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

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE Nº 98, DE 20 DE OUTUBRO DE 2026.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da neoplasia maligna epitelial de ovário.

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 – Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário..

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral do Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário, 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 da Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário.

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 Conjunta SAS/SCTIE nº 1, de 7 de janeiro de 2019, publicada no Diário Oficial da União nº 9, de 14 de janeiro de 2019, seção 1, pág. 69-70.

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 DA NEOPLASIA MALIGNA EPITELIAL DE OVÁRIO

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias ovarianas englobam várias entidades histopatológicas, com o câncer epitelial de ovário (CEO) sendo responsável pela maioria das neoplasias malignas ovarianas (cerca de 90%)[1]. Ele resulta da transformação maligna do epitélio da superfície do ovário e da tuba, que é contíguo ao epitélio peritoneal[2]. O restante dos cânceres de ovário tem origem nas células germinativas ou estromais[1]. O CEO engloba diversas histologias que diferem em sua origem, patogênese, perfil molecular, fatores de risco para o seu desenvolvimento e prognóstico clínico. Entre eles estão os tumores malignos serosos (70%), endometrioides (10%), células claras (10%), mucinosos (3%) e os não especificados (5%). Os tumores malignos serosos, por sua vez, são divididos em dois outros subtipos, os de alto e os de baixo grau[3].

Apesar da menor incidência, quando comparado a outros tipos de câncer, o câncer de ovário é responsável por importante mortalidade e morbidade em mulheres [3]. Globalmente ocorrem 313.959 novos casos (1,6% de todos os cânceres) e 207.252 casos de morte (2,1% de todas as mortes por câncer) anualmente[4]. As maiores taxas de incidência estimadas são observadas no continente europeu. No Brasil, o número estimado de novos casos de câncer de ovário, para cada ano do triênio de 2026 a 2028, é de 8.020 casos, correspondendo a um risco estimado de 7,33 casos novos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de ovário ocupa a 19ª posição entre os tipos mais frequentes de câncer, sendo nas mulheres o oitavo câncer mais incidente[5].

O CEO continua sendo a segunda causa mais comum de morte por câncer ginecológico, atrás apenas do câncer do colo do útero[1]. Em termos de mortalidade no Brasil, ocorreram em 2020 3.920 óbitos por câncer de ovário, equivalendo a 3,62 mortes para cada 100 mil mulheres[5]. A sobrevida do CEO em cinco anos é de cerca de 49%, embora seja maior para pacientes com doença em estágio inicial e alguns subtipos histológicos, e pode ser menor para estágios mais avançados, com sobrevida global de 40% para o estágio III e 20% para o estágio IV[4,6]. A maioria dos casos (mais de 80%) de CEO são diagnosticados em um estágio avançado[4,7].

Diferentes fatores de risco relacionados ao câncer de ovário foram descritos e divididos em demográficos, reprodutivos, ginecológicos, hormonais, genéticos e relacionados ao estilo de vida[3]. Esses fatores incluem aumento da idade, infertilidade, endometriose, síndrome do ovário policístico, uso de dispositivo intrauterino e tabagismo (para carcinomas mucinosos). Estima-se que 18% dos casos de CEO estejam associados a uma mutação da linha germinativa, da qual a maioria é atribuível a *BRCA1* e *BRCA2*, mas podendo também incluir outros genes na via de recombinação homóloga (por exemplo, *TP53, ATM, MRE11, RAD51, H2AX, PALB2, RPA, BPIP1, BARD1* e *RAD52*) e genes de reparo de incompatibilidade do DNA [7]. Mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são observadas em até 15% das pacientes com câncer de ovário[8]. O risco vitalício para o desenvolvimento de CEO é de cerca de 1,3%, aumentando para 40% a 45% em mulheres com uma mutação *BRCA1* e para 15% a 20% em portadoras de mutação de *BRCA2* [7].

Mulheres com história familiar de câncer de ovário em parentes de primeiro grau apresentam risco três vezes maior para o desenvolvimento da doença. História familiar de câncer de mama também está associada a um risco aumentado de câncer de ovário. Outros fatores reprodutivos e hormonais são considerados de risco, como menarca precoce, menopausa tardia, uso de terapia de reposição hormonal, ou protetivos, como multiparidade, uso prolongado de contraceptivos orais, ligadura tubária e salpingooforectomia bilateral [1]. Há evidências indicando que maior índice de massa corporal (IMC) aumenta o risco de câncer de ovário, sendo nutrição, dieta, estilo de vida e atividade física possíveis fatores predisponentes [3,8].

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, terapêuticos e de monitoramento da neoplasia maligna epitelial de ovário, uniformizando 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 abordará 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)

- C48.1 - Neoplasia maligna de partes especificadas do peritônio
- C48.2 - Neoplasia maligna do peritônio
- C56 - Neoplasia maligna de ovário
- C57.0 - Neoplasia maligna da trompa de Falópio (oviduto, tuba uterina)

3. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

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.

A estratégia de diagnóstico precoce contribui para a redução do estágio de apresentação do câncer. Assim, destaca-se a importância de que a população e os profissionais estejam aptos para o reconhecimento dos sinais e sintomas suspeitos de câncer, bem como do acesso rápido e facilitado aos serviços de saúde[1].

Inexiste evidência científica de que o rastreamento do câncer de ovário traga mais benefícios do que riscos e, portanto, até o momento, essa não é uma estratégia recomenda[1,9]. Apesar de vários métodos terem sido estudados, como a dosagem da glicoproteína transmembrana CA-125, a ultrassonografia transvaginal e o exame bimanual, nenhum deles demonstrou eficácia suficiente para ser implementado como uma medida pública de rastreamento. Assim, não há um programa em saúde pública recomendado para rastreamento do câncer de ovário, o que contribui para que mais de 70% dos casos de CEO sejam diagnosticados em estágios avançados[3,7,10].

A doença ocorre predominantemente na pós-menopausa[8]. A idade média no diagnóstico é 63 anos e a apresentação clínica típica é uma massa anexial no exame pélvico ou de imagem[3,7]. O câncer de ovário é considerado uma doença silenciosa, caracterizado por sintomas inespecíficos. Mulheres com estágios mais avançados podem apresentar massa pélvica se estendendo além dos anexos. A massa anexial pode produzir sintomas, como dor pélvica ou sensação de pressão, ou pode ser assintomática

e ser encontrada incidentalmente em um exame pélvico de rotina ou um estudo de imagem realizado para outras indicações clínicas[3].

Em situações clínicas suspeitas, é imprescindível a realização de um exame clínico minucioso, incluindo o exame retovaginal, para identificação de possíveis tumores abdominais ou pélvicos. Em situações mais graves, é possível encontrar uma massa palpável na região pélvica, ascite ou redução dos sons respiratórios por derrames pleurais [10].

O diagnóstico anatomopatológico prévio ao tratamento, obtido por análise histológica ou citológica, é fundamental para confirmar a malignidade, determinar o estadiamento clínico e identificar o tipo histológico e o grau tumoral[11]. Essa avaliação define o prognóstico, orienta o planejamento cirúrgico e a conduta terapêutica, além de subsidiar a exclusão de diagnósticos diferenciais[11,12]

Nesse contexto, para pacientes no estágio III ou IV com carga tumoral elevada ou que não sejam consideradas candidatas à cirurgia de citorredução primária, a biópsia percutânea é indicada. Esse procedimento garante a obtenção do diagnóstico histológico antes do início do tratamento sistêmico[13].

Para as pacientes diagnosticadas com carcinoma epitelial de ovário avançado (estádios III e IV), tuba uterina ou peritônio primário em resposta à quimioterapia baseada em platina, indica-se a realização de teste molecular para a pesquisa de variante patogênica ou provavelmente patogênica nos genes BRCA1/2 (de origem germinativa ou somática), como pré-requisito de elegibilidade para a indicação do tratamento de manutenção com inibidor de PARP (olaparibe)[14].

A integração do diagnóstico clínico, de imagem e cirúrgico, associada a uma abordagem terapêutica adequada, é essencial para melhorar o prognóstico e a qualidade do cuidado às pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário no SUS. A realização de estadiamento completo é crucial para o plano terapêutico dessas mulheres.

3.1. Diagnóstico clínico e por imagem

O diagnóstico da neoplasia maligna epitelial de ovário combina avaliação clínica, exames de imagem e abordagem cirúrgica para confirmação histopatológica e estadiamento completo[13]. O prognóstico oncológico é determinado pela qualidade da assistência oferecida, em centros de referência, e em conformidade com protocolos clínicos mundiais [13].

As manifestações clínicas mais comuns incluem dor pélvica, aumento do volume abdominal, sintomas compressivos (como constipação e dispepsia, polaciúria e nictúria) e ascite. Pode haver história de alteração de hábito intestinal, bem como perda ponderal, queda do estado geral e saciedade precoce[15] .

O exame clínico realizado por especialista pode detectar alterações suspeitas como massas pélvicas ou abdominais, ascite, linfonodomegalias, caquexia ou mesmo dor abdominal difusa ou localizada[15].

Os procedimentos recomendados para avaliação diagnóstica são apresentados no **Quadro 1.**

Quadro 1. Exames para avaliação diagnóstica.

Exame	Achado	Diagnóstico
Anamnese	História clínica	Suspeita clínica
Exame físico	Massa pélvica palpável, ascite, linfonodomegalia pélvica ou abdominal, dor à palpação	Suspeita de tumor ovariano
CA-125	Elevação (> 35 U/mL em mulheres na pós-menopausa)	Auxilia na suspeita
Ultrassonografia transvaginal e abdominal total	Massa ovariana e ascite.	Suspeita de neoplasia

Exame	Achado	Diagnóstico
Tomografia computadorizada	Massa ovariana com extensão extraovariana, ascite, linfonodomegalia	Avaliação da extensão da doença
Ressonância magnética	Lesões anexiais e/ou sinais de carcinomatose, linfadenomegalia, ascite.	Complementa a avaliação diagnóstica e de estadiamento
Histopatologia	Presença de células epiteliais malignas em tecido/fragmento tecidual.	Confirmação diagnóstica

Notas: A tomografia computadorizada de abdomen deve ser realizada com contraste intravenoso (IV) ou oral (VO) em situações específicas, exceto em caso de alergia a contraste iodado, cujos casos podem se favorecer da realização de ressonância magnética com gadolínio IV.

Fonte: Elaboração própria.

A avaliação por imagem é fundamental tanto para o diagnóstico inicial quanto para o planejamento cirúrgico:

- A ultrassonografia transvaginal e abdominal total é o exame de primeira escolha para a avaliação de massas ovarianas. Os critérios de malignidade incluem septações espessas, vegetações, aumento da vascularização (e menor índice de resistência vascular) e ascite. Diversas classificações estratificam risco ou diferenciam as lesões benignas das malignas com elevada sensibilidade e especificidade, e excelente reprodutibilidade, como a *International Ovarian Tumour Analysis* (IOTA) [15].
- A tomografia computadorizada (TC) é recomendada para avaliação de extensão da doença e identificação de metástases linfonodais, pleuro-pulmonares, parenquimatosas ou peritoneais. Deve ser realizada com contraste iodado oral e intravenoso, exceto em pacientes alérgicos [15].
- A ressonância magnética (RM) pode ser utilizada quando há necessidade de avaliação pélvica mais detalhada ou em alguns casos em que o paciente possui alergia ao contraste iodado ou disfunção renal, impedindo a realização da TC. O exame permite avaliar a extensão de partes moles ou órgãos pélvicos, diferenciar lesões anexiais que não podem ser bem esclarecidas a partir dos exames anteriores, nas lesões bilaterais suspeitas de histologia que permite preservação de fertilidade, ou outros casos específicos. Alguns estudos confirmam que pode ser superior à TC de abdome para avaliar a extensão da disseminação peritoneal[15].

Em tumores de histologia mucinosa, deve-se considerar avaliação endoscópica complementar, com endoscopia digestiva alta ou colonoscopia, para diagnóstico diferencial com tumor primário do trato gastrointestinal[16].

Nas pacientes com câncer epitelial de ovário avançado (estádios III e IV), a avaliação da possibilidade de citorredução completa deve integrar as condições clínicas da paciente, a extensão e a distribuição da doença nos exames de imagem, e a avaliação por equipe com experiência em cirurgia oncológica ginecológica[17] . Nos casos em que persistir dúvida quanto à possibilidade de citorredução completa, a laparoscopia diagnóstica pode ser considerada para avaliação e documentação da extensão da doença e de critérios de ressecabilidade[17,18]. Os sistemas padronizados, como o escore laparoscópico de Fagotti (*Predictive Index Value* - PIV) e o *Peritoneal Cancer Index* (PCI), podem ser utilizados como ferramentas complementares para quantificação da carga tumoral, documentação e auxílio à decisão terapêutica, a critério da equipe cirúrgica especializada. Esses escores não devem ser empregados isoladamente e seus pontos de corte não constituem contraindicação absoluta à realização da cirurgia citorredutora primária[18].

O **Quadro 2** elenca os exames de imagem para avaliação de massas anexiais e câncer de ovário.

Quadro 2. Exames de imagem para avaliação de massas anexiais e câncer de ovário.

Exame	Observações / Aplicações em Oncologia Ginecológica
TC de Abdomen Superior	Avaliação de metástases hepáticas, linfonodais, índice de carcinomatose peritoneal, ascite, detecção de dilataçãopielocalicial, transito instestinal.
TC de Abdomen Inferior ou Pelve	Avaliação pélvica e abdominal, e, linfonodos pélvicos e peritôneo pélvico. Tem distinção limitada de massas anexiais.
TC de Tórax	Pesquisa de metástases pulmonares, linfonodais mediastinais, derrame pleural, área cardíaca.
TC de Pescoço	Avaliação de linfonodos cervicais em casos de suspeita de disseminação linfonodal.
Ultrassonografia Transvaginal	Exame inicial para avaliação de massas anexiais, endométrio, ovários.
Ultrassonografia de Abdomen Total	Avaliação complementar de massas volumosas, ascite, fígado, rins e demais órgãos sólidos. Limitada avaliação da extensão das lesões peritoneais.
RM de Bacia, Pelve ou Abdomen inferior	Detalhamento de massas pélvicas complexas, infiltração tumoral nos órgãos, planejamento cirúrgico, ascite, índice de carcinomatose peritoneal.

Legenda: TC: Tomografia Computadorizada; RM: Ressonânca Magnética

Notas: A tomografia computadorizada de abdomen deve ser realizada com contraste intravenoso (IV) ou oral (VO) em situações específicas, exceto em caso de alergia a contraste iodado, cujos casos podem se favorecer da realização de ressonância magnética com gadolínio IV. A tomografia de tórax pode ser realizada sem contraste e é importante para avaliar derrame pleural, acometimento linfonodal ou parenquimatoso pulmonar.

Fonte: Elaboração própria.

3.2. Diagnóstico laboratorial

Os exames de imagem são normalmente feitos em conjunto com a dosagem dos níveis séricos de CA-125[10]. O CA-125 é o melhor biomarcador de proteína única disponível identificado até o momento. Como apenas 50% dos CEO em estágio inicial apresentam níveis aumentados de CA-125, essa dosagem não tem sensibilidade e especificidade nesses estágios da doença. Ainda, apesar de sua especificidade relativamente baixa no geral, a dosagem de CA-125 pode ajudar a direcionar as alternativas de tratamento em pacientes com massas ovarianas suspeitas[10,19]. Em mulheres pós-menopausa, a dosagem de CA-125 apresenta maior especificidade e valor preditivo positivo do que naquelas que estão na pré-menopausa, uma vez que outros distúrbios patológicos benignos ou fisiológicos da fase reprodutiva da mulher, como endometriose, gravidez, cistos ovarianos benignos e doenças pélvicas inflamatórias, também estão associados a níveis aumentados de CA-125[10].

O CA-125 pode ser usado para avaliar a probabilidade de malignidade de uma massa anexial, como no cálculo do índice de risco de malignidade (IRM), um sistema de pontuação baseado no estado menopausal, nas características ultrassonográficas e no nível de CA-125. Porém, a considerável dependência do nível de CA-125 contribui para uma sensibilidade relativamente baixa do IRM em pacientes com a doença em estágio inicial, especialmente em mulheres na pré-menopausa[19].

Marcadores tumorais adicionais ou o algoritmo de risco de malignidade ovariana (ROMA) não conseguiram diferenciar massas benignas e malignas de maneira significativa em comparação com a dosagem de CA-125 isolado. Contudo, um perfil de marcadores tumorais mais estendido associado à dosagem de CA-125 é útil na diferenciação de tumores metastáticos de outros sítios e malignidade ovariana primária. Por exemplo, a adição de antígeno carcinoembrionário (CEA) e/ou antígeno carboidrato CA 19-9 ao CA-125 é útil principalmente para diferenciar tumores metastáticos do trato gastrointestinal ou tumores de ovário de histologia mucinosa [19].

Exames bioquímicos, como hemograma e provas de função hepática e renal, podem ser solicitados para avaliação do estado de saúde geral, para avaliação de quadros clínicos que podem estar associados ao câncer, como anemia, e para avaliação de funções específicas como a plaquetária [20], além de serem fundamentais ao planejamento terapêutico.

3.3. Estadiamento cirúrgico

O estadiamento do câncer epitelial de ovário é cirúrgico-patológico, sendo esta a abordagem mais precisa para determinar a extensão real da doença[21].

Em 2014, o Comitê de Oncologia Ginecológica da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) revisou o estadiamento do câncer de ovário. O sistema atualizado e revisado combina a classificação para câncer de ovário, tuba uterina e peritônio (**Quadro 3**), visto que evidências histológicas, moleculares e genéticas mostraram que até 80% dos tumores previamente classificados como carcinomas serosos de alto grau do ovário ou peritônio se originavam na extremidade fimbrial das tubas uterinas. Assim, o sítio primário do câncer deve ser especificado sempre que possível[22].

Quadro 3. Classificação de estadiamento FIGO para câncer de ovário, tuba uterina e peritônio[22].

Estágio I	**Tumor confinado aos ovários ou tubas uterinas**
IA	Tumor limitado a um ovário (cápsula íntegra) ou tuba uterina; nenhum tumor na superfície do ovário ou da tuba uterina; nenhuma célula maligna no líquido ascítico ou no lavado peritoneal
IB	Tumor limitado a ambos os ovários (cápsulas íntegras) ou tubas uterinas; nenhum tumor na superfície dos ovários ou das tubas uterinas; nenhuma célula maligna no líquido ascítico ou no loavado peritoneal
IC	Tumor limitado a um ou ambos os ovários ou tubas uterinas, com qualquer um dos seguintes:
IC1	*Derramamento cirúrgico*
IC2	*Cápsula rota antes da cirurgia ou tumor na superfície do ovário ou da tuba uterina*
IC3	*Células malignas no líquido ascítico ou no lavado peritoneal*
Estágio II	**Tumor acometendo um ou ambos os ovários ou tubas uterinas com extensão pélvica ou peritoneal**
IIA	Extensão e/ou implantes no útero e/ou tubas uterinas e/ou ovários
IIB	Extensão para outros tecidos intraperitoneais pélvicos
Estágio III	**Tumor acometendo um ou ambos os ovários ou tubas uterinas, ou peritônio, com disseminação confirmada por citologia ou histologia para o peritônio extrapélvico e/ou metástase para linfonodos retroperitoneais**
IIIA1	Apenas linfonodos retroperitoneais positivos (comprovados citologicamente ou histologicamente):
IIIA1(i)	*Metástase de até 10 mm na maior dimensão*
IIIA1(ii)	*Metástase maior que 10 mm na maior dimensão*
IIIA2	Envolvimento peritoneal microscópico extrapélvico com ou sem linfonodos retroperitoneais positivos
IIIB	Metástase peritoneal macroscópica extrapélvica de até 2 cm na maior dimensão, com ou sem metástase para linfonodos retroperitoneais
IIIC	Metástase peritoneal macroscópica extrapélvica maior que 2 cm na maior dimensão, com ou sem metástase para linfonodos retroperitoneais (inclui extensão do tumor para a cápsula do fígado e baço sem envolvimento parenquimatoso de qualquer órgão)
Estágio IV	**Metástase à distância, excluindo metástases peritoneais**
IVA	Derrame pleural com citologia positiva
IVB	Metástases parenquimatosas e metástases para órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e linfonodos extra-abdominais)

Fonte: Elaboração própria.

Grau de diferenciação tumoral (gradação histológica):

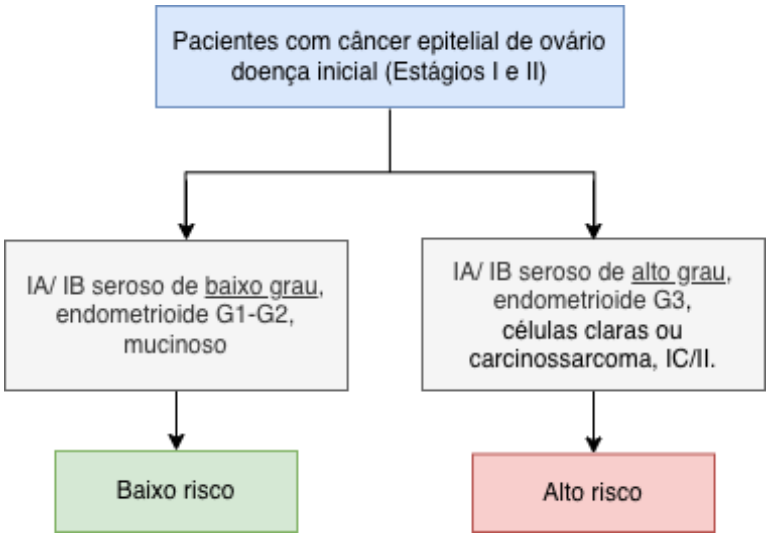
Além do estadiamento, a definição do grau de diferenciação tumoral ao exame histopatológico é determinante para a definição da estratégia terapêutica no câncer de ovário. A abordagem de gradação varia conforme subtipo histológico, conforme diretrizes da OMS[23]. Os carcinomas **serosos** são classificados como de baixo ou alto grau. Por sua vez, os carcinomas de **células claras e carcinossarcomas** são considerados lesões de alto grau, sem gradação numérica [16]. Em contrapartida, os carcinomas **endometrioides** são classificados em uma escala de 1 a 3, subdivididos em: [16,24].

- G1: tumor bem diferenciado (baixo grau);
- G2: tumor moderadamente diferenciado (grau intermediário);
- G3: tumor pouco diferenciado (alto grau).

Segundo a Classificação de Tumores dos Órgãos do Trato Reprodutivo Feminino da Organização Mundial da Saúde, os carcinomas serosos de ovário são classificados em baixo ou alto grau [23]. Já os carcinomas mucinosos são classificados, desde 2014, conforme o padrão de invasão, em expansivos (melhor prognóstico) ou infiltrativos (maior agressividade).

No cenário inicial do câncer epitelial de ovário (estágios FIGO I e II), a estratificação prognóstica baseia-se na combinação entre a extensão da doença (estágios) e o grau histológico do tumor. Essa classificação de risco reflete a probabilidade de recorrência após o tratamento cirúrgico inicial. A **Figura 1** representa a classificação de risco e grau**.**

Figura 1. Fluxograma da classificação de risco e grau tumoral**.**



4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos nesse PCDT todas as pacientes com suspeita ou diagnóstico de neoplasia maligna epitelial de ovário, com idade superior ou igual a 18 anos.

Nota: A população-alvo deste Protocolo são pessoas do sexo feminino. Contudo, existem indivíduos transgêneres que possuem ovário. Assim, ressalta-se que não se pretende isolar, excluir ou diminuir a experiência de qualquer indivíduo nem discriminar grupos de pacientes.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

6. CASOS ESPECIAIS

Pacientes com histórico familiar, principalmente aquelas com dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer de ovário, apresentam risco aumentado para a doença, sobretudo nos casos de início precoce. Assim, deve-se considerar o encaminhamento ao serviço de genética, caso disponível [15].

7. TRATAMENTO

7.1. 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.

No contexto do da neoplasia maligna epitelial do ovário, o diagnóstico, o tratamento e o seguimento podem estar associados a demandas emocionais, sociais e relacionais que ultrapassam o cuidado clínico da doença, incluindo sofrimento psicológico, medo da recorrência, alterações na imagem corporal, sexualidade, fertilidade, menopausa, relacionamentos

familiares e suporte social[25,26]. Essas demandas devem ser identificadas ao longo do acompanhamento, conforme as necessidades apresentadas por cada paciente[25,26].

Ressalta-se que as pacientes em idade reprodutiva com diagnóstico confirmado de câncer epitelial de ovário deverão receber, tão precocemente quanto possível e preferencialmente antes do início do tratamento oncológico, informação individualizada sobre o potencial impacto da doença e das modalidades terapêuticas propostas sobre a função ovariana, fertilidade e possibilidades futuras de constituição familiar. A discussão deverá ocorrer independentemente de a paciente ser ou não candidata à cirurgia preservadora ou de sua opção por medidas de preservação. Pacientes interessadas, indecisas ou que necessitem de avaliação especializada deverão ser encaminhadas oportunamente ao aconselhamento reprodutivo[27–29].

7.2. Cuidados paliativos

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"[30]. Seu objetivo é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, suas famílias e seus cuidadores.

Em consonância, a Política Nacional de Cuidados Paliativos (PNCP) 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 [31]. 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 [31].

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 neoplasia maligna epitelial de ovário 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 pessoa [32].

7.3. 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.

7.4. Tratamento complementar

A radioterapia é raramente utilizada no tratamento de cânceres epiteliais de ovário, peritoneais primários e de trompa de falópio, devido à sua baixa eficácia e alta toxicidade[6]. Da mesma forma, a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) não é recomendada como um padrão de cuidado em primeira linha, em decorrência de dados conflitantes na literatura[11]. Atualmente, a HIPEC está disponível no SUS apenas para pacientes adultos diagnosticados com mesotelioma peritoneal maligno ou com pseudomixoma peritoneal, após cirurgia de citorredução.

7.5. Tratamento curativo e paliativo

A abordagem terapêutica da neoplasia maligna epitelial de ovário no cenário inicial, baseia-se na combinação de cirurgia citorredutora e tratamento sistêmico, cuja escolha depende principalmente do estágio da doença, da possibilidade de ressecção completa ou parcial, e das condições clínicas da paciente [13]:

- O tratamento com intenção curativa é indicado quando há possibilidade de ressecção completa da doença, isto é, com remoção cirúrgica de todas as lesões macroscópicas, visíveis durante a cirurgia. O plano terapêutico inclui a combinação de cirurgia adequada e tratamento sistêmico [13].
- Quando a doença é avançada (estágio III ou IV) e apresenta critérios de irressecabilidade (por exemplo: infiltração maciça de hilo hepático ou raiz de mesentério, bolo omental com fusão da pequena com a grande curvatura gástrica e o cólon transverso, ou infiltração de duodeno e da cabeça de pâncreas); tem grande extensão com demanda de alta complexidade cirúrgica em paciente frágil; ou a paciente não possui condições clínicas para cirurgia, o tratamento deve iniciar com quimioterapia neoadjuvante e reavaliação por especialista cirurgião para a possibilidade de cirurgia de intervalo com intenção completa. Caso não seja possível realizar cirurgia citorredutora em nenhum momento do curso da doença, o prognóstico costuma ser mais reservado [13].
- Para casos paliativos, procedimentos derivativos do trânsito gastrointestinal na vigência de obstruções por doença avançada, pode ser indicada laparotomia para desobstrução, com a possibilidade de derivações internas (anastomoses gastrointestinais) ou externas (estomas derivativos) [13].
- No presente momento, cirurgias citorredutoras incompletas e que mantêm um alto volume tumoral ao término do procedimento não são custo-efetivas, não contribuem para o prognóstico da paciente, e estão associadas a elevadas taxas de complicações [13].

7.6. Cirurgia

A cirurgia é o pilar do tratamento inicial em pacientes com doença potencialmente ressecável. Todas as mulheres com suspeita de câncer epitelial invasivo de ovário devem ser avaliadas por um cirurgião ginecologista ou cirurgião oncológico antes do início da terapia para determinar quais as pacientes são candidatas à cirurgia citorredutora primária[6,11,16]. No período perioperatório, as pacientes devem ser adequadamente orientadas quanto às possíveis consequência do tratamento. Os principais procedimentos cirúrgicos que podem ser utilizados são[6,11]:

- Histerectomia e anexectomia total ampliada;
- Omentectomia;
- Linfadenectomia pélvica e retroperitoneal, a qual deve ser realizada para estadiamento quando a doença estiver aparentemente confinada aos ovários e à pelve, desde que essa informação tenha potencial de modificar a indicação de tratamento complementar. Nos carcinomas de alto grau em estádios III a IVA, não se recomenda linfadenectomia sistemática na ausência de linfonodos clinicamente suspeitos à avaliação por imagem ou inspeção intraoperatória. Linfonodos clinicamente suspeitos ou aumentados devem ser ressecados.
- Laparatomia para avaliação do tumor de ovário, incluindo lavado peritoneal e biópsias peritoneais múltiplas direcionadas;
- Remoção de todas as lesões visíveis, com a ressecção parcial ou total dos órgãos relacionados.
- Citologia oncótica do líquido ascítico ou lavado peritoneal (diafragma direito e esquerdo, abdome e pelve)[16];
- Biópsias ou ressecção das aderências [16];
- Caso não sejam visualizados implantes: biópsia aleatória do peritônio vesical, fundo de saco, goteiras parietocólicas e região infradiafragmática bilateral [16];
- Caso não sejam visualizados implantes: biópsia aleatória do peritônio vesical, fundo de saco, goteiras parietocólicas e região infradiafragmática bilateral [16].

A cirurgia citorredutora ótima compreende a ressecção completa de todas as lesões visíveis ou presença de doença residual macroscópica ≤ 1 cm e é o preditor mais importante da sobrevida global das pacientes. A citorredução é uma cirurgia complexa, com riscos e complicações associadas ao procedimento[6,11].

A apendicectomia pode ser utilizada isoladamente ou como parte de cirurgias oncológicas em pacientes com câncer de ovário, subtipo mucinoso, ou com acometimento apendicular [14].

Cirurgia preservadora de fertilidade

A cirurgia preservadora de fertilidade no câncer epitelial de ovário é considerada para pacientes diagnosticadas no estágio IA de baixo grau, englobando especificamente os subtipos histológicos seroso, endometrioide e mucinoso do tipo expansivo, e os estágios IC1 selecionados[33]. A abordagem cirúrgica deve consistir na salpingo-ooforectomia unilateral acompanhada de um estadiamento cirúrgico completo, evitando a ruptura da massa tumoral. A biópsia do ovário saudável não é recomendada, a menos que haja suspeita visual de acometimento da doença [33].

Essa abordagem também pode ser considerada em pacientes jovens, considerando uma decisão compartilhada entre a equipe assistente e a paciente e os seus potenciais riscos. Pacientes com qualquer tipo histológico em estágio IA ou estágio IC1-2, com acometimento ovariano unilateral e tumores de baixo grau (histologia favorável), são candidatas à preservação do útero e do ovário contralateral[11].

Procedimentos cirúrgicos relacionados à cirurgia citorredutora secundária em pacientes com recorrência de câncer de ovário em pacientes sensíveis à platina

Na prática clínica, a abordagem de pacientes com recorrência de câncer de ovário frequentemente exige cirurgias citorredutoras secundárias de alta complexidade, que vão muito além das ressecções clássicas realizadas no tratamento primário.

A seleção de pacientes para a citorredução secundária deve basear-se em critérios do escore AGO[34] e do iMODEL[35], ferramentas validadas para identificar as candidatas com maior probabilidade de ressecção completa (R0).

A elegibilidade pelo escore AGO é classificada como positivo apenas quando os três fatores a seguir estão presentes simultaneamente: ressecção completa na cirurgia primária; escore de desempenho do ECOG de 0; e ascite de 500 mL ou menos. O escore do iMODEL, por sua vez, é calculado pela soma dos pontos atribuídos a seis variáveis clínicas na recorrência. Pacientes com pontuação total ≤ 4,7 (em uma escala máxima de 11,9) são consideradas de baixo risco e com alta probabilidade de R0. A classificação detalhada das ferramentas é apresentada no **Quadro 4**.

Quadro 4. Critérios de seleção para citorredução secundária baseado na ressecção completa (R0) pelo AGO escore e iMODEL.

	Variáveis clínicas e pontuação	**Critério de elegibilidade**
AGO escore[34]	- Cirurgia primária: Ressecção completa (R0) - Desempenho ECOG: Grau 0 - Ascite: volume ≤ 500ml	Elegível apenas se todas estiverem presentes simultaneamente.
iMODEL[35]	- Estadiamento FIGO inicial: I/II = 0; III/IV = 0,8 ponto; - Doença residual na cirurgia primária: Ausente = 0; Macroscópica (≥ 0,1 cm) = 1,5 ponto - Intervalo livre de platina: ≥ 16 meses = 0; < 16 meses = 2,4 pontos - Desempenho ECOG: 0-1 = 0; 2-3 = 2,4 pontos - Nível sérico de CA-125: ≤ 105 U/mL = 0; > 105 U/mL = 1,8 ponto - Ascite: Ausente = 0; Presente = 3,0 pontos	Elegível se a soma for ≤ 4,7 pontos

Legenda: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; CA-125: Antígeno de Câncer 125.
Fonte: Elaboração própria.

Entretanto, a indicação cirúrgica e o nível de radicalidade devem ser individualizados, priorizando cenários em que o R0 seja alcançável sem comprometer severamente a qualidade de vida da paciente[36].

A peritonectomia é o procedimento mais frequentemente utilizado na citorredução secundária, por ser o mais adequado para abordagem de carcinomatose peritoneal recorrente, que é a apresentação mais frequente da recorrência. Contudo, a depender da topografia da recorrência – peritoneal, linfonodal (pélvica, retroperitoneal, inguinal, mediastinal, supraclavicular), diafragmática, esplênica, hepática, ou acometendo parede abdominal, intestino, bexiga, entre outros – múltiplos procedimentos combinados podem ser necessários para a remoção máxima de doença visível (citorredução completa)[15].

