 5 mm ao ano.
Comorbidades graves	Tumor não infiltrativo, localizado.
Risco perioperatório alto	Baixa
Status funcional ruim	Histologia favorável
Função renal marginal	
Paciente não aceita os riscos inerentes ao procedimento cirúrgico	

6.3. Doença metastática

6.3.1. Tratamento cirúrgico - Nefrectomia citorrredutora

A nefrectomia citorrredutora não é uma estratégia recomendada como rotina para pacientes com carcinoma de células renais metastático (CCRm). O estudo CARMENA demonstrou não-inferioridade da terapia sistêmica isolada (sunitinibe) comparada à nefrectomia citorrredutora seguida de sunitinibe, com sobrevida global mediana de 18,4 meses versus 13,9 meses, respectivamente (HR 0,89; IC 95% 0,71-1,10). Ainda assim, evidências recentes sugerem que a nefrectomia citorrredutora pode beneficiar pacientes cuidadosamente selecionados. As indicações atuais incluem: pacientes com doença metastática limitada, bom performance status, risco favorável ou intermediário pelo IMDC (1 fator de risco), resposta favorável à terapia sistêmica inicial, além da necessidade de palição de sintomas com dor ou hematúria⁸⁰⁻⁸². É importante ressaltar que a decisão deve ser individualizada e discutida em reunião multidisciplinar quando possível, considerando os fatores supracitados.

A nefrectomia diferida (após resposta à terapia sistêmica) emerge como a estratégia para pacientes selecionados, uma vez que permite identificar pacientes com doença biologicamente agressiva ou resistente à terapia sistêmica e que não se beneficiariam da cirurgia. O estudo SURTIME demonstrou que a nefrectomia diferida (após 3 ciclos de sunitinibe) resultou em sobrevida global superior comparada à nefrectomia imediata: 32,4 versus 15,0 meses (HR 1,63; IC 95% 1,05-2,53)^{81,82}.

6.3.2. Radioterapia externa

A radioterapia externa pode ser empregada para controle de sintomas locais, como dor e sangramento tumoral, além de palição de metástases ósseas ou cerebrais.

Para pacientes com doença oligometastática (baixo volume), terapias direcionadas às metástases podem ser oferecidas, incluindo ressecção cirúrgica (metastasectomia) ou radioterapia⁸².

6.3.3. Vigilância ativa

Em caso de doença avançada, a vigilância ativa implica o monitoramento do crescimento tumoral por meio de exames de imagem. Os critérios de progressão utilizados para uma intervenção cirúrgica são: duplicação do volume tumoral em menos de 12 meses; crescimento maior que 0,5 cm/ano; aparecimento de manifestações clínicas relacionadas ao tumor; diâmetro tumoral que alcança valores iguais ou maiores que 4 cm^{69,70,79}. O seguimento desses tumores deve ser individualizado, sendo usual o controle por TC ou RM a cada 4 a 6 meses nos primeiros 3 anos e, a seguir, anualmente. Pacientes julgados aptos para a vigilância ativa devem ser informados que, apesar de baixo, existe um risco real de progressão tumoral e perda da oportunidade terapêutica cirúrgica, bem como da ineficácia dos tratamentos sistêmicos. Admite-se que 20% a 25% das pequenas massas renais apresentam características agressivas, com uma taxa de 15% a 25% de grau de Furhman III e IV, taxa de progressão para estágio pT3 em 10% a 40% e taxa de metástase próxima a 10%^{69,70,79}.

6.3.4. Tratamento Sistêmico

Como na maioria das vezes a doença metastática é considerada incurável, benefícios potenciais do tratamento sistêmico com diversos medicamentos devem ser ponderados em relação à toxicidade^{42,83} e aos custos. Uma parcela de pacientes pode apresentar doença metastática de baixo volume e de crescimento lento, sendo potencialmente candidatos à vigilância ativa até a efetiva progressão da doença antes de se iniciar qualquer tratamento. No entanto, os pacientes que apresentam doença mais agressiva necessitam de tratamento sistêmico com início imediato. Não há indicação clínica de tratamento sistêmico com finalidade adjuvante, quando houver a remoção completa das lesões clínicas (ressecção cirúrgica R0)⁸⁴.

O uso de interferona (IFN) e interleucina 2 (IL-2) constituiu o tratamento padrão, de primeira linha de pacientes com câncer renal metastático até o desenvolvimento de medicamentos, como sunitinibe, pazopanibe e sorafenibe⁸⁵. A IFN e a IL-2 são citocinas inespecíficas, com uma ação presumida de estimulação de resposta imunitária antitumoral. Seus benefícios foram demonstrados em vários estudos clínicos, sendo modestos em relação à taxa de resposta (5% a 20%), sobrevida livre de progressão (SLP) e SG (mediana de aproximadamente 12 meses)⁸⁶⁻⁹⁰.

O sunitinibe, o pazopanibe e o sorafenibe foram os primeiros antiangiogênicos aprovados no Brasil para o tratamento de primeira linha de pacientes com CCR metastático^{42,91}. Após a avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), o cloridrato de pazopanibe e o malato de sunitinibe foram incorporados ao SUS para o tratamento de primeira linha do carcinoma renal de células claras metastático⁹². Esses medicamentos estão relacionados a risco aumentado de eventos adversos gastrintestinais (mucosite, diarreia, vômito)^{93,94}, cardiovasculares (hipertensão arterial, trombose arterial, isquemia cardíaca, insuficiência cardíaca) e insuficiência renal⁹⁵, citopenias (anemia, neutropenia e trombocitopenia)^{96,97}, sangramento⁹⁸, síndrome pé-mão⁹⁹, disfunção hepática e morte¹⁵.

Os medicamentos pembrolizumabe associado a axitinibe, nivolumabe associado a ipilimumabe e cabozantinibe em monoterapia foram avaliados pela Conitec para o tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais avançado ou

metastático, sendo recomendada a não incorporação dessas tecnologias ao SUS. Dessa forma, esses medicamentos não são preconizados neste Protocolo.

Assim, o tratamento de primeira linha para a CCRC metastática preconizado por este Protocolo está descrito no **Quadro 7**.

Quadro 7. Esquemas terapêuticos de 1ª linha para pacientes com carcinoma de células renais claras avançado.

Possíveis tratamentos
Sunitibe (preferencial)
Pazopanibe ^a

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: ^a Considerando-se a custo-efetividade do tratamento, deve-se considerar a mudança de tratamento de sunitinibe para pazopanibe em caso de persistência de eventos adversos com grau igual ou maior a 3 pelo *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) após redução de dose do sunitinibe¹⁰⁰.

Sunitinibe

A dose recomendada de sunitinibe é de 50 mg ao dia, por via oral, durante quatro semanas consecutivas, seguidas de um período de repouso de duas semanas, completando um ciclo de seis semanas (esquema 4/2). Pode ocorrer alteração da cor da pele, possivelmente devido à presença da substância ativa colorida (amarelo) e despigmentação dos cabelos. A dose pode ser aumentada ou reduzida em 12,5 mg, considerando a segurança e tolerabilidade individual. No entanto, as doses diárias não devem ser superiores a 75 mg ou inferiores a 25 mg.

Deve-se evitar o uso de medicamentos indutores ou inibidores potentes da CYP3A4, durante o uso de sunitinibe. Caso o uso concomitante com indutores da CYP3A4, como a rifampicina, não possa ser adiado, a dose pode ser aumentada em incrementos de 12,5 mg até o máximo de 87,5 mg por dia. Já no caso de uso concomitante com inibidores da CYP3A4, como cetoconazol, a dose pode ser reduzida em 12,5 mg, até o mínimo de 37,5 mg, por dia.

O medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de arritmias ventriculares graves do tipo “*Torsades de Pointes*”.

Pazopanibe

Já para o pazopanibe, a dose recomendada é de 800 mg (4 comprimidos de 200 mg ou 2 comprimidos de 400 mg), uma vez ao dia, por via oral. O medicamento deve ser ingerido pelo menos uma hora antes ou duas horas após uma refeição.

Antes do início do tratamento com pazopanibe, deve ser realizada a monitorização da função hepática do paciente, pois houve relatos de insuficiência hepática.

Em pacientes com insuficiência hepática moderada, a dose deve ser reduzida para 200 mg por dia. Também foram relatados casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS) associados ao uso do medicamento.

A Conitec também avaliou o cabozantinibe e o nivolumabe como tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma renal metastático¹⁰¹. Os resultados mostraram que o cabozantinibe proporciona melhor efetividade para os desfechos de anos de vida e anos de vida ajustados por qualidade (QALY), quando comparado ao everolimo, resultando 2,29 anos de vida e 1,48 QALY ganhos. Em relação ao nivolumabe, os resultados mostraram que há uma melhor efetividade, considerando-se os desfechos de anos de vida e QALYs, quando comparado ao everolimo, resultando 2,20 anos de vida e 1,39 QALY ganhos. Quanto à ocorrência de eventos adversos, eventos adversos graves e interrupção do tratamento devido a eventos adversos, não foram verificadas diferenças significativas entre esses tratamentos e os demais medicamentos e o placebo. Contudo, estes resultados são fundamentados em uma meta-análise em rede com estudos com certeza da evidência muito baixa e moderada.

Igualmente, os custos de tratamento do cabozantinibe e do nivolumabe são superiores aos tratamentos já disponibilizados no SUS, resultando em RCEI e impacto orçamentário elevados para o SUS¹⁰¹. Com base nesses achados, a Conitec recomendou a não incorporação desses medicamentos para o tratamento de primeira e segunda linha do CCRm e, portanto, estes medicamentos não são preconizados por este Protocolo^{101,102}.

7. MONITORAMENTO

O monitoramento após o tratamento cirúrgico do carcinoma de células renais permite identificar complicações pós-operatórias, acompanhar a função renal e identificar recorrências locais e no rim contralateral e a ocorrência de metástases.

A *American Urological Association* recomenda reavaliação de pressão arterial, taxa de filtração glomerular (TFG) e proteinúria logo após a nefrectomia e novamente em 3–6 meses, para detectar desenvolvimento ou progressão de doença renal crônica. O encaminhamento a nefrologia é recomendado quando há TFG <45 mL/min/1,73m², proteinúria confirmada, diabéticos com DRC prévia, insuficiência renal progressiva, ou quando se espera TFG <30 mL/min/1,73m² após a intervenção¹⁰³.

Após a ressecção cirúrgica, 20% a 30% dos pacientes com tumores localizados apresentam recidiva. O pulmão é o sítio mais comum de recidiva à distância, ocorrendo em 50% a 60% dos casos que evoluem para doença metastática. O tempo mediano para recidiva após o procedimento cirúrgico é um a dois anos, com a maioria das recidivas ocorrendo nos primeiros três anos¹⁰⁴. Apesar disso, observam-se recidivas esporádicas após cinco anos do tratamento cirúrgico^{105,106}.

Inexiste consenso sobre o monitoramento após o tratamento do câncer de células renais. Vigilância radiológica intensiva não é necessária para todos os casos¹⁰⁷. É necessário, portanto, estratificar o risco do caso para adequar o acompanhamento. Um protocolo de vigilância estruturada, que permite identificar recorrência e o desenvolvimento de metástase de maneira mais oportuna, quando o volume tumoral é pequeno e o caso em algumas situações possivelmente ainda curável, está associado à maior sobrevida global¹⁰⁸. O tempo de seguimento geralmente recomendado é 3 a 5 anos, sendo que o monitoramento posterior a 5 anos deve ser criteriosamente estabelecido^{109–111}.

Para pacientes submetidos a tratamentos ablativos, o monitoramento deve ser inicialmente mais frequente, pois o risco de recorrência local é cinco a vinte vezes maior do que quando é realizada nefrectomia parcial^{112,113}. Uma conduta que pode ser adotada é a avaliação com exames de imagem (TC ou RM de abdome, com ou sem contraste), mais frequentemente no primeiro ano (a cada três a seis meses) e, após, anualmente por cinco anos.

A maneira mais adequada para se definir o perfil de risco dos pacientes e, assim, adequar o cronograma de monitoramento é a utilização de nomogramas ou sistemas de estratificação de risco, como o UCLA Integrated Staging System (UISS) e o score SSIGN^{114,115}.

Para o monitoramento de pacientes submetidos à radioterapia e à terapia sistêmica, adotam-se os respectivos cuidados e condutas institucionais estabelecidas. O intervalo de referência mínimo recomendado para reavaliação de imagem em pacientes com carcinoma de células renais de células claras em tratamento sistêmico para doença recidivada, estágio IV ou irrissecável é a cada 6 a 16 semanas. Esse intervalo deve ser ajustado — encurtado ou prolongado — conforme o discernimento clínico, o estado do paciente, o esquema terapêutico em uso e a velocidade de mudança da doença e os sítios de doença ativa.

8. CASOS ESPECIAIS

Carcinoma renal de células claras em crianças e adolescentes

O cuidado de pacientes menores de 18 anos deve observar os protocolos pediátricos e as orientações assistenciais locais adotadas pelo serviço de referência, não se recomendando a extrapolação dos esquemas ou doses preconizadas para adultos.

O carcinoma de células renais é raro na população pediátrica, correspondendo a aproximadamente 2% a 6% dos tumores renais em crianças e adolescentes. Entre os carcinomas renais pediátricos, o subtipo clássico de células claras é ainda menos frequente, tendo correspondido a aproximadamente 6,3% dos casos com classificação histológica na série internacional do *SIOP-Renal Tumor Study Group*¹¹⁶⁻¹²⁰.

Nos pacientes menores de 18 anos com carcinoma renal de células claras, o diagnóstico diferencial deve considerar, entre outras entidades, o carcinoma renal associado a rearranjos de TFE3/TFEB, o carcinoma renal associado a rearranjo de ALK e o sarcoma de células claras do rim. A definição diagnóstica poderá requerer avaliação histopatológica complementar, incluindo estudos imuno-histoquímicos ou moleculares, conforme os achados clínicos e anatomopatológicos, quando disponíveis. Quando houver indicação de investigação adicional, a equipe assistente multidisciplinar com experiência em tumores renais pediátricos deve discutir o caso, para avaliação da pertinência das técnicas diagnósticas disponíveis. Nos casos de início muito precoce, bilateralidade, multifocalidade, história familiar sugestiva ou achados clínicos, histológicos ou moleculares compatíveis com síndromes de predisposição ao câncer renal, recomenda-se avaliação especializada para investigação de predisposição hereditária, quando disponível, considerando a pertinência clínica e os fluxos assistenciais locais ou regionais¹¹⁶⁻¹²⁰.

Crianças e adolescentes com carcinoma de células renais devem ser avaliados e acompanhados, preferencialmente, em centros com experiência em tumores renais pediátricos ou em articulação com rede especializada, com confirmação diagnóstica e discussão multidisciplinar. Na doença localizada, a cirurgia permanece como principal modalidade terapêutica e deve, preferencialmente, ser realizada em centros com experiência no tratamento desses tumores. A possibilidade de cirurgia poupadora de néfrons deve ser avaliada em casos selecionados, considerando a extensão da doença, a anatomia tumoral, o subtipo histológico e molecular e os princípios oncológicos aplicáveis à população pediátrica^{116,121}. O acometimento linfonodal apresenta particular relevância no carcinoma de células renais pediátrico e pode ocorrer mesmo em pacientes com tumores primários de menor dimensão. Além disso, os exames de imagem apresentam sensibilidade limitada para identificação de doença linfonodal, de modo que a ausência de linfonodomegalia pré-operatória não exclui comprometimento nodal. Portanto, a amostragem adequada dos linfonodos regionais deve fazer parte do planejamento cirúrgico, de acordo com a localização tumoral e os princípios cirúrgicos aplicáveis a essa população¹¹⁸.

Nos pacientes menores de 18 anos com doença avançada, irressecável, metastática ou recorrente em que haja indicação de tratamento sistêmico, a evidência disponível é limitada, em razão da raridade da doença e da ausência de ensaios clínicos comparativos de maior porte.

O uso de malato de sunitinibe ou cloridrato de pazopanibe pode ser considerado em pacientes menores de 18 anos no tratamento do carcinoma renal de células claras metastático, em consonância com a Portaria SCTIE/MS nº 91, de 27 de dezembro de 2018^{92,122}.

O protocolo UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 preconiza o sunitinibe no tratamento do carcinoma de células renais metastático ou irressecável. Em estudo retrospectivo do SIOP-RTSG envolvendo pacientes pediátricos com carcinoma de células renais avançado ou recidivado tratados com terapias-alvo e imunoterapia, observou-se grande heterogeneidade dos esquemas terapêuticos, sendo o sunitinibe frequentemente utilizado como primeira opção e associado predominantemente à estabilização da doença¹²³.

Os dados disponíveis não permitem estabelecer uma idade mínima a partir da qual o sunitinibe possa ser considerado comprovadamente seguro em crianças. No estudo fase I do *Children's Oncology Group*, eram elegíveis pacientes de 2 a 21 anos, porém os 23 pacientes efetivamente tratados apresentaram mediana de idade de 13,9 anos, com variação de 3,9 a 20,6 anos. A

informação regulatória norte-americana mantém que a segurança e a efetividade do sunitinibe em pacientes pediátricos não estão estabelecidas, descreve dose máxima tolerada normalizada por superfície corporal inferior à observada em adultos, baixa tolerabilidade, ocorrência de cardiotoxicidade limitante de dose e incerteza quanto aos efeitos sobre placas de crescimento abertas^{124,125}.

Para o pazopanibe, também não há evidência que permita definir uma idade mínima segura. No estudo fase I do *Children's Oncology Group*, os pacientes apresentaram mediana de idade de 12,9 anos, com variação de 3,8 a 23,9 anos¹²⁶. A informação regulatória europeia estabelece que o pazopanibe não deve ser utilizado em crianças menores de 2 anos, em razão de preocupações de segurança relacionadas ao crescimento e à maturação de órgãos; entre 2 e 18 anos, a segurança e a eficácia não estão estabelecidas e não pode ser feita recomendação posológica¹²⁷. A bula norte-americana também informa que a segurança e a efetividade pediátricas não estão estabelecidas, embora descreva estudos abertos com pacientes de dois anos a até 17 anos e de um ano a até 17 anos¹²⁸.

Os demais estudos e séries pediátricas de pazopanibe, incluindo experiências em sarcomas e outros tumores sólidos, concentram-se predominantemente em crianças maiores, adolescentes e adultos jovens e apresentam amostras pequenas, diferentes combinações terapêuticas e perfis de toxicidade heterogêneos¹²⁹⁻¹³⁷. Em conjunto, esses dados indicam que a experiência clínica é particularmente escassa em menores de cinco anos. Portanto, esse marco de cinco anos deve ser interpretado apenas como descrição da escassez de evidência nas crianças pequenas, e não como idade mínima segura, indicação de uso ou critério posológico. Da mesma forma, o limite regulatório de dois anos para o pazopanibe não deve ser interpretado como demonstração de segurança a partir dessa idade^{126,128,138}.

Caso os pacientes pediátricos utilizem sunitinibe ou pazopanibe, deve-se realizar monitoramento sistemático das toxicidades relacionadas ao medicamento e, quando pertinente, da função cardiovascular, pressão arterial, função hepática, renal e tireoidiana, parâmetros hematológicos e crescimento e desenvolvimento^{125,128,138}. Nos casos de intolerância, contraindicação ou progressão da doença durante o tratamento, a estratégia terapêutica subsequente deverá ser definida mediante nova avaliação especializada, considerando as características clínicas e moleculares da doença e as alternativas terapêuticas disponíveis¹²³.

Considerando a raridade dos carcinomas renais pediátricos e as limitações da evidência disponível, deve-se fomentar o registro prospectivo dos pacientes pediátricos diagnosticados e tratados, de forma a ampliar a produção de evidências nacionais sobre características clínicas, histopatológicas e moleculares, tratamentos empregados, efetividade, segurança e desfechos em vida real no SUS^{118,121,123}.

9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial, pois serve como ferramenta fundamental para coordenar a oferta de atendimento aos pacientes, além de orientar as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; a regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade

do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala ECOG); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos pacientes.

O acesso aos medicamentos oncológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) é organizado pelo Componente da Assistência Farmacêutica em Oncologia (AF-ONCO), instituído pela Portaria GM/MS nº 8.477/2025, e regulamentado por atos normativos complementares, os quais estabelecem, por exemplo, diretrizes relativas à autorização prévia para a dispensação ou administração de medicamentos oncológicos, às normas de registro e processamento da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade exclusivamente relacionada ao tratamento sistêmico do câncer (a APAC Onco exclusiva), ao regramento relativo à implantação de Centrais de Diluição de medicamentos oncológicos, entre outros, e definem as responsabilidades das três esferas de gestão e dos serviços oncológicos na implementação deste Componente.

Os estabelecimentos de saúde credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pela assistência prestada, devendo registrar os respectivos procedimentos, incluindo os relativos à administração e à dispensação de medicamentos oncológicos, permitindo o monitoramento, o controle da produção assistencial, a rastreabilidade e a qualificação do financiamento, independentemente da modalidade de aquisição adotada.

Deve-verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) a modalidade de oferta para cada medicamento oncológico: aquisição centralizada, negociação nacional ou aquisição descentralizada. A APAC Onco exclusiva é o instrumento de registro do tratamento sistêmico do câncer, indispensável para o adequado registro e processamento no âmbito do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA/SUS). Para a administração e a dispensação de medicamentos oncológicos de aquisição centralizada, de altíssimo custo ou de outros medicamentos sujeitos à verificação do cumprimento dos critérios de elegibilidade para uso, é obrigatório o registro da solicitação de autorização prévia no respectivo sistema de informação. No caso de medicamentos infusionais, deve-se atentar à possibilidade de compartilhamento de doses e à observância das normas vigentes relativas às centrais de diluição.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01), cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de medicamentos antineoplásicos com registro individualizado (Grupo 06, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, a Tabela do SUS, podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada.

10. REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society. Kidney Cancer (Adult) - Renal Cell Carcinoma. 2026. <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer.html>
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. Published online 2014.
3. Muglia VF, Prando A. Carcinoma de células renais: Classificação histológica e correlação com métodos de imagem. *Radiologia Brasileira*. 2015;48(3):166-174. doi:<http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2013.1927>
4. Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World Journal of Urology*. 2018;36(12):1913-1926. doi:<https://doi.org/10.1007/s00345-018-2447-8>

5. Sung H, Filho AM, Laversanne M, et al. Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2026;76(4):e70090. doi:10.3322/caac.70090
6. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. IN: CARCINOMA DE CÉLULAS RENAI EM NÚMEROS. [Internet]. Bristol-Myers Squibb. Accessed September 8, 2021. <https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/Infográfico Câncer Renal.pdf>.
7. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma [Figure presented]. Published online 2019.
8. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012;62(1):30-67. doi:10.3322/caac.20140
9. Usher-Smith J, Simmons RK, Rossi SH, Stewart GD. Current evidence on screening for renal cancer. *Nature Reviews Urology*. 2020;17(11):637-642. doi:10.1038/s41585-020-0363-3
10. Krogstøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Screening with urinary dipsticks for reducing morbidity and mortality. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(1). doi:10.1002/14651858.CD010007.pub2
11. Morrissey JJ, London AN, Luo J, Kharasch ED. Urinary biomarkers for the early diagnosis of kidney cancer. In: Vol 85. Elsevier; 2010:413-421. doi:10.4065/mcp.2009.0709
12. Diana P, Klatte T, Amparore D, et al. Screening programs for renal cell carcinoma: a systematic review by the EAU young academic urologists renal cancer working group. *World journal of urology*. 2023;41(4):929-940.
13. Vogelzang NJ, Stadler WM. Kidney cancer.
14. Gray RE, Harris GT. Renal cell carcinoma: diagnosis and management. *American family physician*. 2019;99(3):179-184.
15. Perez Valdivieso JR, BES-RASTROLLO M, Monedero P, De Irala J, JAVIER LAVILLA F. Karnofsky performance score in acute renal failure as a predictor of short-term survival. *Nephrology*. 2007;12(6):533-538. doi:10.1111/j.1440-1797.2007.00880.x
16. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *Journal of Clinical Oncology*. 1984;2(3):187-193. doi:10.1200/JCO.1984.2.3.18
17. Azam F, Latif MF, Farooq A, et al. Performance status assessment by using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score for cancer patients by oncology healthcare professionals. *Case reports in oncology*. 2020;12(3):728-736.
18. Chen L, Li H, Gu L, et al. The impact of diabetes mellitus on renal cell carcinoma prognosis: a meta-analysis of cohort studies. *Medicine*. 2015;94(26):e1055. doi:10.1097/MD.0000000000001055
19. Kim HL, Beldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *The Journal of urology*. 2003;170(5):1742-1746. doi:10.1097/01.ju.0000092764.81308.6a
20. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998;51(2):203-205. doi:10.1016/S0090-4295(97)00506-2
21. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *European urology*. 2003;44(2):226-232. doi:10.1016/S0302-2838(03)00216-1
22. Lin S, Zheng Y, Qin Z, et al. Surgical intervention in renal cell carcinoma patients with lung and bronchus metastasis is associated with longer survival time: a population-based analysis. *Annals of translational medicine*. 2019;7(14):323. doi:10.21037/atm.2019.06.02
23. Ljungberg, Alamdari, Rasmuson, Roos. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU international*. 1999;84(4):405-411. doi:10.1046/j.1464-410x.1999.00202.x

- 24.Grünwald V, Eberhardt B, Bex A, et al. An interdisciplinary consensus on the management of bone metastases from renal cell carcinoma. *Nature Reviews Urology*. 2018;15(8):511-521. doi:10.1038/s41585-018-0034-9
- 25.Abdel-Rahman O. Clinical correlates and prognostic value of different metastatic sites in metastatic renal cell carcinoma. *Future Oncology*. 2017;13(22):1967-1980. doi:10.2217/fon-2017-0175
- 26.Sacco E, Pinto F, Sasso F, et al. Paraneoplastic Syndromes in Patients with Urological Malignancies. *Urologia Internationalis*. 2009;83(1):1-11. doi:10.1159/000224860
- 27.Ikuerowo S, Bioku M, Doherty A, Ojewuyi O, Abolarinwa A, Omisanjo O. Paraneoplastic Syndromes and Oncological Outcomes in Renal Cancer. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2019;22(9):1271-1275. doi:10.4103/njcp.njcp_35_19
- 28.Chuang YC, Lin AT, Chen KK, Chang YH, Chen MT, Chang LS. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. *The Journal of urology*. 1997;158(5):1684-1687. doi:10.1016/S0022-5347(01)64095-3
- 29.Gold P, Fefer A, Thompson J. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*. 1996;14(4):216-222. doi:10.1093/oso/9780198508229.003.0005
- 30.Gill Inderbir S., Aron Monish, Gervais Debra A., Jewett Michael A.S. Small Renal Mass. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(7):624-634. doi:10.1056/NEJMcp0910041
- 31.Silverman SG, Israel GM, Trinh QD. Incompletely Characterized Incidental Renal Masses: Emerging Data Support Conservative Management. *Radiology*. 2015;275(1):28-42. doi:10.1148/radiol.14141144
- 32.Hélénon O, Delavaud C, Dbjay J, Gregory J, Rasouli N, Correas JM. A Practical Approach to Indeterminate and Cystic Renal Masses. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2017;38(1):10-27. doi:10.1053/j.sult.2016.09.002
- 33.Flum AS, Hamoui N, Said MA, et al. Update on the diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *The Journal of urology*. 2016;195(4 Part 1):834-846.
- 34.Curry NS. Small renal masses (lesions smaller than 3 cm): imaging evaluation and management. *American Journal of Roentgenology*. 1995;164(2):355-362. doi:10.2214/ajr.164.2.7839969
- 35.Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology*. 2005;66(3):484-488. doi:10.1016/j.urology.2005.04.003
- 36.de Miranda CMNR, Maranhão CP de M, Dos Santos CJJ, Padilha IG, de Farias L de PG, da Rocha MS. Bosniak classification of renal cystic lesions according to multidetector computed tomography findings. *Radiologia brasileira*. 2014;47(2):115-121. doi:10.1590/S0100-39842014000200015
- 37.Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology*. 2019;292(2):475-488. doi:10.1148/radiol.2019182646
- 38.Defortescu G, Cornu JN, Béjar S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *International Journal of Urology*. 2017;24(3):184-189. doi:10.1111/iju.13289
- 39.Israel GM, Bosniak MA. How I Do It: Evaluating Renal Masses. *Radiology*. 2005;236(2):441-450. doi:10.1148/radiol.2362040218
- 40.Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology*. 2006;68(4):737-740. doi:10.1016/j.urology.2006.04.011
- 41.LI G, CUILLERON M, GENTIL-PERRET A, TOSTAIN J. Characteristics of image-detected solid renal masses: Implication for optimal treatment. *International Journal of Urology*. 2004;11(2):63-67. doi:10.1111/j.1442-2042.2004.00750.x

42. McKiernan J, Yossepowitch O, Kattan MW, et al. Partial nephrectomy for renal cortical tumors: pathologic findings and impact on outcome. *Urology*. 2002;60(6):1003-1009. doi:10.1016/S0090-4295(02)01967-2
43. Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdová E, Kreuzberg B. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *European Journal of Radiology*. 2007;62(2):295-301. doi:10.1016/j.ejrad.2007.01.033
44. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World journal of urology*. 2010;28(3):253-261. doi:10.1007/s00345-010-0557-z
45. Johns Putra LG, Minor TX, Bolton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved Assessment of Renal Lesions in Pregnancy With Magnetic Resonance Imaging. *Urology*. 2009;74(3):535-539. doi:10.1016/j.urology.2008.07.050
46. Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and Limitations of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Kidney, Prostate, and Bladder Cancer Including Pelvic Lymph Node Staging: A Critical Analysis of the Literature. *European Urology*. 2012;61(2):326-340. doi:10.1016/j.eururo.2011.09.019
47. Vogel C, Ziegelmüller B, Ljungberg B, et al. Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2019;17(2):e345-e355. doi:10.1016/j.clgc.2018.07.024
48. NOVICK A, UZZO R. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *Journal of Urology*. 2001;166(1):6-18.
49. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2006;7(9):735-740. doi:10.1016/S1470-2045(06)70803-8
50. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 1996;48(5):692-695. doi:10.1016/S0090-4295(96)00236-1
51. Moch H, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European Urology*. 2022;82(5):458-468. doi:10.1016/j.eururo.2022.06.016
52. Volpe A, Jewett MA. Current role, techniques and outcomes of percutaneous biopsy of renal tumors. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2009;9(6):773-783. doi:10.1586/era.09.48
53. Sanchez A, Feldman AS, Hakimi AA. Current Management of Small Renal Masses, Including Patient Selection, Renal Tumor Biopsy, Active Surveillance, and Thermal Ablation. *J Clin Oncol*. 2018;36(36):3591-3600. doi:10.1200/JCO.2018.79.2341
54. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours 8th edition. Union Int Cancer Control. Published online 2017.
55. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, Zargar H, Mottrie A, Autorino R. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *European Urology*. 2017;71(4):606-617. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.060
56. Srigley J, Montironi R, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters. *American Journal of Surgical Pathology*. 2013;37(10):1490-1504. doi:10.1097/PAS.0b013e318299f0fb
57. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de Tratamentos Oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Tumores Geniturinários. Capítulo Rim. Published online 2026. <https://sboc.org.br/wp-content/uploads/2026/04/Diretrizes-SBOC-2026-Rim-v4-VERS%E2%94%9CaO-FINAL.pdf>
58. Munhoz GC. IMPACTO DA REVISÃO DO GRAU HISTOLÓGICO EM CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS TIPO CÉLULAS CLARAS NUMA COORTE-LARCG (LATIN AMERICAN RENAL CANCER GROUP). Published online 2018.

59. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(3):293-300. doi:10.1016/S1470-2045(14)71222-7
60. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2013;14(2):141-148. doi:10.1016/S1470-2045(12)70559-4
61. The International Association for Hospice and Palliative Care - IAHP. Global Consensus based palliative care definition [Internet]. Houston: IAHP. Published online 2018. <https://iahpc.org/what-we-do/research/consensus-based-definition-of-palliative-care/definition/>
62. Brasil. Ministério Da Saúde. Portaria GM/MS No 3.681, de 7 de Maio de 2024. Institui a Política Nacional de Cuidados Paliativos No SUS. Brasília: Ministério Da Saúde. 2024.
63. D'Alessandro, M. P. S. (ed.) et al. Manual de Cuidados Paliativos. 2. ed. São Paulo: Hospital Sírio-Libanês; Ministério da Saúde. Published online 2023. https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2023/manual-de-cuidados-paliativos-2a-edicao/@@download/file/manual-paliativos_HSL%20Digital_Set23.pdf
64. Kunath F, Schmidt S, Krabbe L, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(5). doi:10.1002/14651858.CD012045.pub2
65. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A Prospective, Randomised EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Oncologic Outcome of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. *European Urology*. 2011;59(4):543-552. doi:10.1016/j.eururo.2010.12.013
66. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, et al. Five-year Analysis of a Multi-institutional Prospective Clinical Trial of Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses: The DISSRM Registry. *European Urology*. 2015;68(3):408-415. doi:10.1016/j.eururo.2015.02.001
67. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al. Systematic Review of Perioperative and Quality-of-life Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer. *European Urology*. 2012;62(6):1097-1117. doi:10.1016/j.eururo.2012.07.028
68. Galvão A, Castro E. Tratamento do câncer renal localizado – Protocolo Institucional do Hospital das Clínicas da UFMG. Published online 2018.
69. Rais-Bahrami S, Guzzo TJ, Jarrett TW, Kavoussi LR, Allaf ME. Incidentally discovered renal masses: oncological and perioperative outcomes in patients with delayed surgical intervention. *BJU international*. 2009;103(10):1355-1358. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08242.x
70. McIntosh A, Lee T, Greenberg R, et al. ACTIVE SURVEILLANCE FOR LOCALIZED RENAL MASSES: GROWTH RATES AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH MASSES ≥ 4 CM: PD51-04. *Journal of Urology*. 2018;199(4):e976-e977.
71. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, Zargar H, Mottrie A, Autorino R. *European Urology*. Published online 2017.
72. Li J, Zhang Y, Teng Z, Han Z. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for cT2 or greater renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Minerva urologica e nefrologica= The Italian journal of urology and nephrology*. 2019;71(5):435-444. doi:10.23736/s0393-2249.19.03470-2
73. Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *The Journal of urology*. 2010;183(2):473-479. doi:10.1016/j.juro.2009.10.023
74. Wu Z, Li M, Liu B, et al. Robotic versus open partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(4):e94878.

75. Bhindi B, Wallis CJ, Boorjian SA, et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2018;121(5):684-698. doi:10.1111/bju.14127 Digital Object Identifier (DOI)
76. Capitanio U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60(6):1212-1220. doi:10.1016/j.eururo.2011.09.003
77. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *European urology*. 2009;55(1):28-34. doi:10.1016/j.eururo.2008.09.052
78. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *The Journal of urology*. 2009;181(5). doi:10.1016/j.juro.2009.01.018
79. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, et al. Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis. *The Journal of urology*. 2016;196(4):989-999. doi:10.1016/j.juro.2016.04.081
80. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(5):417-427. doi:10.1056/NEJMoa1803675
81. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2019;5(2):164-170. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5543
82. Rathmell WK, Rumble RB, Van Veldhuizen PJ, et al. Management of metastatic clear cell renal cell carcinoma: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(25):2957-2995. doi:10.1200/JCO.22.00868
83. Wang R, Wolf Jr JS, Wood Jr DP, Higgins EJ, Hafez KS. Accuracy of percutaneous core biopsy in management of small renal masses. *Urology*. 2009;73(3):586-590. doi:10.1016/j.urology.2008.08.519
84. Scherr AJ, Lima JPS, Sasse EC, Lima CS, Sasse AD. Adjuvant therapy for locally advanced renal cell cancer: a systematic review with meta-analysis. *BMC cancer*. 2011;11(1):115.
85. Zhang X, Shen Z, Zhong S, Zhu Z, Wang X, Xu T. Comparison of peri-operative outcomes of robot-assisted vs laparoscopic partial nephrectomy: a meta-analysis. *BJU international*. 2013;112(8):1133-1142. doi:10.1111/bju.12255
86. Zheng J hua, Zhang X long, Geng J, et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open partial nephrectomy. *Chinese Medical Journal*. 2013;126(15):2938-2942.
87. Van Poppel H, Joniau S, Goethuys H. Open partial nephrectomy for complex tumours and > 4 cm: Is it still the gold standard technique in the minimally invasive era? *Archivos Espanoles de Urologia*. 2013;66(1):129-138.
88. Fan X, Xu K, Lin T, et al. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2013;111(4):611-621. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11598.x Digital Object Identifier (DOI)
89. Tait C, Tandon S, Baker L, Goodman C, Townell N, Nabi G. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for kidney cancer resection: Dundee cohort and metaanalysis of observational studies. *Surgical endoscopy*. 2011;25(10):3154-3161.
90. Asimakopoulos AD, Miano R, Annino F, et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. *BMC urology*. 2014;14(1):75. doi:10.1186/1471-2490-14-75
91. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of urology*. 2012;188(1):51-57. doi:10.1016/j.juro.2012.03.006

92. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório Conitec no 406: Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático. 2018. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_sunitinibeepazopanibe_carcinomarenal.pdf/@@display-file/file
93. Santoni M, Conti A, De Giorgi U, et al. Risk of gastrointestinal events with sorafenib, sunitinib and pazopanib in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *International journal of cancer*. 2014;135(4):763-773. doi:10.1002/ijc.28544
94. Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Bayer AM, Elmasri OA. Sunitinib adverse events in metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis. *International journal of clinical oncology*. 2013;18(6):1060-1069.
95. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta oncologica*. 2009;48(1):9-17. doi:10.1080/02841860802314720
96. Schutz FA, Jardim DL, Je Y, Choueiri TK. Haematologic toxicities associated with the addition of bevacizumab in cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2011;47(8):1161-1174.
97. Schutz FA, Je Y, Choueiri TK. Hematologic toxicities in cancer patients treated with the multi-tyrosine kinase sorafenib: a meta-analysis of clinical trials. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2011;80(2):291-300.
98. Hang XF, Xu WS, Wang JX, et al. Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of clinical pharmacology*. 2011;67(6):613-623. doi:10.1007/s00228-010-0988-x
99. Chu D, Lacouture ME, Weiner E, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2009;7(1):11-19.
100. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0. U.S.
101. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Conitec. Relatório de Recomendação 661. Junho de 2021. Cabozantinibe ou nivolumabe para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/09/1292081/20210903_relatorio_cabozantinibe_nivolumabe_ccr_segunda_linha.pdf
102. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Conitec. Relatório de Recomendação 570. Outubro de 2020. Cabozantinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/20201113_relatorio_de_recomendacao_570_cabozantinibe.pdf
103. Campbell SC, Clark PE, Chang SS, Karam JA, Souter L, Uzzo RG. Renal mass and localized renal cancer: evaluation, management, and follow-up: AUA guideline: part I. *The Journal of urology*. 2021;206(2):199-208.
104. Stewart SB, Thompson RH, Psutka SP, et al. Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network and American Urological Association renal cell carcinoma surveillance guidelines. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(36):4059-4065. doi:10.1200/JCO.2014.56.5416
105. Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, et al. Long-term outcomes of follow-up for initially localised clear cell renal cell carcinoma: RECUR database analysis. *European urology focus*. 2019;5(5):857-866. doi:10.1016/j.euf.2018.02.010
106. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Part 1):2181-2185. doi:10.1097/01.ju.0000124846.37299.5e
107. Beisland C, Guðbrandsdóttir G, Reisæter LA, Bostad L, Hjelle KM. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use. *World journal of urology*. 2016;34(8):1087-1099.

108. NCCN. NCCN Guidelines for Kidney Cancer. Published online 2021.
109. European Association of Urology. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Published online 2020.
110. American Urological Association. AUA Guidelines Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms. Published online 2013.
111. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma—a meta-analysis and review. *The Journal of urology*. 2008;179(4):1227-1234.
112. Klatte T, Grubmüller B, Waldert M, Weibl P, Remzi M. Laparoscopic cryoablation versus partial nephrectomy for the treatment of small renal masses: systematic review and cumulative analysis of observational studies. *European urology*. 2011;60(3):435-443. doi:10.1016/j.eururo.2011.05.002
113. Zisman A, Pantuck AJ, Wiedner J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(23):4559-4566. doi:10.1200/JCO.2002.05.111
114. Frank I, Blute ML, Chevillet JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *The Journal of urology*. 2002;168(6):2395-2400.
115. Cindolo L, Patard J, Chiodini P, et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer*. 2005;104(7):1362-1371.
116. Board PPTe. Wilms tumor and other childhood kidney tumors treatment (PDQ®). In: *PDQ Cancer Information Summaries [Internet]*. National Cancer Institute (US); 2025.
117. Cajas MM, Dyer LM, Geller JI, et al. The classification of pediatric and young adult renal cell carcinomas registered on the children's oncology group (COG) protocol AREN03B2 after focused genetic testing. *Cancer*. 2018;124(16):3381-3389. doi:10.1002/cncr.31578Digital Object Identifier (DOI)
118. Geller JI, Ehrlich PF, Cost NG, et al. Characterization of adolescent and pediatric renal cell carcinoma: a report from the Children's Oncology Group study AREN03B2. *Cancer*. 2015;121(14):2457-2464.
119. Perlman E. Pediatric renal cell carcinoma. *Surg Pathol Clin*. 2010; 3 (3): 641–51.
120. Stolpa W, Stręk-Cholewińska A, Mizia-Malarz A. Clear cell renal cell carcinoma, diagnostic and therapeutic difficulties, case report and literature review. *Medicina*. 2022;58(10):1329. doi:10.3390/medicina58101329
121. van der Beek JN, Hol JA, Coulomb-l'Hermine A, et al. Characteristics and outcome of pediatric renal cell carcinoma patients registered in the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01, 2001 and UK-IMPORT database: a report of the SIOP-Renal Tumor Study Group. *International Journal of Cancer*. 2021;148(11):2724-2735. doi:10.1002/ijc.33476Digital Object Identifier (DOI)
122. Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Nº 91, de 27 de Dezembro de 2018. Torna Pública a Decisão de Incorporar o Cloridrato de Pazopanibe e Malato de Sunitinibe Para Carcinoma Renal de Células Claras Metastático, Mediante Negociação de Preço e Conforme o Modelo Da Assistência Oncológica No SUS, No Âmbito Do Sistema Único de Saúde - SUS [Internet]. *Diário Oficial Da União*; 2018 [Citado 2026 Set 23]. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0091_28_12_2018.html> 138. Brasil. Ministério da Saúde. Uso off label [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; atualizado 2026 set 3 [citado 2026 set 23]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/plantas-medicinais-e-fitoterapicos/glossario/u>>

123. Sprokkerieft J, van Der Beek JN, Spreafico F, et al. Targeted therapies in children with renal cell carcinoma (RCC): An International Society of Pediatric Oncology—Renal Tumor Study Group (SIOP-RTSG)-related retrospective descriptive study. *Cancer Medicine*. 2024;13(1):e6782. doi:10.1002/cam4.6782 Digital Object Identifier (DOI)
124. DuBois SG, Shusterman S, Ingle AM, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sunitinib in pediatric patients with refractory solid tumors: a children's oncology group study. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(15):5113-5122.
125. U.S. National Library of Medicine. *DailyMed: SUTENT - Sunitinib Malate Capsule [Internet]*. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [Cited 2026 Sep 23]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=43a4d7f8-48ae-4a63-9108-2fa8e3ea9d9c>
126. Glade Bender JL, Lee A, Reid JM, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group phase I consortium report. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(24):3034-3043.
127. European Medicines Agency. *Votrient: EPAR - Product Information [Internet]*. Amsterdam: European Medicines Agency; 2025 [Cited 2026 Sep 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_en.pdf
128. U.S. National Library of Medicine. *DailyMed: PAZOPANIB - pazopanib hydrochloride tablet [Internet]*. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [cited 2026 Sep 23]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b05ea49a-a764-5ff2-6e4a-26add69da9e2>
129. Weiss AR, Chen YL, Scharschmidt TJ, et al. Pathological response in children and adults with large unresected intermediate-grade or high-grade soft tissue sarcoma receiving preoperative chemoradiotherapy with or without pazopanib (ARST1321): a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(8):1110-1122.
130. Kayton ML, Weiss AR, Xue W, et al. Neoadjuvant pazopanib in nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas (ARST1321): a report of major wound complications from the Children's Oncology Group and NRG Oncology. *Journal of surgical oncology*. 2023;127(5):871-881.
131. Russo I, Di Paolo V, Crocoli A, et al. A chart review on the feasibility and safety of the vincristine irinotecan pazopanib (VIPaz) association in children and adolescents with resistant or relapsed sarcomas. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:557130.
132. Brizini M, Naccache L, Tibout P, et al. Multicenter real-world experience of the clinical efficacy and tolerance of pazopanib in high-risk pediatric solid tumors (PazoPed). *Pediatric Hematology and oncology*. 2023;40(7):643-658.
133. Vo KT, Michlitsch JG, Shah AT, et al. Phase I trial of pazopanib in combination with irinotecan and temozolomide (PAZIT) for children and young adults with advanced sarcoma. Published online 2020.
134. Tamefusa K, Ishida H, Fujiwara T, et al. Pazopanib therapy for children, adolescents, and young adults with relapsed and refractory sarcomas. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2026;56(3):309-316.
135. Bayram N, Elli M, Yaman Y, et al. Pazopanib as maintenance therapy in pediatric ewing sarcoma: a case series of six patients. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2025;12(1):25.
136. Kebudi R, Yildirim M, Zulfikar OB. Tyrosine kinase inhibitors in children and adolescents with recurrent/refractory sarcomas. Published online 2025.
137. Weiss AR, Chen YL, Scharschmidt TJ, et al. Outcomes after preoperative chemoradiation with or without pazopanib in non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma: a report from Children's Oncology Group and NRG Oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(31):4842-4848.