Portanto, outros procedimentos também devem ser considerados e frequentemente são utilizados nas rotinas dos centros especializados e, ainda, pode ser necessário associar múltiplos procedimentos no mesmo ato cirúrgico. Podem ser realizadas ressecção de diafragma, esplenectomia, colectomia parcial, hepatectomia parcial, colostomia, retossigmoidectomia abdominal e ressecções de parede abdominal, conforme o acometimento identificado durante a laparotomia exploradora[16].

Recomenda-se que a descrição cirúrgica no relatório médico detalhe os achados cirúrgicos, o objetivo oncológico do procedimento, todos os procedimentos executados e o volume de doença residual macroscópico (ausência, presença milimétrica, ou presença grosseira/macroscópica de lesões ao término), para garantir a sua correta autorização e registro [36].

7.7. Quimioterapia

Os tratamentos preconizados neste Protocolo são baseados na literatura científica atual que demonstra impacto na história natural da doença, nas tecnologias com indicação relacionada à neoplasia maligna epitelial do ovário aprovadas pela Agência

Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com o objetivo principal de reduzir a mortalidade da doença e nas recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

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 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 uso da terapia antineoplásica deverá fazer parte de um plano terapêutico global para pacientes clinicamente aptas ao tratamento, segundo suas finalidades.

Na neoplasia maligna epitelial de ovário, a quimioterapia pode ser considerada nos seguintes pacientes:

- Quimioterapia neoadjuvante – realizada antes do procedimento cirúrgico;
- Quimioterapia adjuvante – realizada após procedimento cirúrgico;
- Quimioterapia paliativa – realizada em pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário recorrente ou inoperável.

O tratamento quimioterápico padrão em primeira linha para o câncer epitelial de ovário consiste em seis ciclos de carboplatina e paclitaxel.[11,37,38]. Essa conduta, contudo, é reservada para a doença avançada ou de alto risco; pacientes em estágios iniciais IA e IB, com tumores bem diferenciados (G1), não se beneficiam do tratamento sistêmico adjuvante, sendo recomendada a observação clínica[11,13,16]. Adicionalmente, para os cenários com indicação de tratamento quimioterápico, a terapia de manutenção com olaparibe, um inibidor da enzima PARP [*Poly (ADP-ribose) polymerase*], em casos que com resposta completa ou parcial à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina, também deve ser considerada nas pacientes com mutação de *BRCA*[11,16].

7.7.1. Quimioterapia neoadjuvante

Nos casos em que não é possível a realização de cirurgia primária completa, seja pela condição clínica da paciente ou em razão de extensão tumoral maciça, indica-se a quimioterapia neoadjuvante [39]. A neoadjuvância envolve a administração de quimioterapia antes da cirurgia, avaliação da resposta terapêutica e subsequente cirurgia citorredutora de intervalo, seguida de complementação do tratamento sistêmico [40].

A cirurgia citorredutora de intervalo deve ocorrer, preferencialmente, após três ciclos de quimioterapia; entretanto, pode ser realizada após quatro a seis ciclos. Além disso, sugere-se que mulheres com neoplasia maligna epitelial de ovário, candidatas à quimioterapia neoadjuvante, sejam avaliadas por um especialista em cirurgia oncológica ginecológica antes do início da quimioterapia. A avaliação primária, o estadiamento e a realização da cirurgia citorredutora por um especialista trazem benefícios significativos à sobrevida [39].

O tratamento neoadjuvante deve ser à base de platina (cisplatina ou carboplatina) com taxano (paclitaxel ou docetaxel) por três a seis ciclos, seguidos de cirurgia para citorredução completa e, após, de quimioterapia adjuvante com o mesmo esquema, caso a paciente apresente resposta à quimioterapia neoadjuvante. Caso realizada citorredução de intervalo após a quimioterapia neoadjuvante, considerar realização de quimioterapia adjuvante baseada em platina por mais 2 a 3 ciclos (totalizando 6 a 8 ciclos). [28,29]

7.7.2. Quimioterapia adjuvante

O papel da quimioterapia adjuvante baseada em platina (cisplatina ou carboplatina) com taxano (paclitaxel) para pacientes com câncer de ovário em estágios iniciais de alto risco (I-II com grau 3) ou avançados (III-IV) após a cirurgia de citorredução está bem consolidado na literatura[6,11].

O tratamento sistêmico com quimioterapia deve ser ofertado às pacientes com câncer do ovário inicial de alto risco, caracterizadas por estágios IA alto grau, IB grau 2 ou 3 e IC-IV. Esta recomendação é baseada nos dados dos estudos de fase III ICON 1[37] e ACTION[41] que compararam a quimioterapia com platina versus observação e mostraram tanto aumento em sobrevida livre de progressão (SLP) (HR = 0,64; IC 95%: 0,50-0,82; p = 0,001) quanto sobrevida global (SG) em cinco anos (HR = 0,67; IC 95%: 0,50-0,90; p = 0,008) naquelas pacientes que receberam a quimioterapia.

O tratamento mais utilizado é a associação de carboplatina e paclitaxel, inclusive em idosas, uma vez que o uso de carboplatina em monoterapia reduziu a SG dessa população, conforme os resultados do estudo EWOC [38]. O tratamento com carboplatina em monoterapia só é recomendado para pacientes com baixa performance clínica ou comorbidades que não toleram o uso do medicamento em associação com paclitaxel.

Um estudo randomizado japonês comparou o esquema convencional de carboplatina e paclitaxel a cada três semanas *versus* paclitaxel em dose densa, ou seja, carboplatina AUC 5 ou 6 no D1 e paclitaxel 80 mg/m^2 semana (D1, D8, D15) a cada três semanas, demonstrando benefícios significativos em termos de SLP e SG[42] , que não foram confirmados na população ocidental, conforme dados do estudo ICON 8[37]. Baseado nestes dados, a recomendação mais frequente de tratamento na população ocidental são ciclos terapêuticos a cada 21 dias.

É fundamental iniciar a quimioterapia em até oito semanas da cirurgia, pois períodos maiores estão correlacionados a pior sobrevida global[43].

Os esquemas de quimioterapia neoadjuvante e adjuvante estão descritos no **Quadro 5.**

Quadro 5. Esquemas terapêuticos para quimioterapia neoadjuvante e adjuvante em pacientes com neoplasia maligna epitelial do ovário.

Possíveis esquemas
Carboplatina AUC 5 ou 6 + paclitaxel 175 mg/m² a cada três semanas , por seis ciclos[a].
Carboplatina AUC 5 ou 6 + paclitaxel 80 mg/m^2 semanal (D1, D8 e D15) a cada 3 semanas (dose densa)
Carboplatina AUC 7,5 por seis ciclos[b]
Carboplatina AUC 2 + paclitaxel 60 mg/m² semanal por seis ciclos[c]
Carboplatina AUC 5 ou 6 + docetaxel 75 mg/m^2 a cada três semanas
Fluoruracila + ácido folínico + oxaliplatina[d]
Capecitabina + oxaliplatina[d]
Cisplatina 75 mg/m^2 + paclitaxel 175 mg/m^2 a cada 3 semanas por seis ciclos[e]
Cisplatina + docetaxel[e]
Carboplatina + doxorrubicina lipossomal[f]
Carboplatina + gencitabina[f]

Legenda: AUC: área sob a curva; SG: sobrevida global.

Notas: [a] Esquema padrão preferencial; pode ser considerado três ciclos para histologia não seroso de alto grau (ou seja, para estadiamentos iniciais); [b] Para pacientes com baixa performance clínica ou comorbidades e que não tolerem a associação de medicamentos; [c] Para idosos ou pacientes com baixa performance clínica; [d] Alternativa para pacientes com subtipo mucinoso; [e] Alternativa para pacientes com subtipo mucinoso ou com intolerância a esquemas prévios; [f] Na indisponibilidade ou contraindicação ao uso de docetaxel ou paclitaxel

Fonte: Elaboração própria.

Terapia endócrina

Para pacientes **em progressão** a terapia endócrina é indicada a depender do tipo histológico do tumor com o objetivo de adiar a quimioterapia. Para o carcinoma endometrioide (G1), são indicados os inibidores de aromatase, progestágenos ou tamoxifeno para o controle da doença[6,16]. Já para o carcinoma seroso de baixo grau, os inibidores de aromatase (como o anastrozol

ou letrozol) consolidaram-se como a única escolha padrão para o bloqueio hormonal, e o uso do tamoxifeno não é mais recomendado[6].

7.7.3. Tratamento sistêmico de manutenção

Devido à alta taxa de recorrência do câncer de ovário, foram avaliadas condutas de manutenção ou consolidação de tratamento, a fim de aumentar a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão dessas pacientes.

Para pacientes com câncer de ovário (incluindo trompas de Falópio ou peritoneal primário), subtipos seroso de alto grau ou endometrioide grau 2 ou maior, com estágio FIGO III ou IV, com variante patogênica ou provavelmente patogênica em BRCA 1/2, de origem germinativa ou somática, o tratamento de manutenção com olaparibe, um inibidor da enzima PARP, deve ser considerado no cenário recém diagnosticado, ou seja, na presença de doença sensível à quimioterapia de primeira linha à base de platina concluída com sucesso, sem progressão e com resposta clínica completa ou parcial[44]. Assim, considerando que a presença de mutação nos genes BRCA 1/2 constitui critério de elegibilidade para o tratamento de manutenção com olaparibe, ressalta-se a obrigatoriedade de realização da testagem para BRCA1/2 nos casos em que o tratamento esteja sendo considerado, devendo contemplar a identificação de mutações germinativas e/ou somáticas,

Considera-se recém-diagnosticada a paciente em seu primeiro esquema terapêutico (1ª linha), ou seja, aquela que concluiu com sucesso e sem progressão o tratamento sistêmico baseado em platina acompanhado ou não por cirurgia citorredutora (preferencialmente esquema padrão de 6 a 8 ciclos de quimioterapia), apresentando obrigatoriamente resposta clínica completa ou parcial validada por exames de imagem e marcadores tumorais (CA-125) estáveis ou em queda.Dentro de uma janela clínica estrita de até 8 semanas após a última infusão quimioterápica. Assim, esta é definição adotada por este Protocolo. Contudo, ajustes no número de ciclos motivados por toxicidade, intolerabilidade individual ou impossibilidade de citorredução cirúrgica não contraindicam a terapia de manutenção, desde que a paciente tenha demonstrado resposta biológica ao esquema de platina empregado e ausência de progressão de doença.

O olaparibe deve ser utilizado na dose de 300 mg (dois comprimidos de 150 mg), administrada duas vezes ao dia e o tratamento deve ser mantido por dois anos ou até a progressão da doença[14].

No estudo SOLO-1, os eventos adversos mais frequentes associados ao olaparibe em manutenção foram náuseas, fadiga/astenia, vômitos, anemia e diarreia[45]. A maioria foi de grau 1 ou 2, sendo a anemia o evento adverso de grau 3 ou superior mais comum. Eventos adversos graves ocorreram em 20,8% das pacientes tratadas com olaparibe, em comparação com 12,3% no grupo placebo, destacando-se a anemia como o evento grave mais frequente (6,9% versus 0%). Recomenda-se monitorização rigorosa do hemograma, com avaliação mensal durante os primeiros 12 meses de tratamento e, posteriormente, de forma periódica, devido ao risco de toxicidade hematológica, especialmente anemia[45].

Em caso de toxicidade relacionada ao tratamento, recomenda-se interrupção temporária do medicamento até recuperação clínica e/ou laboratorial, seguida de redução da dose, quando necessário. A primeira redução é para 250 mg duas vezes ao dia (um comprimido de 150 mg + um comprimido de 100 mg) e, caso a toxicidade persista, para 200 mg duas vezes ao dia (dois comprimidos de 100 mg). Na impossibilidade de tolerância à dose de 200 mg duas vezes ao dia, deve-se considerar a descontinuação do tratamento[45]. Devido à possibilidade de interação com medicamentos inibidores da CYP3A, tais como itraconazol, claritromicina, ciprofloxacino, eritromicina, diltiazem, fluconazol, e verapamil, deve-se reduzir a dose do medicamento para 100 mg ou 150 mg, duas vezes por dia [46].

Não é necessário ajuste de dose inicial para pacientes idosos ou pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Já em pacientes com insuficiência renal, a dose de olaparibe deve ser ajustada apenas se a depuração de creatinina estiver entre 31 e 50 mL/min, preconizando-se o uso de 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), duas vezes ao dia[46].

O uso de olaparibe por pacientes com depuração da creatinina ≤ 30 mL/min, em diálise, ou com insuficiência hepática grave não é preconizado por este Protocolo, pois não há dados para essas pacientes.

7.8. Quimioterapia da doença recorrente

O início do tratamento das pacientes com neoplasia de ovário com recorrência tumoral baseia-se na recorrência clínica, quando a paciente apresentar sintomas ou quando houver progressão radiológica da doença. Não há indicação de início do tratamento quando há apenas elevação do marcador tumoral CA-125 [47].

A escolha do tratamento na recorrência depende da resposta ao tratamento prévio com platina e da elegibilidade para nova exposição a esse agente. Classicamente, a doença recorrente é classificada como platina sensível, quando a recidiva ocorre após um intervalo livre de platina que sugere manutenção da sensibilidade ao tratamento; platina resistente, quando há progressão durante o tratamento ou recidiva precoce após sua conclusão (geralmente em até 6 meses); e platina refratária, quando ocorre progressão durante o tratamento à base de platina ou ausência de resposta inicial. Atualmente, recomenda-se classificar as pacientes como **candidatas à platina**, quando há expectativa de benefício com nova terapia contendo platina, ou **não candidatas à platina**, em casos de resistência, refratariedade, intolerância ao tratamento ou outras contraindicações clínicas, sendo essa classificação a principal determinante da estratégia terapêutica[36].

7.8.1. Paciente candidata à platina

Na doença recorrente sensível à platina, o tratamento deve ser definido com a performance clínica da paciente. Pacientes com boa performance clínica (ECOG 0) devem receber quimioterapia citotóxica baseada em combinação de platina, imediatamente ao diagnóstico ou após citorredução secundária, quando esta estiver indicada[41,48].

As opções de quimioterapia são carboplatina combinada a paclitaxel ou a gencitabina ou a doxorrubicina lipossomal peguilada. Revisão sistemática da Cochrane avaliou a eficácia da doxorrubicina lipossomal peguilada em pacientes com câncer de ovário recorrente. Os estudos que avaliaram a associação da doxorrubicina lipossomal peguilada/carboplatina *vs*. paclitaxel/carboplatina (dois ECR) em pacientes sensíveis a composto de platina não demonstraram benefício significativo na SG, somente na SLP (1.164 pacientes, HR 0,85, IC95% 0,74 – 0,97; $I^2 = 7\%$; p = 0,01). A combinação doxorrubicina lipossomal peguilada + carboplatina foi significativamente mais associada a anemia e trombocitopenia do que paclitaxel + carboplatina, enquanto esta foi mais associada a alopecia, neuropatias, reações de hipersensibilidade e artralgias/mialgias[49].

Os resultados do estudo SOLO2 demonstraram benefício da manutenção com olaparibe em pacientes com câncer de ovário recidivado, sensível à platina, e mutação em BRCA1/2. O desfecho primário, sobrevida livre de progressão, foi significativamente maior com olaparibe em comparação ao placebo (19,1 versus 5,5 meses; HR 0,30; IC 95% 0,22–0,41; p<0,0001). Na análise final, a sobrevida global mediana foi de 51,7 meses no grupo olaparibe e 38,8 meses no grupo placebo, correspondendo a uma diferença de 12,9 meses; contudo, essa diferença não alcançou significância estatística na análise não ajustada (HR 0,74; IC 95% 0,54–1,00; p=0,054). Os autores consideraram o ganho observado potencialmente relevante do ponto de vista clínico[50] . Por outro lado, no estudo *Study* 19, que incluiu pacientes independentemente do status de BRCA, o subgrupo com BRCA *wild-type* apresentou benefício em sobrevida livre de progressão (7,4 versus 5,5 meses; HR 0,54; IC 95% 0,34–0,85), mas não foi observado benefício em sobrevida global (24,5 versus 26,6 meses; HR 0,83; IC 95% 0,55–1,24), sugerindo que o benefício em sobrevida global da manutenção com olaparibe é menos consistente na ausência de mutação em BRCA. Assim, este Protocolo não preconiza o uso de olaparibe nem a testagem de deficiência de recombinação homóloga para pacientes com neoplasia maligna epitelial do ovário em recorrência.

Os esquemas de quimioterapia da recorrência em pacientes com neoplasia maligna epitelial do ovário candidatas à platina estão descritos no **Quadro 6**.

Quadro 6. Esquemas terapêuticos para quimioterapia da recorrência em pacientes com neoplasia maligna epitelial do ovário candidatas à platina.

Possíveis esquemas
Carboplatina [b] AUC 4 no D1 + Gencitabina 1.000 mg/m² no D1 e D8 a cada 3 semanas
Carboplatina [b] AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m² a cada 3 semanas
Carboplatina [b] + doxorrubicina lipossomal
Doxorrubicina lipossomal
Carboplatina[a]

Fonte: Elaboração própria.

Notas: [a] Se paciente frágil; [b]Considerar trocada para Cisplatina, se a paciente apresentar hipersensibilidade à carboplatina.

7.8.2. Paciente não candidata à platina

No cenário em que a platina não é mais uma possibilidade terapêutica, o objetivo principal do tratamento é o controle de sintomas.

Conforme a avaliação da equipe assistente, o uso sequencial de agentes quimioterápicos em monoterapia é a opção preferencial, uma vez que nenhum esquema demostrou ser superior em termos de sobrevida livre de progressão (SLP)[51]. Os medicamentos mais comumente utilizados são: doxorrubicina lipossomal, taxanos, gencitabina, topotecano ou pemetrexede. A escolha do agente depende do perfil de toxicidade e linhas prévias de tratamento às quais a paciente foi submetida.

Os esquemas de quimioterapia da recorrência em pacientes com neoplasia maligna epitelial do ovário não candidatas à platina estão descritos no **Quadro 7**.

Quadro 7. Esquemas terapêuticos para quimioterapia da recorrência em pacientes com neoplasia maligna epitelial do ovário não candidatas à platina.

Possíveis esquemas
Paclitaxel ou docetaxel (se paciente não recebeu tratamento anterior com taxanos)
Doxorrubicina lipossomal
Gencitabina
Topotecano
Pemetrexede
Vinorelbina
Capecitabina
Irinotecano

Fonte: Elaboração própria.

7.9. Critérios de interrupção

A interrupção do tratamento medicamentoso deve ser considerada nas seguintes situações[52,53]:

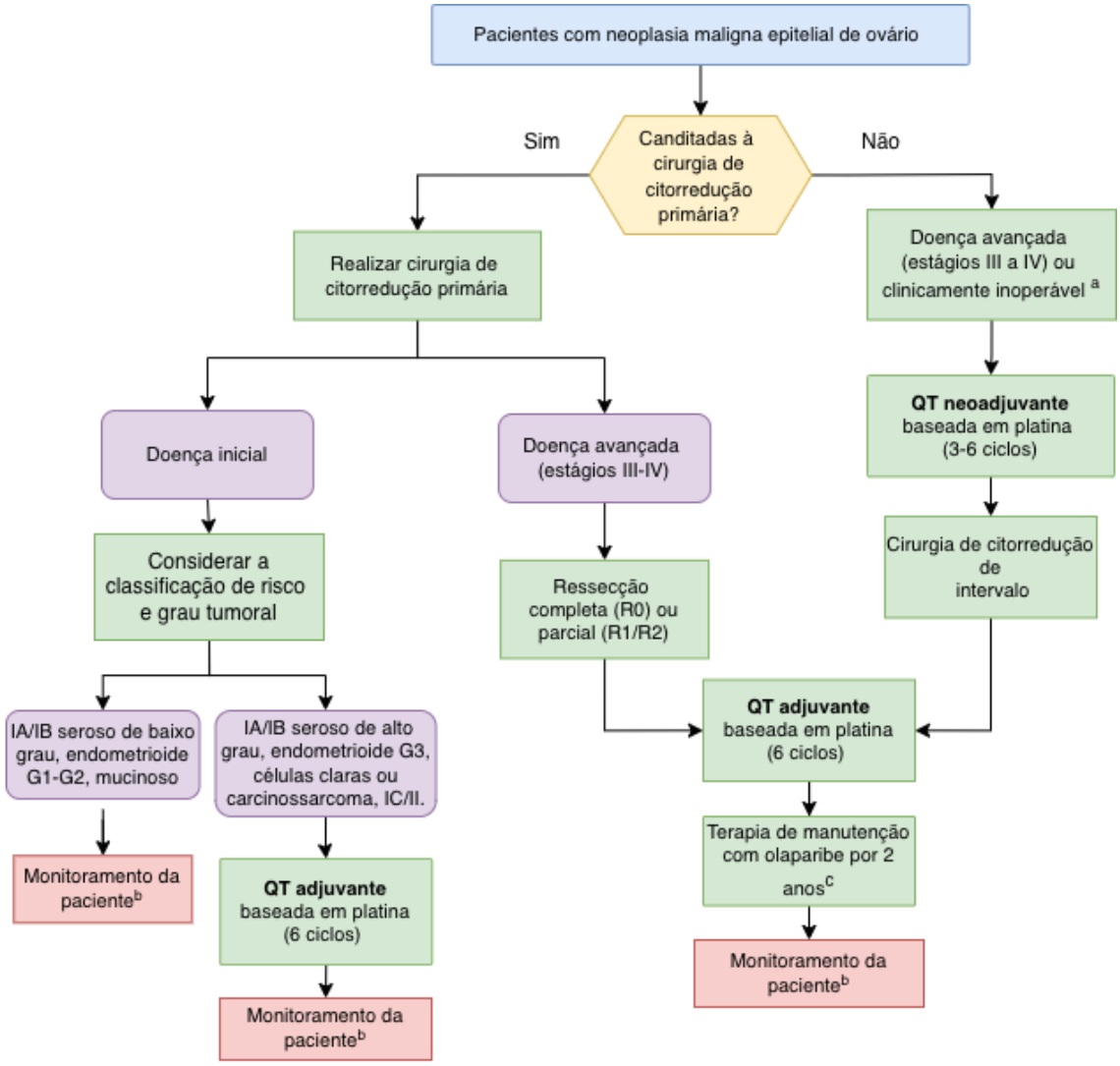
- Ocorrência de anafilaxia e reação grave de hipersensibilidade;
- Período de amamentação, em razão do risco potencial ao lactente;
- Toxicidade hematológica grave.

O tratamento com olaparibe deve ser interrompido diante da toxicidade acumulada ou da ausência de benefício[36].

7.10. Fluxo de tratamento

A **Figura 2** descreve o fluxograma de tratamento das pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário.

Figura 2. Fluxograma para definição do tratamento para neoplasia maligna epitelial de ovário.

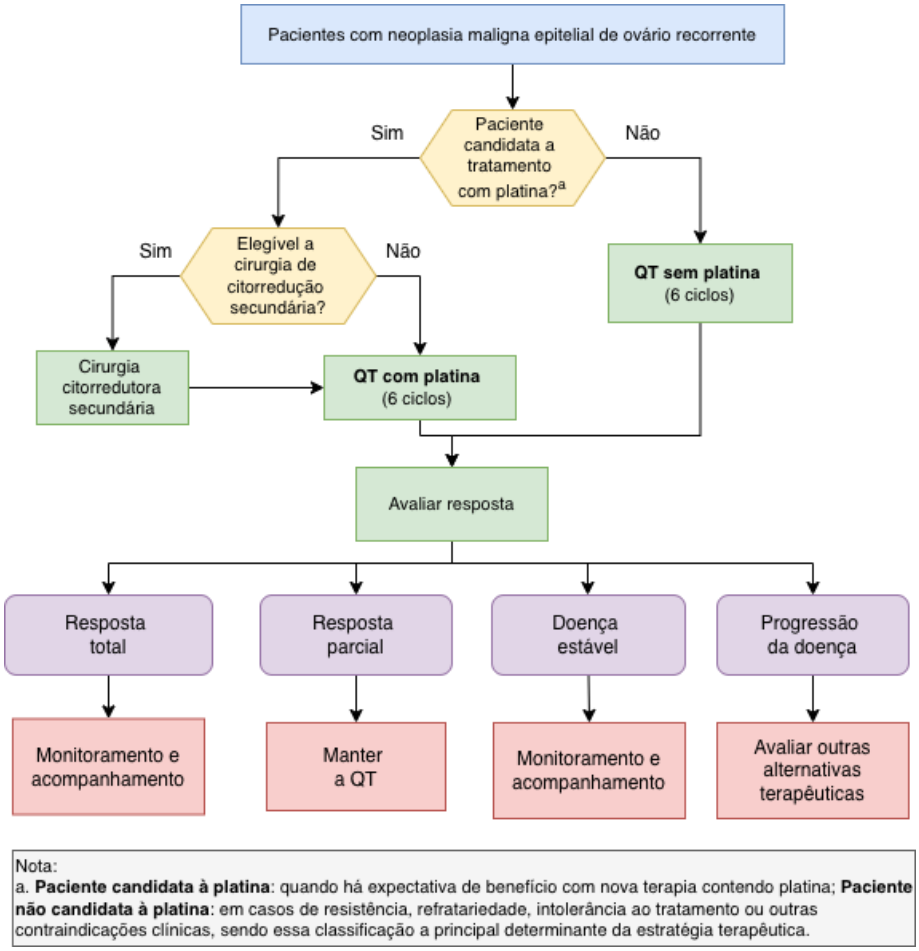


Legenda: QT – quimioterapia.

Fonte: Elaboração própria.

A **Figura 3** descreve o fluxograma de tratamento dos pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário recorrente.

Figura 3. Fluxograma para definição do tratamento para neoplasia maligna epitelial de ovário recorrente.



Legenda: QT – quimioterapia.

Fonte: Elaboração própria.

8. MONITORAMENTO

8.1. Avaliação da resposta terapêutica e acompanhamento

Após a conclusão do tratamento primário para a neoplasia maligna epitelial de ovário, as pacientes devem ser avaliadas quanto à resposta ao tratamento e a recomendação padrão é manter observação com acompanhamento para todos os estágios do câncer de ovário[15].

As evidências sobre estratégias de acompanhamento no câncer de ovário são limitadas. O cronograma de acompanhamento pode diferir de acordo com diferentes protocolos. A *British Gynaecological Cancer Society* sugere o acompanhamento a cada três meses nos primeiros dois anos e, depois, a cada seis meses até cinco anos após o fim do tratamento[54]. Já segundo as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o acompanhamento após o tratamento primário deve ser realizado com consultas a cada dois a quatro meses durante dois anos, seguidas de três a seis meses durante três anos e depois, anualmente, durante cinco anos[15]. Em cada consulta, é essencial coletar uma história clínica cuidadosa, com avaliação de sintomas novos e potencialmente relacionados ao tumor, além da realização do exame físico. O exame físico incluindo o exame pélvico deve ser realizado conforme indicação clínica[54].

A doença recorrente pode ser identificada clinicamente por meio do surgimento de sintomas e sinais, como dor pélvica e emagrecimento; por meios bioquímicos, como níveis elevados de CA-125; ou por exames de imagem. Os exames de imagem, incluindo TC de tórax, abdome e pelve e RM) e exames laboratoriais/perfil bioquímico com prova de função hepática devem ser realizados conforme indicação clínica. A imagem deve ser feita com contraste, a menos que contraindicado[15]. A TC é recomendada se houver evidência clínica ou laboratorial (nível de CA-125 aumentado) de doença progressiva ou recorrência. A RM deve ser realizada em caso de TC inconclusiva e ambas possuem maior acurácia para recorrência macroscópica da doença quando comparadas à ultrassonografia. A PET-CT pode mostrar implantes tumorais não visualizados na TC e pode facilitar a seleção de mulheres candidatas a cirurgia citorredutora [54]. Contudo, uma vez que a PET-CT não está disponível no SUS para esta indicação, este Protocolo não recomenda sua realização.

Mulheres mais jovens com doença em estágio IA e estágio IC que foram submetidas à cirurgia de preservação de fertilidade, com salpingooforectomia unilateral e estadiamento cirúrgico completo, devem ter acompanhamento regular com ultrassonografias de abdome e pelve, com avaliação do ovário contralateral [15,54].

A dosagem do CA-125 não é obrigatória, mas pode indicar doença em progressão ou recorrência da doença ressecável cirurgicamente[54]. O CA-125 e outros marcadores devem ser acompanhados se inicialmente elevados no momento do diagnóstico. Após a documentação de um nível aumentado de CA-125 (o que indica a recorrência bioquímica), o tempo médio para uma recorrência clínica é de dois a seis meses. Assim, em casos de suspeita de recorrência (níveis crescentes de CA-125 ou r recorrência clínica), com ou sem quimioterapia prévia, exames de imagem (TC de tórax, abdome e pelve ou RM) devem ser solicitados [15].

O **Quadro 8** resume as condutas para avaliação da toxicidade dos medicamentos.

Quadro 8. Avaliação da toxicidade conforme medicamento utilizado.

Medicamento	Conduta
Carboplatina	Para pacientes que apresentem toxicidade hematológica moderada a grave (como, por exemplo, contagem de plaquetas e neutrófilos abaixo de 50.000 e 500/mm^3 respectivamente), uma redução de dose de 25% deve ser considerada, tanto em terapia única como em terapia combinada.
Gencitabina	Devem ser feitos exames físicos e verificações periódicas das funções hepática e renal para detectar toxicidade não hematológica. A redução da dose em cada ciclo ou dentro do ciclo pode ser aplicada baseada na toxicidade experimentada pelo paciente. As doses devem ser mantidas até que a toxicidade seja resolvida, na opinião do médico.
Paclitaxel	Toxicidade hematológica: A depressão da medula óssea (principalmente neutropenia) é dependente da dose e do esquema posológico e é a principal toxicidade dose-limitante dentro de um regime. A monitorização frequente do hemograma deve ser instituída durante o tratamento com paclitaxel. O paclitaxel não deve ser administrado a pacientes com contagem basal de neutrófilos < 1.500 células/mm^3 (< 1.000 células/mm^3 para pacientes com sarcoma de Kaposi). Em caso de neutropenia grave (< 500 células/mm^3) durante um ciclo de tratamento com o medicamento, recomenda-se uma redução de 20% da dose em ciclos subsequentes. Toxicidade cardiovascular: Foram observados casos de hipotensão, hipertensão e bradicardia durante a administração de paclitaxel. Os pacientes geralmente são assintomáticos e não requerem tratamento. Em casos graves, pode ser necessária a interrupção ou a descontinuação das infusões de paclitaxel a critério médico. Recomenda-se a monitorização frequente dos sinais vitais, particularmente durante a primeira hora de infusão de paclitaxel.

Medicamento	Conduta
	Insuficiência hepática: Pacientes com insuficiência hepática podem apresentar risco de toxicidade aumentado, particularmente mielossupressão graus III-IV. O ajuste de dose é recomendado. Os pacientes devem ser bem monitorados quanto ao desenvolvimento de mielossupressão profunda.
Doxorrubicina	Função hepática: a principal via de eliminação da doxorrubicina é o sistema hepatobiliar. A bilirrubina sérica total deve ser avaliada antes e durante o tratamento com doxorrubicina. Pacientes com bilirrubina elevada podem apresentar clearance mais lento do fármaco, com um aumento da toxicidade geral. Doses menores são recomendadas a esses pacientes. Para administração Intravesical: no caso de toxicidade local (cistite medicamentosa), a dose deve ser instilada em 50 - 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% e poderá ser conservada durante 48 horas sob refrigeração (entre 20 ºC e 8º ºC) ou em temperatura ambiente (entre 15 ºC e 30 ºC).
Topotecano	Não se observou nenhuma evidência cardiotóxica ou neurotóxica significativa (nem outro tipo de toxicidade orgânica importante) com o uso de topotecano.

Fonte: Bula dos medicamentos[52,53,55–57].

Eventos adversos aos medicamentos

Muitos medicamentos têm o potencial de causar eventos adversos durante sua infusão. Esses eventos podem ser classificados como reações à infusão ou reações alérgicas, e podem ocorrer durante ou após a conclusão do processo infusional, mesmo dias depois. Os medicamentos usados no tratamento oncológico de tumores ginecológicos que mais comumente causam eventos adversos incluem carboplatina, cisplatina, doxorrubicina lipossomal e paclitaxel. A maioria desses eventos são leves e incluem rubor, erupção cutânea, febre, dor torácica leve, alterações leves na pressão arterial, dorsalgia e calafrios [15].

Reações alérgicas ou de hipersensibilidade (alergias medicamentosas verdadeiras) são mais comuns com agentes de platina. Os sintomas incluem erupção cutânea, edema, broncoespasmo e dispnéia, síncope ou pré-síncope, precordialgia, taquicardia, urticária/prurido generalizado, alterações na pressão arterial, náusea, vômito, calafrios e alterações na função intestinal. Os pacientes com maior risco de desenvolver uma reação de hipersensibilidade são aqueles submetidos à reintrodução do medicamento após um período sem exposição ou, menos comumente, na conclusão da quimioterapia inicial; aqueles submetidos à administração intravenosa; aqueles com alergias a outros medicamentos; e aqueles com história de reação anterior. A anafilaxia é um tipo de reação alérgica muito grave que pode ocorrer com os agentes de platina e taxano, porém sua ocorrência é rara[1].

Pacientes e suas famílias devem ser aconselhados sobre a possibilidade de eventos adversos e sobre os sinais e sintomas que podem apresentar nesse caso. O centro de infusão deve ter equipamento de suporte apropriado em caso de um evento adverso grave [15].

O gerenciamento de eventos adversos deve ocorrer conforme a sua gravidade e o tipo de medicamento que a causou. Normalmente, a infusão deve ser interrompida caso ocorra alguma reação, exceto nos casos leves, que ocorrem durante a primeira exposição a um agente de platina. Estes eventos podem ser controlados pela diminuição da taxa de infusão e a administração de um anti-histamínico bloqueador de receptor H1 (por exemplo, difenidramina ou hidroxizina). Já os anti-histamínicos bloqueadores de receptor H2, como cimetidina e famotidina, são reservados para eventos graves. O uso de corticoides e de epinefrina, por via intramuscular, é geralmente reservado para reações graves, mas esses medicamentos podem ser necessários para reações leves a agentes de platina, se os sintomas não se resolverem rapidamente após a administração de um bloqueador H1 ou outras intervenções. Nas reações graves com risco de vida podem ser necessários oxigenioterapia e o uso de broncodilatadores nebulizados [15].