138. European Medicines Agency. *Votrient: EPAR - Product Information [Internet]*. Amsterdam: European Medicines Agency; 2025 [Cited 2026 Sep 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_en.pdf

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

A elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Carcinoma de Células Renais Claras iniciou-se com a demanda oriunda da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde para alteração do formato do documento e para incluir orientações sobre os esquemas quimioterápicos a serem preconizados pelo Sistema Único de Saúde.

Este PCDT aborda os procedimentos e esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão indicados como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

2. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT do Carcinoma de Células Renais Claras foi apresentada na 137ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 21 de julho de 2026. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES); Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) e Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). A proposta foi aprovada para avaliação da Conitec.

3. Consulta Pública

A Consulta Pública nº 79/2026, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma Renal de Células Claras, foi realizada entre os dias 18/08/2026 e 08/09/2026. Foram recebidas 12 contribuições. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2026/cp-79-2026-pcdt-do-carcinoma-renal-de-celulas-claras.pdf/@@display-file/file>

4. Busca da evidência e recomendações

O objetivo desta atualização rápida foi incluir orientações sobre os esquemas quimioterápicos a serem preconizados pelo Sistema Único de Saúde. Para identificá-los, foi realizado um levantamento do tratamento medicamentoso (quimioterapia) preconizado em três diretrizes clínicas e em três protocolos de unidades prestadoras de serviço ao SUS, quais sejam:

- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) 2023;

- Diretrizes da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2019;
- Diretriz da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2020;
- Hospital de Amor (Barretos);
- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP);
- Instituto Nacional do Câncer (INCA).

Após o levantamento dos medicamentos preconizados por cada diretriz e seus critérios de uso, os dados foram apresentados a um painel de especialistas convidados, a fim de auxiliar a discussão.

A reuniões para discussão ocorreu, em caráter virtual, nos dias 26 de junho de 2026. Não foram considerados medicamentos que não possuíam registro válido pela Anvisa, que não foram avaliados pela Conitec para a indicação ou que, após avaliação pela Conitec, receberam recomendação desfavorável à sua incorporação ao SUS.

Por fim, o texto foi revisado e as informações oriundas da discussão com o painel de especialistas foram incluídas.

A alteração do formato foi realizada pela Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS).

5. Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (Quadro A).

Quadro A. Questionário de conflitos de interesse das diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	() Sim () Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	() Sim () Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	() Sim () Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	() Sim () Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	() Sim () Não
f) Algum outro benefício financeiro	() Sim () Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	() Sim () Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	() Sim () Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	() Sim () Não

5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	() Sim () Não
b) Organização governamental ou não-governamental	() Sim () Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	() Sim () Não
d) Partido político	() Sim () Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	() Sim () Não
f) Outro grupo de interesse	() Sim () Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	() Sim () Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	() Sim () Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	() Sim () Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	() Sim () Não
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	() Sim () Não

Atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais – 2023

1. Escopo e finalidade das Diretrizes

A atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Células Renais (CCR) foi iniciada com a reunião presencial para delimitação do seu escopo. Nesta reunião, estavam presentes dois membros do Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS); um membro da Coordenação-Geral de Atenção Especializada (CGAE/DAET/SAES/MS) e nove membros do grupo elaborador. Os representantes do Ministério da Saúde participaram por meio de videoconferência.

Inicialmente, foram detalhadas e explicadas questões referentes ao desenvolvimento das DDT, sendo definida a macroestrutura das Diretrizes, embasado no disposto em Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009¹ e nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde², sendo as seções do documento definidas.

Posteriormente, cada seção foi detalhada e discutida entre os participantes, com o objetivo de identificar tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Após a identificação de tecnologias já disponibilizadas no Sistema Único de Saúde,

novas tecnologias puderam ser identificadas. Deste modo, o grupo de especialistas foi orientado a elencar questões de pesquisa, que foram estruturadas segundo o acrônimo PICO, para qualquer tecnologia não incorporada ao SUS ou em casos de dúvida clínica. Para o caso dos medicamentos, foram considerados apenas aqueles que tivessem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e indicação do uso em bula, além de constar na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Não houve restrição ao número de perguntas de pesquisa durante a condução desta reunião. Estabeleceu-se que recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que envolvessem tecnologias já incorporadas ao SUS não teriam questões de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica já estabelecida, à exceção de casos de incertezas sobre o uso, casos de desuso ou possibilidade de desincorporação.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O grupo elaborador destas DDT foi composto por um painel de especialistas e metodologistas sob coordenação do DGITS. Entre os nove membros do grupo elaborador, três eram especialistas e quatro metodologistas. Todos os participantes externos ao Ministério da Saúde assinaram um formulário de Declaração de Conflitos de Interesse e de confidencialidade.

3. Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potencial Conflitos de Interesses (Quadro A).

Quadro A - Questionário de conflitos de interesse diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	☐ Sim ☐ Não
Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	☐ Sim ☐ Não
Financiamento para redação de artigos ou editorias	☐ Sim ☐ Não
Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	☐ Sim ☐ Não
Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	☐ Sim ☐ Não
Algum outro benefício financeiro	☐ Sim ☐ Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	☐ Sim ☐ Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	☐ Sim ☐ Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	☐ Sim ☐ Não

5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	() Sim () Não
b) Organização governamental ou não-governamental	() Sim () Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	() Sim () Não
d) Partido político	() Sim () Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	() Sim () Não

4. Busca da evidência

Estas DDT foram desenvolvidas conforme as Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO. Durante a reunião de escopo destas DDT, duas questões de pesquisa foram levantadas (**Quadro B**):

Quadro B - Questões PICO elencadas para elaboração das DDT.

PICO	Pergunta
1	As associações ipilimumabe/nivolumabe ou pembrolizumabe/axitinibe são eficazes e seguras para o tratamento do carcinoma de células renais avançado ou metastático, comparada à imunoterapia com interferon ou terapia com inibidores de tirosina quinase (sunitinibe ou pazopanibe)?
2	Qual a eficácia, segurança e a custo-efetividade, em segunda linha de tratamento, do levomalato de cabozantinibe ou nivolumabe em comparação ao everolimo, pazopanibe, sunitibe, ipilimumabe, axitinibe e pembrolizumabe para pacientes adultos com CCR metastático?

A equipe de metodologistas envolvida no processo ficou responsável pela busca e avaliação de evidências, segundo metodologia GRADE. Deste modo, a busca na literatura foi realizada nas bases PubMed e Embase e validadas no Google Scholar e Epistemonikos. A estratégia de busca contemplou os vocabulários padronizado e não padronizado para cada base de dados para os elementos “P” e “I” da questão de pesquisa, combinados por meio de operadores booleanos apropriados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e checada por outro, respeitando o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios de elegibilidade (de acordo com a pergunta de pesquisa) foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo.

Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-

análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis demográfico-clínicas e desfechos de eficácia/segurança.

Adicionalmente, checkou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados. Os estudos excluídos na fase 3 tiveram suas razões de exclusão relatadas e referenciadas. O processo de seleção dos estudos foi representado em forma de fluxograma.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se à extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel[®]. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2* (AMSTAR-2)³, os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane⁴, os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa⁵. Séries de caso foram consideradas como estudos com alto risco de viés, dadas as limitações metodológicas inerentes ao desenho.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. A seguir, podem ser consultadas as estratégias de busca, síntese e avaliação das evidências para cada uma das duas questões PICO realizadas para a presente DDT.

5. Recomendações

A relatoria das seções das DDT foi distribuída entre os especialistas, responsáveis pela redação da primeira versão do texto. Essas seções poderiam ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referir a recomendação com base nos estudos pivotais que apoiam a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas, interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação, para ser discutida entre o painel de especialistas na ocasião do consenso.

Questão de pesquisa: “As associações ipilimumabe/nivolumabe ou pembrolizumabe/axitinibe são eficazes e seguras para o tratamento do carcinoma de células renais avançado ou metastático, comparada à imunoterapia com interferon ou terapia com inibidores de tirosina quinase (sunitinibe ou pazopanibe)?”.

Nesta pergunta, o acrônimo PICO era:

Pacientes (P): pacientes com carcinoma de células renais avançado (1ª linha) - subgrupo de risco intermediário/alto ou baixo

Intervenção (I): combinação de nivolumabe/ipilimumabe ou pembrolizumabe/axitinibe

Comparadores (C): sunitinibe ou pazopanibe

Outcomes/desfechos (O): sobrevida livre de progressão, sobrevida global e segurança

Estratégia de busca

A estratégia de busca referente a esta pergunta está descrita no **Quadro C**:

Quadro C - Estratégias de busca nas bases de dado PubMed e Embase.

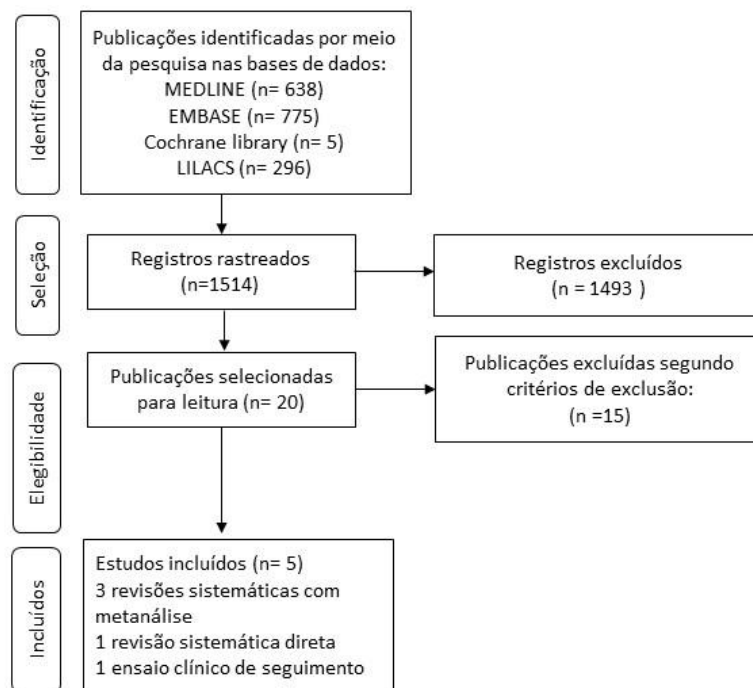
Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Medline via PubMed	("pembrolizumab" [Supplementary Concept] OR "Ipilimumab"[Mesh] OR "Nivolumab"[Mesh] OR "Axitinib"[Mesh]) AND ("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR renal cell carcinoma) Data do acesso: 19/09/2020	638
EMBASE	('renal cell carcinoma'/mj OR 'carcinoma, renal cell' OR 'kidney cell carcinoma' OR 'renal cell carcinoma' OR 'renal cell adenocarcinoma' OR 'renal cell cancer'/mj OR 'kidney carcinoma'/mj OR 'grawitz tumor' OR 'adenocarcinoma, kidney' OR 'carcinoma, kidney' OR 'hypernephroid carcinoma' OR 'hypernephroma' OR 'kidney adenocarcinoma' OR 'kidney carcinoma' OR 'renal adenocarcinoma' OR 'renal carcinoma') AND ('pembrolizumab'/mj OR 'keytruda' OR 'pembrolizumab' OR 'axitinib'/mj OR 'nivolumab'/mj OR 'nivolumab' OR 'opdivo' OR 'ipilimumab'/mj OR 'ipilimumab') AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta-analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) Data do acesso: 19/09/2020	775
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees #2 "renal cell carcinomas" #3 "renal cell adenocarcinoma" #4 "Adenocarcinoma of Kidney" #5 "Renal Cell Cancer" #6 "Renal Adenocarcinoma" #7 "Renal Cell Carcinoma" #8 "Kidney Neoplasm" #9 "Renal Neoplasms" #10 "Kidney Cancers" #11 "Renal Cancers" #12 "Cancer of the Kidney" #13 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 #14 pembrolizumab #15 Keytruda #16 Nivolumab #17 Opdivo	5 revisões cochrane

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
	#18 Ipilimumab #19 Yervoy #20 #14 OR #15 OR Data do acesso: 19/09/2020	
LILACS	(tw:(Carcinoma de Células Renais)) OR (tw:(Carcinoma, Renal Cell)) OR (tw:(Carcinoma de Células Renais)) OR (tw:(Adenocarcinoma de Células Renais)) OR (tw:(Carcinoma Hipernefroide)) OR (tw:(Hipernefoma)) OR (mh:(C04.557.470.200.025.390)) OR (mh:(C04.588.945.947.535.160)) OR (mh:(C12.758.820.750.160)) OR (mh:(C12.777.419.473.160)) OR (mh:(C13.351.937.820.535.160)) OR (mh:(C13.351.968.419.473.160)) AND (tw:("nivolumabe")) OR (tw:("nivolumab")) OR (tw:(Opdivo)) OR (mh:(D12.776.124.486.485.114.224.060.829)) OR (mh:(D12.776.124.790.651.114.224.060.829)) OR (tw:(D12.776.377.715.548.114.224.200.829)) OR (tw:(ipilimumabe)) OR (tw:(pembrolizumab)) OR (tw:(pembrolizumabe)) OR (tw:(axitinibe)) OR (tw:(axitinib)) OR (tw:(Inlyta)) OR (mh:(D02.065.277.051)) OR (mh:(D02.241.223.100.100.115)) OR (mh:(D02.455.426.559.389.127.085.093)) OR (mh:(D03.383.129.539.487.065)) OR (mh:(D03.633.100.449.065)) Data do acesso: 19/09/2020	296
Total		1714

Seleção das evidências

Na busca foram recuperadas 1.714 publicações. Após a exclusão de 200 duplicatas, permaneceram 1.514 para análise de título e resumo. Posteriormente, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, permaneceram 20 publicações para leitura completa. Por fim, apenas as revisões sistemáticas mais recentes e de qualidade, com meta-análises, foram selecionadas. Ensaios clínicos randomizados foram selecionados apenas se não incluídos em nenhuma das revisões sistemáticas (**Figura A**).

Figura A - Fluxograma de seleção dos estudos.



Descrição dos estudos e resultados

Os desfechos de eficácia e segurança dos estudos incluídos encontram-se no **Quadro D**.

Quadro D - Desfechos de eficácia e segurança dos estudos incluídos.

Autor, ano	Delineamento do estudo	Tecnologia avaliada versus Comparador	Desfechos	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
Massari et al. 2020 ¹	Revisão sistemática com meta-análise direta	Tratamentos combinados (Nivolumabe/ipilimumabe, pembrolizumabe/axitinibe avelumabe/axitinibe) Sunitinibe	Diminuição do apetite Diarreia Fadiga Hipertensão Hipotireoidismo Náusea Reação cutânea/eritrodistesia palmoplantar Prurido Erupção cutânea Estomatite	Maior risco de prurido: (RR 3,06; IC95% 2,51-3,72) Erupção cutânea (RR 1,43; IC95% 1,21-1,68), Menor risco de fadiga (RR 0,49; IC95% 0,33-0,67), Náusea (RR 0,60; IC95% 0,58-0,71) Estomatite (RR 0,68; IC95% 0,47-0,98)	Favorece tecnologia avaliada: terapia combinada
Cao et al. 2020 ²	Revisão sistemática com meta-análise indireta	Sorafenibe Sunitinibe Pazopanibe Cabozantinibe Nivolumabe/ipilimumabe, Axitinibe Tivozanibe Everolimo IFN- α Bevacizumabe/IFN- α Temsilolimo/bevacizumabe Avelumabe/axitinibe Pembrolizumabe/axitinibe	Primários SLP, SG. Secundários eventos adversos	Primários: SLP Risco baixo: NI: HR 2,18 (IC95% 1,47-3,25) PA: HR 0,72 (IC95% 0, 32-1,30). Intermediário: NI: HR 0,66 (IC95% 0,53 -0,81) PA: HR 0,58 (IC95% 0,44- 0,80) Alto: NI: HR 0,57 (IC95% 0,43 a 0,76) PA: HR 0,48 (IC95% 0,30 a 0,82) SG	SLP e SG: Favorece tecnologia avaliada NI e PA para risco intermediário e alto. SLP e SG: Favorece tecnologia comparadora (sunitinibe) para risco baixo. EAs:

Autor, ano	Delineamento do estudo	Tecnologia avaliada versus Comparador	Desfechos	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
				Risco baixo: PA: HR 0,64 (IC95% 0,24 a 1,70) Intermediário: PA e NI (HR 0,53, IC95% 0,34 a 0,81; HR 0,66, IC95% 0,50 a 0,87, respectivamente) Alto: PA e NI (HR 0,43, IC95% 0,23 a 0,80; HR 0,57, IC95% 0,39 a 0,83, respectivamente). Secundários: A comparação de todas as terapias não encontrou diferenças significativas nas taxas de EAs de grau alto ou gerais.	tecnologias avaliadas e comparadora são semelhantes.
Elaidi et al. 2020 ³	Revisão sistemática com meta-análise indireta	Nivolumabe/ipilimumabe Pembrolizumabe/axitinibe Avelumabe/axitinibe	Primários: SLP, SG. Secundários: Taxa de resposta	Primários: SLP Risco baixo: Avelumabe/axitinibe foi superior ao PA (HR: 0,67 (0,26-1,70), e NI (HR: 0,44 (0,19–1,00)) Intermediário/alto: PA e avelumabe/axitinibe foram as duas melhores opções comparados a NI (PA HR: 0,87 (0,58-1,30), OR: 1,1 (0,76-1,70), avelumabe/axitinibe HR: 0,91 (0,58-1,40), OR: 1,7 (1,10-2,70)). SG	

Autor, ano	Delineamento do estudo	Tecnologia avaliada versus Comparador	Desfechos	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
				População geral: PA foi mais eficaz que avelumabe/axitinibe (HR: 0,68; 0,35-1,30) e NI (HR: 0,75; 0,44-1,30). Secundários: Taxa de resposta objetiva Baixo risco: Avelumabe/axitinibe foi superior a PA (HR 1,8; 0,69-4,60)) e ao NI (HR 5,6; 2,40–13,00)). Intermediário/alto: PA (HR 1,1; 0,76-1,70) e avelumabe/axitinibe (HR 1,7; 1,10-2,70) foram as melhores opções de tratamento comparadas a NI.	
Motzer et al. 2020 ⁴	Ensaio clínico randomizado de seguimento	Nivolumabe/ipilimumabe Sunitinibe	Primários: SLP, SG. Secundários: Taxa de resposta	Primários: SLP Risco baixo: HR, 1,65; IC95%, 1,16–2,35 (a favor do sunitinibe). Intermediário/alto: HR, 0,75; IC95%, 0,62–0,90. SG Risco baixo: SG mediana não foi alcançada em nenhum dos braços. Intermediário/alto: HR, 0,66; IC95%, 0,55–0,80. Secundários: Taxa de resposta objetiva Risco baixo:	

Autor, ano	Delineamento do estudo	Tecnologia avaliada versus Comparador	Desfechos	Tamanho do efeito (IC 95%)	Direção do efeito
				28,8% (IC95%21,1–37,6) com NI x 54,0% (44,9–63,0) com SUN Intermediário/alto: NI x SUN (42,4% vs 29,4%)	

Legenda: NI: nivolumabe/ipilimumabe; PA: pembrolizumabe/axitinibe; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IC95%: Intervalo de confiança 95%; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; EA: eventos adversos; CCRm: câncer de células renais metastático/avançado; G-3-4: grau 3 e 4

Qualidade geral das evidências

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia das associações em tela foi realizada utilizando a versão 2 da ferramenta de risco de viés Cochrane para ensaios randomizados⁵ e está descrita na **Figura B**.

Figura B - Análise de risco de viés de ensaios clínicos randomizados (RoB2).

		Risk of bias domains				
		D1	D2	D3	D4	D5
Study	CheckMate 214					
	KEYNOTE-426					
	Motzer 2020					
		Domains:				
		D1: Bias arising from the randomization process.				
		D2: Bias due to deviations from intended intervention.				
		D3: Bias due to missing outcome data.				
		D4: Bias in measurement of the outcome.				
		D5: Bias in selection of the reported result.				
		Judgement				
		High				
		Some concerns				
		Low				

Para análise da qualidade metodológica das RS com meta-análise em rede ou não, foi utilizada a ferramenta AMSTAR-2. Esta ferramenta é amplamente utilizada para avaliar a qualidade científica de revisões sistemáticas tradicionais ou meta-análises, mas ainda não é formalmente utilizada para ser aplicada em meta-análises em rede⁶. No entanto, Ge et al., 2016, com base na análise de 102 meta-análises em rede com tema central câncer constatou que revisões e extensões do AMSTAR podem ser consideráveis para serem aplicadas em meta-análises em rede⁶. A avaliação da qualidade das revisões sistemáticas encontradas para responder esta pergunta está descrita no **Quadro E**.

Quadro E - AMSTAR 2 Avaliação da Qualidade de Revisões Sistemáticas.

CRITÉRIOS	ESTUDOS			
	Cao et al. 2020 ²	Massari et al. 2020 ¹	Elaidi et al. 2020 ³	Motzer et al. 2020 ⁴
(1) Pergunta e Inclusão	Sim	sim	sim	sim
(2) Protocolo	Não	não	não	sim
(3) Desenho do estudo	Não	sim	não	não
(4) Pesquisa abrangente	Sim	sim	sim	sim
(5) Seleção dos estudos	Sim	sim	sim	não
(6) Extração de dados	Sim	sim	sim	não
(7) Justificativa dos estudos excluídos	Não	não	não	não
(8) Detalhes dos estudos incluídos	sim	Parcialmente	não	sim
(9) Risco de viés	Sim	sim	sim	não
(10) Fontes de financiamento	Sim	sim	sim	sim
(11) Métodos estatísticos	Sim	sim	sim	sim
(12) Risco de viés na meta-análises	Não	sim	não	não
(13) Risco de viés em estudos individuais	Sim	sim	não	não
(14) Explicação da heterogeneidade	Sim	sim	sim	não

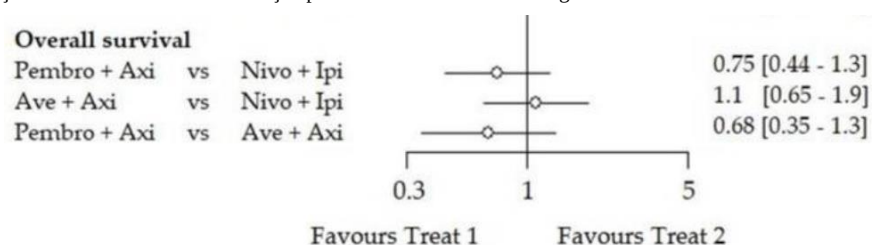
CRITÉRIOS	ESTUDOS			
	Cao et al. 2020 ²	Massari et al. 2020 ¹	Elaidi et al. 2020 ³	Motzer et al. 2020 ⁴
(15) Viés de publicação	Sim	não	não	não
(16) Conflito de interesse	Sim	sim	sim	sim
Qualidade	Moderada	Baixa	Baixa	Criticamente Baixa

Análise da Evidência

Sobrevida global

Elaidi et al., 2020³ avaliaram comparativamente, por meta-análise indireta, a SG entre os tratamentos nivolumabe/ipilimumabe, pembrolizumabe/axitinibe e avelumabe/axitinibe. Na população geral, os dados mostraram que o pembrolizumabe/axitinibe (SUCRA = 96%) foi mais eficaz que avelumabe/axitinibe (HR 0,68; 0,35-1,30) e nivolumabe/ipilimumabe (HR 0,75; 0,44-1,30) (**Figura C**).

Figura C - Forest plot da comparação indireta entre cada combinação para o desfecho de sobrevida global.

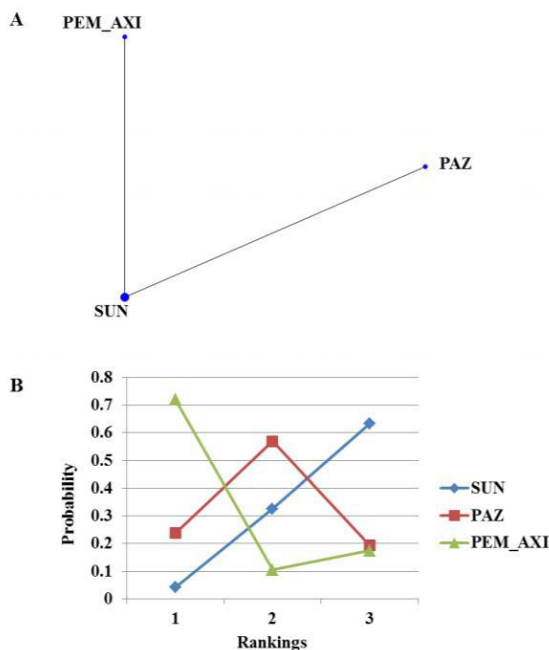


Fonte: Elaidi et al., 2020³

Pacientes com Baixo risco

Com base nos dados da meta-análise em rede de Cao et al., 2020, para tratamento de pacientes com CCRm de baixo risco, não houve diferença significativa na SG entre sunitinibe e pazopanibe (HR 0,88, IC de 95% 0,64 a 1,21) ou pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,64; IC95% 0,24 a 1,70)² (**Figura D**).

Figura D - Análise da sobrevida global para pacientes com classificação de baixo risco.

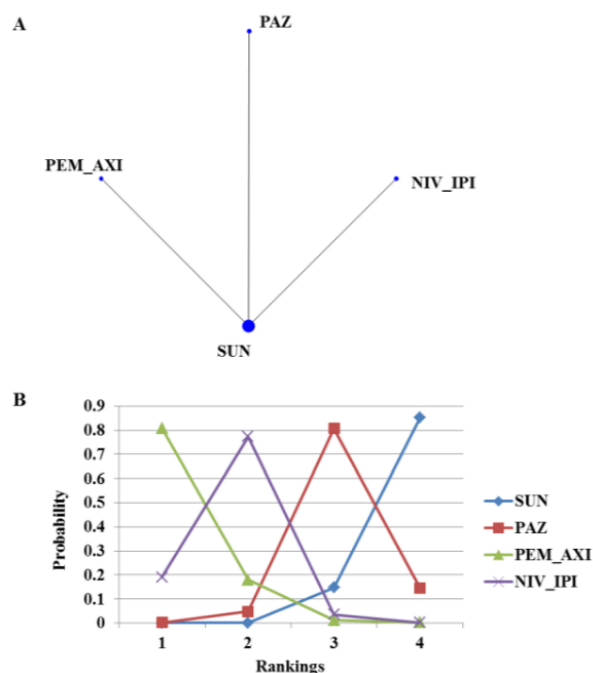


De forma geral, não houve diferenças significativas entre as terapias sistêmicas para CCRm de baixo risco.

Pacientes com Risco intermediário/alto

Em pacientes de risco intermediário, tanto o nivolumabe/ipilimumabe (HR 0,66, IC 95% 0,50-0,87) quanto o pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,53, IC 95% 0,34-0,81) foram associados a um ganho de SG maior que sunitinibe. Em pacientes de alto risco, as associações também foram mais eficazes (pembrolizumabe/axitinibe: HR 0,43, IC 95% 0,23-0,80 e nivolumabe/ipilimumabe: HR 0,57, IC 95% 0,39-0,83). No ranqueamento das tecnologias avaliadas havia 81% de probabilidade de pembrolizumabe/axitinibe ser a melhor escolha para pacientes de risco intermediário e 78% para os classificados como alto risco, respectivamente (SUCRA = 93,1% e SUCRA = 91,4%, respectivamente) quando comparado indiretamente ao nivolumabe/ipilimumabe, pazopanibe e sunitinibe (**Figuras E e F**)².

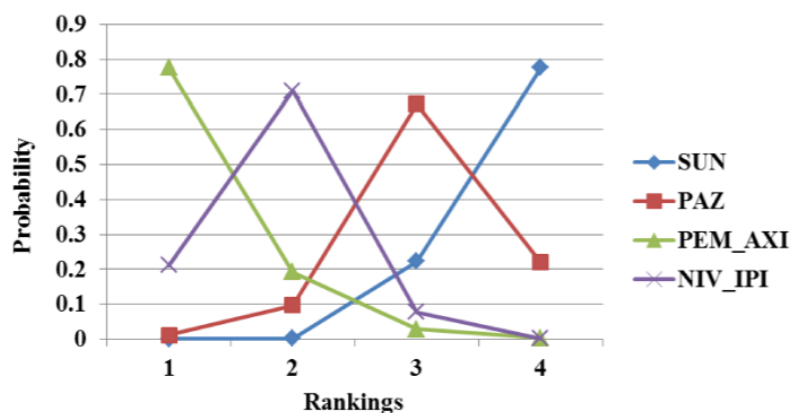
Figura E - Análise da sobrevida global para pacientes com classificação de risco intermediário.



Legenda: (A) diagrama de rede: o tamanho de cada nó de tratamento corresponde ao número de pacientes. A largura das linhas é proporcional ao número de tentativas (B) Classificação dos tratamentos para o desfecho de sobrevida global. SUN = sunitinibe. PAZ = pazopanibe. PEM_AXI = pembrolizumabe/axitinibe, NIVI_IPI = nivolumabe/ipilimumabe.

Fonte: Cao et al 2020²

Figura F - Classificação dos tratamentos para o desfecho de sobrevida global para pacientes de alto risco.



Legenda: SUN = sunitinibe. PAZ = pazopanibe. PEM_AXI = pembrolizumabe/axitinibe, NIVI_IPI = nivolumabe/ipilimumabe.

Fonte: Cao et al 2020²

Para o desfecho de sobrevida global, nenhuma das meta-análises apresentou dados de HR para as comparações entre si, apenas dados da classificação relativa dos diferentes tratamentos usando SUCRA estavam disponíveis.

No estudo de extensão do CheckMate 214, com dados de 42 (média) meses de acompanhamento, o nivolumabe/ipilimumabe foi superior ao sunitinibe (HR, 0,66; IC95%, 0,55–0,80) na análise de SG. A probabilidade de SG foi de 52% com a associação e 39% com sunitinibe para o período avaliado⁴.

Sobrevida livre de progressão

De acordo com dados de meta-análise indireta de Elaidi e colaboradores³, o pembrolizumabe/axitinibe e o avelumabe/axitinibe mostraram eficácia semelhante na SLP para a população geral (HR: 1,00; 0,68-1,50). A combinação

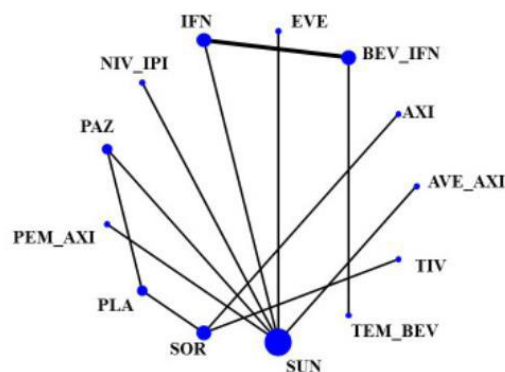
nivolumabe/ipilimumabe teve eficácia inferior em comparação com avelumabe/axitinibe (HR: 0,81; 0,57-1,20) e pembrolizumabe/axitinibe (HR: 0,82; 0,58-1,20). A classificação mostrou o avelumabe/axitinibe como a melhor opção de tratamento (SUCRA = 83%), seguido do pembrolizumabe/axitinibe (SUCRA = 80%), mas a diferença não foi clinicamente relevante.

Pacientes com Baixo risco

Na população de baixo risco, a comparação entre nivolumabe/ipilimumabe, pembrolizumabe/axitinibe e avelumabe/axitinibe, mostrou que o avelumabe/axitinibe foi superior a pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,67; 0,26-1,70) e nivolumabe/ipilimumabe (HR 0,44; 0,19–1,00)³.

Cao et al., 2020 compararam a eficácia de 12 tratamentos para primeira linha de CCRm: avelumabe/axitinibe, axitinibe, bevacizumabe/interferon (IFN- α), everolimo, IFN- α , nivolumabe/ipilimumabe, pazopanibe, pembrolizumabe/axitinibe, sorafenibe, sunitinibe, temsirolimus/bevacizumabe, tivozanibe (**Figura G**). Em pacientes com baixo risco, o IFN- α e nivolumabe/ipilimumabe apresentaram a pior eficácia na SLP, sendo estatisticamente inferiores ao sunitinibe (HR 2,69; IC95% 1,54–4,67 HR 2,18, IC95% 1,47–3,30, respectivamente). O pembrolizumabe/axitinibe não mostrou diferença na SLP quando comparado ao sunitinibe (HR 0,72 IC95% 0,32–3,25) (**Figura H**)².

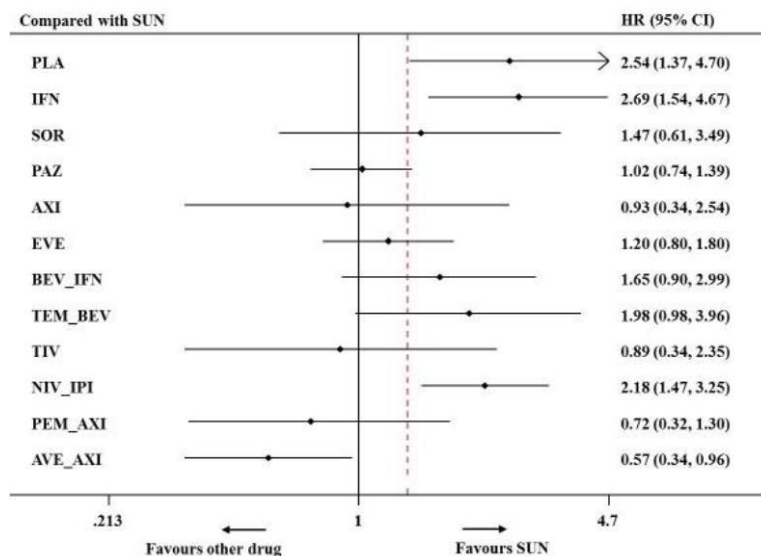
Figura G - Diagrama de rede: o tamanho de cada nó de tratamento corresponde ao número de pacientes. Nota: A largura das linhas é proporcional ao número de tentativas.



Legenda: AXI: axitinibe; BEV_IFN: bevacizumabe/interferon; EVE: everolimo; IFN: IFN- α ; NIV_IPI: nivolumabe/ipilimumabe; PAZ: pazopanibe; PEM_AXI: pembrolizumabe/axitinibe; PLA: placebo; SOR: sorafenibe; SUN: sunitinibe; TEM_BEV: temsirolimo mais bevacizumabe; TIV: tivozanibe.

Fonte: Cao et al., 2020².

Figura H - Forest plot da meta-análise tendo o sunitinibe como comparador.

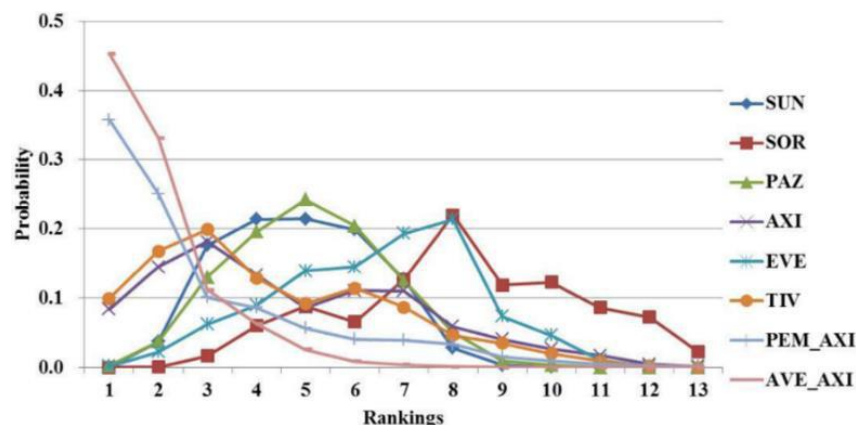


Legenda: AXI: axitinibe; BEV_IFN: bevacizumabe/interferon; EVE: everolimo; IFN: IFN- α ; NIV_IPI: nivolumabe/ipilimumabe; PAZ: pazopanibe; PEM_AXI: pembrolizumabe/axitinibe; PLA: placebo; SOR: sorafenibe; SUN: sunitinibe; TEM_BEV: temsirolimo mais bevacizumabe; TIV: tivozanibe.

Fonte: Cao et al., 2020².

Na classificação entre as terapias avaliadas, a associação avelumabe/axitinibe teve maior probabilidade de classificação de fornecer o maior benefício de SLP para pacientes com baixo risco (SUCRA = 92,3%), seguido do pembrolizumabe/axitinibe (SUCRA não apresentado pelos autores) (**Figura I**).

Figura I - Classificação dos tratamentos para sobrevida livre de progressão em pacientes de baixo risco.



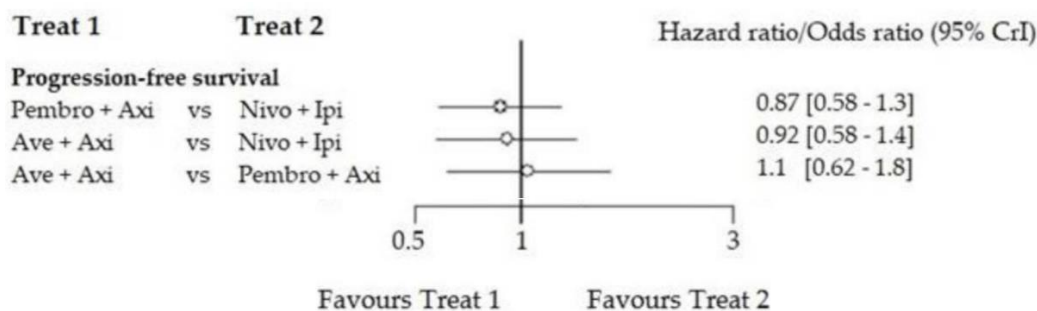
Legenda: AXI: axitinibe; BEV_IFN: bevacizumabe/interferon; EVE: everolimo; IFN: IFN- α ; NIV_IPI: nivolumabe/ipilimumabe; PAZ: pazopanibe; PEM_AXI: pembrolizumabe/axitinibe; PLA: placebo; SOR: sorafenibe; SUN: sunitinibe; TEM_BEV: temsirolimo mais bevacizumabe; TIV: tivozanibe.

Fonte: Cao et al., 2020².

Pacientes com Risco intermediário/alto

Nos grupos de risco intermediário/alto, pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,87; 0,58-1,30) e avelumabe/axitinibe (HR 0,92; 0,58-1,40) foram melhores opções terapêuticas quando comparados ao nivolumabe/ipilimumabe (**Figura J**).

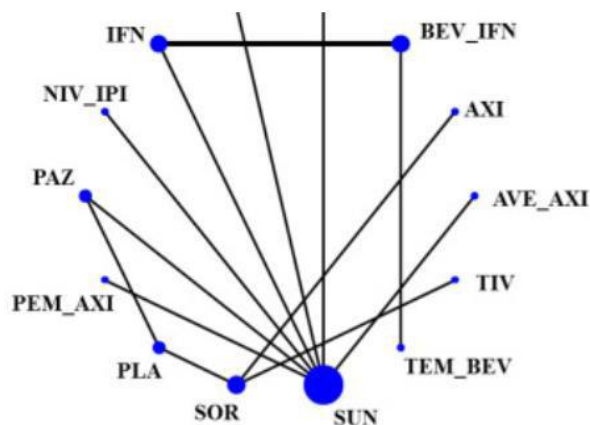
Figura J - Forest plot da comparação indireta entre cada combinação para o desfecho de sobrevida livre de progressão.



Fonte: Elaidi et al., 2020³

Uma meta-análise em rede avaliando 12 tratamentos em primeira linha demonstrou que cabozantinibe (HR 0,63; IC95% 0,44-0,97) e as associações nivolumabe/ipilimumabe (HR 0,66; IC95% 0,53-0,81), pembrolizumabe/axitinibe (HR 0,58; IC95% 0,44-0,80) e avelumabe/axitinibe (HR 0,62; IC95% 0,47-0,83) proporcionaram maior ganho de SLP quando comparado ao sunitinibe em pacientes com risco intermediário (**Figura K**). No ranqueamento, a associação pembrolizumabe/axitinibe teve maior probabilidade (49%) de ser o melhor tratamento, com um SUCRA de 90,7% (**Figura L**).

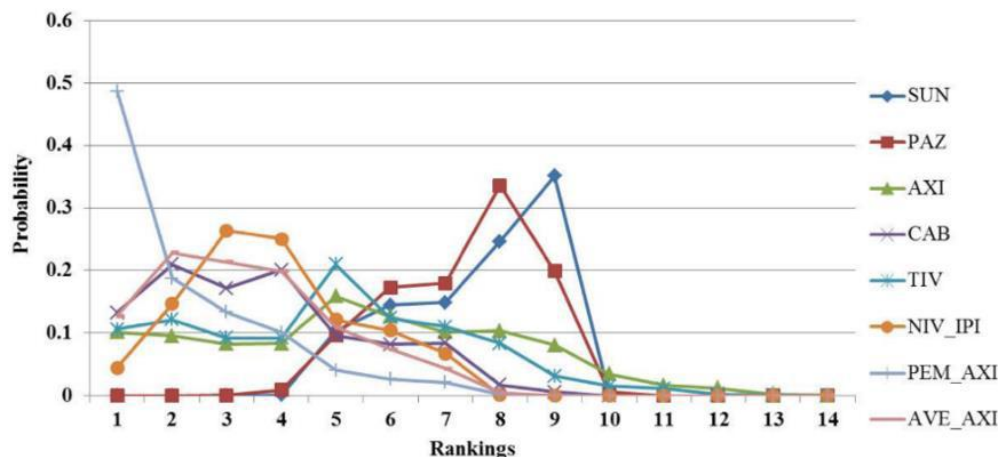
Figura K - Diagrama de rede: o tamanho de cada nó de tratamento corresponde ao número de pacientes.



Nota: A largura das linhas é proporcional ao número de tentativas. Legenda: AXI: axitinibe; BEV_IFN: bevacizumabe/interferon; EVE: everolimo; IFN: IFN- α ; NIV_IPI: nivolumabe/ipilimumabe; PAZ: pazopanibe; PEM_AXI: pembrolizumabe/axitinibe; PLA: placebo; SOR: sorafenibe; SUN: sunitinibe; TEM_BEV: temsirolimo mais bevacizumabe; TIV: tivozanibe

Fonte: Cao et al., 2020².

Figura L - Classificação dos tratamentos para sobrevida livre de progressão em pacientes de risco intermediário.



Legenda: AVE_AXI: avelumabe/axitinibe; AXI: axitinibe; CAB: Cabozantinibe; NIV_IPI: nivolumabe/ipilimumabe; PAZ: pazopanibe; PEM_AXI: pembrolizumabe/axitinibe;; SUN: sunitinibe; TIV: tivozanibe.

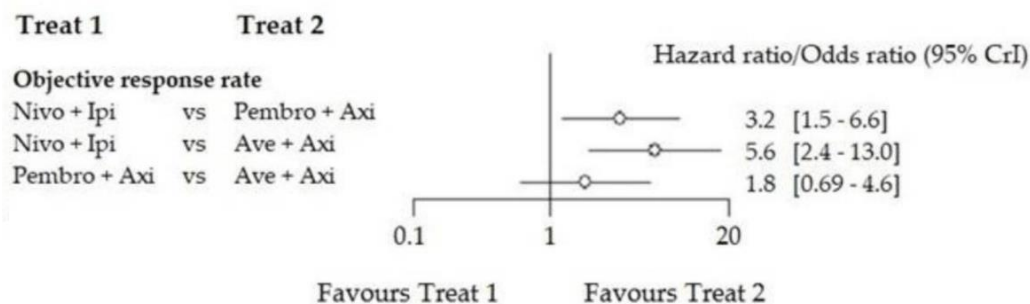
Fonte: Cao et al., 2020²

Esta melhora também foi evidenciada em pacientes de alto risco (nivolumabe/ipilimumabe: HR 0,57, IC95% 0,43-0,76 e pembrolizumabe/axitinibe: HR 0,48, IC95% 0,30-0,82 comparados ao sunitinibe). O pembrolizumabe/axitinibe foi o tratamento com maior probabilidade de classificação na SLP em pacientes de alto risco (SUCRA = 91,3%) dentre os 12 tratamentos avaliados⁷. Em outra meta-análise em rede, na qual foram analisados os tratamentos tezolizumabe/ebvacizumabe, IMA901/sunitinibe, pazopanibe, pembrolizumabe/axitinibe, nivolumabe/ipilimumabe e avelumabe/axitinibe, o avelumabe/axitinibe teve a maior probabilidade de fornecer a SLP (pontuação P: 0,7582) seguido do pembrolizumabe/axitinibe (pontuação P: 0,7293) em pacientes com risco intermediário/alto⁷. Dados da análise estendida do ensaio clínico CheckMate 214 mostraram que o nivolumabe/ipilimumabe foi superior ao sunitinibe (HR, 0,75; IC de 95%, 0,62–0,90), com probabilidades de SLP em 42 meses de 33% *versus* 16%, respectivamente⁴.

Taxa de resposta

Na análise de grupos de riscos para o desfecho taxa de resposta, o avelumabe/axitinibe foi superior a pembrolizumabe/axitinibe (HR 1,8; 0,69-4,60) e ao nivolumabe/ipilimumabe (HR 5,6; 2,40–13,00) nos pacientes classificados como de baixo risco (**Figura M**)³.

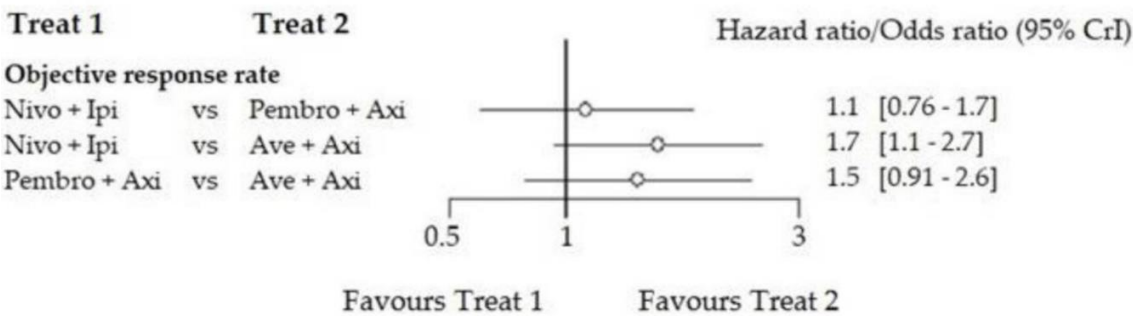
Figura M - Forest plot da comparação indireta entre cada combinação para o desfecho de taxa de resposta em pacientes de baixo risco.