As recomendações para dessensibilização dependem do número e da gravidade das reações anteriores. Pacientes que tiveram reações leves a um medicamento podem desenvolver reações mais sérias após a reexposição, mesmo quando o medicamento é infundido lentamente. Portanto, para pacientes que tiveram uma reação a um agente de platina, recomenda-se a avaliação com alergista para realizar testes cutâneos e avaliar a sensibilização e o risco de reações futuras mais graves [15].

O **Quadro 9** descreve as principais ações de monitoramento das pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário.

Quadro 9. Monitoramento das pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário.

Ações de monitoramento	Periodicidade
Consulta clínica	A cada 2 a 4 meses durante os primeiros 2 anos; A cada 3 a 6 meses entre o 3º e o 5º ano anos; Anualmente, após o 5º ano.
Exame físico	Conforme indicação clínica.
Dosagem do antígeno CA-125	Se elevado no diagnóstico, monitorar periodicamente; Na recorrência, pode ser útil para detecção precoce.
Exames de imagem (TC de tórax, abdomen e pelve)	Se suspeita clínica ou laboratorial (CA-125 aumentado) de doença progressiva ou recorrência.
Ressonância magnética (RM)	Se necessário, conforme indicação clínica.
Ultrassonografia (US) de abdomen e pelve	Regularmente, conforme necessidade clínica (TC inconclusiva, suspeita de recorrência).
Perfil bioquímico (dosagem de creatinina) e função hepática (dosagens de TGO, TGP e bilirrubina)	Conforme indicação clínica.
Cuidados de sobrevivência e acompanhamento pós-tratamento*	Conforme as necessidades clínicas e individuais da paciente, para redução dos efeitos tardios do tratamento, promoção da qualidade de vida e manutenção da saúde geral.

Legenda: TC: tomografia computadorizada; TGO: Transaminase Glutâmico-Oxalacética; TGP: Transaminase Glutâmico-Pirúvica.

Fonte: Elaboração própria.

Nota:*O acompanhamento deve incluir a avaliação sistemática de efeitos tardios e das necessidades de reabilitação, considerando as características e demandas de cada paciente, com abordagem dos sintomas e assistência integradas por uma equipe multiprofissional[58,59].

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. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Instituto Nacional do Câncer (INCA). [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 16]. Câncer de ovário. Available from: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/ovario
2. Lengyel E. Ovarian Cancer Development and Metastasis. Am J Pathol. 2010 Sep;177(3):1053–64. doi:10.2353/ajpath.2010.100105
3. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. Chin Clin Oncol. 2020 Aug;9(4):47–47. doi:10.21037/cco-20-34
4. Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: Review article. Cancer Treat Res Commun. 2022;33:100629. doi:10.1016/j.ctarc.2022.100629
5. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2026.
6. NCCN National Compreensive Cancer Networky. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer - version 4.2026 (NCCN Guidelines ®) [Internet]. 2026 Apr. Available from: www.nccn.org/patients
7. Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. BMJ. 2020 Nov 9;m3773. doi:10.1136/bmj.m3773

8. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – [Internet]. Rio de Janeiro ; 2022 [cited 2024 Jul 10]. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf
9. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for Ovarian Cancer. JAMA. 2018 Feb 13;319(6):588. doi:10.1001/jama.2017.21926
10. Zamwar UM, Anjankar AP. Aetiology, Epidemiology, Histopathology, Classification, Detailed Evaluation, and Treatment of Ovarian Cancer. Cureus. 2022 Oct 21. doi:10.7759/cureus.30561
11. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. Annals of Oncology. 2023 Oct 1;34(10):833–48. doi:10.1016/j.annonc.2023.07.011 PubMed PMID: 37597580.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. Brasília; 2019 Jan.
13. Tsunoda AT, dos Reis R, Moretti-Marques R, Baiocchi G, Campbell LM, Rodrigues AN, et al. Surgery in Ovarian Cancer—Brazilian Society of Surgical Oncology Consensus. J Surg Oncol. 2025 Sep 15;132(4):640–53. doi:10.1002/jso.70055 PubMed PMID: 40728048.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 914 - Olaparibe para tratamento de manutenção do câncer de ovário (incluindo trompas de Falópio ou peritoneal primário), seroso ou endometrioide, recém diagnosticado, de alto grau, avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA, sensível à quimioterapia de primeira linha, à base de platina. [Internet]. Brasília; 2024 [cited 2026 Jun 11]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-no-914-olaparibe/view
15. National Comprehnsive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 12]. Ovarian Cancer Continue Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
16. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC. Diretrizes de Tratamentos Oncológicos | Ovário: tumores epiteliais. 2026 Apr.
17. Gaillard S, Lacchetti C, Armstrong DK, Cliby WA, Edelson MI, Garcia AA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2025 Mar;43(7):868–91. doi:10.1200/JCO-24-02589
18. Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, Concin N, Davidson B, Fotopoulou C, et al. ESGO–ESMO–ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. Annals of Oncology. 2024 Mar;35(3):248–66. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.015
19. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, Landolfo C, du Bois A, Chiva L, et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on preoperative diagnosis of ovarian tumor. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2021 Jul 10;58(1):148–68. doi:10.1002/uog.23635
20. American Cancer Society. American Cancer Society [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 16]. Ovarian Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. Available from: https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging.html
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ovarian Cancer NCCN GUIDELINES FOR PATIENTS ®. 2025 Jul.
22. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2021 Oct 20;155(S1):61–85. doi:10.1002/ijgo.13878

23. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. Histopathology. 2020 Jan 17;76(1):151–6. doi:10.1111/his.13977
24. Moraes MMF da S, Biagi GBB. Sociedade Brasileira de Patologia [Internet]. 2019 [cited 2026 Jun 11]. Ovário – Neoplasias – (5ª edição – 2019). Available from: https://www.sbp.org.br/manual-de-laudos-histopatologicos/ovario-neoplasias/
25. Trivers KF, Patterson JR, Roland KB, Rodriguez JL. Issues of ovarian cancer survivors in the USA: a literature review. Supportive Care in Cancer. 2013 Oct 12;21(10):2889–98. doi:10.1007/s00520-013-1893-5
26. Wagner U, Harter P, Hilpert F, Mahner S, Reuß A, du Bois A, et al. S3-Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-up of Malignant Ovarian Tumours. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013 Oct 11;73(09):874–89. doi:10.1055/s-0033-1350713
27. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). Preservação da fertilidade em mulheres com câncer ginecológico. Femina. 2025 Sep 3;53(7):912–9. doi:10.61622/0100-7254537202506
28. Su HI, Lacchetti C, Letourneau J, Partridge AH, Qamar R, Quinn GP, et al. Fertility Preservation in People With Cancer: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2025 Apr 20;43(12):1488–515. doi:10.1200/JCO-24-02782
29. Morice P, Scambia G, Abu-Rustum NR, Acien M, Arena A, Brucker S, et al. Fertility-sparing treatment and follow-up in patients with cervical cancer, ovarian cancer, and borderline ovarian tumours: guidelines from ESGO, ESHRE, and ESGE. Lancet Oncol. 2024 Nov;25(11):e602–10. doi:10.1016/S1470-2045(24)00262-6
30. De Lima L, Radbruch L. The International Association for Hospice and Palliative Care: Advancing Hospice and Palliative Care Worldwide. J Pain Symptom Manage. 2018 Feb;55(2):S96–103. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.03.023
31. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA GM/MS Nº 3.681, DE 7 DE MAIO DE 2024(*). Política Nacional de Cuidados Paliativos - PNCP no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. [Internet]. Brasília; 2024 May [cited 2026 Jul 9]. Available from: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-3.681-de-7-de-maio-de-2024-*-565726225
32. D'Alessandro MPS, Pires CT, Forte DN. Manual de Cuidados Paliativos [Internet]. São Paulo; 2020 [cited 2026 Jul 9]. Available from: https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2020/12/Manual-CuidadosPaliativos-versa%CC%83o-final-1.pdf
33. Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, Concin N, Davidson B, Fotopoulou C, et al. ESGO–ESMO–ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. Annals of Oncology. 2024 Mar;35(3):248–66. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.015
34. Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine. 2021 Dec 2;385(23):2123–31. doi:10.1056/NEJMoa2103294
35. Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, Zhang Y, Zhang P, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Apr;22(4):439–49. doi:10.1016/S1470-2045(21)00006-1
36. Colombo N, Sessa C, Bois A du, Ledermann J, McCluggage W, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. International Journal of Gynecological Cancer. 2019 May;29(4):728–60. doi:10.1136/ijgc-2019-000308
37. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant

chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2003 Jan 15;95(2):105–12. PubMed PMID: 12529343.

38. Falandry C, Rousseau F, Mouret-Reynier MA, Tinquaut F, Lorusso D, Herrstedt J, et al. Efficacy and Safety of First-line Single-Agent Carboplatin vs Carboplatin Plus Paclitaxel for Vulnerable Older Adult Women With Ovarian Cancer. JAMA Oncol. 2021 Jun 1;7(6):853. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0696
39. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. In: Tangjitgamol S, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. doi:10.1002/14651858.CD006014.pub6
40. Singh N, McCluggage WG, Gilks CB. High-grade serous carcinoma of tubo-ovarian origin: recent developments. Histopathology. 2017 Sep 18;71(3):339–56. doi:10.1111/his.13248
41. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2013 Oct;24:vi33–8. doi:10.1093/annonc/mdt353
42. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Oncol. 2013 Sep;14(10):1020–6. doi:10.1016/S1470-2045(13)70363-2
43. Nasioudis D, Mastroyannis SA, Ko EM, Haggerty AF, Cory L, Giuntoli RL, et al. Delay in adjuvant chemotherapy administration for patients with FIGO stage I epithelial ovarian carcinoma is associated with worse survival; an analysis of the National Cancer Database. Gynecol Oncol. 2022 Aug;166(2):263–8. doi:10.1016/j.ygyno.2022.05.015
44. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine. 2018 Dec 27;379(26):2495–505. doi:10.1056/NEJMoa1810858
45. Colombo N, Moore K, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, et al. Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the randomized phase III SOLO1 trial. Gynecol Oncol. 2021 Oct;163(1):41–9. doi:10.1016/j.ygyno.2021.07.016
46. AstraZeneca do Brasil Ltda. Lynparza (olaparibe). 2023.
47. Rustin GJ, van der Burg M EL, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. The Lancet. 2010 Oct;376(9747):1155–63. doi:10.1016/S0140-6736(10)61268-8
48. Harrison R, Zighelboim I, Cloven NG, Marcus JZ, Coleman RL, Karam A. Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: An SGO clinical practice statement. Gynecol Oncol. 2021 Dec 1;163(3):448–52. doi:10.1016/j.ygyno.2021.10.008 PubMed PMID: 34686355.49. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, Gray E, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013 Jul 9;2016(9). doi:10.1002/14651858.CD006910.pub2
50. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 May;22(5):620–31. doi:10.1016/S1470-2045(21)00073-5
51. Corrado G, Salutari V, Palluzzi E, Distefano MG, Scambia G, Ferrandina G. Optimizing treatment in recurrent epithelial ovarian cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2017 Dec 2;17(12):1147–58. doi:10.1080/14737140.2017.1398088
52. Accord Farmacêutica Ltda. Accord Farmacêutica Ltda. 2009. Carboplatina.

53. Eurofarma. Eurofarma. 1999. Paclitaxel.
54. Zachou G, El-Khouly F, Dilley J. Evaluation of follow-up strategies for women with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2023 Aug 31;2023(8). doi:10.1002/14651858.CD006119.pub4
55. Eurofarma. Eurofarma. 1999. Cloridrato de doxorrubicina.
56. Accord Farmacêutica Ltda. Accord Farmacêutica Ltda. 1999. Cloridrato de topotecana.
57. Blau Farmacêutica S.A. Cloridrato de gencitabina. 2019.
58. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. International Journal of Gynecological Cancer. 2017;27(7):1534–42. doi:10.1097/IGC.0000000000001041 PubMed PMID: 30814245.
59. Bhinder JK, Kennedy SKF, Faouk Al Aadah C, Al-Khaifi M. 2024 SOGC, 2024 NCCN, 2022 ESO-ESMO, and 2018 ASCO: a comparison of female cancer survivorship guidelines for the management of sexual health concerns. Supportive Care in Cancer. 2025 Jul 15;33(7):584. doi:10.1007/s00520-025-09640-1

MATERIAL SUPLEMENTAR

PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA

Medicamento	Dose inicial	Frequência
Carboplatina	Monoterapia: 360 a 400 mg/m^2; Terapia combinada: 300 mg/m^2 [a]	A cada 4 semanas
Paclitaxel	Monoterapia: 175 mg/ m^2; Terapia combinada: 175 mg/ m^2 [b]	A cada 3 semanas
Cloridrato de doxorrubicina	Monoterapia: 60 a 70 mg/m^2 Terapia combinada: 25 a 50 mg/m^2 [c]	A cada 3 semanas
Cloridrato de topotecano	1,5 mg/m2, por 5 dias dias consecutivos	1,5 mg/m^2
Olaparibe	Doença avançada: 300 mg [d]	2 vezes ao dia

Legenda: IV: intravenosa.

Nota: [a]. combinada a outros agentes citotóxicos; [b]. combinada a um composto de platina; [c] combinada a outros agentes antitumorais; [d]. pacientes com mutação do gene BRCA.

Fonte: Bula dos medicamentos [52,53,55,56].

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Neoplasia maligna epitelial de ovário contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

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). O painel de especialistas incluiu médicos da especialidade de oncologia clínica, ginecologia e cirurgia oncológica.

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. Participantes que possuíssem conflito de interesse relevante associado a uma ou mais questões do documento seriam impossibilitados de participar da elaboração e redação de questões específicas, sem impedimento de participar da discussão das demais questões, incluindo votação caso não fosse obtido consenso.

O processo de elaboração do PCDT da Neoplasia maligna epitelial de ovário a iniciou-se com a demanda pelo Ministério da Saúde (MS) e as reuniões de pré-escopo, de escopo e de priorização de perguntas realizadas entre 01/08/2024 e 26/08/2024.

A dinâmica da reunião de escopo foi conduzida com base nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas publicadas por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 01, de 07 de janeiro de 2019. Cada seção foi discutida entre o Grupo Elaborador e demais participantes da reunião de escopo, com o objetivo principal de revisar as condutas diagnósticas e identificar tecnologias em saúde que poderiam ser consideradas nas recomendações do Protocolo.

Os trabalhos foram conduzidos considerando as Diretrizes Metodológicas para elaboração de diretrizes clínicas. Definiu-se que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não demandariam questões de pesquisa definidas por serem práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento. Ainda, foram elencadas três novas questões de pesquisa para a elaboração do PCDT.

Foram estabelecidas as seguintes questões de pesquisa:

- Em pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna epitelial de ovário o sequenciamento de nova geração (NGS) é seguro, eficaz e custo-efetivo para detectar a mutação BRCA 1/2 (germinativo e somático), independentemente do estadiamento?
- Em familiares de 1º grau de pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário com mutação BRCA 1/2, o rastreamento com sequenciamento de nova geração (NGS) é seguro, eficaz e custo-efetivo para detectar a mutação BRCA 1/2 (germinativo e somático)?
- Em pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário, com CA-125 elevado e resultado de TC inconclusivo, qual a sensibilidade e especificidade do PET-CT para o monitoramento tumoral em comparação aos testes atualmente disponíveis no SUS?

2. Etapas do processo de elaboração

A proposta inicial de elaboração do PCDT da Neoplasia maligna epitelial de ovário foi inicialmente discutida durante a reunião de pré-escopo, ocorrida em 01 de agosto de 2024. A reunião teve a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador, representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) e Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES).

Posteriormente, o escopo do documento foi discutido em reunião de escopo, ocorridas em 14 de agosto de 2024. A reunião teve a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador, representantes da SCTIE, SAES, representantes de pacientes, de sociedades médicas e especialistas convidados.

Foram elaboradas perguntas PICO para as dúvidas clínicas e tecnologias que necessitariam de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Após levantamento inicial das evidências pelo Grupo Elaborador, elas foram apresentadas em reunião ocorrida em 26 de agosto de 2024, com a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador e representantes da SCTIE, SAPS e SAES. A partir das evidências encontradas, as perguntas de pesquisa a serem respondidas foram priorizadas e validadas.

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

A proposta de atualização do PCDT da Neoplasia maligna epitelial de ovário 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 (SCTIE0, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec.

3. Consulta pública

A Consulta Pública nº 84/2026, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário, foi realizada entre os 18 de agosto de 2026 e 08 de setembro de 2026. Foram recebidas 48 contribuições, que podem ser verificadas em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2026/cp-84-2026-pcdt-da-neoplasia-maligna-epitelial-de-ovario.pdf/@@display-file/file

4. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações das Diretrizes Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO ou PIRO.

Ao final do processo de planejamento do PCDT, três questões de pesquisa foram definidas. Para responder cada questão foram elaboradas revisões sistemáticas ou atualizadas revisões sistemáticas existentes, avaliações econômicas e análises de impacto orçamentário. Contudo, após a avaliação da Área Técnica, as perguntas 1 e 2 não foram priorizadas. Já a avaliação do PET-CT não foi considerada nesta versão, considerando manifestação da Área Técnica.

QUESTÃO 1: Em pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna epitelial de ovário o sequenciamento de nova geração (NGS) é seguro, eficaz e custo-efetivo para detectar a mutação BRCA 1/2 (germinativo e somático), independentemente do estadiamento?

A seguir é apresentado o resultado da síntese de evidência e avaliação econômica, bem como impacto orçamentário, realizados para avaliação do procedimento.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População	Pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário independentemente do estadiamento.
Intervenção	Sequenciamento de nova geração (NGS)
Referência	Sequenciamento direto/Sanger
Desfechos	Acurácia (sensibilidade e especificidade) Mudança de conduta clínica
Estudos	Estudos observacionais comparativos e não comparativos

MÉTODOS

População

Foram incluídos todos os estudos analisando mulheres adultas com câncer de ovário, incluindo todos os subtipos do carcinoma epitelial de ovário (seroso, mucinoso, endometrioide e células claras), assim como os carcinomas de trompa de Falópio e peritoneal primário (tratados com uma entidade única de carcinoma epitelial de ovário)[1–3]. Também não houve restrição quanto ao estadiamento do câncer de ovário.

Teste-Índice

O teste índice avaliado foi o teste genético utilizando a abordagem NGS na identificação de mutações (variantes patogênicas/provavelmente patogênicas) nos genes BRCA1 e/ou 2 de origem germinativa e/ou somática.

Padrão de referência

Atualmente, não existe teste genético incorporado no SUS para detecção de mutação BRCA1/2. Assim foram incluídos todos os estudos comparando o teste NGS *versus* qualquer teste convencional de sequenciamento, como testes de sequenciamento diretos ou Sanger (considerado padrão de referência na literatura).

Desfechos

Na reunião de escopo foram priorizados desfechos de acurácia e/ou mudança de conduta clínica:

- Dentre os desfechos de acurácia foram considerados os resultados de sensibilidade (capacidade de identificar corretamente os indivíduos com a condição, VP / [VP + FN]) e especificidade (capacidade de identificar corretamente os indivíduos sem a condição, VN / [VN + FP]), ou dados brutos que possibilitem o cálculo desses parâmetros. Na ausência de dados de acurácia, foram considerados também, dados de concordância entre os testes analisados (número de mutações detectadas no teste índice/número de mutações detectadas no padrão de referência).
- Foram considerados como desfecho de conduta clínica qualquer alteração no cuidado de um paciente com base nos resultados do teste.

Tipo de estudo

Foram considerados para inclusão estudos de revisão sistemática (com ou sem meta-análise), estudos de acurácia diagnóstica e estudos observacionais comparativos ou não comparativos.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão dizem respeito as especificações da pergunta de pesquisa, enquanto os critérios de exclusão foram:

- Estudos sem resultados separados para população com câncer de ovário;
- Estudos sem resultados separados para mutação (variantes patogênicas/provavelmente patogênicas) nos genes BRCA1 e/ou 2;
- Estudos analisando amostras com adição de variantes genéticas previamente definidas;
- Estudos comparando métodos NGS *in house;*

- Estudos analisando métodos NGS por pirosequenciamento (tecnologia em desuso);
- Relatos ou séries de casos (como casos familiares);
- Estudos publicados na forma de resumos, resenhas, editoriais, notas, comentários, cartas;
- Estudos completos publicados em caracteres não romanos.

Fontes de informações e estratégias de buscas

Utilizando as plataformas de busca PUBMED (via Medline), EMBASE e The Cochrane Library, foi conduzida uma busca em 07 de novembro de 2024. A estratégia de busca foi elaborada considerando descritores padronizados e palavras-chaves/sinônimos contemplando somente a intervenção, incluindo termos relacionados ao teste NGS e aos genes BRCA, combinados por meio dos operadores booleanos OR e AND e adaptados às especificações de cada plataforma. Não foram aplicados filtros em relação à data de publicação ou tipo de desenho de estudo (**Quadro A**).

Quadro A. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Plataformas de busca	**Estratégia de busca**	**Publicações recuperadas**
PubMed	#1: "high throughput nucleotide sequencing"[MeSH Terms] OR "high throughput nucleotide sequencing"[Title/Abstract] OR "Next Generation Sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing next generation"[Title/Abstract] OR "high throughput dna sequencing"[Title/Abstract] OR "dna sequencing high throughput"[Title/Abstract] OR "sequencing high throughput dna"[Title/Abstract] OR "high throughput rna sequencing"[Title/Abstract] OR "rna sequencing high throughput"[Title/Abstract] OR "sequencing high throughput rna"[Title/Abstract] OR "massively parallel sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing massively parallel"[Title/Abstract] OR "Deep Sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing deep"[Title/Abstract] OR "Illumina Sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing illumina"[Title/Abstract] OR "Ion Torrent Sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing ion torrent"[Title/Abstract] OR "Ion Proton Sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing ion proton"[Title/Abstract] OR "high throughput sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing high throughput"[Title/Abstract] #2: "genes, brca1"[MeSH Terms] OR "genes, brca2"[MeSH Terms] OR "genes brca1"[Title/Abstract] OR "genes brca2"[Title/Abstract] OR "BRCA1 Genes"[Title/Abstract] OR "gene brca1"[Title/Abstract] OR "BRCA1 Gene"[Title/Abstract] OR "BRCA2 Genes"[Title/Abstract] OR "gene brca2"[Title/Abstract] OR "BRCA2 Gene"[Title/Abstract] OR "BRCA"[Title/Abstract] OR "BRCA 1"[Title/Abstract] OR "BRCA 2"[Title/Abstract] #3: #1 AND #2	807
Embase	#1: 'high throughput sequencing'/exp OR 'ngs analysis (next generation sequence analysis)' OR 'high through-put nucleotide sequencing' OR 'high through-put sequence analysis' OR 'high through-put sequencing' OR 'high throughput nucleotide sequence analysis' OR 'high throughput nucleotide sequencing' OR 'high throughput sequence	1001

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações recuperadas
	analysis' OR 'high throughput sequencing' OR 'high-throughput nucleotide sequencing' OR 'next generation sequence analysis' OR 'next generation sequencing' OR 'next generation sequencing technology' OR 'next-gen sequence analysis' OR 'next-gen sequencing' #2: 'brca gene'/exp OR 'brca2 gene'/exp OR 'brca1 gene':ti,ab OR 'genes, brca2':ti,ab OR 'genes, brca1':ti,ab OR 'brca':ti,ab OR 'brca 1':ti,ab OR 'brca 2':ti,ab #3: [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #4: #1 AND #2 AND #3	
The Cochrane Library	#1: [High-Throughput Nucleotide Sequencing] explode all trees OR "high throughput nucleotide sequencing" OR "Next Generation Sequencing" #2: [Genes, BRCA1] explode all trees OR [Genes, BRCA2] explode all trees OR BRCA #3: #1 AND #2	1
Total		**1.809**

Fonte: Elaboração própria.

Seleção dos estudos

Os artigos recuperados na busca foram exportados para o aplicativo web Rayyan [4], no qual foi identificado e excluído duplicatas das mesmas publicações e realizado todo o processo de triagem (leitura de títulos e resumos) e elegibilidade (leitura na integra) aplicando os critérios de inclusão e exclusão. Foi realizado uma busca manual nas referências dos estudos incluídos, pesquisando potenciais estudos não recuperados pela estratégia de busca nas bases de dados.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada usando planilha do Microsoft Office Excel, sendo coletados:

a) Características dos estudos e intervenções: ano da publicação; tipo de desenho do estudo; país; características do teste-índice e do teste comparador;

b) Características dos participantes: número de participantes total, sexo e idade;

c) Resultados: sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, VP, VN, FP, FN, concordância entre os testes e desfechos decorrente da mudança de conduta clínica. Sempre que possível, na ausência dos dados necessários para análise dos desfechos reportados, os resultados foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy* [5].

Avaliação do Risco de viés e da qualidade da evidência

Para avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos foi considerado a ferramenta *A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2)[6], se desfechos de acurácia diagnóstica, a ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions* (ROBINS-)[7] nos estudos comparativos não randomizados, e a nova versão da ferramenta *Cochrane Risk of Bias* (RoB 2)[8] nos ensaios clínicos randomizados, se desfechos de mudança de conduta clínica.

Devido à ausência de ferramentas validadas e recomendadas em diretrizes metodológicas para avaliação dos estudos não comparativos, desfechos provenientes desses estudos foram classificados diretamente como de alto risco de viés geral.

A certeza da evidência foi avaliada usando o sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)[9,10], e quando aplicável, foi utilizado as orientações adaptadas para desfechos de acurácia [11]. O sistema GRADE classifica as evidências em alta, moderada, baixa ou de muito baixa qualidade, sendo o delineamento do estudo o primeiro aspecto a ser considerado para qualificar as evidências, seguido por critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação[53].

Todas as etapas incluindo a busca, seleção dos estudos, extração dos dados, avaliação do risco de viés dos estudos e avaliação da qualidade da evidência dos desfechos reportados foram realizadas por um pesquisador. Em caso de dúvidas, um segundo pesquisador foi consultado.

Síntese e análise dos dados

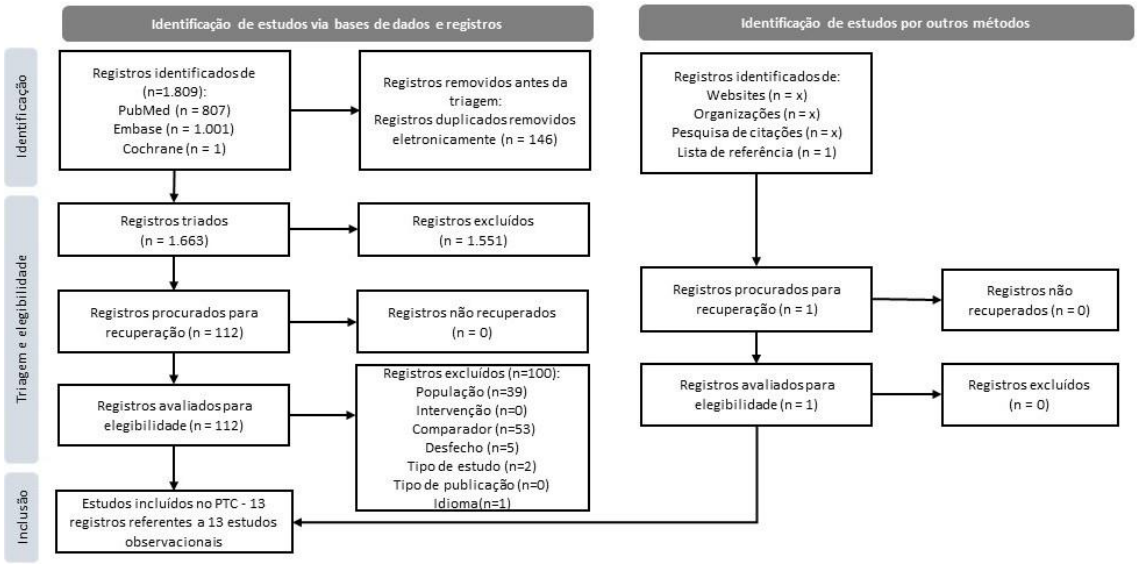
Os dados foram resumidos por meio de tabelas descrevendo as principais características dos estudos e estatística descritiva dos resultados (frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]). Quando os critérios para a condução de meta-análises foram atendidos, estas foram realizadas utilizando o *MetaDisc (a software for meta-analysis of test accuracy data)*[12], quando reportado resultados de acurácia ou no software R (v. 4.4.1)[13] e RStudio (*Posit Software*, PBC)[14] utilizando o pacote 'meta'[15], quando reportado desfechos clínicos. Os resultados das meta-análises foram obtidos utilizando o modelo de efeitos aleatórios, considerando que estudos de testes diagnósticos frequentemente apresentam heterogeneidade substancial, independentemente do valor I^2 reportado. Esses resultados foram expressos por meio das respectivas medidas de efeito com intervalos de confiança (IC) de 95%, sendo representados visualmente por meio de gráficos de floresta (*forest plots*) ou resumidos em tabelas.

Resultados

Ao todo, foram recuperadas 1.809 publicações nas bases de dados, com leitura na íntegra de 112 estudos na fase de elegibilidade, não sendo identificados estudos comparativos reportando desfechos de acurácia ou mudança clínica.

A **Figura A** apresenta o fluxograma de seleção dos estudos.

Figura A. Seleção dos estudos incluídos no parecer técnico científico (PTC).



Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: http://www.prisma-statement.org/

Caracterização dos estudos incluídos

Dos treze estudos incluídos[16–28], quatro analisaram a detecção de mutações BRCA1/2 em amostras de DNA extraídos do tecido tumoral[19,21,25,28], enquanto nos outros nove estudos foram utilizados o sangue como amostras para extração do DNA[16–18,20,22–24,26,27]. Um estudo, além do sangue, também analisou fluído ascítico[20]. As principais características dos estudos e da população incluída são resumidas no **Quadro B.** Todos os estudos utilizaram o método de sequenciamento Sanger para confirmação das mutações BRCA1/2 detectadas, sendo a maioria deles (n = 10) avaliando as mutações de origem germinativas, enquanto somente dois estudos reportaram confirmação de mutações de origem somáticas[19,21], e um estudo não informou a origem das mutações analisadas[28]. Embora com diferenças pontuais entre as plataformas e fluxo de trabalho, nas abordagens NGS foi utilizado principalmente tecnologia de sequenciamento por síntese (plataformas MiSeq e NextSeq) ou por emissão de ions (*Ion torrent*). Em nove estudos, a frequência de pacientes com histórico pessoal ou familiar de câncer hereditário não foi reportada.

Síntese dos resultados

Como foram identificados apenas estudos não comparativos, nos quais o teste índice (NGS) foi aplicado inicialmente a todos os participantes, mas apenas os resultados positivos destes foram subsequentemente confirmados pelo teste considerado padrão de referência, os dados disponíveis não permitiram a realização de uma meta-análise de acurácia diagnóstica, uma vez que os estudos incluídos apresentaram verificação parcial, sem verificação sistemática dos resultados negativos do padrão de referência, impossibilitando a construção de tabelas de contingência 2×2 completas. Nessa situação, modelos bivariados ou HSROC (*Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic*) não são aplicáveis, conforme descrito nas diretrizes metodológicas para revisões sistemáticas de acurácia diagnóstica. Assim, optou-se por uma síntese quantitativa por meio de meta-análise de proporções, limitada à concordância diagnóstica positiva.

Os trezes estudos incluídos analisaram parcialmente o desempenho do NGS, confirmando com Sanger somente as mutações detectadas pelo NGS. Em geral, esses estudos apontaram que o NGS pode ser uma ferramenta promissora para a detecção de mutações germinativas e somáticas nos genes BRCA1/BRCA2, oferecendo uma abordagem mais abrangente para o diagnóstico de cânceres hereditários, como o câncer de ovário. Alguns estudos identificaram que o uso de painéis multigênicos, quando associado ao NGS, parece melhorar a detecção de mutações em comparação com testes focados apenas nos genes BRCA1/BRCA2. Enquanto em outro estudo, os autores destacam que, embora o NGS tenha mostrado boa capacidade de identificar essas mutações, é fundamental um exame cuidadoso para evitar resultados falso-positivos. Além disso, foi sugerido por alguns autores que o NGS em tecidos FFPE tem o potencial de melhorar a precisão diagnóstica, mas é necessário aprimorar os parâmetros utilizados para reduzir a ocorrência de falsos positivos, e que a implementação do NGS em contextos clínicos deve ser considerada com base nas características individuais dos pacientes e em sua história clínica. Abaixo uma breve descrição narrativa dos estudos analisados com detalhes sendo apresentados no **Quadro B.**

O estudo de Alhuqail et al. (2018) teve como objetivo investigar a prevalência e o espectro de mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes árabes com câncer de mama e de ovário. Utilizando a tecnologia de sequenciamento paralelo massivo e validação pelo sequenciamento de Sanger, foram analisados os exons codificadores desses genes. Os resultados mostraram mutações patogênicas distintas, com algumas delas inéditas. A conclusão dos autores destacou que a frequência das mutações germinativas de BRCA foi de 10,2% em câncer de mama e 30,7% em câncer de ovário, evidenciando a prevalência dessas mutações em mulheres árabes.

O objetivo do estudo de Aref-Eshghi et al. (2020) foi avaliar o impacto diagnóstico da análise combinada de sequenciamento BRCA1/2, número de cópias e metilação do promotor do DNA em tumores de ovários. Para isso, foram sequenciadas amostras de adenocarcinoma de ovário em estágio avançado, combinando essas três abordagens. Os resultados mostraram que a avaliação da metilação do DNA e do número de cópias aumentou a acurácia diagnóstica quando comparado apenas ao sequenciamento de variantes. A conclusão é que a análise epigenética pode ajudar a identificar tumores de ovários com características semelhantes às de tumores causados por mutações no BRCA, embora mais pesquisas sejam necessárias.

Demir et al. (2020) realizaram uma triagem genética em indivíduos com risco elevado de câncer de mama/ovário relacionado ao BRCA, utilizando NGS e amplificação dependente de sondas de ligadura multiplex (MLPA). O estudo identificou variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2, com destaque para uma mutação fundadora, comum na população judaica Ashkenazi. Os resultados sugerem que o sequenciamento completo dos genes BRCA1/BRCA2 é uma abordagem viável para indivíduos com risco de câncer hereditário.