Fonte: Elaidi et al., 2020³

No grupo de risco intermediário/alto, pembrolizumabe/axitinibe (HR 1,1; 0,76-1,70) e avelumabe/axitinibe (HR 1,7; 1,10-2,70) foram as melhores opções de tratamento comparadas a nivolumabe/ipilimumabe (**Figura N**)³.

Figura N - Forest plot da comparação indireta entre cada combinação para o desfecho de taxa de resposta em pacientes de baixo risco.



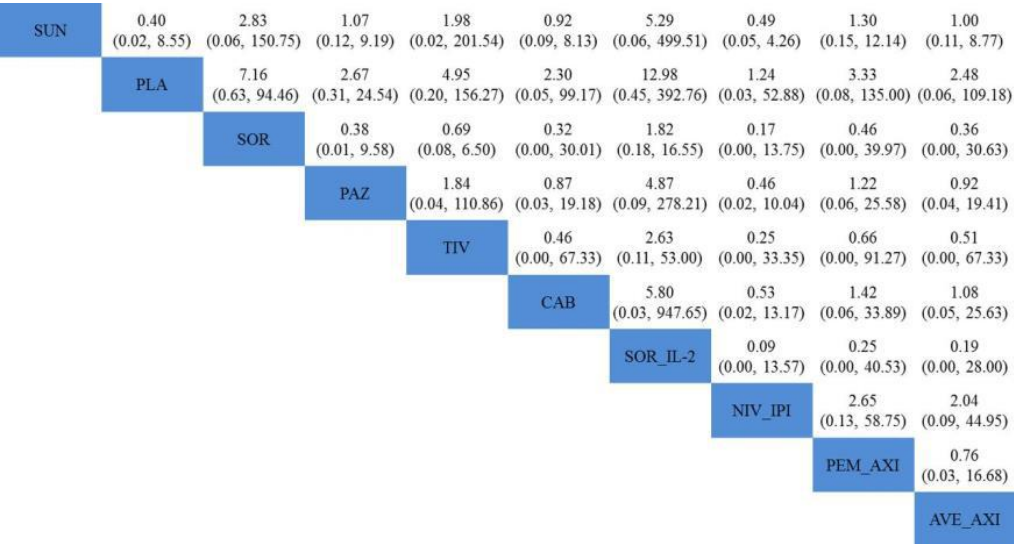
Fonte: Elaidi et al., 2020³

Dados de longo prazo mostraram que mais pacientes obtiveram resposta completa (10,1% –12,8% versus 1,4% –5,6%) com nivolumabe/ipilimumabe que com o sunitinibe, independentemente do grupo de risco⁴.

Eventos adversos

Evidência indireta com nove ensaios clínicos não encontrou diferenças significativas nas taxas de EAs graves ou gerais entre as tecnologias avaliadas (**Figura O**).

Figura O - Eventos adversos graves.



Nota: O tratamento da coluna é comparado com o tratamento da linha. Odds Ratio menores que 1 favorecem o tratamento definidor de coluna.
Legenda: AVE_AXI: avelumabe /axitinibe; CAB: cabozantinibe; NIV_IPI: nivolumabe/ipilimumabe; PAZ: pazopanibe; PEM_AXI: pembrolizumabe/axitinibe; PLA: placebo; SOR: sorafenibe; SOR_IL-2: sorafenibe/interleucina-2; SUN: sunitinibe; TIV: tivozanibe.
Fonte: Cao et al., 2020²

Massari e colaboradores avaliaram seguintes os EAs em pacientes tratados com combinações imunológicas, incluindo nivolumabe/ipilimumabe e pembrolizumabe/axitinibe: diminuição do apetite, diarreia, fadiga, hipertensão, hipotireoidismo, náusea, eritrodisestesia palmo plantar, prurido, erupção cutânea e estomatite¹.

Para EA de todos os graus de gravidade, os pacientes tratados com combinações imunobiológicas apresentaram maior risco de prurido (RR 3,11; IC95% 1,23-7,78) e erupção cutânea (RR 1,44; IC 95% 1,23-1,69), quando comparados com pacientes tratados com sunitinibe. Entretanto, foi observado que indivíduos tratados com as associações tiveram menor risco de fadiga de grau 3 ou 4 (RR 0,49; IC95% 0,36-0,67), náusea (RR 0,60; IC95% 0,39-0,91), eritrodisestesia palmo plantar (RR 0,22; IC 95% 0,06-0,73) e estomatite (RR 0,68; IC95% 0,47-0,98)¹.

Para desfechos mais graves (grau 3 ou 4), não foram encontradas diferenças significativas entre as combinações e sunitinibe: hipotireoidismo (RR 1,24; IC95% 0,33-4,61), náusea (RR 1,05; IC 95% 0,55-1,99), eritrodisestesia palmo plantar (RR 0,20; IC95% 0,03-1,58), prurido (RR 4,92; IC 95% 0,57- 42,06), erupção cutânea (RR 1,56; IC 95% = 0,43-5,70), estomatite (RR = 0,34; IC95% 0,07-1,56) hipertensão (RR 0,61; IC 95% 0,29-1,29), diarreia (RR 1,07; IC95% 0,48-2,38), diminuição do apetite (RR1,37; IC 95% 0,46-4,09). Nenhuma diferença significativa foi detectada entre os dois grupos analisados, no desfecho de hipertensão de todos os graus (RR 0,54; IC95% 0,27 -1,07)¹.

Dados de longo prazo não mostraram diferenças significativas de incidência de EAs de qualquer grau entre nivolumabe/ipilimumabe e sunitinibe⁴.

No estudo KEYNOTE-426, 2,6% dos pacientes no grupo pembrolizumabe/axitinibe morreram de eventos adversos, sendo que quatro (0,9%) relacionados ao tratamento (miastenia gravis, miocardite, fascite necrotizante e pneumonite, em 1 paciente cada). Entre os 15 pacientes no grupo de sunitinibe que morreram de eventos adversos, sete pacientes morreram por EAs relacionados ao tratamento (infarto agudo do miocárdio, parada cardíaca, hepatite fulminante, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraniana e pneumonia)⁸. No estudo CheckMate 214, oito mortes no grupo nivolumabe mais ipilimumabe e quatro mortes no grupo sunitinibe foram relatadas como relacionadas ao tratamento⁸. Nos dados de longo prazo, nenhuma morte adicional relacionada ao tratamento foi relatada desde a análise primária⁴.

As informações sobre a certeza da evidência por desfecho estão descritas nas **Tabelas A e B**.

Tabela A - Certeza da evidência para pembrolizumabe mais axitinibe comparado a sunitinibe para carcinoma de células renais avançado.

Certeza da evidência							Efeito	Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (IC95%)	
Sobrevida global risco favorável								
1	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Muito grave ^a	Nenhum	HR 0,64 (0,24 para 1,62)	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida global risco intermediário								
1	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	HR 0,53 (0,35 para 0,82)	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida global risco alto								
1	ECR	Grave ^c	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	HR 0,43 (0,23 para 0,81)	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida livre de progressão risco favorável								
1	ECR	Grave ^d	Não grave	Não grave	Muito grave ^a	Nenhum	HR 0,81 (0,53 para 1,24)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Sobrevida livre de progressão risco intermediário								

Certeza da evidência							Efeito	Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (IC95%)	
1	ECR	Grave ^d	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	HR 0,70 (0,54 para 0,91)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Sobrevida livre de progressão risco alto								
1	ECR	Grave ^d	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	HR 0,58 (0,35 para 0,94)	⊕⊕○○ BAIXA
Taxa de resposta objetiva								
1	ECR	Grave ^d	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	OR 2,28 (1,74 para 3,00)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Eventos adversos								
1	ECR	Grave ^d	Não grave	Não grave	Muito grave ^a	Nenhum	OR 1,22 (0,92 para 1,62)	⊕○○○ MUITO BAIXA

ECR: ensaio clínico randomizado; IC95: intervalo de confiança de 95%; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds ratio*

Explicações

a. Intervalo de confiança amplo favorecendo as duas tecnologias

b. Intervalo de confiança amplo

c. Pequena amostra da população

d. Estudo aberto - pacientes, centros participantes e médicos administrando terapia e avaliando a tecnologia não foram mascarados para atribuição de tratamento.

Tabela B - Certeza da evidência para nivolumabe com ipilimumabe comparado a sunitinibe para carcinoma de células renais.

Certeza da evidência							Efeito	Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (IC95%)	
Sobrevida global risco intermediário								
1	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	HR 0,66 (0,50 para 0,87)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Sobrevida global risco alto								
1	ECR	Grave ^b	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	HR 0,57 (0,39 para 0,83)	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida livre de progressão risco intermediário								
1	ECR	Grave ^c	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	HR 0,66 (0,53 para 0,81)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Sobrevida livre de progressão risco alto								
1	ECR	Muito grave ^{b,c}	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	HR 0,57 (0,43 para 0,76)	⊕⊕○○ BAIXA
Taxa de resposta objetiva								
1	ECR	Grave ^c	Não grave	Não grave	Grave ^a	Nenhum	OR 1,36 (1,06 para 1,74)	⊕⊕○○ BAIXA

Certeza da evidência							Efeito	Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo Risco de viés	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (IC95%)	

Eventos adversos

1	ECR	Grave ^c	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	OR 0,50 (0,39 para 0,64)	⊕⊕⊕○ MODERADA
---	-----	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------------------	------------------

ECR: ensaio clínico randomizado; IC95: intervalo de confiança de 95%; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds ratio*

Explicações

- a. Intervalo de confiança amplo
- b. Número da amostra pequeno
- c. Estudo aberto - pacientes, centros participantes e médicos administrando terapia e avaliando a tecnologia não foram mascarados para atribuição de tratamento

Questão de pesquisa: “Qual a eficácia, segurança e a custo-efetividade, em segunda linha de tratamento, do levomilato de cabozantinibe ou nivolumabe em comparação ao everolimo, pazopanibe, sunitibe, ipilimumabe, axitinibe e pembrolizumabe para pacientes adultos com CCR metastático?”.

Nesta pergunta, o acrônimo PICO era:

Pacientes (P): CCR metastático pós-terapia antiangiogênica

Intervenção (I): nivolumabe e cabozantinibe

Comparadores (C): everolimo, pazopanibe, sunitinibe, ipilimumabe, axitinibe e pembrolizumabe

Outcomes/desfechos (O): sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta.

Estratégia de busca

A estratégia de busca referente a esta pergunta está descrita no **Quadro F**.

Quadro F - Estratégias de busca nas bases de dado PubMed e Embase.

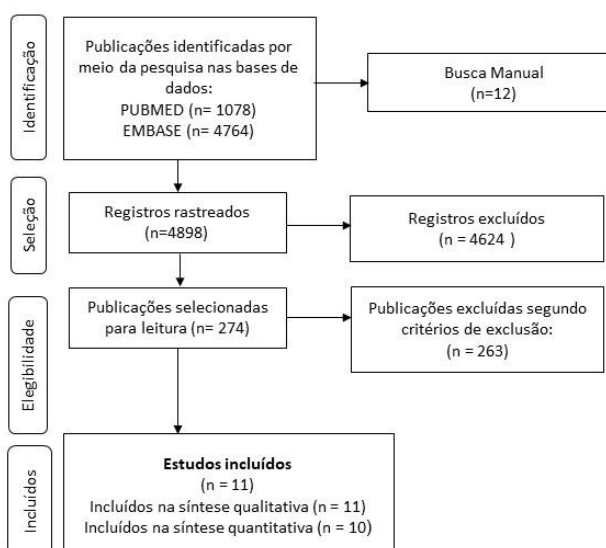
Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Medline PubMed	via ((kidney neoplasms[MeSH Terms]) OR (kidney"[All Fields] AND neoplasms[All Fields]) OR ("kidney neoplasms"[All Fields]) OR (renal[All Fields] AND cancer[All Fields]) OR (Carcinoma, Renal cell/) OR (renal cell carcinoma[Title/Abstract]) OR ("metastatic renal cell carcinoma"[All Fields])) AND ((("sunitinib"[MeSH Terms] OR "sunitinib"[All Fields] OR "sunitinib s"[All Fields]) OR ("pazopanib"[All Fields] OR ("axitinib"[All Fields]) OR ("pembrolizumab"[All Fields]) OR ("ipilimumab"[All Fields]) OR ("nivolumab"[All Fields]) OR ("everolimus"[All Fields]) OR ("cabozantinib"[All Fields])) AND ((randomized controlled trial[Publication Type]) OR (Controlled clinical trial[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract]) OR (randomly[Title/Abstract]) OR (trial[Title/Abstract])) Data de acesso: 03/08/2020.	1078
EMBASE	(('kidney neoplasms':kw) OR (('kidney'/exp OR kidney) AND ('neoplasm'/exp OR neoplasm)) OR (('kidney'/exp OR kidney) AND ('cancer'/exp OR cancer)) OR (('renal'/exp OR renal) AND ('cancer'/exp OR cancer)) OR ('renal cell carcinoma'/exp OR 'renal cell carcinoma') OR ('renal cell carcinoma':ab,ti) OR ('metastatic renal cell carcinoma'/exp OR 'metastatic renal cell carcinoma' OR (metastatic AND ('renal'/exp OR renal) AND ('cell'/exp OR cell) AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma))) OR ('kidney metastasis'/exp OR 'kidney metastasis')) AND (('sunitinib'/exp OR sunitinib) OR ('pazopanib'/exp OR pazopanib) OR ('axitinib'/exp OR axitinib) OR ('pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab) OR ('ipilimumab'/exp OR ipilimumab) OR ('nivolumab'/exp OR nivolumab) OR ('everolimus'/exp OR everolimus) OR ('cabozantinib'/exp OR cabozantinib)) AND (('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR (randomized AND controlled AND ('trial'/exp OR trial))) OR	4764

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
	('controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial') OR (randomized:ti,ab,kw) OR (randomly:ti,ab,kw) OR (trial:ti,ab,kw)) Data de acesso: 03/08/2020.	
Total:		5842

Seleção das evidências

A busca das evidências resultou em 5.842 referências (1.078 no MEDLINE e 4.764 no EMBASE). A revisão sistemática por estudos clínicos identificou 4.898 registros depois de remoção de duplicidades, dos quais 4.624 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 263 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra. Desta forma, foram incluídos 13 estudos na análise final. Doze estudos foram identificados por busca manual, mediante o acesso às referências dos artigos incluídos neste estudo e revisões publicadas anteriormente, as quais não foram identificadas na busca inicial. Entretanto, após leitura do texto completo, esses estudos não foram incluídos na análise final. Ao todo, 11 ensaios clínicos foram incluídos na presente revisão, conforme **Figura P**.

Figura P -Fluxograma de seleção dos estudos.



Descrição dos estudos e resultados

Os estudos incluídos para responder esta pergunta estão descritos no **Quadro G**.

Quadro G - Estudos incluídos.

Referência	Registro no Clinical Trials	Nome do Estudo	Comparadores
Eichelberg et al., 2015 ⁸	NCT00732914	SWITCH	Sorafenibe vs Sunitinibe

Referência	Registro no Clinical Trials	Nome do Estudo	Comparadores
Escudier et al., 2007 ⁷	NCT00073307	TARGET	Sorafenibe vs Placebo
Hutson et al., 2014 ⁶	NCT00474786	INTORSECT	Tensiolimo vs Sorafenibe
Motzer et al., 2010 ¹⁰	NCT00410124	RECORD-1	Everolimo vs Placebo
Motzer et al., 2013 ¹¹	NCT00678392	AXIS	Axitinibe vs Sorafenibe
Motzer et al., 2014 ⁵	NCT00903175	RECORD-3	Everolimo vs Sunitinibe
Motzer et al., 2015 ³	NCT01136733	HOPE-205	Lenvatinibe associado ao everolimo vs Lenvatinibe vs Everolimo
Motzer et al., 2020 ¹	NCT01668784	CheckMate	Everolimo vs Nivolumabe
Powles et al., 2018 ⁹	NCT01865747	METEOR	Cabozantinibe vs Everolimo
Retz et al., 2019 ²	NCT01613846	SWITCH-2	Sorafenibe vs Pazopanibe
Voss et al., 2019 ¹²	NCT01727336	DART	Axitinibe vs Dalantercepte associado ao axitinibe

Risco de viés, avaliação da qualidade do relato e qualidade da evidência

O **Quadro H** descreve a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos selecionados para responder essa pergunta.

Quadro H - Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos (ROB v2.0).

Estudo	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado relatado	Viés global
Eichlerberg et al., 2015 ⁸	baixo risco	baixo risco	baixo risco	algumas preocupações.	alto risco	alto risco
Escudier et al., 2007 ⁷	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco
Hutson et al., 2014 ⁶	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco
Motzer et al., 2010 ¹⁰	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco
Motzer et al., 2013 ¹¹	baixo risco	baixo risco	baixo risco	algumas preocupações.	baixo risco	algumas preocupações.
Motzer et al., 2014 ⁵	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco

Estudo	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado relatado	Viés global
Motzer et al., 2015 ³	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco
Motzer et al., 2020 ¹	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco
Powles et al., 2018 ⁹	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco
Retz et al., 2019 ²	baixo risco	baixo risco	baixo risco	algumas preocupações.	alto risco	alto risco
Voss et al., 2019 ¹²	baixo risco	baixo risco	baixo risco	algumas preocupações.	baixo risco	algumas preocupações.

Análise da evidência

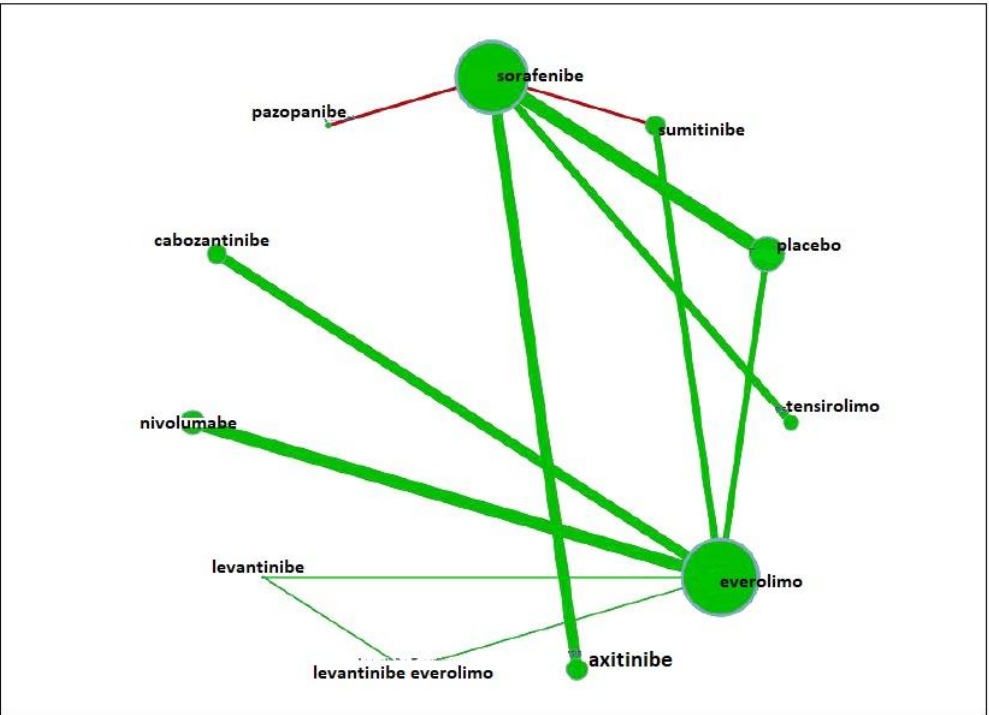
Meta-análises dos dados

Sobrevida livre de progressão

A NMA foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes¹⁻⁹. A **Figura Q** demonstra a rede, na qual o tamanho dos nós representa o número de estudos; a cor dos nós representa o *indirectness* (evidência indireta); a espessura das linhas representa o tamanho da amostra; e a cor das linhas representa o risco de viés. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções.

Para este desfecho, existem 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), com 55 estimativas de efeito relativo (**Quadro I**). Estes resultados foram apresentados por meio de uma matriz chamada tabela de classificação, a qual contém todas as informações sobre a eficácia relativa e sua incerteza para todos os pares de intervenções possíveis.

Figura Q - Network Plot da NMA para sobrevida livre de progressão.



Quadro I - *League table* da NMA para sobrevida livre de progressão.