O estudo de Eoh et al. (2018) investigou a frequência de mutações germinativas em pacientes com câncer epitelial de ovário utilizando um painel de múltiplos genes e NGS. Os pacientes apresentaram mutações patogênicas em oito genes, incluindo BRCA1 e BRCA2. A análise também mostrou que, entre os pacientes com histórico familiar de câncer, a prevalência de mutações foi mais alta. Os autores concluíram que o uso do painel de múltiplos genes com NGS melhora substancialmente a detecção de mutações em EOC, comparado ao teste apenas para BRCA1/BRCA2.

Kim et al. (2023) validaram o uso de sequenciamento de painel de múltiplos genes em tecidos fixados em formalina e embebidos em parafina (FFPE) para detectar mutações BRCA em pacientes com câncer de ovário epitelial (EOC). O estudo comparou a eficácia do NGS em tecidos FFPE com o sequenciamento de Sanger em amostras de sangue. Os resultados mostraram que o NGS em tecidos FFPE teve alta sensibilidade para detectar mutações germinativas de BRCA e conseguiu identificar mutações somáticas adicionais. Os autores sugerem que essa abordagem pode ser útil para diferenciar mutações germinativas de somáticas, auxiliando no aconselhamento genético.

O estudo de Lee et al. (2019) focou na detecção de mutações somáticas nos genes BRCA1/2 em tecidos de ovários fixados em formalina e embebidos em parafina (FFPE) de pacientes coreanas com câncer de ovário. Utilizando o NGS, os pesquisadores investigaram a qualidade das amostras FFPE e corrigiram erros de classificação das mutações, concluindo que o NGS é uma ferramenta valiosa para detectar mutações BRCA em tecidos FFPE, e melhora a capacidades de diagnóstico em câncer de ovário, embora seja necessário aprimorar os parâmetros para reduzir falsos positivos.

Li et al. (2018) investigaram a prevalência de mutações germinativas nos genes BRCA1/2 em uma grande coorte de pacientes chineses com câncer de ovário e controles saudáveis. Utilizando NGS, os pesquisadores encontraram mutações deletérias em 17,1% dos pacientes com câncer, comparado a apenas 0,3% nos controles saudáveis. A conclusão sugeriu que o teste de BRCA deve ser realizado em todos os pacientes com câncer de ovário na China, além de familiares de pessoas com câncer relacionado ao BRCA, para promover prevenção precoce e melhor gestão médica.

Ratajska et al. (2015) realizaram uma análise mutacional dos genes BRCA1/2 em pacientes consecutivos com câncer de ovário primário, utilizando NGS. O estudo identificou mutações recorrentes conhecidas, e mutações únicas que não seriam detectadas pelos testes padrão. A pesquisa ressaltou a importância do sequenciamento abrangente para identificar mutações raras, sugerindo que uma abordagem mais completa poderia melhorar o diagnóstico e o tratamento personalizado para pacientes com câncer de ovário.

Rivera et al. (2020) realizaram uma validação do teste de BRCA em tecidos tumorais de câncer de ovário epitelial usando NGS. A pesquisa comparou os resultados do NGS com testes de sangue conhecidos para mutações germinativas, encontrando total concordância para variantes germinativas. Embora algumas limitações tenham sido identificadas, como a falta de controles com o status de mutações somáticas conhecido, a conclusão dos autores enfatizou a colaboração entre as unidades de patologia e genética, sugerindo que a implementação de testes de BRCA em tecidos tumorais pode melhorar a qualidade do processo diagnóstico.

O estudo de Suryavanshi et al. (2017) avaliaram a eficácia do NGS para detectar mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 em amostras usando uma plataforma de PCR multiplex e o sistema de sequenciamento. A pesquisa revelou mutações em BRCA2, mas ao confirmar os resultados por sequenciamento de Sanger, as inserções não foram detectadas. A conclusão sugeriu que, embora o NGS seja promissor para a análise rápida de mutações, é necessário um exame cuidadoso para evitar resultados falso-positivos.

O estudo de Tian et al. (2019) investigou a frequência de mutações germinativas em genes de predisposição ao câncer em pacientes chineses com câncer endometrial (EC). Utilizando NGS e MLPA, a pesquisa revelou uma alta prevalência de mutações em genes de reparo, com destaque para a síndrome de Lynch. Os autores sugerem que testes de painel multigênico devem ser recomendados com base nas características clínicas e fenótipo tumoral dos pacientes, além de ressaltarem a complexidade genética do câncer endometrial.

Tsaousis et al. (2019) analisaram variantes genéticas associadas a síndromes hereditárias de câncer em indivíduos de diferentes países, utilizando NGS e MLPA. O estudo identificou variantes patogênicas em uma proporção significativa dos pacientes, com destaque para mutações nos genes BRCA1/2. Os resultados enfatizam a importância do uso de painéis multigênicos para personalizar decisões clínicas e apoiar o diagnóstico preciso em síndromes de predisposição hereditária ao câncer.

O estudo de Vu et al. (2020) investigou a ocorrência de mutações nos genes BRCA1/2 em pacientes vietnamitas com câncer de ovário, utilizando NGS em amostras tumorais. A pesquisa detectou mutações patogênicas em BRCA1, mas não em BRCA2. Uma mutação recurrente em BRCA1 foi identificada, sugerindo que seja uma mutação fundadora na população vietnamita. Os autores concluíram que o NGS é eficaz para detectar mutações germinativas e somáticas em pacientes com câncer de ovário.

Wu et al. (2019) realizaram um estudo clínico retrospectivo para investigar a frequência de mutações nos genes BRCA1/2 em pacientes com câncer de mama e ovário de uma população chinesa. Utilizando sequenciamento por emissão de ions em amostra de sangue, os pesquisadores encontraram mutações em uma pequena porcentagem dos pacientes, com maior prevalência em BRCA2 para câncer de mama e menor para câncer de ovário. O estudo destaca a importância de entender o espectro das mutações BRCA1/2, o que pode contribuir para estratégias de prevenção e controle do câncer hereditário nessa população.

Quadro B. Principais características dos estudos e da população analisada na avaliação da concordância na detecção de mutações BRCA pelo NGS, confirmadas por Sanger

Autor, ano	Delineamento	Local	População	Histórico familiar	Número de participantes*	Idade, anos média (intervalo)	Amostra	Plataforma NGS
Alhuqail, 2018	Observacional prospectivo	Arábia Saudita (multicêntrico)	Pacientes com câncer hereditário de mama e/ou câncer epitelial de ovário	NR	65	45 (4)[a]	Sangue	PGM System (Life Technologies)
Aref-Eshghi, 2020	Observacional retrospectivo	Canadá (Unicêntrico)	Amostras de tecidos tumorais arquivado de pacientes falecidos que tinham sido tratados para carcinoma epitelial de ovário seroso invasivo de alto grau, estágio 3c ou 4	NR	172	< 80 anos	Tecido tumoral	NextSeq (Illumina, San Diego, CA, USA).
Demir, 2020	Observacional retrospectivo	Turquia (NR)	Indivíduos não aparentados encaminhados ao departamento de genética médica com base nos critérios NCCN 2019	NR	44	NE	Sangue	Ion Torrent Personal Genome Machine (PGM) (Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA, SA), MiSeq (Illumina Inc., San Diego, CA, USA)

Autor, ano	Delineamento	Local	População	Histórico familiar	Número de participantes*	Idade, anos média (intervalo)	Amostra	Plataforma NGS
Eoh, 2018	Observacional prospectivo	Coréia do Sul (Unicêntrico)	Mulheres com câncer epitelial de ovário com/sem histórico familiar de câncer de mama ou ovário	64 (54,7%)	117	52 (16-83)	Sangue	MiSeq (Illumina)
Kim, 2023	Observacional retrospectivo	Coréia do Sul (Unicêntrico)	Pacientes com câncer epitelial de ovário primário que foram submetidas à cirurgia de estadiamento e cujo diagnóstico foi confirmado patologicamente	NR	48	56,1 (24 a 80)	Tecido tumoral	MiSeq (Illumina)
Li, 2018	Observacional prospectivo	China (Multicêntrico)	Pacientes com câncer de ovário	106 (7,9%)	1331	51,5 (10,4)	Sangue	NextSeqCN500 (BerryGenomics, China)
Ratajska, 2015	Observacional retrospectivo	Polônia (Multicêntrico)	Pacientes não aparentados com carcinoma de ovário encaminhados para um hospital	12 (60%)	134	60,8 (24–87)	Sangue	MiSeq (Illumina)
Rivera, 2020	Observacional retrospectivo	Itália (Unicêntrico)	Pacientes com câncer epitelial de ovário submetidos a testes de mutações germinativas do gene BRCA	NR	66	NR	Tecido tumoral	Ion Torrent Ion S5 System
Suryavanshi, 2017	Observacional retrospectivo	Índia (Multicêntrico)	Pacientes selecionados para triagem com base no histórico	NR	20	NR	Sangue total/ Fluido	Ion Torrent PGM

Autor, ano	Delineamento	Local	População	Histórico familiar	Número de participantes*	Idade, anos média (intervalo)	Amostra	Plataforma NGS
			familiar significativo e nas manifestações clínicas				ascítico (n = 1)	
Tian, 2019	Observacional retrospectivo	China (Unicêntrico)	Pacientes submetidos à histerectomia com um diagnóstico patológico de carcinoma endometrial epitelial	NR	46	43,6	Sangue	MiSeq ou NextSeq (Illumina)
Tsaousisi, 2019	Observacional prospectivo	Grecia, Romenia e Turquia	Indivíduos encaminhados para testes genéticos de um painel para câncer hereditário	929 (77,6%)	42	45 (11,4)[a]	Sangue	MiSeq (Illumina)
Wu, 2019	Observacional retrospectivo	China (Unicêntrico)	Pacientes com câncer de ovário	NR	66	NR	Sangue	Ion Proton (Life Technologies)
Vu, 2020	Observacional retrospectivo	Vietnã (Multicêntrico)	Pacientes não aparentados, com carcinoma de ovário, diagnosticadas com base em critérios histológicos padrão	NR	101	49,7 (18 a 75)	Tecido tumoral	Ion Torrent PGM

Fonte: elaboração própria.

Legenda: NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

Nota: * participantes exclusivamente com câncer de ovário; [a] desvio padrão

Considerando que um mesmo paciente pode ter mais de um tipo de mutação BRCA, a análise dos dados foi realizada de forma estratificada por origem da mutação (germinativa, somática ou não informado) e gene analisado (BRCA1 ou BRCA2), conforme resumido na **Tabela A,** não sendo realizado síntese global dos dados para evitar superestimação no número de mutações por paciente.

Ao todo, foram analisados 2.252 pacientes com câncer de ovário, sendo detectado 427 mutações de origem germinativa e oito mutações de origem somática, com 362 mutações no gene no gene BRCA1 e 110 no gene BRCA 2. Desses pacientes, em 387 (17,2%) foram analisadas amostras do tecido tumoral para detecção de mutações BRCA1/2.

Tabela A. Resultado da meta-análise de concordância entre as mutações detectadas por NGS e confirmadas por Sanger

Tipo de mutação	Estudos (n)	Pacientes (n)	Mutações detectadas por NGS (n)	Mutações confirmadas por Sanger* (n)	Concordância, % (IC95%)
Germinativa					
Gene BRCA1	12	2080	334	333	99,9 (IC95%: 99,4 a 100)
Gene BRCA2	9	1948	97	94	82,4 (IC95%: 58,1 a 100)
Somática					
Gene BRCA1	2	167	6	6	100 (IC95%: 79,3 a 100)
Gene BRCA2	1	66	2	2	100 (IC95%: 57,8 a 100)
Não Informado					
BRCA1	1	172	23	23	100 (IC95%: 94,3 a 100)
BRCA2	1	172	14	14	100 (IC95%: 90,9 a 100)

Fonte: Elaboração própria (2025).

Legenda: IC: intervalo de confiança; NA: não aplicável; NGS: sequenciamento de nova geração

Nota:*somente as amostras com mutações detectadas pelo NGS foram analisadas por sequenciamento de Sanger

Para mutações germinativas no gene BRCA1, incluindo 12 estudos com um total de 2.080 pacientes, a meta-análise demonstrou alta concordância entre os resultados positivos detectados pelo NGS e confirmados pelo sequenciamento de Sanger (99,9%; IC95%: 99,4% a 100%), com intervalo de confiança (IC) estreito indicando precisão dessa estimativa.

Por outro lado, a detecção de mutações germinativas no gene BRCA2, avaliada em nove estudos com 1.948 pacientes, revelou uma concordância de 82,4% (IC95%: 58,1% a 100%), com um intervalo de confiança mais amplo, indicando maior incerteza na estimativa.

Na avaliação das mutações somáticas no gene BRCA1 foram incluídos dois estudos com um total de 167 pacientes, e a meta-análise revelou uma concordância para os resultados positivos de 100% (IC95%:

79,3% a 100%). Embora a o percentual de concordância seja alto, o intervalo de confiança mais amplo pode estar refletindo a limitação no número reduzido de estudos incluídos.

Para as mutações somáticas no gene BRCA2, a concordância observada no único estudo disponível, analisando 66 pacientes, foi de 100% (IC95%: 57,8% a 100%). Em um único estudo, não informando a origem das mutações, também foi identificado concordância de 100% (IC95% de 94,3% a 100% e 90,9% a 100% nos genes BRCA1 e BRCA2, respectivamente).

Embora as análises por subgrupos tenham revelado variações nos resultados, como concordância mais baixa para mutações germinativas no gene BRCA2 nas amostras de tumor (67,3%; IC95%: 26,3% a 100%), a diferença entre os subgrupos não mostrou significância estatística, sugerindo alta concordância entre os resultados positivos detectados pelo NGS e confirmados pelo sequenciamento de Sanger, independentemente da origem da mutação (germinativa versus somática), do gene analisado (BRCA1 versus BRCA2) ou do tipo de amostra (sangue versus tecido tumoral). Assim, não se pode descartar a possibilidade de que as variações observadas entre os subgrupos tenham ocorrido ao acaso. Ressalta-se ainda que o número limitado de estudos com amostras tumorais pode comprometer a robustez dessa evidência.

Explorando a influência de cada estudo individual na estimativa do efeito combinado (análise de sensibilidade *leave-one-out*), somente a exclusão do estudo de Vu et al. (2020)[19]alterou os resultados da meta-análise, elevando o percentual de concordância para 100% (IC95%: 98,0% a 100%) na detecção de mutações germinativas no gene BRCA2.

Não foram identificados desfechos específicos relacionados a efeitos indesejáveis nos testes genéticos que utilizam a abordagem NGS. Embora a análise dos efeitos desejáveis da tecnologia tenha demonstrado alta concordância entre os resultados positivos do NGS e a confirmação por sequenciamento de Sanger, apenas os resultados positivos do NGS foram considerados, sem uma avaliação completa da sensibilidade, especificidade ou da concordância global entre todas as amostras analisadas. Essa limitação compromete a detecção de possíveis falsos positivos e negativos na identificação de mutações BRCA1/2. Falsos positivos podem levar a diagnósticos incorretos e tratamentos desnecessários, enquanto falsos negativos podem resultar na não identificação de mutações clinicamente relevantes, especialmente em amostras tumorais de difícil análise, podendo gerar impactos adversos na população.

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Devido ausência de ferramentas validadas e recomendadas em diretrizes metodológicas para avaliação dos estudos não comparativos, e conforme orientação das diretrizes de PTC [10], todos os desfechos dos estudos incluídos na evidência principal desse PTC, foram diretamente classificados com alto risco de viés.

Avaliação da qualidade da evidência

Como as estimativas analisadas não representam dados de acurácia, não foi aplicado a avaliação GRADE de estudos de acurácia. Também não há recomendações oficiais específicas do GRADE para a avaliação da certeza da evidência de estimativas advindas de estudos não comparativos. Assim, adaptando as orientações das diretrizes metodológicas do PTC e GRADE [9,10] para avaliação geral da certeza da evidência no sistema GRADE (**Tabela B**), todos os desfechos avaliados foram classificados como de qualidade MUITO BAIXA, indicando que é muito provável que futuros estudos com delineamentos mais

apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos estimados [29]. Nessa classificação foi considerado que os estudos observacionais não comparativos apresentaram alto risco de viés, pelo viés de verificação parcial, impedindo a avaliação completa de verdadeiros positivos e verdadeiros negativos, sendo rebaixados em 2 níveis, para todos os desfechos. Além disso, nos resultados de concordância para detecção de mutações germinativas no gene BRCA 2 e mutações somáticas nos genes BRCA 1 ou 2, a certeza da evidência também foi rebaixada por imprecisão, seja pelo número de eventos muito baixo ou intervalo de confiança muito amplo (abrangendo valores inferiores a 70% e superiores a 90%), uma vez que valores abaixo de 70% são frequentemente descritos na literatura como indicativos de desempenho limitado, enquanto valores acima de 90% sugerem alto desempenho diagnóstico.

Tabela B. Classificação da certeza da evidência pelo sistema GRADE.

Avaliação da certeza da evidência							Nº de eventos		Efeito absoluto	Certeza geral da evidência
Participantes (estudos)	**Delineamento do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**	**NGS**	**Sanger**	**Proporção de concordância (%) (IC95%)**	
Mutações germinativas – BRCA1										
2.080 (12 estudos)	Observacional	muito grave[a]	não grave	não grave	não grave	nenhuma	334	333	99,9 % (IC95%: 99,4 a 100,0))	⊕◯◯◯ Muito baixa
Mutações germinativas – BRCA2										
1.948 (9 estudos)	Observacional	muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhuma	97	94	82.4 % (IC95%: 58.1 a 100)	⊕◯◯◯ Muito baixa
Mutações somáticas – BRCA1										
167 (2 estudos)	Observacional	muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhuma	6	6	100 (IC95%: 79.3 a 100)	⊕◯◯◯ Muito baixa
Mutações somáticas – BRCA2										
66 (1 estudo)	Observacional	muito grave[a]	não grave	não grave	grave[b]	nenhuma	2	2	100 (IC95%: 57.8 a 100)	⊕◯◯◯ Muito baixa

Fonte: Elaboração própria.

Explicações:

a: rebaixamento em 2 níveis por alto risco de viés dos estudos observacionais não comparativos (viés de verificação parcial, impossibilitando análise de acurácia por não fornecer verdadeiros positivo e verdadeiros negativos);

b:rebaixamento por imprecisão devido ao amplo IC95% (incluindo valores inferiores a 70% e superiores a 90%) e/ou número de eventos muito baixos.

Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A análise demonstrou alta concordância entre as mutações BRCA1/2 detectadas pelo NGS e confirmada por sequenciamento de Sanger (de 100% na maioria dos grupos analisados), independente da origem da mutação (germinativa ou somática), do gene BRCA analisado mutado (BRCA1 ou BRCA2) ou da amostra utilizadas (sangue ou tecido tumoral) não sendo identificado diferenças estatisticamente significativas entre eles. Contudo, a robustez da evidência foi comprometida pelo viés de verificação parcial, sem uma avaliação completa da sensibilidade, especificidade ou da concordância global incluindo todas as amostras, dificultando a detecção de falsos positivos e negativos, reduzindo a confiabilidade das conclusões e limitando a compreensão dos potenciais riscos associados ao uso do NGS no contexto clínico.

Evidência complementar

Desempenho da abordagem NGS em estudos de validação diagnóstica

Considerando que não foram identificados estudos apresentando desfechos de acurácia atendendo a PICOS deste PTC, foi realizado uma síntese dos dados de estudos que realizaram validação diagnóstica da abordagem NGS, incluindo, mas não restrito, a pacientes com câncer de ovário. Foram identificados seis estudos [113–118], nos quais a maioria incluiu pacientes com síndrome de câncer de mama e ovário hereditário, analisando pelo menos 2.600 pacientes/amostras. Exceto o estudo de Schenkel *et al.* (2016)[117], que não especificou a origem das variantes, todos os outros reportaram o desempenho da abordagem NGS a nível de variantes germinativas nos genes BRCA1/2, independente de sua classificação clínica (benignas, de significado incerto ou patogênica/provavelmente patogênica), sendo que o estudo de Schmidt *et al* (2017)[116] reportou somente dados de concordância do NGS *versus* MLPA (100%).

Os estudos de validação demonstraram que a abordagem NGS apresenta alta acurácia na detecção de variantes nos genes BRCA 1/2. A sensibilidade variou de 96,2% a 100%, enquanto a especificidade variou entre 99,8% e 100%, entre os estudos, quando comparado ao sequenciamento por Sanger ou à técnica de MLPA. Esses achados apoiam a confiabilidade da tecnologia para a identificação de variantes genéticas.

Percentual de mutações BRCA1/2 detectadas por NGS no câncer de ovário

Ainda com o objetivo de complementar a evidência principal com uma visão geral do potencial alcance da tecnologia avaliada, foram analisados o percentual de mutações BRCA 1/2 (variantes patogênicas/provavelmente patogênicas) em pacientes exclusivamente com câncer de ovário, usando a abordagem NGS. Para esta análise foi identificado duas revisões sistemática mais recentes, publicadas em 2022, sendo incluído ao todo, após a atualização, 53 estudos [50,51,54,119–168]. Para não superestimar o percentual de pacientes, considerando a possibilidade de um mesmo paciente apresentar mais de um tipo de mutação BRCA, os dados foram sintetizados e apresentados de acordo com a origem (germinativa ou somática) e gene analisado (BRCA1 ou BRCA2), utilizando o modelo de efeitos randômicos em decorrência da alta heterogeneidade observada entre os estudos.

A análise das mutações germinativas revelou diferenças significativas no percentual entre os genes BRCA1 e BRCA2 ($p < 0,01$). Analisando 16.800 pacientes com câncer de ovário, o percentual agrupado de mutações germinativas no gene BRCA1 foi de 15% (IC95%: 10% a 20%), enquanto no BRCA2 foi substancialmente menor, de 6% (IC95%: 5% a 7%) em um total de 16.801 pacientes. Além disso, cinco estudos que incluíram 1.209 pacientes, mas sem discriminar o gene BRCA afetado, relataram um percentual intermediário de 18% (IC95%: 12% a 24%), o que sugere que a distribuição das mutações pode estar mais

próxima do perfil do BRCA1. Em análise de sensibilidade, a exclusão do estudo de Zang et al. (2023), o qual apresentou percentuais atípicos para BRCA1 (100%) e BRCA2 (68%), a percentual agrupado para BRCA1 reduziu para 12% (IC95%: 11 a 14%), enquanto para BRCA2 não teve redução, assim como não alterou a diferença estatisticamente significativa entre os genes ($p < 0,0001$).

Por outro lado, ao considerar mutações de origem somática, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas no percentual entre os genes BRCA1 e BRCA2 ($p = 0,18$). O percentual agrupado de mutações detectadas por NGS foi uniformemente baixo, de 3% (IC95%: 2% a 3%) em coortes de 2.835 e 2.849 pacientes, respectivamente. Três estudos envolvendo 1.059 pacientes, sem especificação do gene BRCA afetado, apontaram um percentual consideravelmente maior de 11% (IC95%: 1% a 21%), com ampla incerteza (amplo intervalo de confiança). Ainda, nos estudos que não discriminaram a origem das mutações (germinativa ou somática), o percentual observado para BRCA1 (16%; IC95%: 11% a 20%) e BRCA2 (7%; IC95%: 5% a 9%) foi comparável àquela das mutações germinativas.

Análise de custo-efetividade

Para a análise foram elaborados modelos econômicos (análise de custo-efetividade [ACE] e análise de custo-utilidade [ACU]) em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS)[22]. Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report* – 2022[23] e os principais aspectos das análises estão sumarizados no **Quadro C**.

Quadro C. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Familiares de 1º grau de pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário com mutação BRCA ½
Perspectiva das análises	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Sequenciamento de nova geração (NGS) para detecção de mutação BRCA1/2
Comparador	Sem NGS
Horizonte temporal	*Lifetime* (aproximadamente 45 anos)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Anos de vida (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Modelo escolhido	Árvore de decisão, Markov e Sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (*Probabilistic Sensitivity Analysis* – PSA).

Fonte: elaboração própria. **Legenda**: NGS: Sequenciamento de nova geração

População de estudo

A população considerada como base para cálculo dos custos e desfechos desta avaliação econômica foram pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário independentemente do estadiamento que realizariam o NGS para detecção de BRCA1/2.

A idade de entrada no modelo foi de 50 anos, conforme idade média calculada a partir dos estudos incluídos no capítulo de Evidências Clínicas.

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

Comparadores

A intervenção em questão do presente relatório se trata do NGS para detecção de BRCA1/2.

Atualmente, não existem testes genéticos para detecção de mutações BRCA1/2 em pacientes com câncer de ovário preconizado no SUS. Desse modo, entende-se adequado considerar o grupo de pacientes que não realizou o teste como comparador para esta análise.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Devido à cronicidade da doença foi utilizado horizonte temporal *lifetime* (i.e., vida inteira), contabilizando aproximadamente 500 ciclos mensais (equivalente a 40 anos aproximadamente).

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5%, para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS [30].

Desfechos em saúde

Efetividade em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida ganhos (AV) foram considerados os desfechos utilizados na análise.

Racional e descrição do modelo

A análise de custo-efetividade foi elaborada em duas partes principais, sendo uma árvore de decisão, seguida de um modelo de sobrevida particionada ou Markov, conforme apresentado na **Figura B**.

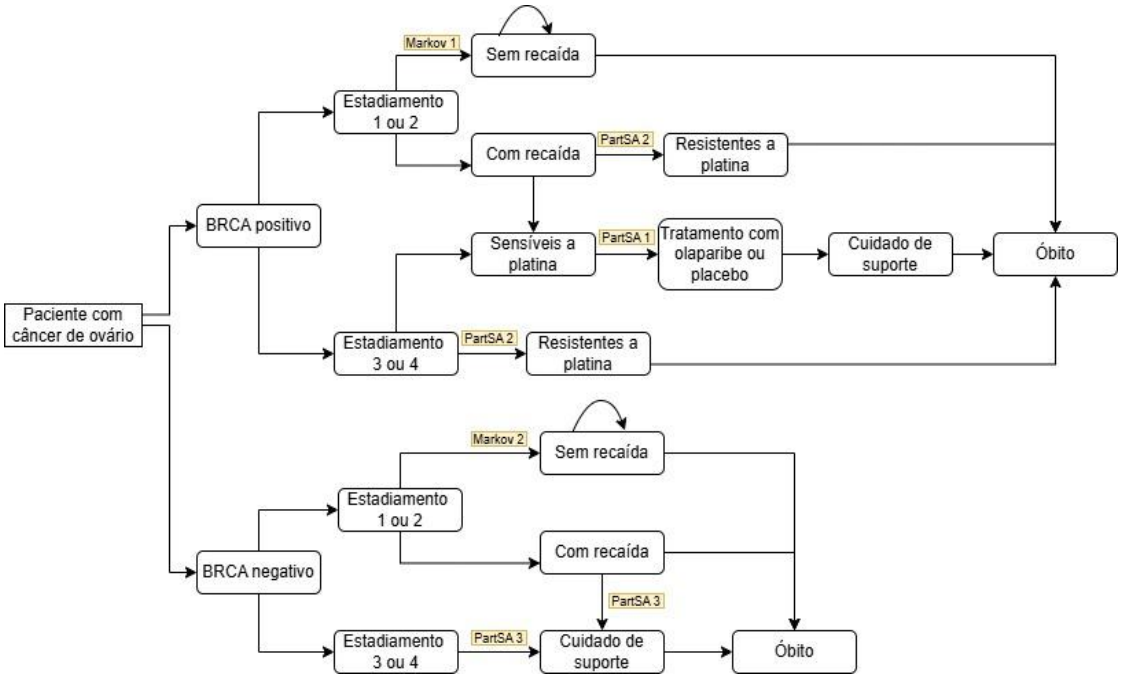


Figura B. Árvore de decisão e modelo de Markov/Sobrevida particionada.

Fonte: elaboração própria.

Nota 1 (BRCA positivo): Markov 1: aplicado para os pacientes BRCA positivo e estadio 1/2 e sem recaída após o tratamento da doença inicial; PartSA1: pacientes BRCA positivo e estadio 1/2 com recaída e sensíveis a platina, e BRCA positivo estadio 3/4 sensíveis a platina; PartSA2: pacientes BRCA positivo e estadio 1/2 com recaída e resistentes a platina, e BRCA positivo estadio 3/4 resistentes a platina.

Nota 2 (BRCA negativo): Markov 2: aplicado para os pacientes BRCA negativo e estadio 1/2 e sem recaída após o tratamento da doença inicial; PartSA3: pacientes BRCA negativo e estadio 1/2 com recaída, e BRCA negativo estadio 3/4.

A árvore de decisão englobou a possibilidade de positividade após o teste NGS. A taxa de positividade considerada foi de 20% (min 12%; max 24%), conforme a metanálise realizada com os estudos incluídos no PTC.

Para o grupo de indivíduos com positividade para o teste (BRCA +), os pacientes foram distribuídos de acordo com o estadiamento 1 ou 2, ou 3 ou 4. Para os pacientes do estadiamento 1 ou 2, aplicou-se a probabilidade de os pacientes apresentarem recaída de 25% após tratamento inicial (min 20%; max 30%), com base no estudo Kuchenbaecker et al. (2017)[31].

Para simular a doença ao longo do seu curso, os pacientes então foram distribuídos em diferentes curvas de sobrevida particionada ou Markov, conforme explicado a seguir.

Os pacientes com estadiamento 1 ou 2, e sem recaída, foram direcionados a um modelo de Markov com dois estados de saúde: vivos sem recaída ou óbito (Markov 1). A probabilidade de óbito mensal considerada foi de 0,0016 (min 0,0013; max 0,0019), de acordo com He et al. (2023)[32].

Os pacientes com estadiamento 1 ou 2, e com recaída, bem como os pacientes com o estadiamento 3 ou 4, foram subdivididos em dois grupos de sobrevida particionada de acordo com a probabilidade de serem sensíveis ou resistentes a tratamento anterior com platina (proporção de respondedores a platina de 75%; min 70; max 80%)[33].

Para os pacientes sensíveis a platina, uma análise de sobrevida particionada (PartSA 1) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade. Esta foi a principal diferença entre os dois braços do modelo (com NGS e sem NGS), onde os pacientes sensíveis a platina e BRCA positivo após o teste com NGS foram direcionados para receberem olaparibe como tratamento de manutenção; enquanto os pacientes sem NGS seriam direcionados para a curva do placebo.

A sobrevida particionada utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. As estimativas de SLP e SG foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier através da digitalização no *software WebPlotDigitizer* (versão 4.6). Para a comparação entre o grupo de pacientes que seriam tratados com olaparibe ou placebo, as curvas de SLP e SG foram extraídas a partir do estudo SOLO1/GOG 3004[34,35]. A escolha desse estudo se deu pelo fato de ser um estudo comparativo e ter disponíveis as curvas de Kaplan-Meier de sobrevida, o qual também foi considerado no relatório de recomendação de olaparibe para a indicação proposta[36].

Os parâmetros utilizados para a extrapolação das curvas, foram gerados a partir dos dados extraídos (através da digitalização no *software WebPlotDigitizer)*, utilizando o software RStudio e R 3.3.0. Em seguida, as sobrevidas foram extrapoladas por meio de distribuições exponencial, weibull, lognormal, loglogistica, gama generalizada, e gompertz, para cada população e comparador. A adequação das curvas

se deu por meio de inspeção visual primeiramente, seguida de teste AIC/BIC, pelo qual se avalia a robustez da curva, sendo que em caso de discordância entre AIC e BIC, BIC foi preponderante.

Para a curva de SLP (ambos os braços), a distribuição lognormal foi selecionada. A curva escolhida por inspeção visual foi concordante com os valores de AIC/BIC principalmente para a curva do olaparibe. Para a curva de SG (ambos os braços), a distribuição gama generalizada foi selecionada. A curva escolhida por inspeção visual foi concordante com os valores de AIC/BIC para a curva do olaparibe e placebo.

Para os pacientes resistentes a platina, uma análise de sobrevida particionada (PartSA 2) foi elaborada, onde foi aplicada uma hipótese de riscos proporcionais para derivar a sobrevida desse grupo a partir da curva paramétrica ajustada aos pacientes sensíveis à platina, o qual pressupõe um hazard ratio constante ao longo do tempo. Análises de sensibilidade estrutural exploraram valores alternativos (HR de sobrevida sensível vs resistente de 0,32 [IC95% 0,20-0,52]).

Para o grupo de pacientes negativos para BRCA, os pacientes do estadiamento 1 ou 2 que apresentaram recaída, além daqueles do estadiamento 3 ou 4, foi direcionado para uma análise de sobrevida particionada (PartSA 3), onde foi aplicada uma hipótese de riscos proporcionais para derivar a sobrevida desse grupo a partir da curva paramétrica ajustada aos BRCA positivo, o qual pressupõe um hazard ratio constante ao longo do tempo. Análises de sensibilidade estrutural exploraram valores alternativos (HR de sobrevida BRCA positivo vs negativo de 0,75 [IC95% 0,64-0,88])[37]. Além disso, para aqueles com estadiamento 1 ou 2, e sem recaída, foram direcionados a um modelo de Markov com dois estados de saúde: vivos sem recaída ou óbito (Markov 2). A probabilidade mensal de óbito considerada foi de 0,0021, calculada a partir da probabilidade mensal de óbito dos pacientes com BRCA positivo e o HR da comparação de óbito BRCA positivo e negativo (HR de sobrevida BRCA positivo vs negativo de 0,75 [IC95% 0,64-0,88])[32,37].

Em todos os ciclos foi considerado também a probabilidade de óbito por ciclo de acordo com faixa etária com base na Tábua de mortalidade do IBGE.

Definição de utilidades e desutilidades

Em relação aos valores de utilidade, estes foram obtidos da literatura internacional. Foram realizados ajustes de parâmetros de utilidade para a população brasileira por meio de fator multiplicador (fator multiplicador = utilidade população do Brasil/utilidade da população Estados Unidos e Reino Unido, respectivamente: 0,824/0,851 e 0,824/0,916). Os valore de utilidade considerados no modelo foram [38–44]:

- Paciente com câncer de ovário inicial – sem recorrência: 0,77 (min 0,74; max 0,82);
- Paciente com câncer de ovário avançado – recorrente: 0,53 (min 0,51; max 0,56);
- Paciente com câncer de ovário avançado – demais estados: 0,62 (min 0,59; max 0,66).