Axitinibe	-2.919 -10.233; 4.394	0.681 -5.420; 6.782	-8.419 -18.370; 1.532	-1.219 -8.921; 6.482	0.981 -6.295; 8.256	1.800 -3.864; 7.464	4.483 -0.953; 9.920	2.600 -1.457; 6.657	0.821 -4.620; 6.263	2.200 -3.427; 7.827
2.919 -4.394; 10.233	Cabozantinibe	3.600 -0.432; 7.632	-5.500 -14.335; 3.335	1.700 -4.493; 7.893	3.900 -1.754; 9.554	4.719 -2.536; 11.975	7.40 2.038; 12.767	5.519 -0.565; 11.604	3.741 -2.595; 10.077	5.119 -2.108; 12.346
-0.681 -6.782; 5.420	-3.600 -7.632; 0.432	Everolimo	-9.100 -16.961; -1.239	-1.900 -6.601; 2.801	0.300 -3.663; 4.263	1.119 -4.913; 7.152	3.803 0.265; 7.340	1.919 -2.637; 6.476	0.141 -4.747; 5.028	1.519 -4.478; 7.517
8.419 -1.532; 18.370	5.500 -3.335; 14.335	9.100 1.239; 16.961	Lenvatinibe	7.200 -0.784; 15.184	9.400 0.596; 18.204	10.219 0.311; 20.128	12.903 4.282; 21.523	11.019 1.933; 20.106	9.241 -0.016; 18.497	10.619 0.732; 20.507
1.219 -6.482; 8.921	-1.700 -7.893; 4.493	1.900 -2.801; 6.601	-7.200 -15.184; 0.784	Lenvatinibe Everolimo	2.200 -3.948; 8.348	3.019 -4.628; 10.667	5.703 -0.181; 11.586	3.819 -2.727; 10.366	2.041 -4.740; 8.822	3.419 -4.201; 11.040
-0.981 -8.256; 6.295	-3.900 -9.554; 1.754	-0.300 -4.263; 3.663	-9.400 -18.204; -0.596	-2.200 -8.348; 3.948	Nivolumabe	0.819 -6.398; 8.037	3.503 -1.810; 8.815	1.619 -4.419; 7.658	-0.159 -6.451; 6.133	1.219 -5.969; 8.408
-1.800 -7.464; 3.864	-4.719 -11.975; 2.536	-1.119 -7.152; 4.913	-10.219 -20.128; -0.311	-3.019 -10.667; 4.628	-0.819 -8.037; 6.398	Pazopanibe	2.683 -2.676; 8.042	0.800 -3.153; 4.753	-0.979 -6.343; 4.386	0.400 -5.152; 5.952
-4.483 -9.920; 0.953	-7.403 -12.767; -2.038	-3.803 -7.340; -0.265	-12.903 -21.523; -4.282	-5.703 -11.586; 0.181	-3.503 -8.815; 1.810	-2.683 -8.042; 2.676	Placebo	-1.883 -5.502; 1.736	-3.662 -8.255; 0.931	-2.283 -7.603; 3.037
-2.600 -6.657; 1.457	-5.519 -11.604; 0.565	-1.919 -6.476; 2.637	-11.019 -20.106; -1.933	-3.819 -10.366; 2.727	-1.619 -7.658; 4.419	-0.800 -4.753; 3.153	1.883 -1.736; 5.502	Sorafenibe	-1.779 -5.405; 1.848	-0.400 -4.300; 3.500
-0.821 -6.263; 4.620	-3.741 -10.077; 2.595	-0.141 -5.028; 4.747	-9.241 -18.497; 0.016	-2.041 -8.822; 4.740	0.159 -6.133; 6.451	0.979 -4.386; 6.343	3.662 -0.931; 8.255	1.779 -1.848; 5.405	Sunitinibe	1.379 -3.947; 6.704
-2.200 -7.827; 3.427	-5.119 -12.346; 2.108	-1.519 -7.517; 4.478	-10.619 -20.507; -0.732	-3.419 -11.040; 4.201	-1.219 -8.408; 5.969	-0.400 -5.952; 5.152	2.283 -3.037; 7.603	0.400 -3.500; 4.300	-1.379 -6.704; 3.947	Tensirolimo

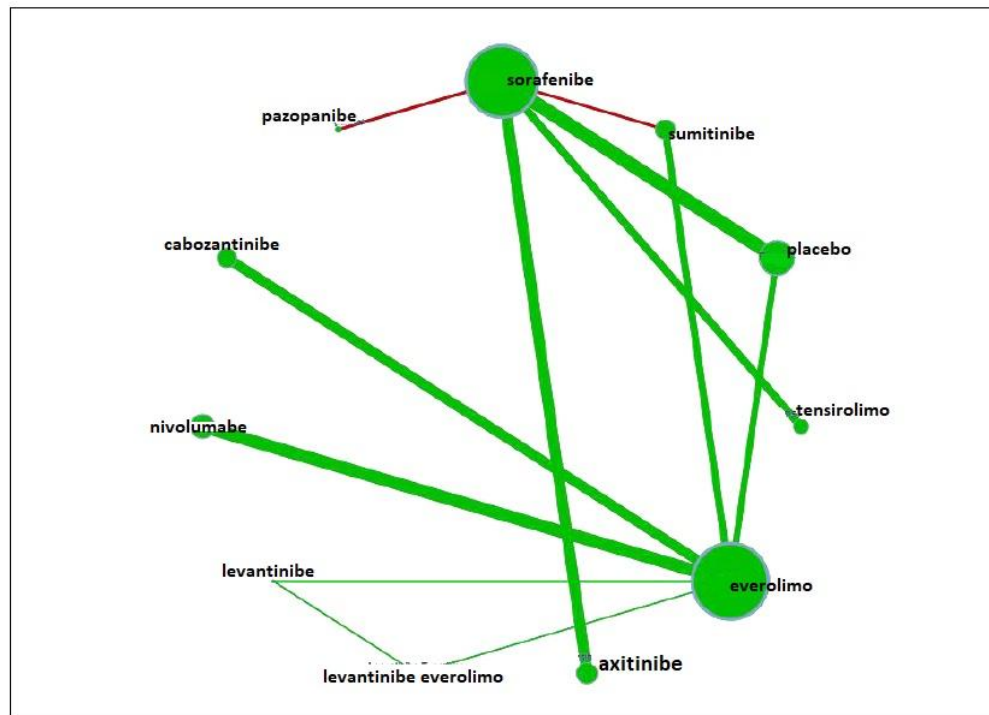
Nota: Médias com valores inferiores a 0 favorecem o medicamento listado na coluna; médias com valores superiores a 0 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

Sobrevida global

A NMA foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes¹⁻⁹. A **Figura R** demonstra a análise em rede, a qual considerou o tamanho e a cor dos nós conforme número de estudos e *indirectness* (evidência indireta), respectivamente; a espessura e a cor das linhas conforme tamanho da amostra risco de viés, respectivamente.

A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Para este desfecho, foram consideradas 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), com 55 estimativas de efeito relativo (**Quadro J**).

Figura R - Network Plot da NMA para sobrevida global.



Quadro J - *League table* da NMA para sobrevida global.

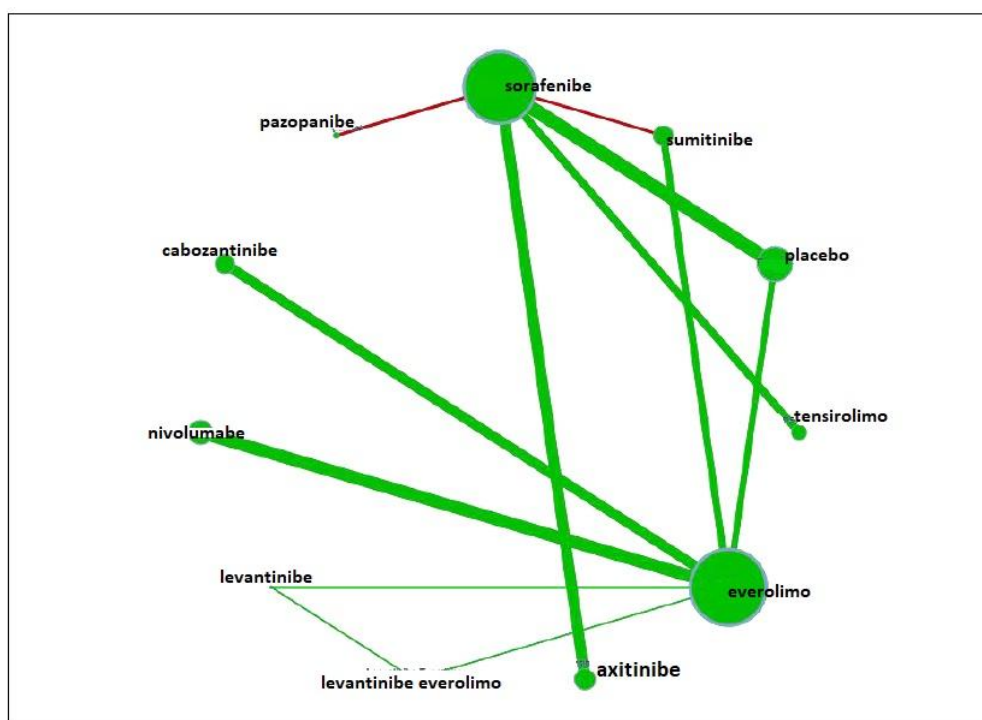
Axitinibe	-1.518 -9.024;5.988	3.382 -3.626;10.390	-6.718 -16.901;3.465	-0.318 -10.284;9.647	-2.718 -10.885;5.448	6.200 -2.366;14.766	3.628 -1.474;8.730	0.900 -3.012;4.812	-2.702 -12.267;6.863	5.200 0.087;10.313
1.518 -5.988;9.024	Cabozantinibe	4.900 2.210;7.590	-5.200 -13.062;2.662	1.200 -6.379;8.779	-1.200 -6.181;3.781	7.718 -2.237;17.674	5.146 -0.527;10.819	2.418 -3.988;8.824	-1.184 -9.535;7.168	6.718 -0.484;13.921
-3.382 -10.390;3.626	-4.900 -7.590; -2.210	Everolimo	-10.100 -17.488; -2.712	-3.700 -10.785;3.385	-6.100 -10.293; -1.907	2.818 -6.767;12.403	0.246 -4.749;5.241	-2.482 -8.296;3.332	-6.084 -13.990;1.822	1.818 -4.863;8.500
6.718 -3.465;16.901	5.200 -2.662;13.062	10.100 2.712;17.488	Lenvatinibe	6.400 -2.395;15.195	4.000 -4.495;12.495	12.918 0.816;25.020	10.346 1.428;19.264	7.618 -1.783;17.019	4.016 -6.805;14.837	11.918 1.957;21.879
0.318 -9.647;10.284	-1.200 -8.779;6.379	3.700 -3.385;10.785	-6.400 -15.195;2.395	Lenvatinibe	-2.400 -10.633;5.833	6.518 -5.401;18.438	3.946 -4.723;12.615	1.218 -7.947;10.384	-2.384 -13.001;8.233	5.518 -4.221;15.257
2.718 -5.448;10.885	1.200 -3.781;6.181	6.100 1.907;10.293	-4.000 -12.495;4.495	2.400 -5.833;10.633	Nivolumabe	8.918 -1.544;19.380	6.346 -0.175;12.868	3.618 -3.550;10.786	0.016 -8.933;8.965	7.918 0.030;15.806
-6.200 -14.76;62.366	-7.718 -17.674;2.237	-2.818 -12.403;6.767	-12.918 -25.020; -0.816	-6.518 -18.438;5.401	-8.918 -19.380;1.544	Pazopanibe	-2.572 -10.867;5.723	-5.300 -12.921;2.321	-8.902 -20.489;2.685	-1.000 -9.301;7.301
-3.628 -8.730;1.474	-5.146 -10.819;0.527	-0.246 -5.241;4.749	-10.346 -19.264; -1.428	-3.946 -12.615;4.723	-6.346 -12.868;0.175	2.572 -5.723;10.867	Placebo	-2.728 -6.003;0.548	-6.330 -14.884;2.223	1.572 -3.072;6.216
-0.900 -4.812;3.012	-2.418 -8.824;3.988	2.482 -3.332;8.296	-7.618 -17.019;1.783	-1.218 -10.384;7.947	-3.618 -10.786;3.550	5.300 -2.321;12.921	2.728 -0.548;6.003	Sorafenibe	-3.602 -12.331;5.126	4.300 1.008;7.592
2.702 -6.863;12.267	1.184 -7.168;9.535	6.084 -1.822;13.990	-4.016 -14.837;6.805	2.384 -8.233;13.001	-0.016 -8.965;8.933	8.902 -2.685;20.489	6.330 -2.223;14.884	3.602 -5.126;12.331	Sunitinibe	7.902 -1.427;17.231
-5.200 -10.313; -0.087	-6.718 -13.921;0.484	-1.818 -8.500;4.863	-11.918 -21.879; -1.957	-5.518 -15.257;4.221	-7.918 -15.806; -0.030	1.000 -7.301;9.301	-1.572 -6.216;3.072	-4.300 -7.592; -1.008	-7.902 -17.231;1.427	Tensoirolimo

Nota: Médias com valores inferiores a 0 favorecem o medicamento listado na coluna; médias com valores superiores a 0 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística

Taxa de resposta clínica

A NMA foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes¹⁻⁹. A rede construída para o desfecho taxa de resposta clínica pode ser vista na **Figura S**. Para este desfecho, a NMA incluiu um total de 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), sendo feitas 55 estimativas de efeito relativo entre as possíveis comparações (**Quadro K**).

Figura S - Network Plot da NMA para taxa de resposta clínica.



Quadro K - *League table* da NMA para taxa de resposta clínica.

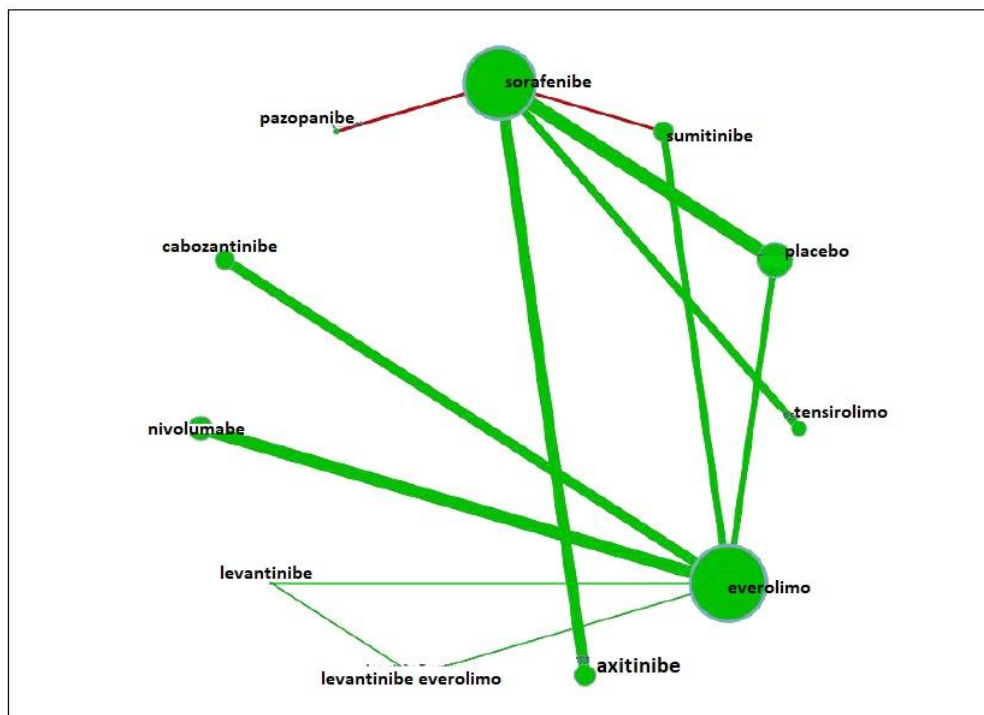
Axitinibe	0,433 0,103; 1,817	2,976 0,914; 9,688	0,516 0,088; 3,025	0,250 0,044; 1,441	0,432 0,118; 1,579	0,951 0,359; 2,521	14,092 5,944; 33,415	2,321 1,496; 3,600	0,755 0,257; 2,217	2,391 1,095; 5,219
2,309 0,550; 9,687	Cabozantinibe	6,870 3,043; 15,515	1,190 0,253; 5,606	0,578 0,126; 2,663	0,997 0,376; 2,644	2,196 0,435 11,084	32,534 7,235 46,321	5,358 1,368; 20,983	1,742 0,655; 4,638	5,519 1,219; 24,988
0,336 0,103; 1,094	0,146 0,064; 0,329	Everolimo	0,173 0,046; 0,647	0,084 0,023; 0,306	0,145 0,085; 0,248	0,320 0,079; 1,295	4,736 1,338 16,757	0,780 0,261; 2,332	0,254 0,147; 0,437	0,803 0,225; 2,865
1,939 0,331; 11,380	0,840 0,178; 3,956	5,772 1,545; 21,568	Lenvatinibe	0,486 0,213; 1,109	0,837 0,202; 3,476	1,845 0,270; 12,611	27,333 4,402 69,728	4,501 0,811; 4,988	1,464 0,352; 6,091	4,637 0,743; 28,951
3,994 0,694; 22,982	1,730 0,376; 7,968	11,885 3,265; 43,263	2,059 0,901; 4,704	Lenvatinibe Everolimo	1,724 0,425; 6,986	3,799 0,566 25,508	56,278 9,236 42,955	9,267 1,703; 0,431	3,014 0,742; 12,242	9,548 1,558; 58,504
2,317 0,633; 8,474	1,003 0,378; 2,663	6,894 4,028; 11,799	1,194 0,288; 4,959	0,580 0,143; 2,351	Nivolumabe	2,204 0,492 9,863	32,649 8,270 128,882	5,376 1,587; 18,214	1,749 0,814; 3,754	5,538 1,392; 22,025
1,051 0,397; 2,786	0,455 0,090; 2,298	3,129 0,772; 12,676	0,542 0,079; 3,706	0,263 0,039; 1,768	0,454 0,101; 2,031	Pazopanibe	14,816 4,718; 46,525	2,440 1,022; 5,823	0,794 0,213; 2,951	2,513 0,851; 7,426
0,071 0,030; 0,168	0,031 0,007; 0,138	0,211 0,060; 0,747	0,037 0,006; 0,227	0,018 0,003; 0,108	0,031 0,008; 0,121	0,067 0,021; 0,212	Placebo	0,165 0,078; 0,346	0,054 0,016; 0,175	0,170 0,063; 0,454
0,431 0,278; 0,668	0,187 0,048; 0,731	1,282 0,429; 3,836	0,222 0,040; 1,233	0,108 0,020; 0,587	0,186 0,055; 0,630	0,410 0,172; 0,978	6,073 2,888; 12,771	Sorafenibe	0,325 0,122; 0,870	1,030 0,540; 1,965
1,325 0,451; 3,892	0,574 0,216; 1,528	3,943 2,291; 6,788	0,683 0,164; 2,843	0,332 0,082; 1,347	0,572 0,266; 1,228	1,260 0,339; 4,688	18,672 5,721; 60,941	3,075 1,149; 8,227	Sunitinibe	3,167 0,976; 10,277
0,418 0,192; 0,913	0,181 0,040; 0,820	1,245 0,349; 4,440	0,216 0,035; 1,347	0,105 0,017; 0,642	0,181 0,045; 0,718	0,398 0,135; 1,176	5,895 2,202; 15,778	0,971 0,509; 1,851	0,316 0,097; 1,024	Tensirolimo

Nota: Razões de chance com valores inferiores a 1 favorecem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

Taxa de resposta completa

A rede para este desfecho foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes (**Figura T**)¹⁻⁹. A rede incluiu um total de 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensiolimo), com 55 possibilidades de comparação dois a dois (**Quadro L**).

Figura T - Network Plot da NMA para taxa de resposta completa.



Quadro L - *League table* da NMA para taxa de resposta completa.

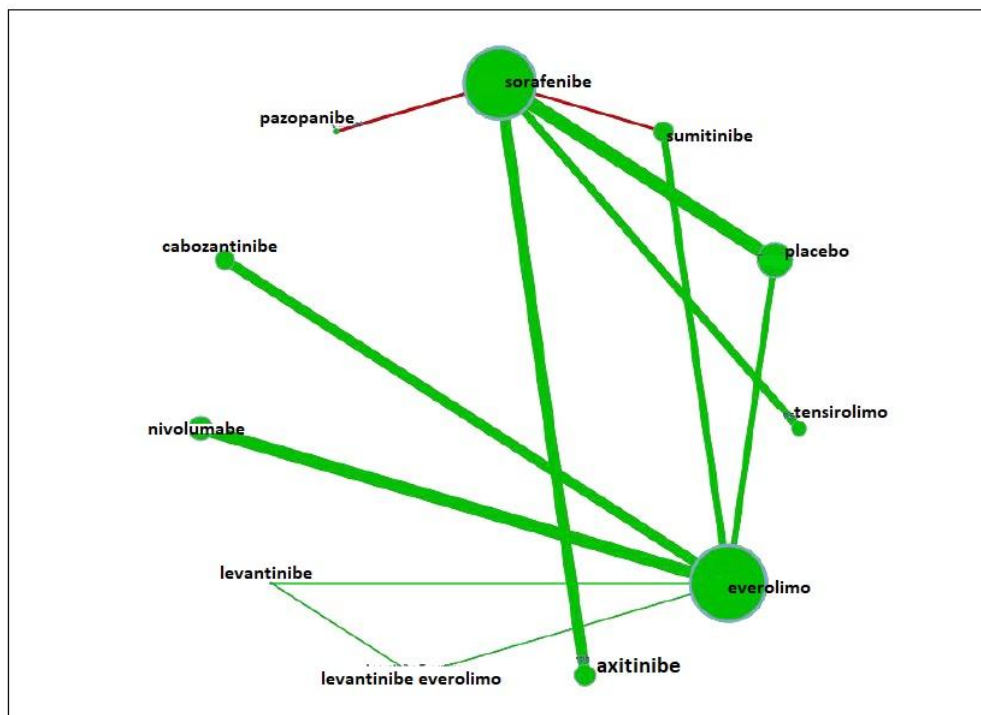
Axitinibe	4.642 0.009;2465.130	4.614 0.034;618.007	1.569 0.004;551.973	4.706 0.009;2524.252	2.290 0.013;408.953	1.224 0.010;150.491	2.719 0.023;326.229	1.003 0.020;50.673	1.477 0.014;154.038	3.104 0.020;491.961
0.215 0.000;14.388	Cabozantinibe	0.994 0.020;50.239	0.338 0.002;54.201	1.014 0.004;263.170	0.493 0.007;35.517	0.264 0.001;73.840	0.586 0.004;83.873	0.216 0.002;28.936	0.318 0.004;27.413	0.669 0.002;232.921
0.217 0.002;29.026	1.006 0.020;50.856	Everolimo	0.340 0.014;8.543	1.020 0.020;52.389	0.496 0.090;2.725	0.265 0.005;15.152	0.589 0.028;12.347	0.217 0.012;4.078	0.320 0.039;2.650	0.673 0.009;51.811
0.638 0.002;24.348	2.960 0.018;474.756	2.942 0.117;73.929	Lenvatinibe	3.000 0.119;75.369	1.460 0.038;55.964	0.781 0.004;137.662	1.733 0.021;145.897	0.639 0.008;49.924	0.942 0.020;44.483	1.979 0.009;442.438
0.213 0.000;114.000	0.987 0.004;256.134	0.981 0.019;50.375	0.333 0.013;8.375	Lenvatinibe Everolimo	0.487 0.007;35.563	0.260 0.001;73.670	0.578 0.004;83.814	0.213 0.002;28.919	0.314 0.004;27.432	0.660 0.002;232.293
0.437 0.002;77.968	2.027 0.028;145.941	2.015 0.367;11.061	0.685 0.018;26.251	2.055 0.028;150.145	Nivolumabe	0.535 0.007;43.056	1.187 0.036;38.788	0.438 0.015;12.998	0.645 0.043;9.735	1.355 0.013;144.027
0.817 0.007;100.404	3.792 0.014;1061.672	3.769 0.066;215.228	1.281 0.007;225.969	3.844 0.014;1088.330	1.871 0.023;150.656	Pazopanibe	2.220 0.044;110.930	0.819 0.050;13.287	1.207 0.029;50.689	2.535 0.036;177.221
0.368 0.003;44.141	1.708 0.0122;44.594	1.697 0.081;35.570	0.577 0.007;48.570	1.731 0.012;251.112	0.842 0.026;27.528	0.450 0.009;22.497	Placebo	0.369 0.024;5.739	0.543 0.024;12.058	1.142 0.017;77.665
0.997 0.020;50.395	4.630 0.0356;20.174	4.602 0.245;86.358	1.564 0.020;122.156	4.693 0.035;636.892	2.284 0.077;67.803	1.221 0.075;19.806	2.711 0.174;42.182	Sorafenibe	1.473 0.122;17.795	3.095 0.126;76.340
0.677 0.006;70.570	3.142 0.0362;70.670	3.123 0.377;25.847	1.062 0.022;50.139	3.185 0.036;278.300	1.550 0.103;23.392	0.829 0.020;34.810	1.840 0.083;40.829	0.679 0.056;8.197	Sunitinibe	2.101 0.036;121.754
0.322 0.002;51.060	1.496 0.0045;21.026	1.487 0.019;114.503	0.505 0.002;112.979	1.516 0.004;533.895	0.738 0.007;78.406	0.394 0.006;27.572	0.876 0.013;59.573	0.323 0.013;7.968	0.476 0.008;27.586	Tensirolimo

Nota: Razões de chance com valores inferiores a 1 favorecem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

Taxa de resposta parcial

A NMA foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes¹⁻⁹. A rede construída para este desfecho pode ser vista na **Figura U**. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções. Foram incluídas um total de 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), com 55 estimativas de efeito relativo (**Quadro M**).