Mensuração e valoração de custos

Nesta análise foram considerados apenas os custos médicos diretos.

O custo do NGS foi estimado com base em três estudos da literatura[45–48] e um relatório de recomendação da CONITEC[48] (relatório inicial disponibilizado em consulta pública em janeiro de 2026). Para o caso-base, considerou-se a média dos três preços, o qual foi somado ao procedimento da SIGTAP 03.01.01.022-6 - ACONSELHAMENTO GENÉTICO (100 reais), totalizando R$ 1.396,98. Para as análises de sensibilidade, o valor mínimo foi de R$ 619,30 (menor preço identificado + o valor do

procedimento 03.01.01.022-6) e o valor máximo de R$ 3.230,00 (maior preço identificado + o valor do procedimento 03.01.01.022-6 multiplicado por 2,8).

Para o braço do NGS, aqueles pacientes com estádio 1 ou 2 que apresentariam recorrência, e aqueles no estádio 3 ou 4, ambos sensíveis a platina, considerou-se o custo do olaparibe, sendo este mensalmente de R$ 22.258,25 (valor considerado no caso-base e valor mínimo nas análises de sensibilidade); este custo mensal foi baseado no preço proposto pela empresa fabricante no relatório de recomendação de olaparibe para a indicação proposta[36]. Como valor máximo para as análises de sensibilidade, considerou-se o valor mensal de R$ 32.740,15; estimado a partir da média ponderada de preços identificados no Banco de Preços em Saúde (BPS, SIASG, data da busca 06 de fevereiro de 2026). O olaparibe foi utilizado durante o período pré-progressão e/ou por no máximo dois anos, quando não houve progressão neste período [36].

Para os dois braços ainda foram considerados: custo de tratamento da doença inicial, custo de tratamento da doença avançada (após progressão com olaparibe ou para os demais pacientes em doença avançada) custos de acompanhamento, e custo da progressão da doença (estádio avançado). No **Quadro** estão sumarizados os preços e custos por ciclo (mensal).

Quadro D. Custos por ciclo.

Variável	Caso-base	Valor mínimo	Valor máximo	Fonte
Custo NGS	R$ 1.396,98	R$ 619,30	R$ 3.230,00	Ramos, 2018; Correa-Galendi, 2020; Lourenção, 2020; RR NGS
Custo tratamento - doença inicial	R$ 4.602,20	R$ 4.032,37	R$ 10.378,89	DATASUS, SIH (cirurgias) e SIA (quimioterapia)
Custo mensal olaparibe	R$ 22.258,25	R$ 22.258,25	R$ 32.740,15	RR Olaparibe e BPS (valor máximo = média ponderada)
Custo quimio após a progressão (avançado)	R$ 8.700,00	R$ 5.800,00	R$ 11.600,00	SIGTAP (03.04.02.028-1 – quimioterapia de neoplasia maligna epitelial de ovário ou de tuba uterina avançada – 2ª linha)
Custo da doença após a progressão (avançado)	R$ 130,30	R$ 0,00	R$ 364,83	DATASUS, SIH, RD, 2024, filtro por CIDs C56.0, C57.0 e C78.6
Custo acompanhamento (por ciclo) - estadio 1 ou 2, e 3 ou 4 (SLP)	R$ 178,33	R$ 178,33	R$ 499,32	Relatório de recomendação do Olaparibe
Custo acompanhamento (por ciclo) - estadio 3 ou 4 (progressão)	R$ 495,70	R$ 495,70	R$ 1.387,96	

Fonte dos custos: SIGTAP e DATASUS **Nota:** Para análise de sensibilidade considerou-se a distribuição gama.

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R$), considerando consultas realizadas em fevereiro de 2026. Conversões de moeda não foram realizadas.

Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado).

Para a PSA foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Para os parâmetros das curvas de SLP e SG, foi utilizada a matriz de Cholesky assumindo distribuição normal. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, acompanhados de análise narrativa.

Foram considerados valores de limiar de custo-efetividade conforme recomendado pela Conitec (três vezes os valores de referência de R$ 40.000,00 por QALY ganho e R$ 35.000,00 por AV ganho) [49].

Além disso, as análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos (IC: intervalo de confiança; IIQ: intervalo interquartil; mínimo e máximo). Adicionalmente, o fator de correção (2,8) dos custos do SigTap para um contexto tripartite [50], imputado no caso base, foi variado considerando a ausência do fator de correção e um possível fator de correção máximo estimado. O valor determinístico dos parâmetros e a variação aplicada, estão detalhados no **Quadro E**.

Quadro E. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Taxa de desconto	0,05	0,00	0,05
Custo NGS	R$ 1.396,98	R$ 619,30	R$ 3.230,00
Custo tratamento - doença inicial	R$ 4.602,20	R$ 4.032,37	R$ 10.378,89
Custo mensal olaparibe	R$ 22.258,25	R$ 22.258,25	R$ 32.740,15
Custo mensal placebo	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00
Custo quimio após a progressão (avançado)	R$ 8.700,00	R$ 5.800,00	R$ 11.600,00
Custo da doença após a progressão (avançado)	R$ 130,30	R$ 0,00	R$ 364,83
Custo acompanhamento (por ciclo) - estadio 1 ou 2, e 3 ou 4 (SLP)	R$ 178,33	R$ 178,33	R$ 499,32
Custo acompanhamento (por ciclo) - estadio 3 ou 4 (progressão)	R$ 495,70	R$ 495,70	R$ 1.387,96
SLP_olaparibe_lognormal_Escala	1,83	1,81	1,86
SLP_olaparibe_loglogistica_Intercepto	1,21	1,17	1,24
SLP_placebo_lognormal_Escala	1,26	1,20	1,32
SLP_placebo_loglogistica_Intercepto	1,18	1,12	1,23

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
SG_olaparibe_gamma_gen_mu	1,45	1,11	1,75
SG_olaparibe_gamma_gen_sigma	5,03	4,66	5,36
SG_olaparibe_gamma_gen_Q	0,00	0,00	0,90
SG_placebo_gamma_gen_mu	0,66	0,54	0,76
SG_placebo_gamma_gen_sigma	4,61	4,44	4,82
SG_placebo_gamma_gen_Q	0,99	0,32	1,57
Proporção de pacientes com BRCA+ (taxa de positividade PTC)	0,20	0,12	0,24
Proporção de pacientes com estadiamento 1 ou 2	0,33	0,26	0,39
Proporção de pacientes com estadiamento 1 ou 2 com recaída	0,25	0,20	0,30
Proporção de pacientes respondedores de platina	0,75	0,70	0,80
HR sensível a platina vs resistente	0,32	0,20	0,52
Probabilidade mensal de óbito BRCA + (estagio 1 ou 2)	0,0016	0,0013	0,0019
HR BRCA positive vs negative	0,75	0,64	0,88
Probabilidade mensal de óbito BRCA - (estagio 1 ou 2)	0,0021	0,0021	0,0021
Multiplicador (u_BR/u_EUA)	0,97	0,97	0,97
Multiplicador (u_BR/u_UK)	0,90	0,90	0,90
Utilidade - CA de ovario	0,62	0,59	0,66
Utilidade - CA de ovário estágios iniciais doença remitente	0,77	0,74	0,82
Utilidade - CA de ovário doença avançada recorrente	0,53	0,51	0,56
Utilidade - sem câncer (população geral)	0,82	0,81	0,87

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** HR, hazard ratio; SLP, sobrevida livre de progressão; SG, sobrevida global.

Ademais, uma validação cruzada foi realizada, comparando os resultados do modelo desenvolvido com modelos na literatura com pergunta semelhante.

Pressupostos do modelo e limitações

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- Na árvore de decisão, os pacientes foram distribuídos em estádio “1 ou 2”, ou “3 ou 4”.
- Para o braço NGS, os pacientes teriam a possibilidade de uso de olaparibe como tratamento de manutenção dos pacientes sensíveis a platina. Na curva sem o NGS, os pacientes não usariam tratamento de manutenção, antes da progressão da doença.

- Devido a ausência de dados nacionais, os dados de utilidade foram obtidos a partir da literatura internacional, convertidos por meio de fator multiplicador.
- Como tratamento de manutenção, as curvas de sobrevida do olaparibe/placebo foram estimadas a partir do estudo SOLO1/GOG 3004. Outras curvas foram estimadas ao aplicar a hipótese de riscos proporcionais para derivar a sobrevida a partir da curva paramétrica ajustada do estudo SOLO1/GOG 3004.

Resultados

O resultado das análises de custo-efetividade e custo-utilidade, para o horizonte temporal *lifetime* (aproximadamente 40 anos), conforme apresentado na **Tabela C.** Custos, desfechos e RCEI para horizonte temporal *lifetime* (aproximadamente 40 anos).

Tabela C. Custos, desfechos e RCEI para horizonte temporal *lifetime* (aproximadamente 40 anos).

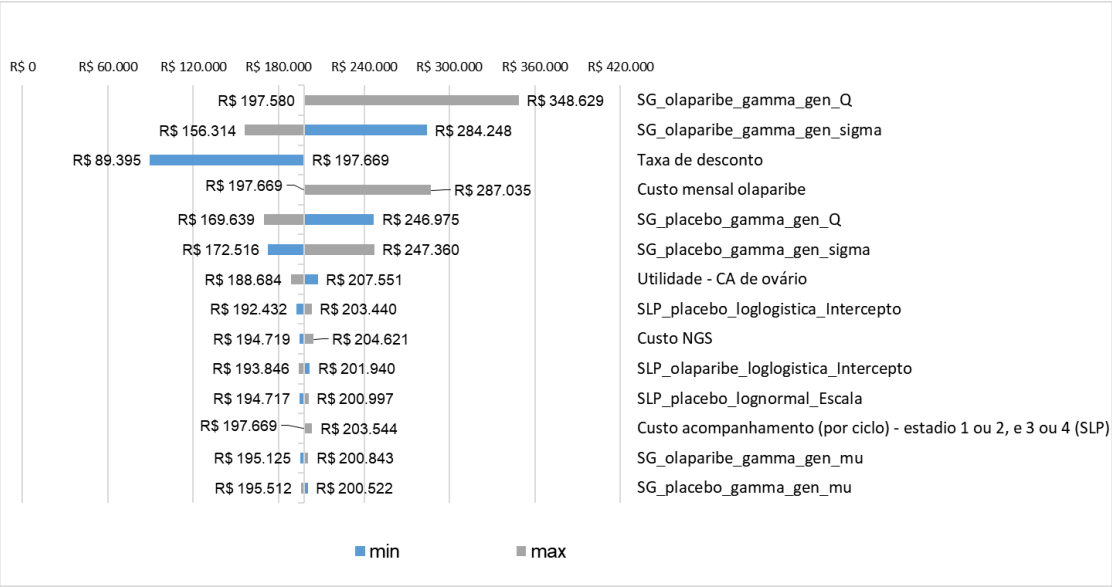
Estratégia	Custo (R$)	Efetividade (QALY)	Efetividade (AV)	RCEI QALY (R$)	RCEI AV (R$)
Pacientes que NÃO realizaram o NGS	R$ 57.637,08	4,36	7,440	R$ 197.668,66	R$ 122.398,28
Pacientes que realizaram o NGS	R$ 109.755,29	4,63	7,87		
Incremental	R$ 52.118,21	0,26	0,43		

Fonte: elaboração própria.

Legenda: AV: anos de vida; NGS, Sequenciamento de nova geração; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Nas análises de sensibilidade univariada, as variáveis do modelo que mais impactaram nos resultados foram os parâmetros de sobrevida, a taxa de desconto e o custo mensal do olaparibe (**Figura C**).

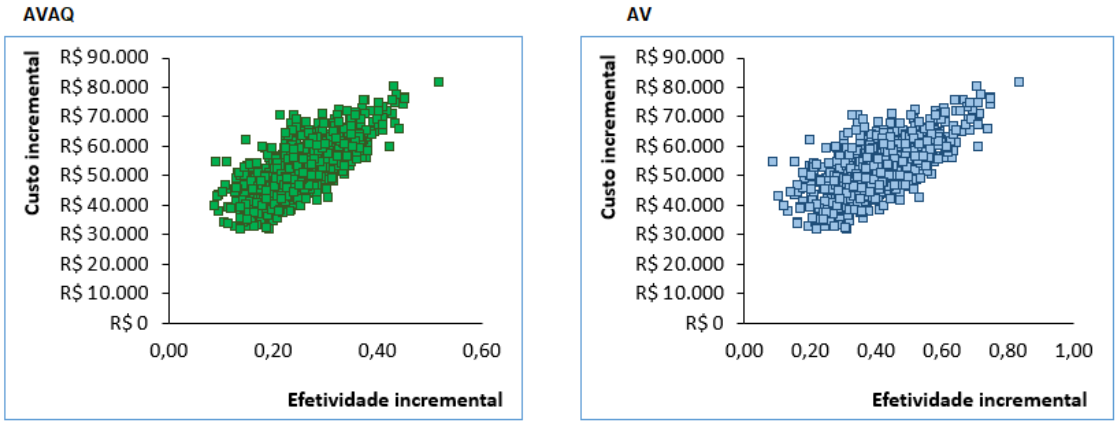
Figura C. Análise de sensibilidade univariada (desfecho AVAQ).



Fonte: elaboração própria.

Os resultados das análises probabilísticas corroboram com o das análises principais (Erro! Fonte de referência não encontrada.**D**), onde em 0% e 40% das iterações observou-se uma RCEI abaixo do limiar alternativo de custo-efetividade de três vezes o valor de referência (respectivamente para os desfechos de QALY e AV) recomendado pela Conitec para doenças graves (Recomendações finais após avaliação da consulta pública nº 41/2022 e audiência pública nº 02/2022).

Figura D. Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica



Fonte: elaboração própria.

Ademais, uma validação cruzada foi realizada, de modo que os estudos tiveram seus parâmetros e resultados comparados aos resultados do modelo desenvolvido com modelos na literatura com pergunta semelhante.

Dois estudos foram identificados. Penn et al. (2020)[51] avaliou a relação custo-benefício das estratégias de manutenção para pacientes com (1) uma variante BRCA, (2) deficiência de recombinação homóloga sem uma variante BRCA ou (3) recombinação homóloga proficiência. Os resultados deste estudo sugerem que, aos custos atuais, a terapia de manutenção para o câncer de ovário primário não é custo-efetiva, independentemente da variação molecular. Jang et al. (2023)[52] avaliou a relação custo-benefício

das estratégias de teste BRCA seguidas de terapia de manutenção com inibidor de PARP, e indicou que a realização do teste pode ser uma opção viável.

Análise de impacto orçamentário

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Os desenhos dos estudos seguiram as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS)[53].

População

A população considerada como base para cálculo dos custos e desfechos desta análise de impacto orçamentário foi de pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário independentemente do estadiamento que realizariam o NGS para detecção de BRCA1/2.

Para o cálculo da população elegível, foi utilizada a abordagem epidemiológica. A partir da população brasileira de mulheres, conforme dados do IBGE, foi considerado uma incidência de câncer de ovário de 7,33 casos a cada 100 mil[54] mulheres; conforme apresentado no **Quadro F** abaixo.

Quadro F. População utilizada no modelo de impacto orçamentário.

	Ano 1	**Ano 2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**
População de mulheres (IBGE)	109.804.639	110.213.600	110.602.512	110.972.742	111.325.072
Incidência de câncer de ovário (população elegível)	8.049	8.079	8.107	8.134	8.160

Fonte: elaboração própria.

Market share

Para a análise de pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário independentemente do estadiamento que realizariam o NGS para detecção de BRCA1/2, no cenário de referência, considera-se que todos os pacientes elegíveis não realizariam o NGS (**Quadro G**).

Quadro G. Cenário de referência do *market share* utilizado na AIO de pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário independentemente do estadiamento que realizariam o NGS para detecção de BRCA1/2

Cenário de referência	**Ano 1**	**Ano 2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**
Pacientes que NÃO realizaram o NGS	100%	100%	100%	100%	100%
Pacientes que realizaram o NGS	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Para o cenário alternativo 1a foi estimada uma taxa de difusão conservadora para o NGS, tendo um aumento de 10% ao ano, chegando em cinco anos a atingir 50% dos pacientes no quinto, conforme demonstrado no **Quadro Quadro** . Esta taxa de difusão também foi considerada no relatório de recomendação de olaparibe para a indicação proposta[36].

Quadro H. Cenários alternativos 1a do *market share* utilizado na AIO.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes que NÃO realizaram o NGS	90%	80%	70%	60%	50%
Pacientes que realizaram o NGS	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria.

Perspectiva

Para todas as análises, foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS [55].

Custos

Para esta análise, foi considerado apenas o custo incremental do NGS para detecção de BRCA1/2.

Pressupostos utilizados no modelo

Foram assumidos alguns pressupostos para a condução desta análise de impacto orçamentário, sendo eles:

- A população elegível foi calculada a partir da estimativa da incidência de câncer de ovário do INCA (Instituto Nacional de Câncer)[54].
- O *market share* foi estimado a partir do relatório de recomendação de olaparibe para a indicação proposta[36].
- Apenas o custo de aquisição da tecnologia foi considerado.

Análises de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro se deu de acordo com os valores apresentados no **Quadro** .

Quadro I. Parâmetros variados e variação realizada na análise determinística univariada.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Incidência CA ovário	0,000073	0,000059	0,000088
Custo NGS	R$ 1.396,98	R$ 619,30	R$ 3.230,00

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** HR, hazard ratio; SLP, sobrevida livre de progressão; SG, sobrevida global.

Adicionalmente, foi realizado uma análise de cenário considerando variações de *market share* abrangendo taxas de difusão mais agressivas, como demonstrado no **Quadro J**.

Quadro J. Cenários alternativos 1b do *market share* utilizado na AIO.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes que NÃO realizaram o NGS	70%	60%	50%	40%	30%

Pacientes que realizaram o NGS	30%	40%	50%	60%	70%

Fonte: elaboração própria.

Ademais, uma validação cruzada foi realizada, comparando os resultados do modelo desenvolvido com modelos na literatura com pergunta semelhante. Todavia nenhuma análise de interesse foi identificada e nenhum dos registros foi selecionado, o que impossibilitou tal validação.

Resultados

Para o cenário alternativo 1a (apenas os custos da tecnologia), observa-se que uma possível incorporação do NGS no SUS geraria um incremento de custo considerando o custo acumulado em cinco anos, ou seja, um impacto econômico positivo, sendo o impacto observado de R$ 17 milhões. Os valores detalhados estão apresentados na **Tabela D.**

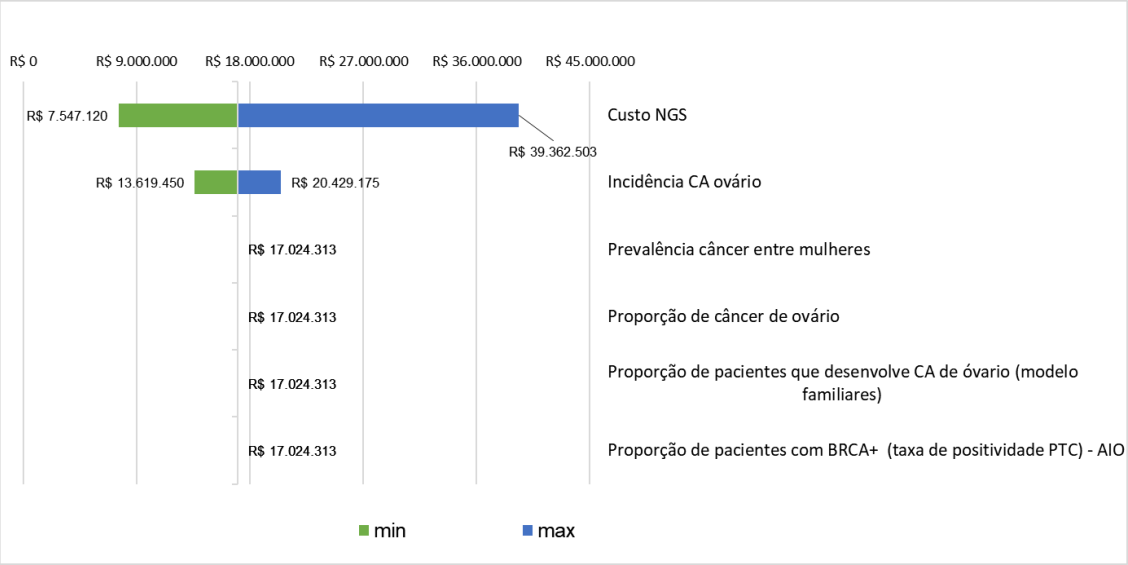
Tabela D. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1a.

	Ano 1	**Ano2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**	**Acumulado em cinco anos**
Total de pacientes estimados	8.049	8.079	8.107	8.134	8.160	
Custo sem NGS	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	
Total cenário de referência	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0
			Cenário alternativo 1a			
Taxa de difusão (Sem NGS)	90%	80%	70%	60%	50%	-
Indivíduos em uso	7.244	6.463	5.675	4.881	4.080	-
Total sem NGS	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0
Custo do NGS	R$ 1.397	R$ 1.397	R$ 1.397	R$ 1.397	R$ 1.397	-
Taxa de difusão (com NGS)	10%	20%	30%	40%	50%	-
Indivíduos em uso	805	1.616	2.432	3.254	4.080	-
Total com NGS	R$ 1.124.382	R$ 2.257.140	R$ 3.397.658	R$ 4.545.375	R$ 5.699.757	R$ 17.024.313
Total cenário alternativo 2a (comparador + alternativa)	R$ 1.124.382	R$ 2.257.140	R$ 3.397.658	R$ 4.545.375	R$ 5.699.757	R$ 17.024.313
IO incremental (alternativo 2a - referência)	R$ 1.124.382	R$ 2.257.140	R$ 3.397.658	R$ 4.545.375	R$ 5.699.757	R$ 17.024.313

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: Impacto Orçamentário.

Os resultados da análise de sensibilidade univariada para o cenário 1a estão apresentados na **Figura E**.

Figura E. Análise de sensibilidade univariada.



Fonte: elaboração própria.

O resultado do cenário alternativo 1b, isto é, considerando um market share mais agressivo, está apresentado na **Tabela E**.

Tabela E. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1b.

	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em cinco anos
Total de pacientes estimados	8.049	8.079	8.107	8.134	8.160	
Custo sem NGS	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	
Total cenário de referência	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0
			Cenário alternativo 1b			
Taxa de difusão (Sem NGS)	70%	60%	50%	40%	30%	-
Indivíduos em uso	5.634	4.847	4.054	3.254	2.448	-
Total sem NGS	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0
Custo do NGS	R$ 1.397	R$ 1.397	R$ 1.397	R$ 1.397	R$ 1.397	-
Taxa de difusão (com NGS)	30%	40%	50%	60%	70%	-

	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em cinco anos
Indivíduos em uso	2.415	3.231	4.054	4.881	5.712	-
Total com NGS	R$ 3.373.147	R$ 4.514.281	R$ 5.662.763	R$ 6.818.062	R$ 7.979.660	R$ 28.347.914
Total cenário alternativo 2a (comparador + alternativa)	R$ 3.373.147	R$ 4.514.281	R$ 5.662.763	R$ 6.818.062	R$ 7.979.660	R$ 28.347.914
IO incremental (alternativo 2a - referência)	R$ 3.373.147	R$ 4.514.281	R$ 5.662.763	R$ 6.818.062	R$ 7.979.660	R$ 28.347.914

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: Impacto Orçamentário.

Aceitabilidade

Não foram identificadas barreiras quanto à aceitabilidade para incorporação do teste genético utilizando abordagem NGS, sendo está uma solicitação priorizada pelos especialistas durante o processo de atualização do PCDT de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário, mediante a ausência de testes genéticos para detecção de mutações gênicas no SUS, aliada à necessidade de utilização desses testes para identificação da população elegível no uso do olaparibe, recentemente incorporado para tratamento de manutenção do câncer de ovário[56]. Além disso, há um avanço no arcabouço legal, com vários estados com leis já aprovadas, que garantem o acesso à testagem genética para mulheres com câncer de mama e/ou ovário[57–61].

Implementação e viabilidade

Embora não seja especificamente para detecção de mutações BRCA1/2, a tecnologia NGS já foi incorporada no SUS pela portaria nº 18 de 27 de março de 2019, para sequenciamento do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual da causa indeterminada como procedimento ambulatorial de alta complexidade[62]. Também vários Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs), como do Estado de Rondônia[63], Tocantins[64], Santa Catarina[65], Alagoas[66] e da Bahia[67] reportam utilizar testes NGS adquiridos principalmente no contexto da pandemia de COVID-19.

Assim a implementação e viabilidade pode ser facilitada, considerando que no Relatório de Recomendação de incorporação do olaparibe para tratamento de manutenção do câncer de ovário, foi afirmado um compromisso, por parte da AstraZeneca, em fornecer o teste de detecção da mutação dos genes BRCA 1/2 por um período de três anos a partir da incorporação do medicamento, sem limites no número de pacientes, podendo haver extensões anuais conforme discussão com a empresa[56].

Recomendações de agências internacionais de ATS

Não foram identificadas avaliações formais sobre o uso do NGS para detecção de mutações gênicas em pacientes com câncer de ovário nas seguintes agências internacionais de ATS: NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra)[68], CDA-AMC (*Canada's Drug Agency* - Canadá)[69], SMC

(*Scottish Medicines Consortium* - Escócia)[70], PBS (*Pharmaceutical Benefits Benefits Scheme*- Austrália)[71], INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – Portugal)[72], CENETEC (*Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud* – México)[73] e ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* - Argentina)[74]. A pesquisa foi realizada em 21/03/2025 e atualizada em 24/12/2025 utilizando as palavras *'next generation sequencing'*.

Considerações finais

O NGS é considerado uma tecnologia avançada, de alto rendimento e precisão, dificultando análises comparativas tendo como referência testes convencionais de menor abrangência. Uma das principais preocupações com essa tecnologia é o aumento de detecções de variantes sem significância clínica, contudo a evidência principal apresentada neste relatório mostrou concordância de aproximadamente 100% do NGS na detecção de mutações BRCA1/2 germinativas ou somáticas, quando confirmadas por sequenciamento de Sanger, sugerindo potencial benefício no uso dessa ferramenta para o cuidado clínico dos pacientes com câncer de ovário. A análise da evidência complementar reforçou esses achados ao identificar alta sensibilidade e especificidade do NGS em estudos de validação contemplando pacientes com câncer hereditário. Um importante percentual de pacientes afetados com mutações BRCA1/2 identificado pelo NGS também favorece o entendimento de potencial benefício no uso dessa tecnologia para o cuidado clínico mais efetivo dos pacientes com câncer de ovário. Embora seja necessária cautela, pois estudos com delineamentos mais apropriados publicados posteriormente poderão modificar essa conclusão, tendo em vista a qualidade muito baixa dessa síntese de evidência.

Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade para doenças graves de três vezes o valor de referência de 40 mil reais por AVAQ ganho, e do limiar de três vezes o valor de referência de 35 mil reais por AV ganho. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste procedimento, um impacto em média de 3,4 milhões de reais por ano poderia ser gerado para o uso do teste para detecção de BRCA1/2 por pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário independentemente do estadiamento.

Referências

1. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 22 de janeiro de 2014;124(1):1–5. doi:10.1016/j.ijgo.2013.10.001
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines for Patients®: Ovarian Cancer [Internet]. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2024 [citado em 2025 Mar 19]. Disponível em: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/ovarian-patient.pdf [Internet]. [citado 18 de março de 2025]. Disponível em: www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/ovarian-patient.pdf
3. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. The Lancet. outubro de 2014;384(9951):1376–88. doi:10.1016/S0140-6736(13)62146-7
4. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 4 de maio de 2024;74(3):229–63. doi:10.3322/caac.21834

5. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022 [citado em 2025 Mar 01]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil.
6. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 20 de outubro de 2021;155(S1):61–85. doi:10.1002/ijgo.13878
7. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon: IARC; [citado em 2025 Mar 12]. Disponível em: https://gco.iarc.who.int/today/en.
8. Patel J, Baptiste BA, Kim E, Hussain M, Croteau DL, Bohr VA. DNA damage and mitochondria in cancer and aging. Carcinogenesis. 31 de dezembro de 2020;41(12):1625–34. doi:10.1093/carcin/bgaa114
9. Fortner RT, Kaaks R, Drapkin R, et al. Ovarian cancer: Complicated etiology and very few preventive options. In: Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2020. 5.12. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606468/. Em.
10. Witjes VM, van Bommel MHD, Ligtenberg MJL, Vos JR, Mourits MJE, Ausems MGEM, et al. Probability of detecting germline BRCA1/2 pathogenic variants in histological subtypes of ovarian carcinoma. A meta-analysis. Gynecol Oncol. janeiro de 2022;164(1):221–30. doi:10.1016/j.ygyno.2021.10.072
11. Pan Z, Xie X. BRCA mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. Oncotarget. 14 de novembro de 2017;8(57):97657–70. doi:10.18632/oncotarget.18280
12. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and Somatic Mutations in Homologous Recombination Genes Predict Platinum Response and Survival in Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Carcinomas. Clinical Cancer Research. 1º de fevereiro de 2014;20(3):764–75. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-2287
13. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine. 27 de dezembro de 2018;379(26):2495–505. doi:10.1056/NEJMoa1810858
14. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine. 19 de dezembro de 2019;381(25):2391–402. doi:10.1056/NEJMoa1910962
15. Mustafa MT, Abushanab AK, Mousa MT, Qawaqzeh RA, Alakhras HM, Othman AS, et al. Safety and efficacy of Rucaparib in the treatment of ovarian cancer and patients with BRCA mutation: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. Expert Rev Anticancer Ther. 25 de fevereiro de 2024;24(1–2):71–9. doi:10.1080/14737140.2024.2309177
16. O'Malley DM, Krivak TC, Kabil N, Munley J, Moore KN. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer: A Review. Target Oncol. 3 de julho de 2023;18(4):471–503. doi:10.1007/s11523-023-00970-w
17. Talwar V, Rauthan A. BRCA mutations. Indian J Cancer. março de 2022;59(Suppl 1):S56–67. doi:10.4103/ijc.IJC_1394_20

18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. Versão 3.2025. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025 [citado em 2025 Mar 13]. Disponível em: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453.
19. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology. 10 de abril de 2020;38(11):1222–45. doi:10.1200/JCO.19.02960
20. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos 2024: Ovário: tumores epiteliais [Internet]. São Paulo: SBOC; 2024 [citado em 2025 Mar 10]. Disponível em: https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/25---Diretrizes-SBOC-2024---Ovario-epitelial-v5-FINAL.pdf.
21. American Cancer Society. Ovarian Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2023 [acesso em 2025 mar 14]. Disponível em: https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging.html.
22. American Cancer Society. Ovarian Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging [Internet]. c2023 [citado 14 de março de 2025]. Disponível em: https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging.html.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 01 de 07 de janeiro de 2019: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019 [citado em 2025 Jan 19]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/ddt_neoplasiamalignaepitelialdeovario_2019.pd.
24. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SECTICS-MS nº 45, de 4 de outubro de 2024: Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o olaparibe para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário, seroso ou endometrioide, com mutação nos genes BRCA [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2024 out.
25. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação nº 914: Olaparibe para tratamento de manutenção do câncer de ovário, seroso ou endometrioide, com mutação nos genes BRCA [Internet]. Brasília (DF): CONITEC; 2024 jul [citado em 2024 nov 23]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-no-914-olaparibe.
26. Smith J, Lee H, Patel R, et al. Effect of a new treatment for ovarian cancer: A randomized controlled trial. Asian Pacific Journal of Cancer Biology. 2024; 10(4): 123-130. Disponível em: https://waocp.com/journal/index.php/apjcb/article/view/1664/2892.
27. D'Argenio V, Esposito MV, Telese A, Precone V, Starnone F, Nunziato M, et al. The molecular analysis of BRCA1 and BRCA2: Next-generation sequencing supersedes conventional approaches. Clinica Chimica Acta. junho de 2015;446:221–5. doi:10.1016/j.cca.2015.03.045
28. Rehm HL. Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic. Nat Rev Genet. 12 de abril de 2013;14(4):295–300. doi:10.1038/nrg3463
29. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação nº 442: Sequenciamento completo do exoma para investigação etiológica de

deficiência intelectual de causa indeterminada [Internet]. Brasília (DF): CONITEC; 2019 mar [citado em 2025 mar 19]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_exoma_deficienciaintelectual.pdf.

30. Haunschild CE, Tewari KS. The current landscape of molecular profiling in the treatment of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. janeiro de 2021;160(1):333–45. doi:10.1016/j.ygyno.2020.09.043
31. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Annals of Oncology. novembro de 2020;31(11):1491–505. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.014
32. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. Nat Rev Genet. 17 de junho de 2016;17(6):333–51. doi:10.1038/nrg.2016.49
33. Mardis ER. Next-Generation DNA Sequencing Methods. Annu Rev Genomics Hum Genet. 1º de setembro de 2008;9(1):387–402. doi:10.1146/annurev.genom.9.081307.164359
34. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine. maio de 2015;17(5):405–24. doi:10.1038/gim.2015.30
35. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. Nucleic Acids Res. 1º de setembro de 2010;38(16):e164–e164. doi:10.1093/nar/gkq603
36. Illumina. NovaSeq 6000 System Guide [Internet]. Disponível em: https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/system_documentation/translations/novaseq-6000-system-guide-1000000019358-ptb.pdf. Acesso em: 19 mar. 2025.
37. Thermo Fisher Scientific. Genexus™ Dx Integrated Sequencer Brochure [Internet]. Disponível em: https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CSD/brochures/genexus-dx-integrated-sequencer-brochure.pdf. Acesso em: 19 mar. 2025.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
39. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos
40. Tsaousis GN, Papadopoulou E, Apessos A, Agiannitopoulos K, Pepe G, Kampouri S, et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: Novel and multiple pathogenic mutations. BMC Cancer. 3 de junho de 2019;19(1). doi:10.1186/s12885-019-5756-4 PubMed PMID: 31159747.
41. Tian W, Bi R, Ren Y, He H, Shi S, Shan B, et al. Screening for hereditary cancers in patients with endometrial cancer reveals a high frequency of germline mutations in cancer predisposition genes. Int J Cancer. 1º de setembro de 2019;145(5):1290–8. doi:10.1002/ijc.32389 PubMed PMID: 31054147.
42. Wu H, Wang Q, Guo X, Liu Q, Zhang Q, Huang Q, et al. Frequency of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Individuals with Breast and Ovarian Cancer in a Chinese Hakka Population Using Next-Generation Sequencing. Hum Hered. 1º de julho de 2020;84(4–5):160–9. doi:10.1159/000505268 PubMed PMID: 32101877.