Figura U - *Network Plot* da NMA para taxa de resposta parcial.



Quadro M - *League table* da NMA para taxa de resposta parcial.

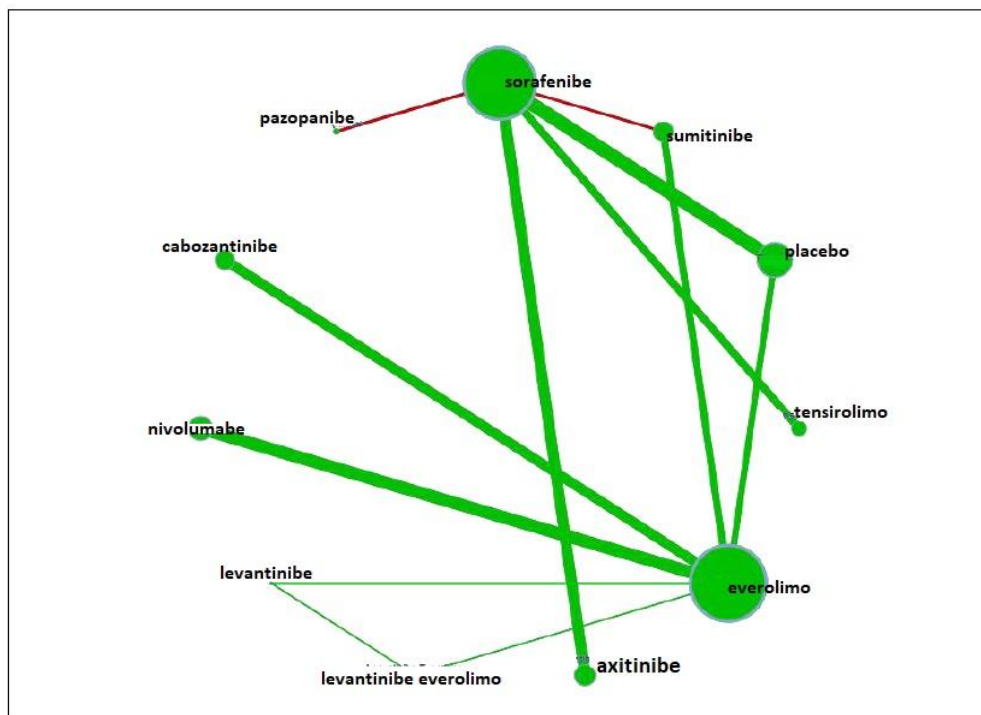
Axitinibe	0.370 0.084;1.640	2.543 0.731;8.844	0.240 0.040;1.443	0.429 0.070;2.634	0.343 0.087;1.346	0.873 0.317;2.405	13.621 5.737;32.343	2.321 1.496;3.600	0.647 0.205;2.043	2.261 1.029;4.968
2.701 0.610;11.972	Cabozantinibe	6.870 3.043;15.515	0.647 0.141;2.981	1.159 0.246;5.463	0.925 0.343;2.495	2.359 0.435;12.788	36.796 7.813;173.313	6.269 1.511;26.003	1.748 0.652;4.686	6.109 1.277;29.230
0.393 0.113;1.367	0.146 0.064;0.329	Everolimo	0.094 0.026;0.343	0.169 0.045;0.631	0.135 0.076;0.237	0.343 0.078;1.510	5.356 1.433;20.015	0.912 0.284;2.929	0.254 0.146;0.443	0.889 0.234;3.385
4.173 0.693;25.118	1.545 0.335;7.114	10.613 2.916;38.629	Lenvatinibe	1.790 0.782;4.096	1.429 0.349;5.857	3.643 0.510;26.008	56.838 8.975;359.999	9.683 1.699;55.197	2.701 0.662;11.020	9.437 1.470;60.558
2.331 0.380;14.311	0.863 0.183;4.067	5.928 1.585;22.174	0.559 0.244;1.278	Lenvatinibe Everolimo	0.798 0.190;3.355	2.035 0.280;14.791	31.747 4.917;204.977	5.409 0.930;31.466	1.508 0.361;6.312	5.271 0.806;34.477
2.919 0.743;11.475	1.081 0.401;2.914	7.425 4.215;13.079	0.700 0.171;2.867	1.253 0.298;5.264	Nivolumabe	2.549 0.522;12.446	39.766 9.472;166.968	6.775 1.853;24.772	1.889 0.855;4.176	6.602 1.546;28.194
1.145 0.416;3.154	0.424 0.078;2.299	2.913 0.662;12.811	0.274 0.038;1.959	0.491 0.068;3.572	0.392 0.080;1.916	Pazopanibe	15.600 4.801;50.689	2.658 1.067;6.623	0.741 0.183;3.009	2.590 0.843;7.959
0.073 0.031;0.174	0.027 0.006;0.128	0.187 0.050;0.698	0.018 0.003;0.111	0.031 0.005;0.203	0.025 0.006;0.106	0.064 0.020;0.208	Placebo	0.170 0.081;0.359	0.048 0.014;0.164	0.166 0.062;0.447
0.431 0.278;0.668	0.160 0.038;0.662	1.096 0.341;3.518	0.103 0.018;0.589	0.185 0.032;1.076	0.148 0.040;0.540	0.376 0.151;0.938	5.870 2.787;12.364	Sorafenibe	0.279 0.096;0.807	0.974 0.507;1.873
1.545 0.489;4.878	0.572 0.213;1.533	3.929 2.255;6.847	0.370 0.091;1.511	0.663 0.158;2.774	0.529 0.239;1.170	1.349 0.332;5.476	21.046 6.080;72.850	3.586 1.239;10.375	Sunitinibe	3.494 1.004;12.162
0.442 0.201;0.972	0.164 0.034;0.783	1.125 0.295;4.281	0.106 0.017;0.680	0.190 0.029;1.241	0.151 0.035;0.647	0.386 0.126;1.186	6.024 2.236;16.226	1.026 0.534;1.972	0.286 0.082;0.996	Tensirolimo

Nota: Razões de chance com valores inferiores a 1 favorecem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

Taxa de resposta – doença estável

A rede foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes (**Figura V**)¹⁻⁹. A NMA permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções, nesta análise composta por 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), com 55 estimativas de efeito relativo (**Quadro N**).

Figura V - *Network Plot* da NMA para taxa de resposta para doença estável.



Quadro N - *League table* da NMA para taxa de resposta para doença estável.

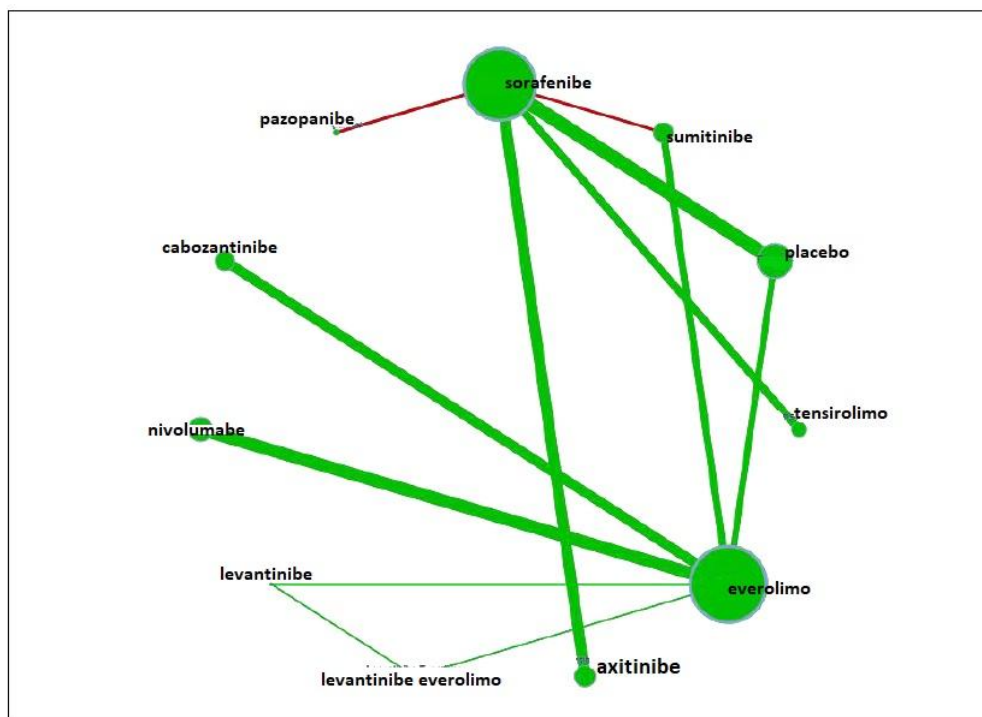
Axitinibe	0.400 0.219;0.730	0.482 0.287;0.808	1.160 0.449;2.996	0.698 0.271;1.800	1.112 0.617;2.005	0.753 0.389;1.458	2.073 1.396;3.079	0.833 0.622;1.115	0.653 0.379;1.125	0.902 0.545;1.491
2.501 1.3704.567	Cabozantinibe	1.204 0.885;1.638	2.901 1.236;6.807	1.747 0.746;4.088	2.782 1.833;4.222	1.884 0.852;4.162	5.186 3.173;8.474	2.083 1.230;3.526	1.633 1.037;2.573	2.255 1.158;4.393
2.077 1.2383.484	0.830 0.610;1.130	Everolimo	2.408 1.087;5.337	1.450 0.656;3.204	2.310 1.743;3.062	1.564 0.753;3.247	4.306 2.936;6.314	1.730 1.128;2.651	1.356 0.971;1.894	1.873 1.037;3.383
0.862 0.3342.227	0.345 0.147;0.809	0.415 0.187;0.920	Lenvatinibe	0.602 0.276;1.314	0.959 0.412;2.231	0.649 0.220;1.912	1.788 0.739;4.322	0.718 0.291;1.772	0.563 0.238;1.335	0.777 0.289;2.095
1.432 0.5563.690	0.573 0.245;1.340	0.689 0.312;1.523	1.661 0.761;3.624	Lenvatinibe Everolimo	1.593 0.687;3.695	1.078 0.367;3.169	2.969 1.231;7.160	1.193 0.485;2.935	0.935 0.396;2.210	1.291 0.480;3.472
0.899 0.4991.620	0.359 0.237;0.546	0.433 0.327;0.574	1.043 0.448;2.425	0.628 0.271;1.456	Nivolumabe	0.677 0.309;1.481	1.864 1.159;2.998	0.749 0.449;1.249	0.587 0.379;0.909	0.811 0.421;1.561
1.328 0.6862.571	0.531 0.240;1.173	0.639 0.308;1.328	1.540 0.523;4.535	0.927 0.316;2.725	1.477 0.675;3.232	Pazopanibe	2.753 1.437;5.272	1.106 0.611;2.001	0.867 0.410;1.834	1.197 0.583;2.460
0.482 0.3250.716	0.193 0.118;0.315	0.232 0.158;0.341	0.559 0.231;1.352	0.337 0.140;0.812	0.536 0.334;0.863	0.363 0.190;0.696	Placebo	0.402 0.308;0.524	0.315 0.202;0.492	0.435 0.267;0.709
1.201 0.8961.608	0.480 0.284;0.813	0.578 0.377;0.886	1.392 0.564;3.435	0.838 0.341;2.063	1.335 0.801;2.228	0.904 0.500;1.636	2.489 1.907;3.249	Sorafenibe	0.784 0.496;1.240	1.083 0.719;1.630
1.531 0.8892.638	0.612 0.389;0.965	0.737 0.528;1.030	1.776 0.749;4.210	1.070 0.452;2.528	1.704 1.100;2.638	1.153 0.545;2.440	3.175 2.033;4.960	1.276 0.806;2.018	Sunitinibe	1.381 0.747;2.553
1.109 0.6711.833	0.443 0.228;0.864	0.534 0.296;0.965	1.286 0.477;3.466	0.774 0.288;2.082	1.234 0.641;2.375	0.835 0.406;1.716	2.299 1.411;3.746	0.924 0.614;1.391	0.724 0.392;1.339	Tensirolimo

Nota: Razões de chance com valores inferiores a 1 favorecem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

Taxa de resposta para doença progressiva

A rede foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes (**Figura W**)¹⁻⁹. A NMA incluiu de 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), com 55 estimativas de efeito relativo (**Quadro O**).

Figura W - *Network Plot* da NMA para taxa de resposta para doença progressiva.



Quadro O - *League table* da NMA para taxa de resposta para doença progressiva.

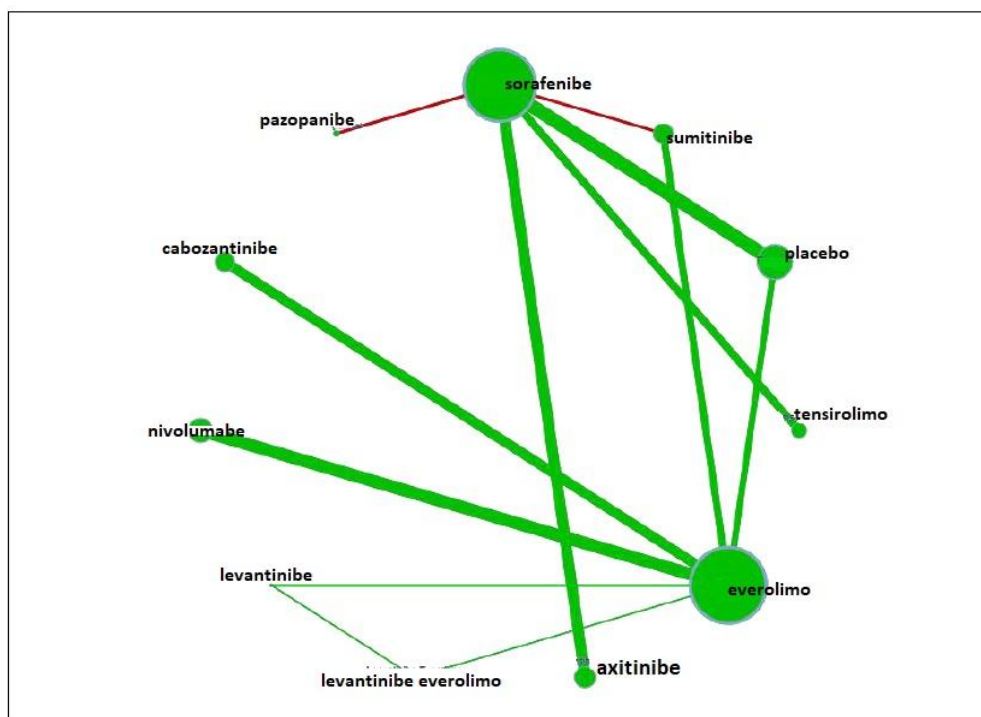
Axitinibe	2.291 1.089;4.819	0.983 0.551;1.755	7.760 1.476;40.801	4.966 1.159;21.283	0.645 0.336;1.238	1.946 0.972;3.895	0.241 0.149;0.388	1.037 0.726;1.481	1.491 0.819;2.714	1.041 0.630;1.722
0.436 0.208;0.918	Cabozantinibe	0.429 0.269;0.684	3.387 0.668;17.177	2.168 0.527;8.913	0.281 0.162;0.490	0.849 0.351;2.055	0.105 0.057;0.193	0.453 0.236;0.870	0.651 0.347;1.219	0.455 0.216;0.956
1.017 0.570;1.816	2.331 1.462;3.715	Everolimo	7.895 1.667;37.390	5.053 1.330;19.196	0.656 0.486;0.886	1.980 0.935;4.194	0.245 0.165;0.363	1.055 0.668;1.667	1.517 0.997;2.309	1.060 0.594;1.890
0.129 0.025;0.678	0.295 0.058;1.497	0.127 0.027;0.600	Lenvatinibe	0.640 0.102;4.000	0.083 0.017;0.405	0.251 0.045;1.410	0.031 0.006;0.154	0.134 0.026;0.676	0.192 0.038;0.962	0.134 0.026;0.705
0.201 0.047;0.863	0.461 0.112;1.897	0.198 0.052;0.752	1.563 0.250;9.765	Lenvatinibe Everolimo	0.130 0.033;0.510	0.392 0.085;1.812	0.048 0.012;0.195	0.209 0.051;0.856	0.300 0.074;1.217	0.210 0.049;0.898
1.551 0.808;2.979	3.553 2.041;6.187	1.525 1.129;2.059	12.036 2.469;58.668	7.703 1.961;30.259	Nivolumabe	3.018 1.345;6.775	0.373 0.227;0.612	1.609 0.931;2.780	2.313 1.380;3.876	1.615 0.841;3.101
0.514 0.257;1.028	1.177 0.487;2.849	0.505 0.238;1.070	3.988 0.709;22.423	2.552 0.552;11.802	0.331 0.148;0.744	Pazopanibe	0.124 0.063;0.243	0.533 0.294;0.967	0.766 0.356;1.648	0.535 0.268;1.070
4.158 2.580;6.701	9.526 5.173;17.540	4.087 2.755;6.062	32.266 6.486;160.517	20.650 5.134;83.055	2.681 1.633;4.400	8.091 4.120;15.890	Placebo	4.312 3.139;5.925	6.199 3.818;10.067	4.330 2.689;6.973
0.964 0.675;1.377	2.209 1.150;4.243	0.948 0.600;1.497	7.482 1.479;37.845	4.788 1.168;19.631	0.622 0.360;1.074	1.876 1.034;3.403	0.232 0.169;0.319	Sorafenibe	1.437 0.888;2.327	1.004 0.704;1.432
0.671 0.369;1.221	1.537 0.820;2.878	0.659 0.433;1.004	5.204 1.039;26.063	3.331 0.822;13.499	0.432 0.258;0.725	1.305 0.607;2.807	0.161 0.099;0.262	0.696 0.430;1.126	Sunitinibe	0.698 0.384;1.270
0.960 0.581;1.588	2.200 1.046;4.626	0.944 0.529;1.684	7.451 1.418;39.170	4.769 1.113;20.430	0.619 0.323;1.188	1.869 0.934;3.738	0.231 0.143;0.372	0.996 0.698;1.420	1.432 0.787;2.604	Tensirolimo

Nota: Razões de chance com valores inferiores a 1 favorecem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

Eventos adversos gerais

A NMA foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes (**Figura X**)¹⁻⁹. Esta rede incluiu um total de 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), com 55 possíveis comparações e estimativas de efeito relativo (**Quadro P**).

Figura X - Network Plot – Eventos adversos gerais.



Quadro P - *League table* da NMA para evento adverso.

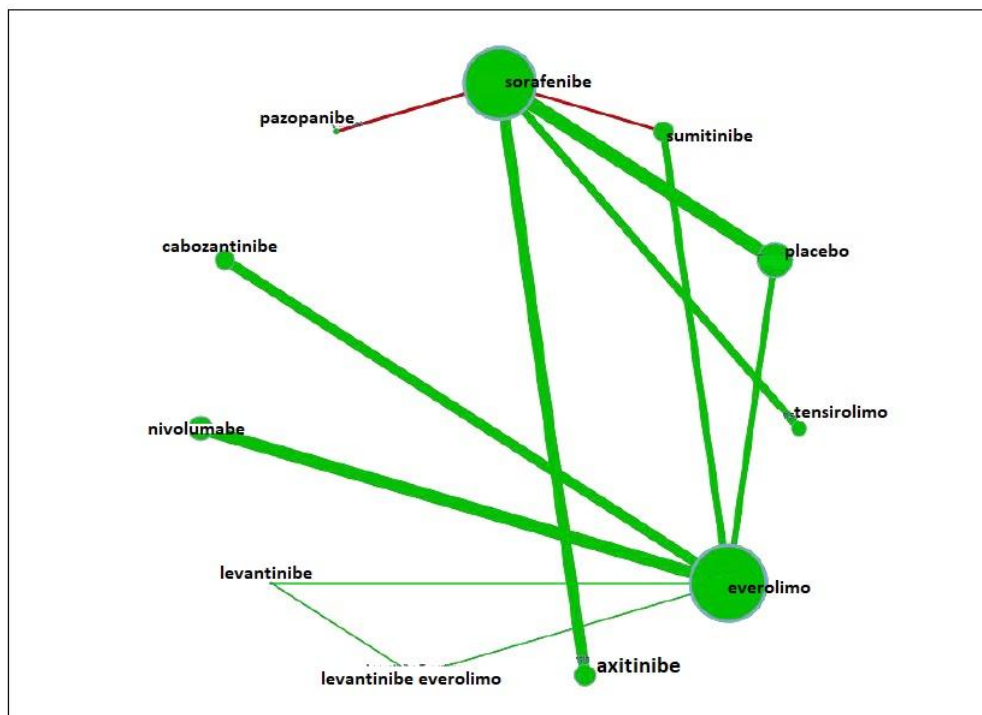
Axitinibe	0.238 0.000;1260.04	8.382 0.008;8494.719	8.063 0.001;90771.442	8.219 0.001;92540.34	4.951 0.001;23713.50	1.102 0.001;1177.67	0.644 0.001;413.55	0.783 0.006;104.25	2.143 0.003;1406.97	0.762 0.000;1288.19
4.203 0.001;22256.73	Cabozantinibe	35.230 0.223;5562.484	33.886 0.011;105831.13	34.546 0.011;107893.51	20.807 0.018;23701.65	4.630 0.01;25691.10	2.707 0.04;2006.80	3.293 0.03;3769.50	9.009 0.012;6585.99	3.203 0.00;25850.88
0.119 0.000;120.90	0.028 0.000;4.48	Everolimo	0.962 0.002;500.747	0.981 0.002;510.55	0.591 0.004;78.516	0.131 0.000;141.104	0.077 0.001;5.378	0.093 0.001;12.515	0.256 0.004;17.51	0.091 0.00;154.316
0.124 0.000;1396.32	0.030 0.000;92.15	1.040 0.002;541.206	Lenvatinibe	1.019 0.002;530.64	0.614 0.000;1722.962	0.137 0.000;1605.51	0.080 0.000;153.56	0.097 0.000;273.85	0.266 0.000;504.87	0.095 0.00;1569.63
0.122 0.000;1369.77	0.029 0.000;90.41	1.020 0.002;530.967	0.981 0.002;510.607	Lenvatinibe Everolimo	0.602 0.000;1690.365	0.134 0.000;1575.14	0.078 0.000;150.65	0.095 0.000;268.67	0.261 0.000;495.26	0.093 0.00;1539.94
0.202 0.000;967.485	0.048 0.000;54.74	1.693 0.013;225.090	1.629 0.001;4569.687	1.660 0.001;4658.73	Nivolumabe	0.223 0.000;1117.33	0.130 0.000;84.614	0.158 0.000;160.26	0.433 0.001;277.63	0.154 0.00;1129.12
0.908 0.001;970.198	0.216 0.000;1198.22	7.608 0.007;8168.169	7.318 0.001;85991.179	7.460 0.001;87666.92	4.494 0.001;22563.75	Pazopanibe	0.585 0.001;399.25	0.711 0.005;102.62	1.945 0.003;1358.04	0.692 0.00;1233.73
1.553 0.002;996.850	0.369 0.000;273.80	13.014 0.186;910.688	12.517 0.007;24059.856	12.760 0.007;24531.17	7.686 0.012;4998.534	1.710 0.003;1168.061	Placebo	1.216 0.018;83.371	3.327 0.025;445.546	1.183 0.01;1315.80
1.276 0.010;169.864	0.304 0.000;347.68	10.700 0.080;1432.677	10.291 0.004;29007.219	10.492 0.004;29572.49	6.319 0.006;6400.299	1.406 0.010;202.958	0.822 0.012;56.357	Sorafenibe	2.736 0.039;193.969	0.973 0.004;262.224
0.467 0.001;306.249	0.111 0.000;81.15	3.911 0.057;267.843	3.762 0.002;7143.799	3.835 0.002;7283.74	2.310 0.004;1481.188	0.514 0.001;358.777	0.301 0.002;40.242	0.366 0.005;25.914	Sunitinibe	0.356 0.000;403.550
1.312 0.001;2217.643	0.312 0.000;2519.208	10.998 0.006;18664.899	10.578 0.001;175659.019	10.784 0.001;179082.16	6.495 0.001;47638.66	1.445 0.001;2577.822	0.845 0.001;939.737	1.028 0.004;277.051	2.812 0.002;3191.352	Tensirolimo

Nota: Razões de chance com valores inferiores a 1 favorecem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

Evento adverso grave

A NMA foi composta por dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes (**Figura Y**)¹⁻⁹. Nesta NMA foram incluídas 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo), que geraram um total de 55 comparações possíveis, para as quais foram obtidas as estimativas de efeito (**Quadro Q**).