43. Vu HA, Phu ND, Khuong LT, Hoa PH, Nhu BTH, Nhan VT, et al. Recurrent BRCA1 mutation, but no BRCA2 mutation, in Vietnamese patients with ovarian carcinoma detected with next generation sequencing. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 1º de agosto de 2020;21(8):2331–5. doi:10.31557/APJCP.2020.21.8.2331 PubMed PMID: 32856862.
44. Suryavanshi M, Kumar D, Panigrahi MK, Chowdhary M, Mehta A. Detection of false positive mutations in BRCA gene by next generation sequencing. Fam Cancer. 1º de julho de 2017;16(3):311–7. doi:10.1007/s10689-016-9955-8 PubMed PMID: 27848044.
45. Rivera D, Paudice M, Gismondi V, Anselmi G, Vellone VG, Varesco L. Implementing NGS-based BRCA tumour tissue testing in FFPE ovarian carcinoma specimens: Hints from a real-life experience within the framework of expert recommendations. J Clin Pathol. 1º de setembro de 2021;74(9):596–603. doi:10.1136/jclinpath-2020-206840 PubMed PMID: 32895300.
46. Ratajska M, Krygier M, Stukan M, Kuźniacka A, Koczkowska M, Dudziak M, et al. Mutational analysis of BRCA1/2 in a group of 134 consecutive ovarian cancer patients. Novel and recurrent BRCA1/2 alterations detected by next generation sequencing. J Appl Genet. 1º de maio de 2015;56(2):193–8. doi:10.1007/s13353-014-0254-5 PubMed PMID: 25366421.
47. Li A, Xie R, Zhi Q, Deng Y, Wu Y, Li W, et al. BRCA germline mutations in an unselected nationwide cohort of Chinese patients with ovarian cancer and healthy controls. Gynecol Oncol. 1º de outubro de 2018;151(1):145–52. doi:10.1016/j.ygyno.2018.07.024 PubMed PMID: 30078507.
48. Alhuqail AJ, Alzahrani A, Almubarak H, Al-Qadheeb S, Alghofaili L, Almoghrabi N, et al. High prevalence of deleterious BRCA1 and BRCA2 germline mutations in arab breast and ovarian cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2 de janeiro de 2018;168(3):695–702. doi:10.1007/s10549-017-4635-4 PubMed PMID: 29297111.
49. Kim ET, Jeong HE, Yoon HJ, Kim KH, Suh DS. Validation of multi-gene panel next-generation sequencing for the detection of BRCA mutation in formalin-fixed, paraffin-embedded epithelial ovarian cancer tissues. Taiwan J Obstet Gynecol. 1º de janeiro de 2023;62(1):66–70. doi:10.1016/j.tjog.2022.07.010 PubMed PMID: 36720553.
50. Demir S, Tozkir H, Gurkan H, Atli EI, Yalcintepe S, Atli E, et al. Genetic screening results of individuals with high risk BRCA-related breast/ovarian cancer in Trakya region of Turkey. JBUON. 2020;25(3):1337–47.
51. Eoh KJ, Kim JE, Park HS, Lee ST, Park JS, Han JW, et al. Detection of germline mutations in patients with epithelial ovarian cancer using multi-gene panels: Beyond BRCA1/2. Cancer Res Treat. 1º de julho de 2018;50(3):917–25. doi:10.4143/crt.2017.220 PubMed PMID: 29020732.
52. Aref-Eshghi E, McGee JD, Pedro VP, Kerkhof J, Stuart A, Ainsworth PJ, et al. Genetic and epigenetic profiling of BRCA1/2 in ovarian tumors reveals additive diagnostic yield and evidence of a genomic BRCA1/2 DNA methylation signature. J Hum Genet. 1º de outubro de 2020;65(10):865–73. doi:10.1038/s10038-020-0780-4 PubMed PMID: 32483276.
53. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico]. Brasília : Ministério da Saúde, 2021. [cited 2025 Jan 20]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico_1ed.pdf.

54. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 1º de abril de 2011;64(4):401–6. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). ACIP GRADE Handbook for Developing Evidence-Based Recommendations [Internet]. 2024 [citado 2 de março de 2025]. Chapter 7: GRADE Criteria Determining Certainty of Evidence. Disponível em: https://www.cdc.gov/acip-grade-handbook/hcp/chapter-7-grade-criteria-determining-certainty-of-evidence/index.html%0A%0ACDC
56. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasilia; 2014.
57. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. BMJ. 11 de janeiro de 2022;e067975. doi:10.1136/bmj-2021-067975
58. He T, Li H, Zhang Z. Differences of survival benefits brought by various treatments in ovarian cancer patients with different tumor stages. J Ovarian Res. 2023 May 11;16(1):92. .
59. Kemp Z, Ledermann J. Update on first-line treatment of advanced ovarian carcinoma. Int J Womens Health. 2013;5:45-51. .
60. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley WH, Holmes E, Lowe ES, DiSilvestro P. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1721-1731.
61. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, McNamara J, Lowe ES, Ah-See ML, Moore KN; SOLO1 Investigators. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. J Clin Oncol. 2023 Jan 20;41(3):609-617. .
62. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório de Recomendação nº 914 - Olaparibe para tratamento de manutenção do câncer de ovário (incluindo trompas de Falópio ou peritoneal primário), seroso ou endometrioide, recém diagnosticado, de alto grau, avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA, sensível à quimioterapia de primeira linha, à base de platina. 2024.
63. Huang YW. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018 Jan;97(2):e9380. .
64. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência. Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico. Industrial da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde,

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2025.

65. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes. 2021 Jun 10;19(1):162.
66. Jiang R, Janssen MFB, Pickard AS. US population norms for the EQ-5D-5L and comparison of norms from face-to-face and online samples. Qual Life Res. 2021 Mar;30(3):803-816. doi: 10.1007/s11136-020-02650-y.
67. Janssen MF, Pickard AS, Shaw JW. General population normative data for the EQ-5D-3L in the five largest European economies. Eur J Health Econ. 2021 Dec;22(9):1467-1475.
68. Simoes Correa-Galendi J, Del Pilar Estevez Diz M, Stock S, Müller D. Economic Modelling of Screen-and-Treat Strategies for Brazilian Women at Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Appl Health Econ Health Policy. 2021 Jan;19(1):97-109. .
69. van Stein RM, Hendriks FJ, Retèl VP, de Kroon CD, Lok CAR, Sonke GS, de Ligt KM, van Driel WJ. Health state utility and health-related quality of life measures in patients with advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol Rep. 2023 Oct 17;50:101293.
70. Havrilesky LJ, Broadwater G, Davis DM, Nolte KC, Barnett JC, Myers ER, Kulasingam S. Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. Gynecol Oncol. 2009 May;113(2):216-20.
71. Lourenção M, Simões Correa Galendi J, Galvão HCR, Antoniazzi AP, Grasel RS, Carvalho AL, Mauad EC, de Oliveira JHC, Reis RM, Mandrik O, Palmero EI. Cost-Effectiveness of BRCA 1/2 Genetic Test and Preventive Strategies: Using Real-World Data From an Upper-Middle Income Country. Front Oncol. 2022 Jul 11;12:951310. .
72. Simoes Correa-Galendi J, Del Pilar Estevez Diz M, Stock S, Müller D. Economic Modelling of Screen-and-Treat Strategies for Brazilian Women at Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Appl Health Econ Health Policy. 2021 Jan;19(1):97-109.
73. Ramos MC de A, Folgueira MAAK, Maistro S, Campolina AG, Soárez PC de, Bock GH de, et al.. Cost effectiveness of the cancer prevention program for carriers of the BRCA1/2 mutation. Rev Saúde Pública [Internet]. 2018;52:94.
74. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Sequenciamento de Nova Geração (NGS) para identificação de mutação nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama. 2026.
75. BRASIL. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [citado 30 de novembro de 2022]. Report. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
76. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [citado 16 de novembro de 2022]. Report. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf

77. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. Value Health. setembro de 2012;15(6):843–50. doi:10.1016/j.jval.2012.04.012 PubMed PMID: 22999134.
78. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. Pharmacoeconomics. julho de 2009;27(7):533–45. doi:10.2165/11314830-000000000-00000 PubMed PMID: 19663525.
79. Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
80. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2026. 168 p.
81. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2012 [citado 20 de janeiro de 2022]. Report. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
82. Amazonas. Lei nº 5.404, de 24 de fevereiro de 2021. Assegura às mulheres com alto risco de desenvolvimento de câncer de mama o acesso gratuito ao teste de mapeamento genético [Internet]. Diário Oficial do Estado do Amazonas. 2021 fev 25 [citado 2025 mai 7.
83. Goiás. Lei nº 20.707, de 14 de janeiro de 2020. Dispõe sobre a realização do exame de detecção de mutação genética que especifica [Internet]. Diário Oficial do Estado de Goiás. 2020 jan 15 [citado 2025 mai 7]. Disponível em: https://legisla.casacivil.go.g.
84. Minas Gerais. Lei nº 23.449 de 24 de outubro de 2019. Assegura às mulheres com alto risco de desenvolvimento de câncer de mama e de ovário a realização gratuita de exame genético para pesquisa de mutação em genes relacionados a essas doenças nas unidades públicas ou conveniadas integrantes do SUS. [Internet]. Diário Oficial do Estado de Minas Gerais. 2019 out 25 [citado 2025 mai 7]. Disponível em: https://www.almg.gov.br/legislacao-mineira/texto/LEI/23449/2019/m: https://www.almg.gov.br/legislacao-mineira/texto/LEI/23449/2019/.
85. Rio de Janeiro. Lei nº 7.049 de 25 de agosto de 2015. Dispõe sobre a realização de exames de detecção de mutação genética dos genes BRCA1 e BRCA2 em mulheres com histórico familiar do diagnóstico de câncer de mama ou de ovário em todo o Estado do Rio de Janeiro. [Internet]. Diário Oficial do Estado do Rio de Janeiro. 2015 ago 26 [citado 2025 mai 7]. Disponível em: https://www.jusbrasil.com.br/legislacao/224427104/lei-7049-15-rio-de-janeiro-rj.
86. Distrito Federal. Lei nº 6.733 de 25 de novembro de 2020. Dispõe sobre a obrigatoriedade de a rede de hospitais da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal assegurar a realização do teste de mapeamento genético às mulheres com elevado risco de desenvolver câncer de mama. [Internet]. Diário Oficial do Distrito Federal. 2020 nov 26 [citado 2025 mai 7]. Disponível em: https://www.sinj.df.gov.br/sinj/Norma/16b48e5c533a4552a36724ad74372ef3/Lei_6733_25_11_2020.html.

87. Portaria nº 18, de 27 de março de 2019. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos [Internet]. Brasília; [citado 14 de fevereiro de 2025]. Report. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2019/portariasctie-18-19.pdf
88. Governo do Estado de Rondônia. Saúde - Lacen e Fiocruz detectam variantes mais agressivas do coronavírus; cepas aumentam a reinfecção em Rondônia - Governo do Estado de Rondônia - Governo do Estado de Rondônia [Internet]. [citado 2024 Nov 9]. Disponível em: https://rondonia.ro.gov.br/l.
89. Governo do Estado do Tocantins. Lacen Tocantins participa de capacitação nacional sobre sequenciamento genético [Internet]. [cited 2024 Nov 9]. Available from: https://www.to.gov.br/secom/noticias/lacen-tocantins-participa-de-capacitacao-nacional-sobre-sequenciamento-genetico/18vud901ij.
90. Secretaria de Estado da Saúde - LACEN celebra 73 Anos de serviços essenciais à Saúde em Santa Catarina [Internet]. [citado 2024 Nov 9]. Disponível em: https://estado.sc.gov.br/noticias/lacen-celebra-73-anos-de-servicos-essenciais-a-saude-em-santa-catarina.
91. Governo do Estado de Alagoas. Lacen/AL passa a integrar vigilância genômica do Brasil | Governo do Estado de Alagoas | Website Oficial [Internet]. [citado 2024 Nov 9]. Disponível em: https://alagoas.al.gov.br/noticia/lacen-al-passa-a-integrar-vigilancia-genomica-do-brasil.
92. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia (SESAB). Lacen-BA detecta seis linhagens diferentes de coronavírus e torna-se referência nacional em sequenciamento genético | Sesab [Internet]. [citado 2024 Nov 9]. Disponível em: https://www.saude.ba.gov.br/2021/02/04/lacen-ba-detecta-seis-linhagens-diferentes-d.
93. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. [citado 13 de setembro de 2025]. Disponível em: www.nice.org.uk
94. Canadian Drug Agency – Agence des Médicaments du Canada (CDA-AMC). Disponível em: https://www.cda-amc.ca/. Acesso em: 2025 Mar 21.
95. Scottish Medicines Consortium (SMC). Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/. Acesso em: 2025 Mar 21.
96. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Disponível em: https://www.pbs.gov.au/pbs/home. Acesso em: 2025 Mar 21.
97. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). Disponível em: https://www.infarmed.pt/. Acesso em: 2025 Mar 21.
98. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). Disponível em: https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud. Acesso em: 2025 Mar 21.
99. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disponível em: https://www.argentina.gob.ar/anmat. Acesso em: 2025 Mar 21.
100. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. The Lancet. outubro de 2014;384(9951):1376–88. doi:10.1016/S0140-6736(13)62146-7
101. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 22 de janeiro de 2014;124(1):1–5. doi:10.1016/j.ijgo.2013.10.001

102. American Cancer Society. What is ovarian cancer? [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; [acesso em 2025 mar 3]. Disponível em: https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/about/what-is-ovarian-cancer.html.
103. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 5 de dezembro de 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
104. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Ann Intern Med. 18 de outubro de 2011;155(8):529–36. doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
105. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 12 de outubro de 2016;i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
106. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 28 de agosto de 2019;l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
107. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. J Clin Epidemiol. 1º de junho de 2020;122:129–41. doi:10.1016/j.jclinepi.2019.12.020 PubMed PMID: 32060007.
108. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: A software for meta-analysis of test accuracy data. BMC Med Res Methodol. 12 de julho de 2006;6(1):1–12. doi:10.1186/1471-2288-6-31/FIGURES/8 PubMed PMID: 16836745.
109. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/.
110. Posit team (2022). RStudio: Integrated Development Environment for R. Posit Software, PBC, Boston, MA. URL http://www.posit.co/.
111. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. Evidence Based Mental Health. novembro de 2019;22(4):153–60. doi:10.1136/ebmental-2019-300117
112. Han E, Yoo J, Chae H, Lee S, Kim DH, Kim KJ, et al. Detection of BRCA1/2 large genomic rearrangement including BRCA1 promoter-region deletions using next-generation sequencing. Clinica Chimica Acta. 1º de junho de 2020;505:49–54. doi:10.1016/j.cca.2020.02.023 PubMed PMID: 32092317.
113. Judkins T, Leclair B, Bowles K, Gutin N, Trost J, McCulloch J, et al. Development and analytical validation of a 25-gene next generation sequencing panel that includes the BRCA1 and BRCA2 genes to assess hereditary cancer risk. BMC Cancer. 2 de abril de 2015;15(1). doi:10.1186/s12885-015-1224-y PubMed PMID: 25886519.
114. Lee EJ, Kim1 HK, Ahn S, Lee YJ, Kim J, Lee SW, et al. GeneReader NGS System Is a Useful Sequencing Platform for Clinical Testing of BRCA1 and BRCA2 [Internet]. 2020. Report. Disponível em: www.annclinlabsci.org
115. Schmidt AY, Hansen T v. O, Ahlborn LB, Jønson L, Yde CW, Nielsen FC. Next-Generation Sequencing–Based Detection of Germline Copy Number Variations in BRCA1/BRCA2: Validation

of a One-Step Diagnostic Workflow. Journal of Molecular Diagnostics. 1º de novembro de 2017;19(6):809–16. doi:10.1016/j.jmoldx.2017.07.003 PubMed PMID: 28822785.

116. Schenkel LC, Kerkhof J, Stuart A, Reilly J, Eng B, Woodside C, et al. Clinical Next-Generation Sequencing Pipeline Outperforms a Combined Approach Using Sanger Sequencing and Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification in Targeted Gene Panel Analysis. Journal of Molecular Diagnostics. 1º de setembro de 2016;18(5):657–67. doi:10.1016/j.jmoldx.2016.04.002 PubMed PMID: 27376475.
117. Shin S, Kim Y, Oh SC, Yu N, Lee ST, Choi JR, et al. Validation and optimization of the Ion Torrent S5 XL sequencer and Oncomine workflow for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. Oncotarget [Internet]. 2017. Report. Disponível em: www.impactjournals.com/oncotarget/
118. Gao Y, Su S, Naz R, Yao X. Next generation sequencing analysis of BRCA1/2 genes reveals clinically significant pathogenic mutations in ovarian cancer patients. Eur J Gynaecol Oncol. 2024;45(3):75. doi:10.22514/ejgo.2024.051
119. Tuncer SB, Celik B, Erciyas SK, Erdogan OS, Gültaslar BK, Odemis DA, et al. Germline mutational variants of Turkish ovarian cancer patients suspected of Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) by next-generation sequencing. Pathol Res Pract. 1º de fevereiro de 2024;254. doi:10.1016/j.prp.2023.155075 PubMed PMID: 38219492.
120. Zhang Y, Ali A, Xie J. Brief Communication Detection of clinically important BRCA gene mutations in ovarian cancer patients using next generation sequencing analysis. Am J Cancer Res [Internet]. 2023. Report. Disponível em: www.ajcr.us/
121. Vendrell JA, Ban IO, Solassol I, Audran P, Cabello-Aguilar S, Topart D, et al. Differential Sensitivity of Germline and Somatic BRCA Variants to PARP Inhibitor in High-Grade Serous Ovarian Cancer. Int J Mol Sci. 1º de setembro de 2023;24(18). doi:10.3390/ijms241814181 PubMed PMID: 37762485.
122. Tsoulos N, Agiannitopoulos K, Potska K, Katseli A, Ntogka C, Pepe G, et al. The Clinical and Genetic Landscape of Hereditary Cancer: Experience from a Single Clinical Diagnostic Laboratory. Cancer Genomics Proteomics. 1º de setembro de 2024;21(5):448–63. doi:10.21873/cgp.20463 PubMed PMID: 39191493.
123. Tsantikidi A, Papazisis K, Floros T, Gazouli M, Papadopoulou E, Tsaousis G, et al. RediScore: Prospective validation of a pipeline for homologous recombination deficiency analysis. Oncol Lett. 1º de novembro de 2023;26(5). doi:10.3892/ol.2023.14060
124. Kim YN, Chung YS, Lee JH, Park E, Lee ST, Kim S, et al. Application of precision medicine based on next-generation sequencing and immunohistochemistry in ovarian cancer: a real-world experience. J Gynecol Oncol. 1º de novembro de 2023;34(6). doi:10.3802/jgo.2023.34.e70 PubMed PMID: 37417298.
125. Azaïs H, Garinet S, Benoit L, de Jesus J, Zizi M, Landman S, et al. Prognostic value of BRCA1 promoter methylation for patients with epithelial ovarian cancer. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 1º de setembro de 2024;53(7). doi:10.1016/j.jogoh.2024.102796 PubMed PMID: 38729429.
126. Zikan M, Vecerova L, Dubova O, Sehnal B, Soukupova J. BRCA mutation carriers suffering from ovarian cancer as a model for treatment decision in higher lines - Place for platinum reinduction. J

Cancer Res Ther. 1º de julho de 2023;19(3):684–7. doi:10.4103/jcrt.jcrt_880_21 PubMed PMID: 37470594.

127. You Y, Li L, Lu J, Wu H, Wang J, Gao J, et al. Germline and Somatic BRCA1/2 Mutations in 172 Chinese Women With Epithelial Ovarian Cancer. Front Oncol. 10 de março de 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.00295
128. Zhao Q, Yang J, Li L, Cao D, Yu M, Shen K. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes among Chinese ovarian cancer patients detected using next-generation sequencing. J Gynecol Oncol. 2017;28(4). doi:10.3802/jgo.2017.28.e39 PubMed PMID: 28541631.
129. Wu X, Chen Z, Ren P, Zhao X, Tang D, Geng H, et al. Identifying Sequence Variants of 18 Hereditary Ovarian Cancer-Associated Genes in Chinese Epithelial Ovarian Cancer Patients. Biomed Res Int. 2021;2021. doi:10.1155/2021/5579543 PubMed PMID: 34350294.
130. Wu X, Wu L, Kong B, Liu J, Yin R, Wen H, et al. The first nationwide multicenter prevalence study of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Chinese ovarian cancer patients. International Journal of Gynecological Cancer. 2017;27(8):1650–7. doi:10.1097/IGC.0000000000001065 PubMed PMID: 28692638.
131. Vos JR, Fakkert IE, de Hullu JA, van Altena AM, Sie AS, Ouchene H, et al. Universal tumor DNA BRCA1/2 testing of ovarian cancer: Prescreening PARPi treatment and genetic predisposition. J Natl Cancer Inst. 2021;112(2). doi:10.1093/JNCI/DJZ080 PubMed PMID: 31076742.
132. Sugino K, Tamura R, Nakaoka H, Yachida N, Yamaguchi M, Mori Y, et al. Germline and somatic mutations of homologous recombination-associated genes in Japanese ovarian cancer patients. Sci Rep. 1º de dezembro de 2019;9(1). doi:10.1038/s41598-019-54116-y PubMed PMID: 31780705.
133. Song H, Cicek MS, Dicks E, Harrington P, Ramus SJ, Cunningham JM, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. Hum Mol Genet. 2014;23(17):4703–9. doi:10.1093/hmg/ddu172 PubMed PMID: 24728189.
134. Shi T, Wang P, Xie C, Yin S, Shi D, Wei C, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer patients from China: ethnic-related mutations in BRCA1 associated with an increased risk of ovarian cancer. Int J Cancer. 1º de maio de 2017;140(9):2051–9. doi:10.1002/ijc.30633 PubMed PMID: 28176296.
135. Rumford M, Lythgoe M, McNeish I, Gabra H, Tookman L, Rahman N, et al. Oncologist-led BRCA "mainstreaming" in the ovarian cancer clinic: A study of 255 patients and its impact on their management. Sci Rep. 25 de fevereiro de 2020;10(1):3390. doi:10.1038/s41598-020-60149-5 PubMed PMID: 32098980.
136. Seo JH, Jeong SY, Kim MS, Kang JH, Paik ES, Lee YY, et al. Prevalence and oncologic outcomes of BRCA1/2 mutation and variant of unknown significance in epithelial ovarian carcinoma patients in Korea. Obstet Gynecol Sci. 2019;62(6):411–9. doi:10.5468/ogs.2019.62.6.411
137. Sakamoto I, Hirotsu Y, Nakagomi H, Ouchi H, Ikegami A, Teramoto K, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients with ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. Cancer. John Wiley and Sons Inc.; 2016. p. 84–90. doi:10.1002/cncr.29707 PubMed PMID: 26439132.

138. Plaskocinska I, Shipman H, Drummond J, Thompson E, Buchanan V, Newcombe B, et al. New paradigms for BRCA1/BRCA2 testing in women with ovarian cancer: results of the Genetic Testing in Epithelial Ovarian Cancer (GTEOC) study. J Med Genet. 1º de outubro de 2016;53(10):655–61. doi:10.1136/jmedgenet-2016-103902 PubMed PMID: 27208206.
139. Peixoto A, Pinto P, Guerra J, Pinheiro M, Santos C, Pinto C, et al. Tumor Testing for Somatic and Germline BRCA1/BRCA2 Variants in Ovarian Cancer Patients in the Context of Strong Founder Effects. Front Oncol. 31 de julho de 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.01318
140. Prokofyeva DS, Mingazheva ET, Valova Y V., Sakaeva DD, Faishanova RR, Nurgalieva AK, et al. Targeted next-generation sequencing of 21 candidate genes in hereditary ovarian cancer patients from the Republic of Bashkortostan. J Ovarian Res. 1º de dezembro de 2023;16(1). doi:10.1186/s13048-023-01119-z
141. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. JAMA Oncol. 1º de abril de 2016;2(4):482–90. doi:10.1001/jamaoncol.2015.5495 PubMed PMID: 26720728.
142. Luo Y, Wu H, Huang Q, Rao H, Yu Z, Zhong Z. The Features of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations in Hakka Ovarian Cancer Patients: BRCA1 C.536 A>T Maybe a Founder Mutation in This Population. Int J Gen Med. 2022;15:2773–86. doi:10.2147/IJGM.S355755
143. Magliacane G, Brunetto E, Calzavara S, Bergamini A, Pipitone GB, Marra G, et al. Locally Performed HRD Testing for Ovarian Cancer? Yes, We Can! Cancers (Basel). 1º de janeiro de 2023;15(1). doi:10.3390/cancers15010043
144. Morgan RD, Burghel GJ, Flaum N, Bulman M, Clamp AR, Hasan J, et al. Prevalence of germline pathogenic BRCA1/2 variants in sequential epithelial ovarian cancer cases. J Med Genet. 1º de maio de 2019;56(5):301–7. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105792 PubMed PMID: 30683677.
145. Martin FJ, Saffie IM, Hurtado MA, Avila-Jaque D, Lagos RA, Selman CA, et al. Variants in BRCA1/2 in a hospital-based cohort in Chile and national literature review. ecancermedicalscience. ecancer Global Foundation; 2024. doi:10.3332/ecancer.2024.1683
146. Li W, Shao D, Li L, Wu M, Ma S, Tan X, et al. Germline and somatic mutations of multi-gene panel in Chinese patients with epithelial ovarian cancer: A prospective cohort study. J Ovarian Res. 31 de agosto de 2019;12(1). doi:10.1186/s13048-019-0560-y PubMed PMID: 31472684.
147. Lhotova K, Stolarova L, Zemankova P, Vocka M, Janatova M, Borecka M, et al. Multigene panel germline testing of 1333 Czech patients with ovarian cancer. Cancers (Basel). 1º de abril de 2020;12(4). doi:10.3390/cancers12040956
148. Lertkhachonsuk AA, Suprasert P, Manchana T, Kittisiam T, Kantathavorn N, Chansoon T, et al. Prevalence of tissue BRCA gene mutation in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers: A multi-institutional study. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 1º de agosto de 2020;21(8):2381–8. doi:10.31557/APJCP.2020.21.8.2381 PubMed PMID: 32856869.
149. Kim SI, Lee M, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, et al. Germline and somatic BRCA1/2 gene mutational status and clinical outcomes in epithelial peritoneal, ovarian, and fallopian tube cancer: Over a decade of experience in a single institution in Korea. Cancer Res Treat. 1º de outubro de 2020;52(4):1229–41. doi:10.4143/crt.2020.557 PubMed PMID: 32718143.

150. Kechin A, Boyarskikh U, Barinov A, Tanas A, Kazakova S, Zhevlova A, et al. A spectrum of BRCA1 and BRCA2 germline deleterious variants in ovarian cancer in Russia. Breast Cancer Res Treat. 1º de janeiro de 2023;197(2):387–95. doi:10.1007/s10549-022-06782-2 PubMed PMID: 36367610.
151. Kowalik A, Zalewski K, Kopczyński J, Siołek M, Lech M, Hińcza K, et al. Somatic mutations in BRCA1 and 2 in 201 unselected ovarian carcinoma samples – single institution study. Polish Journal of Pathology. 2019;70(2):115–26. doi:10.5114/pjp.2019.82905 PubMed PMID: 31556562.
152. Jones MA, Timms KM, Hatcher S, Cogan ES, Comeaux MS, Perry M, et al. The landscape of BRCA1 and BRCA2 large rearrangements in an international cohort of over 20 000 ovarian tumors identified using next-generation sequencing. Genes Chromosomes Cancer. 1º de outubro de 2023;62(10):589–96. doi:10.1002/gcc.23150 PubMed PMID: 37222498.
153. Ji G, Yao Q, Bao L, Zhang J, Bai Q, Zhu X, et al. Germline and tumor BRCA1/2 mutations in Chinese high grade serous ovarian cancer patients. Ann Transl Med. março de 2021;9(6):453–453. doi:10.21037/atm-20-6827
154. Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Nomura H, et al. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer [Internet]. Vol. 8. 2017. Report. Disponível em: www.impactjournals.com/oncotarget
155. Hauke J, Hahnen E, Schneider S, Reuss A, Richters L, Kommoss S, et al. Deleterious somatic variants in 473 consecutive individuals with ovarian cancer: Results of the observational AGO-TR1 study (NCT02222883). J Med Genet. 1º de setembro de 2019;56(9):574–80. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105930 PubMed PMID: 30979843.
156. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommoss S, Marmé F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). PLoS One. 1º de outubro de 2017;12(10). doi:10.1371/journal.pone.0186043 PubMed PMID: 29053726.
157. Grigore LG, Radoi VE, Serban A, Mihai AD, Stoica I. The Molecular Detection of Germline Mutations in the BRCA1 and BRCA2 Genes Associated with Breast and Ovarian Cancer in a Romanian Cohort of 616 Patients. Curr Issues Mol Biol. 1º de maio de 2024;46(5):4630–45. doi:10.3390/cimb46050281
158. Garcia-Casado Z, Oaknin A, Mendiola M, Alkorta-Aranburu G, Antunez-Lopez JR, Moreno-Bueno G, et al. Laboratory Cross-Comparison and Ring Test Trial for Tumor BRCA Testing in a Multicenter Epithelial Ovarian Cancer Series: The BORNEO GEICO 60-0 Study. J Pers Med. 1º de novembro de 2022;12(11). doi:10.3390/jpm12111842
159. Ferreyra Y, Rosas G, Cock-Rada AM, Araujo J, Bravo L, Doimi F, et al. Landscape of germline BRCA1/BRCA2 variants in breast and ovarian cancer in Peru. Front Oncol. 2023;13. doi:10.3389/fonc.2023.1227864
160. De Matteis E, Rosaria Tumolo M, Tarantino P, Ciccarese M, Grassi T, Bagordo F, et al. Prevalence and spectrum of germline BRCA1 and BRCA2 in a cohort of ovarian cancer patients from the Salento peninsula (Southern Italy): a matter of preventive health. Oncotarget [Internet]. 2024. Report. Disponível em: www.oncotarget.com

161. Goindani P, Haider G, . A, Mahar F, Sami A, Manzoor P, et al. Positivity of BRCA 1 & 2 Mutations in Ovarian Cancer. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences. 23 de maio de 2024;17(5):681–3. doi:10.53350/pjmhs2023175681
162. Anaclerio F, Pilenzi L, Dell'Elice A, Ferrante R, Grossi S, Ferlito LM, et al. Clinical usefulness of NGS multi-gene panel testing in hereditary cancer analysis. Front Genet. 1º de fevereiro de 2023;14. doi:10.3389/fgene.2023.1060504
163. Bu H, Chen J, Li Q, Hou J, Wei Y, Yang X, et al. BRCA mutation frequency and clinical features of ovarian cancer patients: A report from a Chinese study group. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 1º de novembro de 2019;45(11):2267–74. doi:10.1111/jog.14090 PubMed PMID: 31411802.
164. Bilyalov A, Nikolaev S, Shigapova L, Khatkov I, Danishevich A, Zhukova L, et al. Application of Multigene Panels Testing for Hereditary Cancer Syndromes. Biology (Basel). 1º de outubro de 2022;11(10). doi:10.3390/biology11101461
165. Baráti L, Maász A, Mikó A, Bércesi É, Kalbani S Al, Bene J, et al. Molecular genetic investigation of hereditary breast and ovarian cancer patients in the Southern Transdanubian region: widening the mutation spectrum and searching for new pathogenic variants using next-generation methods. Pathology and Oncology Research. 2024;30. doi:10.3389/pore.2024.1611813 PubMed PMID: 39148954.
166. Zhou H, He X, Zhao J, Mei Z, Zhang X, Yuan W, et al. A MALDI-TOF mass spectrometry-based method for detection of copy number variations in BRCA1 and BRCA2 genes. Front Mol Biosci. 2023;10. doi:10.3389/fmolb.2023.1301652
167. Manchana T, Phowthongkum P, Teerapakpinyo C. Germline mutations in Thai patients with nonmucinous epithelial ovarian cancer. World J Clin Oncol. 24 de novembro de 2019;10(11):358–68. doi:10.5306/wjco.v10.i11.358

QUESTÃO 2: Em familiares de 1º grau de pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário com mutação BRCA 1/2, o rastreamento com sequenciamento de nova geração (NGS) é seguro, eficaz e custo-efetivo para detectar a mutação BRCA 1/2 (germinativo e somático)?

A seguir é apresentado o resultado da síntese de evidência e avaliação econômica, bem como impacto orçamentário, realizados para avaliação do procedimento.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População	Familiares de 1º grau de pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário com mutação BRCA 1/2
Intervenção	Sequenciamento de nova geração (NGS)
Referência	Sequenciamento direto/Sanger
Desfechos	Acurácia (sensibilidade e especificidade) Mudança de conduta clínica
Estudos	Estudos observacionais comparativos e não comparativos

População

Foram incluídos todos os estudos analisando indivíduos sem diagnóstico de neoplasia maligna, mas que eram familiares de pacientes com câncer de ovário, incluindo todos os subtipos do carcinoma epitelial de ovário (seroso, mucinoso, endometrioide e de células claras), assim como os carcinomas de trompa de Falópio e peritoneal primário (tratados com uma entidade única de carcinoma epitelial de ovário)[1–3]. Devido a possível escassez de estudos, previamente identificada, essa população foi ampliada para incluir também estudos analisando familiares de pacientes com outros canceres ou indivíduos rastreados para detecção de mutações nos genes BRCA1/2, mesmo sem histórico pessoal ou familiar de câncer.