Figura Y - *Network Plot* da NMA para evento adverso grave.



Quadro Q - *League table* da NMA para evento adverso grave.

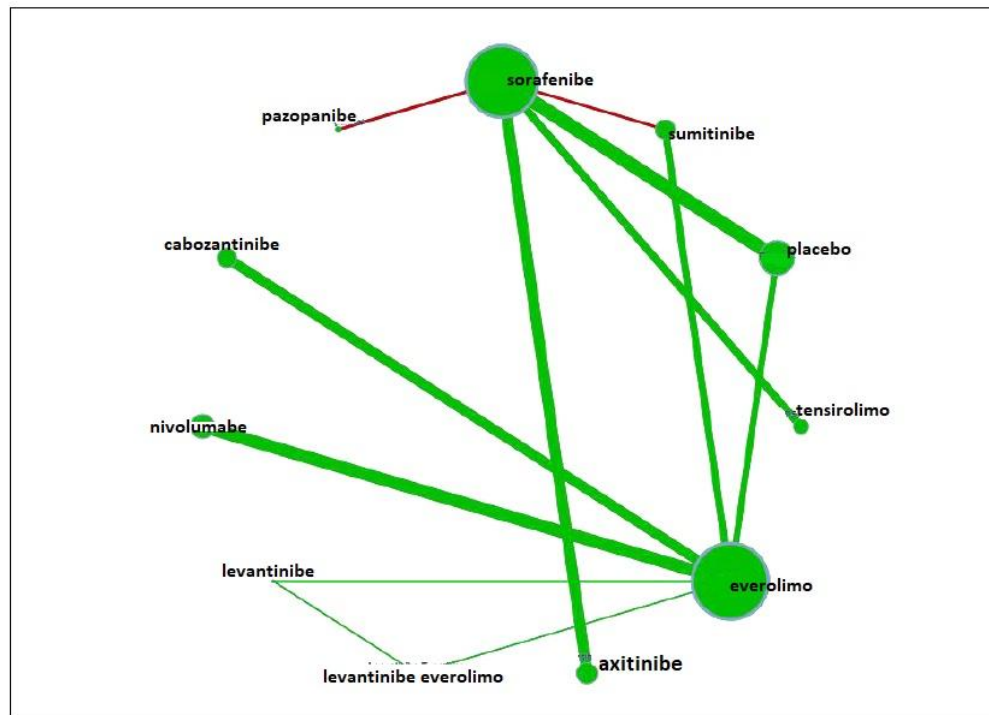
Axitinibe	2,062 0,081;52,300	1,846 0,130;26,143	0,820 0,030;22,653	0,450 0,016;12,680	1,494 0,059;37,766	0,720 0,050;10,483	2,273 0,193;26,803	1,148 0,177;7,464	0,987 0,081;11,984	0,902 0,064;12,632
0,485 0,01912,300	Cabozantinibe	0,895 0,141;5,701	0,398 0,026;6,055	0,218 0,014;3,403	0,724 0,053;9,895	0,349 0,013;9,085	1,102 0,094;12,919	0,557 0,040;7,774	0,479 0,041;5,603	0,438 0,017;11,023
0,542 0,0387,674	1,117 0,175;7,116	Everolimo	0,444 0,060;3,272	0,244 0,032;1,855	0,809 0,128;5,126	0,390 0,027;5,699	1,231 0,243;6,234	0,622 0,095;4,064	0,535 0,106;2,702	0,489 0,035;6,867
1,219 0,04433,666	2,514 0,165;38,264	2,250 0,306;16,563	Lenvatinibe	0,549 0,071;4,214	1,821 0,120;27,613	0,878 0,031;24,851	2,771 0,212;36,278	1,400 0,090;21,676	1,203 0,092;15,735	1,100 0,040;30,175
2,221 0,07962,565	4,580 0,294;71,414	4,100 0,539;31,184	1,822 0,237;13,994	Lenvatinibe Everolimo	3,318 0,214;51,537	1,600 0,055;46,178	5,049 0,376;67,803	2,551 0,161;40,451	2,192 0,163;29,409	2,004 0,072;56,081
0,669 0,02616,925	1,380 0,101;18,855	1,236 0,195;7,826	0,549 0,036;8,327	0,301 0,019;4,681	Nivolumabe	0,482 0,019;12,502	1,522 0,130;17,759	0,769 0,055;10,689	0,661 0,057;7,702	0,604 0,024;15,168
1,388 0,09520,200	2,862 0,110;74,433	2,562 0,175;37,412	1,139 0,040;32,220	0,625 0,022;18,031	2,073 0,080;53,748	Pazopanibe	3,155 0,259;38,440	1,594 0,235;10,814	1,370 0,109;17,181	1,252 0,087;18,076
0,440 0,0375,188	0,907 0,077;10,632	0,812 0,160;4,111	0,361 0,028;4,725	0,198 0,015;2,660	0,657 0,056;7,670	0,317 0,026;3,861	Placebo	0,505 0,101;2,521	0,434 0,066;2,837	0,397 0,034;4,639
0,871 0,1345,662	1,796 0,129;25,076	1,608 0,246;10,501	0,714 0,046;11,065	0,392 0,025;6,218	1,301 0,094;18,093	0,627 0,092;4,258	1,980 0,397;9,880	Sorafenibe	0,860 0,165;4,485	0,786 0,122;5,049
1,013 0,08312,302	2,089 0,178;24,457	1,870 0,370;9,450	0,831 0,064;10,870	0,456 0,034;6,118	1,513 0,130;17,642	0,730 0,058;9,153	2,303 0,352;15,049	1,163 0,223;6,070	Sunitinibe	0,914 0,076;11,003
1,108 0,07915,516	2,286 0,091;57,576	2,046 0,146;28,737	0,909 0,033;24,943	0,499 0,018;13,960	1,656 0,066;41,575	0,798 0,055;11,525	2,519 0,216;29,444	1,273 0,198;8,176	1,094 0,091;13,166	Tensirolimo

Nota: Razões de chance com valores inferiores a 1 favorecem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística

Interrupção devido a evento adverso

Esta NMA incluiu dez estudos, os quais totalizaram 5.028 participantes¹⁻⁹. A **Figura Z** demonstra a rede para este desfecho. A NMA incluiu 11 intervenções (axitinibe, cabozantinibe, everolimo, lenvatinibe, lenvatinibe associado ao everolimo, nivolumabe, pazopanibe, placebo, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo) e permitiu comparar o efeito relativo entre qualquer par de intervenções, totalizando 55 estimativas de efeito relativo (**Quadro R**).

Figura Z. *Network plot* da NMA para suspensão devido a evento adverso.



Quadro R - *League table* da NMA para suspensão devido a adverso.

Axitinibe	0,024 0,000;2,042	0,024 0,000;1,360	0,013 0,000;1,260	0,010 0,000;0,951	0,032 0,000;2,745	0,067 0,001;3,557	0,129 0,003;5,986	0,076 0,002;2,324	0,051 0,001;2,491	0,057 0,001;2,901
42,258 0,490;3646,051	Cabozantinibe	1,029 0,151;7,014	0,546 0,030;10,027	0,416 0,023;7,539	1,356 0,091;20,190	2,815 0,085;93,522	5,436 0,352;83,965	3,206 0,184;55,790	2,140 0,160;28,620	2,424 0,078;75,717
41,075 0,735;2295,257	0,972 0,143;6,627	Everolimo	0,531 0,060;4,731	0,404 0,046;3,542	1,318 0,197;8,812	2,736 0,146;51,275	5,284 0,751;37,196	3,116 0,376;25,847	2,080 0,364;11,897	2,357 0,135;41,001
77,370 0,794;7540,170	1,831 0,100;33,616	1,884 0,211;16,787	Lenvatinibe	0,761 0,094;6,165	2,482 0,137;44,993	5,154 0,133;199,677	9,953 0,531;186,662	5,870 0,280;123,088	3,917 0,239;64,264	4,439 0,122;162,098
101,657 1,051;9831,040	2,406 0,133;43,632	2,475 0,282;21,700	1,314 0,162;10,643	Lenvatinibe Everolimo	3,261 0,182;58,399	6,771 0,176;259,823	13,078 0,706;242,306	7,711 0,372;159,844	5,147 0,318;83,371	5,832 0,161;210,882
31,174 0,364;2667,775	0,738 0,050;10,988	0,759 0,113;5,076	0,403 0,022;7,305	0,307 0,017;5,491	Nivolumabe	2,077 0,063;68,272	4,010 0,263;61,111	2,365 0,138;40,630	1,578 0,120;20,818	1,789 0,058;55,268
15,013 0,281;801,672	0,355 0,011;11,805	0,365 0,020;6,850	0,194 0,005;7,518	0,148 0,004;5,667	0,482 0,015;15,835	Pazopanibe	1,931 0,133;27,991	1,139 0,150;8,654	0,760 0,048;11,929	0,861 0,053;14,052
7,773 0,167;361,695	0,184 0,012;2,841	0,189 0,027;1,332	0,100 0,005;1,884	0,076 0,004;1,417	0,249 0,016;3,800	0,518 0,036;7,504	Placebo	0,590 0,103;3,368	0,394 0,047;3,264	0,446 0,033;5,957
13,183 0,430;403,792	0,312 0,018;5,429	0,321 0,039;2,662	0,170 0,008;3,573	0,130 0,006;2,688	0,423 0,025;7,265	0,878 0,116;6,673	1,696 0,297;9,685	Sorafenibe	0,667 0,104;4,297	0,756 0,111;5,154
19,751 0,401;971,751	0,467 0,035;6,253	0,481 0,084;2,751	0,255 0,016;4,188	0,194 0,012;3,147	0,634 0,048;8,355	1,316 0,084;20,648	2,541 0,306;21,075	1,498 0,233;9,646	Sunitinibe	1,133 0,078;16,430
17,430 0,345;881,478	0,412 0,013;12,883	0,424 0,024;7,383	0,225 0,006;8,226	0,171 0,005;6,199	0,559 0,018;17,276	1,161 0,071;18,940	2,242 0,168;29,952	1,322 0,194;9,011	0,882 0,061;12,796	Tensirolimo

Nota: Razões de chance com valores inferiores a 1 favorecem o medicamento listado na coluna; Razões de chance com valores superiores a 1 favorecem o medicamento listado na linha; valores em negrito indicam significância estatística.

Avaliação da certeza da evidência - CINeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*)

Sobrevida livre de progressão

O Quadro S apresenta a avaliação geral da evidência para o desfecho sobrevida livre de progressão.

Quadro S - Avaliação geral da evidência – sobrevida livre de progressão.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe- Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Algumas preocupações	Baixo
Everolimo - Levantinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo – Placebo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Levantinibe - Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Algumas preocupações	Baixo
Pazopanibe - Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Sorafenibe - Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Levantinibe - Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Pazopanibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Axitinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Algumas preocupações	Baixo
Axitinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Levantinibe - Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Algumas preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Sunitibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Everolimo – Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Everolimo – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Levantinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Moderado
Levantinibe – Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Algumas preocupações	Baixo
Levantinibe – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Levantinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Levantinibe – Everolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Levantinibe – Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Levantinibe Everolimo - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Algumas preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Levantinibe Everolimo - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Levantinibe Everolimo – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe Pazopanibe –	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe Placebo –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe Sorafenibe -	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe Sunitinibe –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Nivolumabe Tensirolimo –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Pazopanibe – Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Pazopanibe – Sunitinibe	0	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Pazopanibe – Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo
Placebo – Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Algumas preocupações	Baixo
Placebo – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito baixo
Sunitinibe – Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito baixo

Sobrevida global

O **Quadro T** apresenta a avaliação geral da evidência para o desfecho sobrevida global.

Quadro T - Avaliação geral da evidência – sobrevida global.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe – Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe- Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Everolimo – Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Levantinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Placebo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe – Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sorafenibe – Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe – Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Cabozantinibe – Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Nivolimanbe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sunitibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Moderado
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo – Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Levantinibe Everolimo Nivolumabe	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Pazopanibe	- 0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe Everolimo Placebo	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo <u>Sorafenibe</u>	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Sunitinibe	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Tensirolimo	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Nivolumabe	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Pazopanibe	- 0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Levantinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe – Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe – Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe – Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe – Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Pazopanibe – Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Pazopanibe Tensirolimo	- 0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo Sunitinibe	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Placebo Tensirolimo	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sunitinibe Tensirolimo	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Taxa de resposta clínica

O **Quadro U** apresenta a avaliação geral da evidência para o desfecho taxa de resposta clínica.

Quadro U - Avaliação geral da evidência – taxa de resposta clínica.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe Sorafenibe	- 1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe- Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo Levantinibe Everolimo	- 1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Everolimo - Levantinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito baixo
Sorafenibe - Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe – Everolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Cabozantinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Sunitibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Moderado
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo – Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe Everolimo - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Levantinibe Everolimo Pazopanibe	-	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe Everolimo Placebo	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo <u>Sorafenibe</u>	-	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe Everolimo Sunitinibe	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Tensirolimo	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Nivolumabe	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Pazopanibe	-	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe Placebo	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Levantinibe – Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe – Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe – Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe – Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe – Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe – Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Pazopanibe – Sunitinibe	0	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Pazopanibe – Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Placebo – Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Placebo – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sunitinibe – Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Legenda: N: quantidade de estudo com avaliação direta

Taxa de resposta completa

O **Quadro V** apresenta a avaliação geral da evidência para o desfecho taxa de resposta completa.

Quadro V - Avaliação geral da evidência – taxa de resposta completa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe- Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Levantinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Placebo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe – Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Sorafenibe – Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe - Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Cabozantinibe Sorafenibe	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe Sunitibe	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe Tensirolimo	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Moderado
Everolimo Pazopanibe	-	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Everolimo Sorafenibe	-	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Everolimo Tensirolimo	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Nivolumabe	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Pazopanibe	-	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe Everolimo - Placebo	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Levantinibe Everolimo Sorafenibe	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Sunitinibe	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Tensirolimo	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Nivolumabe	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Pazopanibe	–	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe – Placebo	0	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Sorafenibe	–	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Sunitinibe	–	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Tensirolimo	–	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe Pazopanibe	–	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Nivolumabe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe – Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe – Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Pazopanibe – Sunitinibe	0	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Pazopanibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo – Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Placebo – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Sunitinibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Taxa de resposta parcial

O **Quadro W** apresenta a avaliação geral da evidência para o desfecho taxa de resposta parcial.

Quadro W - Avaliação geral da evidência – taxa de resposta parcial.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe-Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Levantinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Everolimo – Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe – Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sorafenibe – Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Everolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Cabozantinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo – Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Everolimo - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe - Everolimo - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Levantinibe Everolimo Sorafenibe –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Sunitinibe –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Tensirolimo –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe Pazopanibe –	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe Placebo –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe Sorafenibe -	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe Sunitinibe –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe Tensirolimo –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe Placebo –	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Pazopanibe – Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Placebo – Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Placebo – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sunitinibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo

Taxa de resposta – doença estável

O **Quadro X** apresenta a avaliação geral da evidência para o desfecho taxa de resposta em doença estável.

Quadro X - Avaliação geral da evidência – taxa de resposta para doença estável.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe-Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Levantinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Everolimo – Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Pazopanibe – Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sorafenibe – Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Everolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Levantinibe - Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Everolimo Pazopanibe	- 0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo Sorafenibe	- 0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo Tensirolimo	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Nivolumabe	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Pazopanibe	- 0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe Placebo	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Sorafenibe	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Sunitinibe	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Tensirolimo	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Nivolumabe	- 0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Levantinibe – Everolimo Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe Everolimo – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Everolimo Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Everolimo Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Everolimo Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe – Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe – Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Nivolumabe – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe – Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Pazopanibe – Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Placebo – Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Placebo – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sunitinibe – Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo

Taxa de resposta para doença progressiva

O **Quadro Y** apresenta a avaliação geral da evidência para o desfecho taxa de resposta para doença progressiva.

Quadro Y - Avaliação geral da evidência – taxa de resposta para doença progressiva.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe – Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Cabozantinibe-Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Levantinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Everolimo – Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe – Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Sorafenibe – Tensiolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Everolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Tensiolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Cabozantinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo – Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe - Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Everolimo - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Levantinibe Everolimo Placebo –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Sorafenibe –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Sunitinibe –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Tensirolimo –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe Pazopanibe –	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe Placebo –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe Sorafenibe -	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe Sunitinibe –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe Tensirolimo –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Pazopanibe – Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Pazopanibe – Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Placebo – Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Placebo – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sunitinibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo

Eventos adversos gerais

O **Quadro Z** apresenta a avaliação geral da evidência para o desfecho eventos adversos gerais.

Quadro Z - Avaliação geral da evidência – evento adverso geral.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe- Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Everolimo – Levantinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Everolimo – Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe – Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sorafenibe – Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe – Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Everolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Cabozantinibe – Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo – Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Levantinibe – Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo – Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe Everolimo – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo – Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Levantinibe Everolimo Sunitinibe –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Tensirolimo –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe Pazopanibe –	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe Placebo –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe Sorafenibe -	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe Sunitinibe –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe Tensirolimo –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe – Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Pazopanibe Sunitinibe –	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe Tensirolimo -	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Placebo – Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Placebo – Tensiolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sunitinibe – Tensiolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo

Evento adverso grave

O **Quadro AA** apresenta a avaliação geral da evidência para o desfecho eventos adversos graves.

Quadro AA - Avaliação geral da evidência – evento adverso grave.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe – Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe- Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Levantinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Everolimo - Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sorafenibe - Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Everolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo – Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Levantinibe – Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Everolimo – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Everolimo – Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe – Everolimo – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Everolimo – Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Everolimo – Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Levantinibe Everolimo Tensirolimo	–	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe Pazopanibe	–	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe Placebo	–	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Moderado
Nivolumabe Sorafenibe	-	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Baixo
Nivolumabe Sunitinibe	–	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe Tensirolimo	–	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Moderado
Pazopanibe Placebo	–	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Pazopanibe Sunitinibe	–	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe Tensirolimo	-	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Moderado
Placebo Sunitinibe	–	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Placebo – Tensiolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sunitinibe – Tensiolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo

Interrupção devido a Evento Adverso

O **Quadro AB** apresenta a avaliação geral da evidência para o desfecho suspensão devido a evento adverso.

Quadro AB- Avaliação geral da evidência – suspensão devido a evento adverso.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe- Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Levantinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Nivolumabe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo – Placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Everolimo – Sunitinibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe – Levantinibe Everolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe – Sorafenibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito baixo
Placebo - Sorafenibe	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sorafenibe - Sunitinibe	1	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo
Sorafenibe – Tensirolimo	1	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Cabozantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe – Everolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Axitinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Axitinibe - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Axitinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Levantinibe Everolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Levantinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe – Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Cabozantinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Cabozantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Cabozantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Everolimo - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Everolimo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Nivolumabe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Pazopanibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Sorafenibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Levantinibe Everolimo Nivolumabe -	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Pazopanibe —	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Levantinibe Everolimo – Placebo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Sorafenibe —	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Sunitinibe —	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Levantinibe Everolimo Tensirolimo —	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe Pazopanibe —	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe Placebo —	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação final
Nivolumabe - Sorafenibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Nivolumabe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Nivolumabe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo
Pazopanibe - Sunitinibe	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado
Pazopanibe - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Placebo - Sunitinibe	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo
Placebo - Tensirolimo	0	Sem preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Moderado
Sunitinibe - Tensirolimo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Baixo

6. Referências

1. Motzer R, Tykodi S, Escudier B. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*. 2020;38(6).
2. Retz M, Bedke J, Bogemann M. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11). *Eur J Cancer*. 2019;
3. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015;
4. Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N, et al. Patient-Reported Outcomes in a Phase III Study of Everolimus Versus Placebo in Patients with Metastatic Carcinoma of the Kidney That Has Progressed on Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *Oncologist* [Internet]. 2011 May [cited 2021 May 31];16(5):632–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21459902/>
5. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2765–72.
6. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Mar 10 [cited 2021 May 31];32(8):760–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24297950/>
7. Escudier B, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Hutson TE, Pharm D, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. 2007;125–34.
8. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer Von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmüller C, et al. SWITCH: A randomised, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer. *Eur Urol*. 2015;68(5):837–47.
9. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2018;
10. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010;116(18):4256–65.
11. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(6):552–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70093-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70093-7)
12. Voss MH, Bhatt RS, Vogelzang NJ, Fishman M, Alter RS, Rini BI, et al. A phase 2, randomized trial evaluating the combination of dalantercept plus axitinib in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2019;125(14):2400–8.

APÊNDICE 2
HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório de Recomendação nº 1.157/2026	Alteração do formato da diretriz para PCDT	-	-
Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 20/2022; Relatório de Recomendação nº 755	Atualização do estadiamento para a 8ª atualização do sistema TNM da UICC	Cloridrato de pazopanibe e malato de sunitinibe para carcinoma renal de células claras metastático, mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS [Portaria SCTIE/MS nº 91, de 27 de dezembro de 2018; Relatório de Recomendação nº 406/2018]	Cabozantinibe ou nivolumabe para o tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático [Portaria SCTIE/MS nº 58/2021; Relatório de Recomendação nº 661] Pembrolizumabe, axitinibe, ipilimumabe e nivolumabe para tratamento de primeira linha de câncer de células renais [Portaria SCTIE/MS nº 55/2021; Relatório de Recomendação nº 660]
Portaria SAS/MS nº 1.440/2014	Primeira versão da diretriz		