Teste índice

O teste índice avaliado foi o teste genético utilizando a abordagem NGS na identificação de mutações (variantes patogênicas/provavelmente patogênicas) nos genes BRCA1 e/ou 2 de origem germinativa e/ou somática.

Teste de referência

Atualmente, não tem teste genético incorporado no SUS para detecção de mutação BRCA1/2. Assim foram incluídos todos os estudos comparando o teste NGS *versus* qualquer teste convencional de sequenciamento, como testes de sequenciamento diretos ou Sanger (considerado padrão de referência na literatura).

Desfechos

Na reunião de escopo foram priorizados desfechos de acurácia e/ou mudança de conduta clínica:

- Dentre os desfechos de acurácia foram considerados os resultados de sensibilidade (capacidade de identificar corretamente os indivíduos com a condição, VP / [VP + FN]) e especificidade (capacidade de identificar corretamente os indivíduos sem a condição, VN / [VN + FP]), ou dados brutos que possibilitem o cálculo desses parâmetros.

- Na ausência de dados de acurácia, foram considerados também, dados de concordância entre os testes analisados (número de mutações detectadas no teste índice/número de mutações detectadas no teste de referência).
- Foram considerados como desfecho de conduta clínica qualquer alteração no cuidado de um indivíduo com base nos resultados do teste.

Tipo de estudo

Foram considerados para inclusão revisão sistemática (com ou sem meta-análise), e estudos intervencionais ou observacionais comparativos ou não comparativos.

Critérios de exclusão

Foram definidos os seguintes critérios de exclusão:

- Estudos sem resultados separados para familiares de pacientes com câncer;
- Estudos sem resultados separados para mutação (variantes patogênicas/provavelmente patogênicas) nos genes BRCA1 e/ou 2;
- Estudos analisando amostras com adição de variantes genéticas previamente definidas;
- Estudos comparando métodos *in house;*
- Estudos analisando métodos NGS por pirosequenciamento (tecnologia em desuso);
- Relatos ou séries de casos (como casos familiares);
- Estudos publicados na forma de resumos, resenhas, editoriais, notas, comentários, cartas;
- Estudos completos publicados em caracteres não romanos.

Fontes de informações e estratégias de buscas

Utilizando as plataformas de busca PUBMED (via Medline), EMBASE e The Cochrane Library, foi conduzida uma busca em 07 de novembro de 2024. A estratégia de busca foi elaborada considerando descritores padronizados e palavras-chaves/sinônimos contemplando somente a intervenção, incluindo termos relacionados ao teste NGS e aos genes BRCA, combinados por meio dos operadores booleanos OR e AND e adaptados às especificações de cada plataforma. Não foram aplicados filtros em relação à data de publicação ou desenho de estudo (**Quadro K**).

Quadro K. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações recuperadas
PubMed	#1: "high throughput nucleotide sequencing"[MeSH Terms] OR "high throughput nucleotide sequencing"[Title/Abstract] OR "Next Generation Sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing next generation"[Title/Abstract] OR "high throughput dna sequencing"[Title/Abstract] OR "dna sequencing high throughput"[Title/Abstract] OR "sequencing high throughput dna"[Title/Abstract] OR "high throughput rna sequencing"[Title/Abstract] OR "rna sequencing high throughput"[Title/Abstract] OR "sequencing high throughput rna"[Title/Abstract] OR "massively parallel sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing massively	807

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações recuperadas
	parallel"[Title/Abstract] OR "Deep Sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing deep"[Title/Abstract] OR "Illumina Sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing illumina"[Title/Abstract] OR "Ion Torrent Sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing ion torrent"[Title/Abstract] OR "Ion Proton Sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing ion proton"[Title/Abstract] OR "high throughput sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing high throughput"[Title/Abstract] #2: "genes, brca1"[MeSH Terms] OR "genes, brca2"[MeSH Terms] OR "genes brca1"[Title/Abstract] OR "genes brca2"[Title/Abstract] OR "BRCA1 Genes"[Title/Abstract] OR "gene brca1"[Title/Abstract] OR "BRCA1 Gene"[Title/Abstract] OR "BRCA2 Genes"[Title/Abstract] OR "gene brca2"[Title/Abstract] OR "BRCA2 Gene"[Title/Abstract] OR "BRCA"[Title/Abstract] OR "BRCA 1"[Title/Abstract] OR "BRCA 2"[Title/Abstract] #3: #1 AND #2	
Embase	#1: 'high throughput sequencing'/exp OR 'ngs analysis (next generation sequence analysis)' OR 'high through-put nucleotide sequencing' OR 'high through-put sequence analysis' OR 'high through-put sequencing' OR 'high throughput nucleotide sequence analysis' OR 'high throughput nucleotide sequencing' OR 'high throughput sequence analysis' OR 'high throughput sequencing' OR 'high-throughput nucleotide sequencing' OR 'next generation sequence analysis' OR 'next generation sequencing' OR 'next generation sequencing technology' OR 'next-gen sequence analysis' OR 'next-gen sequencing' #2: 'brca gene'/exp OR 'brca2 gene'/exp OR 'brca1 gene':ti,ab OR 'genes, brca2':ti,ab OR 'genes, brca1':ti,ab OR 'brca':ti,ab OR 'brca 1':ti,ab OR 'brca 2':ti,ab #3: [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #4: #1 AND #2 AND #3	1001
The Cochrane Library	#1: [High-Throughput Nucleotide Sequencing] explode all trees OR "high throughput nucleotide sequencing" OR "Next Generation Sequencing" #2: [Genes, BRCA1] explode all trees OR [Genes, BRCA2] explode all trees OR BRCA #3: #1 AND #2	1
Total		**1.809**

Fonte: Elaboração própria.

Seleção dos estudos

Os artigos recuperados na busca foram exportados para o aplicativo web Rayyan[4], no qual foram identificadas e excluídas as duplicatas das mesmas publicações e realizado todo o processo de triagem (leitura de títulos e resumos) e elegibilidade (leitura na íntegra) aplicando os critérios de inclusão e exclusão. Foi realizado uma busca manual nas referências dos estudos incluídos, pesquisando potenciais estudos não recuperados pela estratégia de busca nas bases de dados.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada usando planilha do Microsoft Office Excel, sendo coletados:

a) Características dos estudos e intervenções: ano da publicação; tipo de desenho do estudo; país; características do teste-índice e do teste comparador;

b) Características dos participantes: número de participantes total, sexo e idade;

c) Resultados: sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, VP, VN, FP, FN, concordância entre os testes e desfechos decorrente da mudança de conduta clínica. Sempre que possível, na ausência dos dados necessários para análise dos desfechos reportados, os resultados foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy* [5].

Avaliação do Risco de viés e da certeza da evidência

Para avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos foi considerado a ferramenta *A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2)[6], se desfechos de acurácia diagnóstica, a ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions* (ROBINS-)[7] nos estudos comparativos não randomizados, e a nova versão da ferramenta *Cochrane Risk of Bias* (RoB 2)[8] nos ensaios clínicos randomizados, se desfechos de mudança de conduta clínica. Devido à ausência de ferramentas validadas e recomendadas em diretrizes metodológicas para avaliação dos estudos não comparativos, desfechos provenientes desses estudos foram classificados diretamente como de alto risco de viés geral[9,10].

A certeza da evidência foi avaliada usando o sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)[11], e quando aplicável, foi utilizado as orientações adaptadas para desfechos de acurácia [12]. O sistema GRADE classifica as evidências em alta, moderada, baixa ou de muito baixa qualidade, sendo o delineamento do estudo o primeiro aspecto a ser considerado para qualificar as evidências, seguido por critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação)[9,10].

Todas as etapas incluindo a busca, seleção dos estudos, extração dos dados, avaliação do risco de viés dos estudos e avaliação da qualidade da evidência dos desfechos reportados foram realizadas por um pesquisador. Em caso de dúvidas, um segundo pesquisador foi consultado.

Síntese e análise dos dados

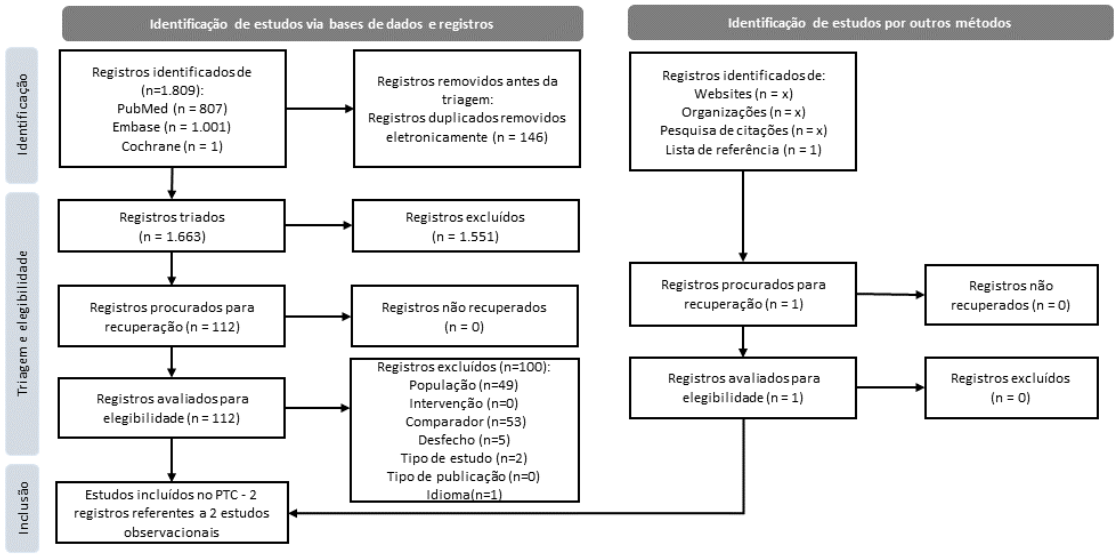
Os dados foram resumidos por meio de tabelas descrevendo as principais características dos estudos e estatística descritiva dos resultados (frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]). Quando os critérios para a condução de meta-análises foram atendidos, estas foram realizadas utilizando o *MetaDisc (a software for meta-analysis of test accuracy data)* [13], quando reportado resultados de acurácia ou no software R (v. 4.4.1)[14] e RStudio (Posit Software, PBC)[15]

utilizando o pacote 'meta'[16], quando reportado desfechos clínicos. Os resultados das meta-análises foram obtidos utilizando o modelo de efeitos aleatórios, considerando que estudos de testes diagnósticos frequentemente apresentam heterogeneidade substancial, independentemente do valor I^2 reportado. Esses resultados foram expressos por meio das respectivas medidas de efeito com intervalos de confiança de 95%, sendo representados visualmente por meio de gráficos de floresta (*forest plots*) ou resumidos em tabelas.

Resultados

Ao todo, foram recuperadas 1.809 publicações nas bases de dados, com leitura na íntegra de 112 estudos na fase de elegibilidade, não sendo identificados estudos comparativos reportando desfechos de acurácia ou mudança clínica. Contudo, foram incluídos 2 estudos observacionais não comparativos que reportaram dados de concordância diagnóstica parcial em indivíduos com histórico familiar de câncer (incluindo câncer de ovário) (**Figura F**).

Figura F. Seleção dos estudos incluídos no parecer técnico científico (PTC).



Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: http://www.prisma-statement.org/

Caracterização dos estudos incluídos

Os dois estudos incluídos[17,18] buscaram detectar mutações BRCA1/2 em indivíduos com histórico pessoal ou familiar de câncer de ovário, extraindo o DNA de amostras de sangue periférico e avaliando mutações de origem germinativas. Os testes genéticos foram realizados utilizando abordagens NGS baseada em tecnologia de sequenciamento por síntese (plataformas MiSeq e NextSeq) ou por emissão de íons (Ion torrent), sendo as mutações detectadas, confirmadas pelo método de sequenciamento Sanger.

Demir et al. (2020)[18] foi um estudo observacional retrospectivo que analisou os resultados de teste genéticos encaminhados ao departamento de genética médica com base nos critérios NCCN 2019, realizados entre maio/2014 e junho de 2019, na Turquia. Foi utilizado as plataformas Ion Torrent *Personal Genome Machine* (PGM) ou MiSeq (Illumina) para o sequenciamento do DNA nas abordagens NGS, sendo as variantes patogênicas detectadas, confirmadas por sequenciamento de Sanger. Ao todo foram analisados 493 indivíduos (485 mulheres e 8 homens) independentes, sem relação de parentesco entre si, com risco

elevado de HBOC relacionado ao BRCA. A idade média foi de 46,5 anos, sendo que 51 (10,3%) indivíduos não estavam diagnosticados clinicamente com nenhum tipo de câncer, mas foram testados em decorrência de seu histórico familiar (com ≥1 parente de sangue de primeiro ou segundo grau diagnosticado com câncer. Com base nos achados do estudo, os autores sugerem que o sequenciamento dos genes BRCA1/BRCA2 usando NGS é uma abordagem viável para indivíduos com risco de câncer hereditário.

Tsaousis et al. (2019)[17] conduziram um estudo observacional prospectivo, entre junho de 2014 e março de 2018, com indivíduos da Grécia, Romênia e Turquia encaminhados para investigação de síndromes hereditárias de câncer. Os participantes foram submetidos a testes genéticos utilizando dois diferentes painéis multigênicos por meio de NGS, na plataforma MiSeq (Illumina). Dos 1.197 indivíduos testados, a maioria era do sexo feminino (94%, n = 1126). A mediana de idade no momento do teste foi de 45 anos (variando de 8 meses a 87 anos), com 77,6% (n = 929) apresentando histórico pessoal de câncer, 11,8% (n = 141) não haviam sido diagnosticados com câncer até o momento do teste, e para 10,6% (n = 127) não havia dados clínicos disponíveis. A maioria das mutações patogênicas foram identificadas nos genes BRCA1/2 (43,6%, n = 126) e o histórico familiar de câncer foi o principal motivo para o encaminhamento, representando 84,0% (780/929) dos indivíduos com câncer e 91,5% (129/141) dos indivíduos assintomáticos. Entre os indivíduos assintomáticos com histórico familiar, aproximadamente 87% (112/129) tinham pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau com câncer, com uma mediana de três familiares com histórico de qualquer tipo de câncer. Os autores concluíram que os achados reforçaram a relevância da utilização de painéis multigênicos por abordagens NGS no diagnóstico de síndromes de predisposição hereditária ao câncer, permitindo decisões clínicas mais precisas e personalizadas.

Síntese dos resultados

Foram identificados apenas estudos não comparativos, nos quais o teste índice (NGS) foi aplicado inicialmente a todos os participantes, porém somente os resultados positivos foram confirmados pelo padrão de referência, caracterizando verificação parcial. A ausência de verificação sistemática dos resultados negativos do padrão de referência, impossibilitou a construção de tabelas de contingência 2×2 completas, o que impede o cálculo de sensibilidade e especificidade e, consequentemente, a realização de meta-análise de acurácia. Assim, optou-se por uma síntese quantitativa por meio de meta-análise de proporções, limitada à concordância diagnóstica positiva[19].

Devido a ausência de ferramentas validadas e recomendadas em diretrizes metodológicas para avaliação dos estudos não comparativos, e conforme orientação das diretrizes de PTC [9], todos os desfechos dos estudos incluídos na evidência principal desse PTC, foram diretamente classificados com alto risco de viés.

A **Tabela F** resume os resultados incluídos neste PTC. No estudo de Demir *et al*. (2020)[18], dos 51 indivíduos assintomáticos com familiar de primeiro ou segundo grau com algum tipo de câncer analisados, 5,8% (n = 3) apresentaram mutações patogênicas nos genes BRCA1/2 na abordagem NGS, todas confirmadas por sequenciamento de Sanger. Foram três mulheres, sendo que duas estavam na faixa de 30 anos e uma com 50 anos, e todas tinham parentes diagnosticados com câncer familiar. Esse estudo não especificou o tipo de câncer no histórico familiar. Já no estudo de Tsaousis et al. (2019)[17], as mutações patogênicas em BRCA1/2 foram detectadas em 7,1% (10/141) nos familiares assintomáticos de pacientes

com câncer (incluindo câncer de ovário). Desses indivíduos, 30 eram familiares de pacientes com câncer de ovário, especificamente, com 13,3% (n = 4) deles apresentando mutações patogênicas em BRCA1/2. Todas as mutações detectadas pelo NGS foram confirmadas por sequenciamento de Sanger.

Tabela F. Resultado para mutações detectadas por NGS e confirmadas por Sanger.

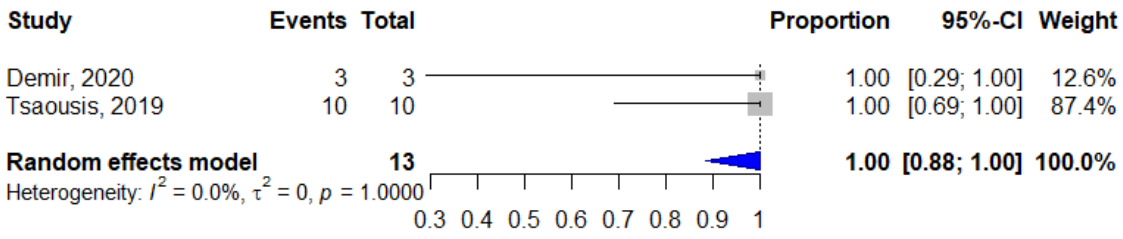
Estudo	Origem da mutação	Gene	Pacientes (n)	Mutações detectadas por NGS (n)	Mutações confirmadas por Sanger (n)	Proporção (%)
Familiar de pacientes com câncer (incluindo câncer de ovário)						
Demir, 2020	Germinativa	BRCA1/2	51	3	3	5,8
Tsaousis, 2019	Germinativa	BRCA1/2	141	10	10	7,1
Familiar de pacientes com câncer de ovário						
Tsaousis, 2019	Germinativa	BRCA1/2	30	4	4	13,3

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: IC: intervalo de confiança; NGS: sequenciamento de nova geração

A meta- análise por modelo de efeitos randômicos (**Figura G)** incluindo os dois estudos com um total de 192 familiares assintomáticos de pacientes com câncer (incluindo câncer de ovário), revelou alta de concordância entre as mutações detectadas pelo NGS e confirmadas pelo sequenciamento de Sanger (100%; IC95%: 88,5% a 100%, p>0,5; I^2 = 0%.), embora o intervalo de confiança mais amplo pode estar refletindo a limitação no número reduzido de estudos incluídos e eventos detectados. Esses resultados sugerem que a concordância para mutações germinativas nos genes BRCA1/2 é consistente entre os estudos analisados, mas a evidência é limitada devido à pequena quantidade de estudos disponíveis.

Figura G. Resultado da meta-análise de concordância entre NGS e sequenciamento de Sanger em familiares de pacientes com câncer (incluindo câncer de ovário)



Fonte: Elaboração própria.

Não foram identificados desfechos específicos relacionados a efeitos indesejáveis nos testes genéticos que utilizam a abordagem NGS. Embora a análise dos efeitos desejáveis da tecnologia tenha demonstrado alta concordância entre os resultados positivos do NGS e a confirmação por sequenciamento de Sanger, apenas os resultados positivos do NGS foram considerados, sem uma avaliação completa da sensibilidade, especificidade ou da concordância global entre todas as amostras analisadas. Essa limitação compromete a detecção de possíveis falsos positivos e negativos na identificação de mutações BRCA1/2.

Falsos positivos podem levar a diagnósticos incorretos e tratamentos desnecessários, enquanto falsos negativos podem resultar na não identificação de mutações clinicamente relevantes, especialmente em amostras tumorais de difícil análise, podendo gerar impactos adversos na população.

Certeza da evidência

A síntese da evidência foi baseada na taxa de concordância diagnóstica entre o teste índice e de referência. Visto que não se trata de uma medida de acurácia diagnóstica propriamente dita, não foi aplicada a abordagem GRADE específica para estudos de acurácia, sendo a certeza da evidência avaliada conforme as diretrizes metodológicas do PTC e o GRADE para desfechos clínicos [9,11].

Nessa abordagem (**Quadro**), a certeza da evidência foi rebaixada em dois níveis por risco de viés muito grave, considerando que os estudos observacionais não comparativos apresentam risco de viés crítico e que nesses estudos houve um importante viés de verificação parcial, impossibilitando a avaliação completa de verdadeiros positivos e verdadeiros negativos. Além disso, devido ao baixo número de eventos analisados, que limita a precisão da estimativa, houve também rebaixamento por imprecisão. Essa evidência não foi exclusivamente no contexto de câncer de ovário, uma vez que incluiu a análise de familiares de pacientes com outros tipos de câncer, incluindo câncer de ovário, não houve rebaixamento por evidência indireta, considerando que o tipo de câncer associado à condição hereditária provavelmente não tenha impacto relevante no efeito estimado.

Assim, essa evidência foi julgada com certeza muito baixa no GRADE, [47]indicando que futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos estimados.

Quadro L. Classificação da certeza da evidência pelo sistema GRADE

Avaliação da certeza da evidência							**Nº de eventos**		**Efeito absoluto**	Certeza geral da evidência
Participantes (estudos)	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	NGS	Sanger	Proporção de concordância (%) (IC95%)	
Mutações germinativas – BRCA1/2										
192 (2 estudos)	Observacional	muito grave[a]	não grave	não grave[b]	grave[c]	nenhuma	13	13	100 % (IC95%: 88,0 a 100,0)	⊕◯◯◯ Muito baixa

Fonte: Elaboração própria. Legenda: GRADE: Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation; IC: intervalo de confiança; NGS: sequenciamento de nova geração

Explicações:

a: rebaixamento em 2 níveis por alto risco de viés dos estudos observacionais não comparativos (viés de verificação parcial com impossibilitando de análise de acurácia por não fornecer verdadeiros positivo e verdadeiros negativos).

b: Não houve rebaixamento por evidência indireta, uma vez que o tipo de câncer associado à condição hereditária não foi considerado ter impacto relevante na estimativa.

c: rebaixamento por imprecisão devido ao baixo número de eventos, que limita a precisão da estimativa.

Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Embora tenha sido identificado alta concordância entre as mutações BRCA1/2 detectadas pelo NGS e confirmada por sequenciamento de Sanger (100%; IC95%: 88,5% a 100%, p>0,5), em familiares de pacientes com outros tipos de canceres, incluindo câncer de ovário, essa estimativa foi julgada imprecisa devido ao número reduzido de eventos analisados. Além disso, a robustez da evidência foi comprometida pelo viés de verificação parcial, sem uma avaliação completa da sensibilidade, especificidade ou da concordância global incluindo todas as amostras, dificultando a detecção de falsos positivos e negativos, reduzindo a confiabilidade das conclusões e limitando a compreensão dos potenciais riscos associados ao uso do NGS no contexto clínico.

Diretrizes internacionais para sensibilidade e especificidade do NGS reconhecem a alta acurácia dessa tecnologia no sequenciamento genético, esperando-se limites superiores a 95-98% em cenários de validação que atendam aos requisitos de boas práticas recomendadas. Contudo, também sinalizam que a acurácia clínica (em diferentes contextos clínicos) não é estabelecida de forma uniforme para o NGS e pode depender de considerações específicas de cada teste e indicação clínica[20,21].

Análise de custo-efetividade

Para a análise foram elaborados modelos econômicos (análise de custo-efetividade [ACE] e análise de custo-utilidade [ACU]) em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS)[22]. Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report* – 2022[23] e os principais aspectos das análises estão sumarizados no **Quadro M**.

Quadro M. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Familiares de 1º grau de pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário com mutação BRCA ½
Perspectiva das análises	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Sequenciamento de nova geração (NGS) para detecção de mutação BRCA1/2
Comparador	Sem NGS
Horizonte temporal	*Lifetime* (aproximadamente 45 anos)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Anos de vida (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Modelo escolhido	Árvore de decisão, Markov e Sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (*Probabilistic Sensitivity Analysis* – PSA).

Fonte: elaboração própria. **Legenda**: NGS: Sequenciamento de nova geração

População de estudo

A população considerada como base para cálculo dos custos e desfechos desta avaliação econômica foram familiares de 1º grau de pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário com mutação BRCA 1/2, e que realizariam o teste NGS para detecção de BRCA1/2.

A idade de entrada no modelo foi de 45 anos, conforme idade média calculada a partir dos estudos incluídos no capítulo de Evidências Clínicas.

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

Comparadores

A intervenção em questão do presente relatório se trata do NGS para detecção de mutação BRCA1/2.

Atualmente, não existem testes genéticos para detecção de mutações BRCA1/2 em pacientes com câncer de ovário preconizado no SUS. Desse modo, entende-se adequado considerar o grupo de pacientes que não realizou o teste como comparador para esta análise.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Devido à cronicidade da doença foi utilizado horizonte temporal *lifetime* (i.e., vida inteira), contabilizando aproximadamente 540 ciclos mensais (equivalente a 45 anos aproximadamente).

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5%, para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS [22].

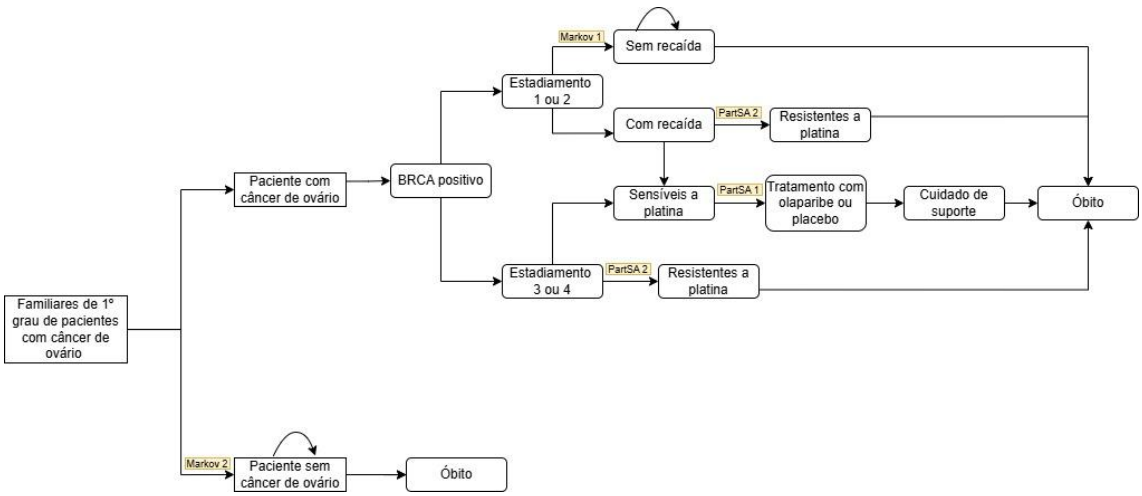
Desfechos em saúde

Efetividade em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida (AV) ganhos foram considerados os desfechos utilizados na análise.

Racional e descrição do modelo

A análise de custo-efetividade foi elaborada em duas partes principais, sendo um modelo híbrido composto por uma árvore de decisão, seguida de um modelo de sobrevida particionada ou Markov (dependente dos desfechos intermediários), conforme apresentado na **Figura H**.

Figura H. Árvore de decisão e modelo de Markov/Sobrevida particionada.



Fonte: elaboração própria.

Nota 1 (BRCA positivo): Markov 1: aplicado para os pacientes BRCA positivo e estádio 1/2 e sem recaída após o tratamento da doença inicial; PartSA1: pacientes BRCA positivo e estádio 1/2 com recaída e sensíveis a platina, e BRCA positivo estádio 3/4 sensíveis a platina; PartSA2: pacientes BRCA positivo e estádio 1/2 com recaída e resistentes a platina, e BRCA positivo estadio 3/4 resistentes a platina.

Nota 2 (paciente sem câncer): Markov 2: aplicado a probabilidade de óbito por ciclo da população geral.

A árvore de decisão englobou a possibilidade do indivíduo desenvolver ou não o câncer. A proporção de pacientes que desenvolve câncer de ovário entre os familiares de 1º grau de pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário com mutação BRCA 1/2 no caso-base foi de 45% (min 36; max 58%), com base no estudo Kuchenbaecker et al. (2017)[24].

Para o grupo de indivíduos com positividade para o teste e que desenvolveram o câncer (BRCA +), os pacientes foram distribuídos de acordo com o estadiamento 1 ou 2, ou 3 ou 4. Para os pacientes do estadiamento 1 ou 2, aplicou-se a probabilidade de os pacientes apresentarem recaída de 25% após tratamento inicial (min 20%; max 30%), com base nos estudos de Ushijima et al. (2010)[25] e Garzon et al. (2020)[26].

Para simular a doença ao longo do seu curso, os pacientes então foram distribuídos em diferentes curvas de sobrevida particionada ou Markov (**Figura H**), conforme explicado a seguir.

Os pacientes com estadiamento 1 ou 2, e sem recaída, foram direcionados a um modelo de Markov com dois estados de saúde: vivos sem recaída ou óbito (Markov 1). A probabilidade de óbito mensal considerada foi de 0,0016 (min 0,0013; max 0,0019) de acordo com He et al. (2023)[27].

Os pacientes com estadiamento 1 ou 2, e com recaída, bem como os pacientes com o estadiamento 3 ou 4, foram subdivididos em dois grupos de sobrevida particionada de acordo com a probabilidade de serem sensíveis ou resistentes a tratamento anterior com platina (proporção de respondedores a platina de 75%; min 70; max 80%) de acordo com Kemp et al. (2013)[28].

Para os pacientes sensíveis a platina, uma análise de sobrevida particionada (PartSA 1) foi escolhida para seguimento da avaliação de custo-efetividade. Esta foi a principal diferença entre os dois braços do modelo (com NGS e sem NGS), onde os pacientes sensíveis a platina e BRCA positivo após o teste com NGS foram direcionados para receberem olaparibe como tratamento de manutenção; enquanto os pacientes sem NGS seriam direcionados para a curva do placebo, visto que ao não serem diagnosticados, não receberão o tratamento.

A sobrevida particionada utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. As estimativas de SLP e SG foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier através da digitalização no software WebPlotDigitizer (versão 4.6). Para a comparação entre o grupo de pacientes que seriam tratados com olaparibe ou placebo, as curvas de SLP e SG foram extraídas a partir do estudo SOLO1/GOG 3004[29,30]. A escolha desse estudo se deu pelo fato de ser um estudo comparativo e ter disponíveis as curvas de Kaplan-Meier de sobrevida, o qual também foi considerado no relatório de recomendação de olaparibe para a indicação proposta[31].

Os parâmetros utilizados para a extrapolação das curvas, foram gerados a partir dos dados extraídos (através da digitalização no software WebPlotDigitizer), utilizando o software RStudio e R 3.3.0. Em seguida, as sobrevidas foram extrapoladas por meio de distribuições exponencial, weibull, lognormal, loglogistica, gama generalizada, e gompertz, para cada população e comparador. A adequação das curvas

se deu por meio de inspeção visual primeiramente, seguida de teste AIC/BIC, pelo qual se avalia a robustez da curva, sendo que em caso de discordância entre AIC e BIC, BIC foi preponderante.

Para a curva de SLP (ambos os braços), a distribuição lognormal foi selecionada. A curva escolhida por inspeção visual foi concordante com os valores de AIC/BIC, principalmente para a curva do olaparibe. Para a curva de SG (ambos os braços), a distribuição gama generalizada foi selecionada. A curva escolhida por inspeção visual foi concordante com os valores de AIC/BIC para a curva do olaparibe e placebo.

Para os pacientes resistentes a platina, uma análise de sobrevida particionada (PartSA 2) foi elaborada, onde foi aplicada uma hipótese de riscos proporcionais para derivar a sobrevida desse grupo a partir da curva paramétrica ajustada aos pacientes sensíveis à platina, o qual pressupõe um hazard ratio constante ao longo do tempo. Análises de sensibilidade estrutural exploraram valores alternativos (HR de sobrevida sensível vs resistente de 0,32 [IC95% 0,20-0,52]). Esse dado de HR foi estimado a partir de uma busca da literatura realizada pelos pesquisadores que identificou sete estudos que apresentaram dados comparativos de sobrevida de acordo com a resposta a platina.

Em virtude da sobrevida prolongada, e até mesmo maior que a da população geral, o modelo considerou a mortalidade da doença (a partir dos dados de sobrevida extrapolados e descritos anteriormente), os quais foram somados com a expectativa de vida da população em geral. Desse modo, em todos os ciclos foi considerado também a probabilidade de óbito por ciclo de acordo com faixa etária com base na Tábua de mortalidade do IBGE, incluindo as pacientes sem câncer (Markov 2).

Definição de utilidades e desutilidades

Para as pacientes sem câncer, foi considerado a utilidade da população brasileira geral de 0,82 (min 0,81; max 0,87)[32].

Os demais valores de utilidade foram obtidos da literatura internacional. Para estes foram realizados ajustes de parâmetros de utilidade para a população brasileira por meio de fator multiplicador (fator multiplicador = utilidade população do Brasil/utilidade da população Estados Unidos e Reino Unido, respectivamente: 0,824/0,851 e 0,824/0,916). Os valore de utilidade considerados no modelo foram [32–38]:

- Paciente com câncer de ovário inicial – sem recorrência: 0,77 (min 0,74; max 0,82);
- Paciente com câncer de ovário avançado – recorrente: 0,53 (min 0,51; max 0,56);
- Paciente com câncer de ovário avançado – demais estados: 0,62 (min 0,59; max 0,66).

Mensuração e valoração de custos

Nesta análise foram considerados apenas os custos médicos diretos.

O custo do NGS foi estimado com base em três estudos da literatura[39–42] e um relatório de recomendação da CONITEC[42] (relatório inicial disponibilizado em consulta pública em janeiro de 2026). Para o caso-base, considerou-se a média dos três preços, o qual foi somado ao procedimento da SIGTAP 03.01.01.022-6 - ACONSELHAMENTO GENÉTICO (100 reais), totalizando R$ 1.396,98. Para as análises de sensibilidade, o valor mínimo foi de R$ 619,30 (menor preço identificado + o valor do procedimento 03.01.01.022-6) e o valor máximo de R$ 3.230,00 (maior preço identificado + o valor do procedimento 03.01.01.022-6 multiplicado por 2,8).

Para o braço do NGS, aqueles pacientes com estádio 1 ou 2 que apresentariam recorrência, e aqueles no estádio 3 ou 4, ambos sensíveis a platina, considerou-se o custo do olaparibe, sendo este mensalmente

de R$ 22.258,25 (valor considerado no caso-base e valor mínimo nas análises de sensibilidade); este custo mensal foi baseado no preço proposto pela empresa fabricante no relatório de recomendação de olaparibe para a indicação proposta[31]. Como valor máximo para as análises de sensibilidade, considerou-se o valor mensal de R$ 32.740,15; estimado a partir da média ponderada de preços identificados no Banco de Preços em Saúde (BPS, SIASG, data da busca 06 de fevereiro de 2026). O olaparibe foi utilizado durante o período pré-progressão e/ou por no máximo dois anos, quando não houve progressão antes disso [31].

Para os dois braços ainda foram considerados: custo de tratamento da doença inicial, custo de tratamento da doença avançada (após progressão com olaparibe ou para os demais pacientes em doença avançada) custos de acompanhamento, e custo da progressão da doença (estádio avançado). No **Quadro** estão sumarizados os preços e custos por ciclo (mensal).

Quadro N. Custos por ciclo

Variável	Caso-base	Valor mínimo	Valor máximo	Fonte
Custo NGS	R$ 1.396,98	R$ 619,30	R$ 3.230,00	Ramos, 2018; Correa-Galendi, 2020; Lourenção, 2020; RR NGS
Custo tratamento - doença inicial	R$ 4.602,20	R$ 4.032,37	R$ 10.378,89	DATASUS, SIH (cirurgias) e SIA (quimioterapia)
Custo mensal olaparibe	R$ 22.258,25	R$ 22.258,25	R$ 32.740,15	RR Olaparibe e BPS (valor máximo = média ponderada)
Custo quimio após a progressão (avançado)	R$ 8.700,00	R$ 5.800,00	R$ 11.600,00	SIGTAP (03.04.02.028-1 – quimioterapia de neoplasia maligna epitelial de ovário ou de tuba uterina avançada – 2ª linha)
Custo da doença após a progressão (avançado)	R$ 130,30	R$ 0,00	R$ 364,83	DATASUS, SIH, RD, 2024, filtro por CIDs C56.0, C57.0 e C78.6
Custo acompanhamento (por ciclo) - estadio 1 ou 2, e 3 ou 4 (SLP)	R$ 178,33	R$ 178,33	R$ 499,32	Relatório de recomendação do Olaparibe
Custo acompanhamento (por ciclo) - estadio 3 ou 4 (progressão)	R$ 495,70	R$ 495,70	R$ 1.387,96	

Fonte dos custos: SIGTAP e DATASUS
Nota: Para análise de sensibilidade considerou-se a distribuição gama.

Para os pacientes sem câncer não foram considerados custos, exceto o do teste NGS.

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R$), considerando consultas realizadas em fevereiro de 2026. Conversões de moeda não foram realizadas.

Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado).

Para a PSA foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Para os parâmetros das curvas de SLP e SG, foi utilizada a matriz de Cholesky assumindo distribuição normal. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, acompanhados de análise narrativa.

Foram considerados valores de limiar de custo-efetividade conforme recomendado pela Conitec (três vezes os valores de referência de R$ 40.000,00 por QALY ganho e R$ 35.000,00 por AV ganho) [43].

Além disso, as análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos (IC: intervalo de confiança; IIQ: intervalo interquartil; mínimo e máximo). Adicionalmente, o fator de correção (2,8) dos custos do SigTap para um contexto tripartite [44], imputado no caso base, foi variado considerando a ausência do fator de correção e um possível fator de correção máximo estimado. O valor determinístico dos parâmetros e a variação aplicada, estão detalhados no **Quadro O.**

Quadro O. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Proporção de pacientes que desenvolve CA de ovário	0,45	0,36	0,58
Taxa de desconto	0,05	0,00	0,05
Custos			
Custo NGS	R$ 1.396,98	R$ 619,30	R$ 3.230,00
Custo tratamento - doença inicial	R$ 4.602,20	R$ 4.032,37	R$ 10.378,89
Custo mensal olaparibe	R$ 22.258,25	R$ 22.258,25	R$ 32.740,15
Custo mensal placebo	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00
Custo quimio após a progressão (avançado)	R$ 8.700,00	R$ 5.800,00	R$ 11.600,00
Custo da doença após a progressão (avançado)	R$ 130,30	R$ 0,00	R$ 364,83
Custo acompanhamento (por ciclo) - estádio 1 ou 2, e 3 ou 4 (SLP)	R$ 178,33	R$ 178,33	R$ 499,32
Custo acompanhamento (por ciclo) - estádio 3 ou 4 (progressão)	R$ 495,70	R$ 495,70	R$ 1.387,96
Eficácia			
SLP_olaparibe_lognormal_Escala	1,83	1,81	1,86

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
SLP_olaparibe_loglogistica_Intercepto	1,21	1,17	1,24
SLP_placebo_lognormal_Escala	1,26	1,20	1,32
SLP_placebo_loglogistica_Intercepto	1,18	1,12	1,23
SG_olaparibe_gamma_gen_mu	1,45	1,11	1,75
SG_olaparibe_gamma_gen_sigma	5,03	4,66	5,36
SG_olaparibe_gamma_gen_Q	0,00	0,00	0,90
SG_placebo_gamma_gen_mu	0,66	0,54	0,76
SG_placebo_gamma_gen_sigma	4,61	4,44	4,82
SG_placebo_gamma_gen_Q	0,99	0,32	1,57
Proporção de pacientes com BRCA+ (taxa de positividade PTC)	1,00	1,00	1,00
Proporção de pacientes com estadiamento 1 ou 2	0,33	0,26	0,39
Proporção de pacientes com estadiamento 1 ou 2 com recaída	0,25	0,20	0,30
Proporção de pacientes respondedores de platina	0,75	0,70	0,80
HR sensível a platina vs resistente	0,32	0,20	0,52
Probabilidade mensal de óbito BRCA + (estágio 1 ou 2)	0,00	0,00	0,00
HR BRCA positive vs negative	0,75	0,64	0,88
Probabilidade mensal de óbito BRCA - (estágio 1 ou 2)	0,00	0,00	0,00
Utilidade			
Multiplicador (u_BR/u_EUA)	0,97	0,97	0,97
Multiplicador (u_BR/u_UK)	0,90	0,90	0,90
Utilidade - CA de ovário	0,62	0,59	0,66
Utilidade - CA de ovário estágios iniciais doença remitente	0,77	0,74	0,81
Utilidade - CA de ovário doença avançada recorrente	0,53	0,51	0,56
Utilidade - sem câncer (população geral)	0,82	0,81	0,87

Fonte: elaboração própria.
Legenda: HR, hazard ratio; SLP, sobrevida livre de progressão; SG, sobrevida global.

Ademais, uma validação cruzada foi realizada, comparando os resultados do modelo desenvolvido com modelos na literatura com pergunta semelhante.

Pressupostos do modelo e limitações

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- Na árvore de decisão, os pacientes foram distribuídos em estádio “1 ou 2”, ou “3 ou 4”, visto que o diagnóstico pode ocorrer em diferentes fases da doença.

- Para o braço NGS, os pacientes teriam a possibilidade de uso de olaparibe como tratamento de manutenção dos pacientes sensíveis a platina. Na curva sem o NGS, os pacientes não usariam tratamento de manutenção, antes da progressão da doença.
- Devido a ausência de dados nacionais, parte dos dados de utilidade foram obtidos a partir da literatura internacional, convertidos por meio de fator multiplicador.
- Como tratamento de manutenção, as curvas de sobrevida do olaparibe/placebo foram estimadas a partir do estudo SOLO1/GOG 3004. Outras curvas foram estimadas ao aplicar a hipótese de riscos proporcionais para derivar a sobrevida a partir da curva paramétrica ajustada do estudo SOLO1/GOG 3004.
- O modelo não considerou uma proporção de indivíduos com câncer de ovário BRCA negativo devido ao baixo risco de desenvolvimento deste câncer, e consequentemente pouca influência nos resultados do modelo. Desse modo, foi considerado apenas a probabilidade de câncer de ovário BRCA positivo.

Resultados

O resultado das análises de custo-efetividade e custo-utilidade, para o horizonte temporal *lifetime* (aproximadamente 45 anos), conforme apresentado na **Tabela G**Erro! Fonte de referência não encontrada., mostra uma razão de custo-efetividade incremental acima do limiar de disposição a pagar da Conitec, devido ao custo incremental do uso do NGS, embora observe-se também benefício incrementais (0,61 QALY e 0,98 AV).

Tabela G. Custos, desfechos e RCEI para horizonte temporal *lifetime* (aproximadamente 45 anos).

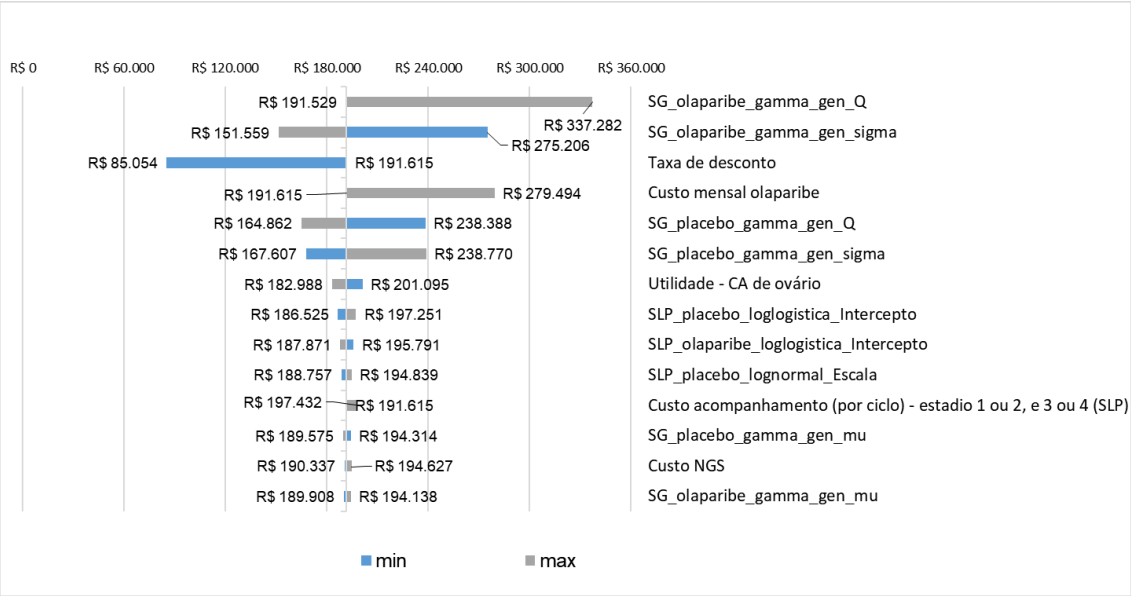
Estratégia	Custo (R$)	Efetividade (QALY)	Efetividade (AV)	RCEI QALY (R$)	RCEI AV (R$)
Indivíduos que NÃO realizaram o NGS	19.076,40	5,60	7,461	191.614,64	118.458,95
Indivíduos que realizaram o NGS	135.689,27	6,21	8,45		
Incremental	116.612,87	0,61	0,98		

Fonte: elaboração própria.

Legenda: AV: anos de vida; NGS, Sequenciamento de nova geração; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Nas análises de sensibilidade univariada, as variáveis do modelo que mais impactaram nos resultados foram os parâmetros de sobrevida, a taxa de desconto e o custo mensal do olaparibe (**Figura I**).

Figura I. Análise de sensibilidade univariada (desfecho AVAQ).



Fonte: elaboração própria.

Os resultados das análises probabilísticas corroboram com o das análises principais, onde em 0% e 47% das iterações observou-se uma RCEI abaixo do limiar alternativo de custo-efetividade de três vezes o valor de referência (respectivamente para os desfechos de QALY e AV) recomendado pela Conitec para doenças graves (Recomendações finais após avaliação da consulta pública nº 41/2022 e audiência pública nº 02/2022).

Ademais, para a validação cruzada realizada, comparando os resultados do modelo desenvolvido com modelos na literatura com pergunta semelhante, a revisão sistemática identificada (Koldehoff, 2021[45]), teve por objetivo avaliar diferentes tipos de programas de rastreio genético direcionado para câncer de mama e de ovário; com foco em estratégias de rastreio direcionadas a mulheres com risco hereditário ou clínico de câncer de mama e mulheres com câncer de mama ou de ovário em caso de subsequente teste genético para seus familiares. Dezoito estudos atenderam aos critérios de inclusão. As razões de custo-efetividade incremental (RCEI) de (1) rastreamento de BRCA para mulheres de alto risco sem câncer variaram de dominância em relação a estratégia de não realizar o teste a uma RCEI de US$ 21.700/QALY. Em estudos que avaliaram (2) o rastreamento em cascata de BRCA (ou seja, o rastreamento de mulheres com câncer e seus parentes não afetados) em comparação com a ausência de teste, as RCEIs ficaram entre US$ 6.500/QALY e US$ 50.200/QALY. Os autores concluíram que o rastreamento direcionado de BRCA ou de múltiplos genes provavelmente é custo-efetivo.

Três estudos brasileiros de custo-efetividade foram também identificados (Ramos, 2018[41]; Correa-Galendi, 2021[46]; Lourenção, 2022[47]), os quais indicaram que as estratégias de triagem de BRCA foram custo-efetivas. Destaca-se que no momento de condução desses estudos, o medicamento olaparibe não havia sido incorporado para tratamento de manutenção do câncer de ovário.

Análise de impacto orçamentário

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Os desenhos dos estudos seguiram as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS)[48].

População

A população considerada como base para cálculo dos custos e desfechos desta análise de impacto orçamentário foi de familiares de 1º grau de pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário com mutação BRCA 1/2 que realizariam o NGS para detecção de BRCA1/2.

Para o cálculo da população elegível, foi utilizada a abordagem de demanda aferida, em conjunto com dados epidemiológicos.

A partir da população brasileira de mulheres, conforme dados do IBGE, foi considerado a prevalência de câncer entre mulheres de 2,9% (min 2,7%; max 3,2%)[49], a proporção correspondente a câncer de ovário de 3% (min 2,4%; max 3,6%) [50] e proporção de casos BRCA positivo de 20% (min 12%, max 24%; taxa de positividade de BRCA, conforme metanálise realizada no Relatório de recomendação Sequenciamento de nova geração para a detecção de mutação BRCA1/2 em indivíduos com neoplasia maligna epitelial de ovário).

Para estimar o número de familiares de primeiro grau, considerou-se uma taxa de fecundidade de 1,55 (min 1,0; max 3,0)[51]. Desse modo, na análise principal multiplicou-se o número de casos prevalentes de câncer de ovário e BRCA positivo por 2,08; sendo somados 1 mãe, 0,28 de irmã (=1,55 de taxa de fecundidade - 1 caso da paciente com câncer de ovário, multiplicado na sequência por 51%, correspondente entre proporção de mulheres e homens) e 0,79 de filhas (taxa de fecundidade de 1,55 multiplicado por 51%, correspondente entre proporção de mulheres e homens).

A população estimada para o impacto orçamentário está apresentada no **Quadro P**.

Quadro P. População utilizada no modelo de impacto orçamentário.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População de mulheres (IBGE)	109.804.639	110.213.600	110.602.512	110.972.742	111.325.072
Prevalência de câncer entre mulheres (todos os tipos)	2.305.897	2.314.486	2.322.653	2.330.428	2.337.827
Prevalência de câncer de ovário e BRCA positivo	16.602	16.664	16.723	16.779	16.832
Familiares de 1º grau de pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário com mutação BRCA 1/2 (população elegível)	34.474	34.603	34.725	34.841	34.952

Fonte: elaboração própria.

Market share

Para a análise de familiares de 1º grau de pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário com mutação BRCA 1/2, no cenário de referência, considera-se que todos elegíveis não realizariam o NGS (**Quadro Q**).

Quadro Q. Cenário de referência do *market share* utilizado na AIO de familiares de 1º grau de pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário com mutação BRCA 1/2

Cenário de referência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Indivíduos que NÃO realizaram o NGS	100%	100%	100%	100%	100%
Indivíduos que realizaram o NGS	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Para o cenário alternativo 1a foi estimada uma taxa de difusão conservadora para o NGS, tendo um aumento de 10% ao ano, chegando em cinco anos a atingir 50% dos indivíduos no quinto, conforme demonstrado no **Quadro R.** Esta taxa de difusão também foi considerada no relatório de recomendação de olaparibe para a indicação proposta[31].

Quadro R. Cenários alternativos 1a do *market share* utilizado na AIO.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Indivíduos que NÃO realizaram o NGS	90%	80%	70%	60%	50%
Indivíduos que realizaram o NGS	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria.

Perspectiva

Para todas as análises, foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS [52].

Custos

Para esta análise, foi considerado apenas o custo incremental do NGS para detecção de BRCA1/2.

Pressupostos utilizados no modelo

Foram assumidos alguns pressupostos para a condução desta análise de impacto orçamentário, sendo eles:

- A população elegível foi calculada a partir da estimativa de prevalência do câncer de ovário, dados do IBGE e taxa de fecundidade.
- O *market share* foi estimado a partir do relatório de recomendação de olaparibe para a indicação proposta[31].
- Apenas o custo de aquisição da tecnologia foi considerado.

Análises de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro se deu de acordo com os valores apresentados no **Quadro** .

Quadro S. Parâmetros variados e variação realizada na análise determinística univariada.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Prevalência câncer entre mulheres	0,029000	0,027000	0,032000
Proporção de câncer de ovário	0,030000	0,024000	0,036000
Proporção de pacientes que desenvolve CA de ovário (modelo familiares)	0,45	0,36	0,58
Proporção de pacientes com BRCA+ (taxa de positividade PTC) - AIO	0,20	0,12	0,24
Taxa de fecundidade (AIO familiares)	1,55	1,00	3,00
Custo NGS	R$ 1.396,98	R$ 619,30	R$ 3.230,00

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** HR, hazard ratio; SLP, sobrevida livre de progressão; SG, sobrevida global.

Adicionalmente, foi realizado uma análise de cenário considerando variações de *market share* abrangendo taxas de difusão mais agressivas, como demonstrado no **Quadro T**:

Quadro T. Cenários alternativos 1b do *market share* utilizado na AIO.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes que NÃO realizaram o NGS	70%	60%	50%	40%	30%
Pacientes que realizaram o NGS	30%	40%	50%	60%	70%

Fonte: elaboração própria.

Ademais, uma validação cruzada foi realizada, comparando os resultados do modelo desenvolvido com modelos na literatura com pergunta semelhante. Todavia nenhuma análise de interesse foi identificada e nenhum dos registros foi selecionado, o que impossibilitou tal validação.

Resultados

Para o cenário alternativo 1a (apenas os custos da tecnologia), observa-se que uma possível incorporação do NGS no SUS geraria um incremento de custo considerando o custo acumulado em cinco anos, ou seja, um impacto econômico positivo, sendo o impacto observado de R$ 83 milhões. Os valores detalhados estão apresentados no **Quadro U**.

Quadro U. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1a.

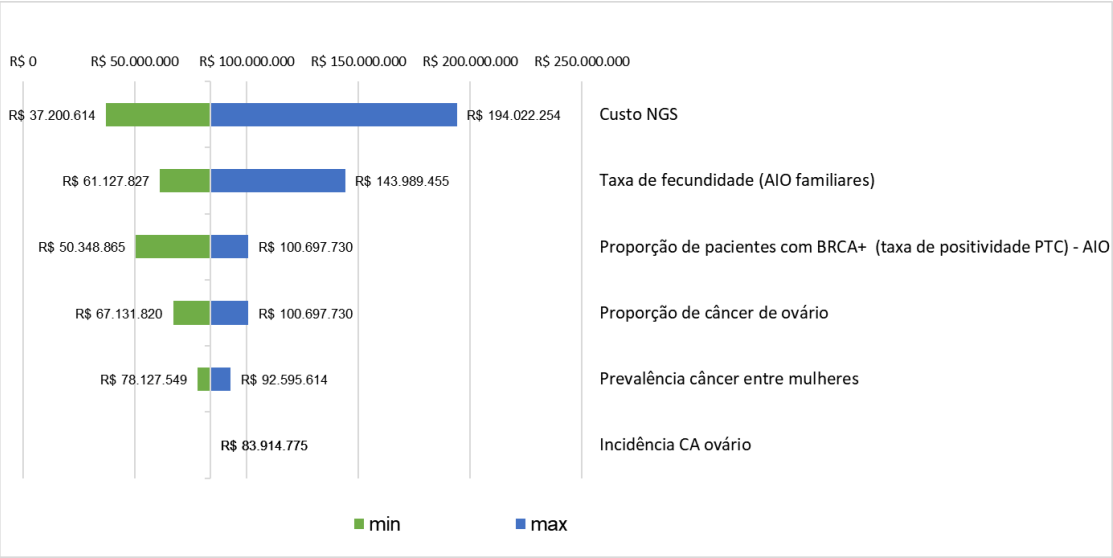
	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado em cinco anos
Total de pacientes estimados	39.673	39.821	39.961	40.095	40.222	
Custo sem NGS	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	
Total cenário de referência	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0

Cenário alternativo 1a						
Taxa de difusão (Sem NGS)	90%	80%	70%	60%	50%	-
Indivíduos em uso	35.706	31.856	27.973	24.057	20.111	-
Total sem NGS	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0
Custo do NGS	R$ 1.397	R$ 1.397	R$ 1.397	R$ 1.397	R$ 1.397	-
Taxa de difusão (com NGS)	10%	20%	30%	40%	50%	-
Indivíduos em uso	3.967	7.964	11.988	16.038	20.111	-
Total com NGS	R$ 5.542.209	R$ 11.125.702	R$ 16.747.442	R$ 22.404.669	R$ 28.094.753	R$ 83.914.775
Total cenário alternativo 2a (comparador + alternativa)	R$ 5.542.209	R$ 11.125.702	R$ 16.747.442	R$ 22.404.669	R$ 28.094.753	R$ 83.914.775
IO incremental (alternativo 2a - referência)	R$ 5.542.209	R$ 11.125.702	R$ 16.747.442	R$ 22.404.669	R$ 28.094.753	R$ 83.914.775

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: Impacto Orçamentário.

Os resultados da análise de sensibilidade univariada para o cenário 1a estão apresentados na **Figura J**.

Figura J. Análise de sensibilidade univariada



Fonte: elaboração própria.

O resultado do cenário alternativo 1b, isto é, considerando um market share mais agressivo, está apresentado no **Quadro V**.

Quadro V. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1b.

	Ano 1	**Ano2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**	**Acumulado em cinco anos**
Total de pacientes estimados	39.673	39.821	39.961	40.095	40.222	
Custo sem NGS	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	
Total cenário de referência	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0
			Cenário alternativo 1b			
Taxa de difusão (Sem NGS)	70%	60%	50%	40%	30%	-
Indivíduos em uso	27.771	23.892	19.981	16.038	12.067	-
Total sem NGS	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0,00	R$ 0
Custo do NGS	R$ 1.397	R$ 1.397	R$ 1.397	R$ 1.397	R$ 1.397	-
Taxa de difusão (com NGS)	30%	40%	50%	60%	70%	-

Indivíduos em uso	11.902	15.928	19.981	24.057	28.156	-
Total com NGS	R$ 16.626.628	R$ 22.251.403	R$ 27.912.403	R$ 33.607.004	R$ 39.332.654	R$ 139.730.092
Total cenário alternativo 2a (comparador + alternativa)	R$ 16.626.628	R$ 22.251.403	R$ 27.912.403	R$ 33.607.004	R$ 39.332.654	R$ 139.730.092
IO incremental (alternativo 2a - referência)	R$ 16.626.628	R$ 22.251.403	R$ 27.912.403	R$ 33.607.004	R$ 39.332.654	R$ 139.730.092

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: Impacto Orçamentário.

Recomendação de agências internacionais

Não foram identificadas avaliações formais sobre o uso do NGS para detecção de mutações gênicas em pacientes com câncer de ovário nas seguintes agências internacionais de ATS: NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra)[53], CDA-AMC (*Canada's Drug Agency* - Canadá)[54], SMC (*Scottish Medicines Consortium* - Escócia)[55], PBS (*Pharmaceutical Benefits Benefits Scheme*- Austrália)[56], INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – Portugal)[57], CENETEC (*Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud* – México)[58] e ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* - Argentina)[59]. A pesquisa foi realizada em 21/03/2025 utilizando as palavras *'next generation sequencing'*.

Aceitabilidade

Não foram identificadas barreiras quanto à aceitabilidade para incorporação do teste genético utilizando abordagem NGS, sendo está uma solicitação priorizada pelos especialistas durante o processo de atualização do PCDT de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário, mediante a ausência de testes genéticos para detecção de mutações gênicas no SUS, aliada à necessidade de utilização desses testes para identificação da população elegível no uso do olaparibe, recentemente incorporado para tratamento de manutenção do câncer de ovário.

Implementação e viabilidade

A implementação e viabilidade pode ser facilitada, pois embora não seja especificamente para detecção de mutações BRCA1/2, a tecnologia NGS já foi incorporada no SUS pela portaria nº 18 de 27 de março de 2019, para sequenciamento do exoma para investigação etiológica de deficiência intelectual da causa indeterminada como procedimento ambulatorial de alta complexidade[61]. Também vários Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs), como do Estado de Rondônia[62], Tocantins[63], Santa Catarina[64], Alagoas[65] e da Bahia[66] reportam utilizar testes NGS adquiridos principalmente no contexto da pandemia de COVID-19.

Entretanto, como apontado no relatório preliminar avaliando o NGS para detecção de mutações BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama[67], essa implementação pode requerer equipe multiprofissional, com aconselhamento genético pré e pós-teste, profissionais capacitados em genética clínica e apoio à decisão compartilhada e a falta desses especialistas pode limitar a oferta do exame. Além

disso, foi considerado que os LACENs, não poderiam ser considerados como capacidade instalada, uma vez que estão vinculados à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), com o objetivo de apoiar o monitoramento epidemiológico de doenças e agravos[67].

Considerações finais

NGS é reconhecido por sua alta sensibilidade e especificidade no sequenciamento genético em cenários de validação bem estabelecidos, mas a acurácia clínica (em diferentes contextos clínicos) pode depender de considerações específicas de cada teste e indicação clínica[20,21]. Uma das principais preocupações associadas ao NGS é a detecção de variantes genéticas cuja relevância clínica ainda é desconhecida[60]. Além disso, por se tratar de uma tecnologia avançada e de alto rendimento, sua comparação com testes convencionais de menor abrangência é frequentemente dificultada. Neste relatório, embora tenha sido identificado alta concordância do NGS com sequenciamento de Sanger, essa evidência foi limitada devido à pequena quantidade de estudos disponíveis e a robustez foi comprometida pela falta de dados de acurácia, prejudicando a compreensão dos reais impactos dessa tecnologia, no contexto de rastreio de indivíduos com risco hereditário de câncer de ovário.

Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade para doenças graves de três vezes o valor de referência de 40 mil reais por AVAQ ganho, e do limiar de três vezes o valor de referência de 35 mil reais por AV ganho. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste procedimento, um impacto em média de 16 milhões de reais por ano poderia ser gerado para o uso do teste para detecção de BRCA1/2 por familiares de 1º grau de pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário.

Referências

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines for Patients®: Ovarian Cancer [Internet]. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2024 [citado em 2025 Mar 19]. Disponível em: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/ovarian-patient.pdf [Internet]. [citado 18 de março de 2025]. Disponível em: www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/ovarian-patient.pdf
2. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. The Lancet. outubro de 2014;384(9951):1376–88. doi:10.1016/S0140-6736(13)62146-7
3. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 22 de janeiro de 2014;124(1):1–5. doi:10.1016/j.ijgo.2013.10.001
4. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 4 de maio de 2024;74(3):229–63. doi:10.3322/caac.21834
5. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 20 de outubro de 2021;155(S1):61–85. doi:10.1002/ijgo.13878
6. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2026 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Rio de Janeiro; 2026 [citado 9 de fevereiro de 2026]. Report.

Disponível em: https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/17914/1/Estima2026_completo%281%29.pdf

7. Pan Z, Xie X. BRCA mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. Oncotarget. 14 de novembro de 2017;8(57):97657–70. doi:10.18632/oncotarget.18280
8. Yun MH, Hiom K. Understanding the functions of BRCA1 in the DNA-damage response. Biochem Soc Trans. 1º de junho de 2009;37(3):597–604. doi:10.1042/BST0370597
9. Fortner RT, Kaaks R, Drapkin R, et al. Ovarian cancer: Complicated etiology and very few preventive options. In: Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2020. 5.12. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606468/. Em.
10. Witjes VM, van Bommel MHD, Ligtenberg MJL, Vos JR, Mourits MJE, Ausems MGEM, et al. Probability of detecting germline BRCA1/2 pathogenic variants in histological subtypes of ovarian carcinoma. A meta-analysis. Gynecol Oncol. janeiro de 2022;164(1):221–30. doi:10.1016/j.ygyno.2021.10.072
11. American Cancer Society. Ovarian Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging [Internet]. c2023 [citado 14 de março de 2025]. Disponível em: https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging.html.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 01 de 07 de janeiro de 2019: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019 [citado em 2025 Jan 19]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/ddt_neoplasiamalignaepitelialdeovario_2019.pd.
13. Achatz MI, Caleffi M, Guindalini R, Marques RM, Nogueira-Rodrigues A, Ashton-Prolla P. Recommendations for Advancing the Diagnosis and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Brazil. JCO Glob Oncol. novembro de 2020;(6):439–52. doi:10.1200/JGO.19.00170
14. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology. 10 de abril de 2020;38(11):1222–45. doi:10.1200/JCO.19.02960
15. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. Annals of Oncology. janeiro de 2023;34(1):33–47. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.004
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ovarian cancer: identifying and managing familial and genetic risk [Internet]. London: NICE; 2024 Nov 29 [citado em 2025 Mar 25]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng241.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic and P [Internet]. V 3. 2025. PM (PA): N 2025 [citado em 2025 M 13]. D em: https://www. nccn. org/guidelines/guidelines detail?category=2&id=1545. No Title.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SECTICS-MS nº 45, de 4 de outubro de 2024: Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o olaparibe para o tratamento

de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário, seroso ou endometrioide, com mutação nos genes BRCA [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2024 out.

19. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação nº 914: Olaparibe para tratamento de manutenção do câncer de ovário, seroso ou endometrioide, com mutação nos genes BRCA [Internet]. Brasília (DF): CONITEC; 2024 jul [citado em 2024 nov 23]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-no-914-olaparibe.
20. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos 2024: Ovário: tumores epiteliais [Internet]. São Paulo: SBOC; 2024 [citado em 2025 Mar 10]. Disponível em: https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/25---Diretrizes-SBOC-2024---Ovario-epitelial-v5-FINAL.pdf.
21. Amazonas. Lei nº 5.404, de 24 de fevereiro de 2021. Assegura às mulheres com alto risco de desenvolvimento de câncer de mama o acesso gratuito ao teste de mapeamento genético [Internet]. Diário Oficial do Estado do Amazonas. 2021 fev 25 [citado 2025 mai 7.
22. Goiás. Lei nº 20.707, de 14 de janeiro de 2020. Dispõe sobre a realização do exame de detecção de mutação genética que especifica [Internet]. Diário Oficial do Estado de Goiás. 2020 jan 15 [citado 2025 mai 7]. Disponível em: https://legisla.casacivil.go.g.
23. Minas Gerais. Lei nº 23.449 de 24 de outubro de 2019. Assegura às mulheres com alto risco de desenvolvimento de câncer de mama e de ovário a realização gratuita de exame genético para pesquisa de mutação em genes relacionados a essas doenças nas unidades públicas ou conveniadas integrantes do SUS. [Internet]. Diário Oficial do Estado de Minas Gerais. 2019 out 25 [citado 2025 mai 7]. Disponível em: https://www.almg.gov.br/legislacao-mineira/texto/LEI/23449/2019/m: https://www.almg.gov.br/legislacao-mineira/texto/LEI/23449/2019/.
24. Rio de Janeiro. Lei nº 7.049 de 25 de agosto de 2015. Dispõe sobre a realização de exames de detecção de mutação genética dos genes BRCA1 e BRCA2 em mulheres com histórico familiar do diagnóstico de câncer de mama ou de ovário em todo o Estado do Rio de Janeiro. [Internet]. Diário Oficial do Estado do Rio de Janeiro. 2015 ago 26 [citado 2025 mai 7]. Disponível em: https://www.jusbrasil.com.br/legislacao/224427104/lei-7049-15-rio-de-janeiro-rj.
25. Distrito Federal. Lei nº 6.733 de 25 de novembro de 2020. Dispõe sobre a obrigatoriedade de a rede de hospitais da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal assegurar a realização do teste de mapeamento genético às mulheres com elevado risco de desenvolver câncer de mama. [Internet]. Diário Oficial do Distrito Federal. 2020 nov 26 [citado 2025 mai 7]. Disponível em: https://www.sinj.df.gov.br/sinj/Norma/16b48e5c533a4552a36724ad74372ef3/Lei_6733_25_11_2020.html.
26. Sociedade Brasileira de Mastologia. Manifesto é criado para federalização da testagem genética para câncer de mama e ovário no Brasil [Internet]. Brasília: SBM; 2024 [citado 2025 mar 22]. Disponível em: https://sbmastologia.com.br/para-o-medico/manifesto-.
27. Smith J, Lee H, Patel R, et al. Effect of a new treatment for ovarian cancer: A randomized controlled trial. Asian Pacific Journal of Cancer Biology. 2024; 10(4): 123-130. Disponível em: https://waocp.com/journal/index.php/apjcb/article/view/1664/2892.

28. D'Argenio V, Esposito MV, Telese A, Precone V, Starnone F, Nunziato M, et al. The molecular analysis of BRCA1 and BRCA2: Next-generation sequencing supersedes conventional approaches. Clinica Chimica Acta. junho de 2015;446:221–5. doi:10.1016/j.cca.2015.03.045
29. Rehm HL. Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic. Nat Rev Genet. 12 de abril de 2013;14(4):295–300. doi:10.1038/nrg3463
30. Haunschild CE, Tewari KS. The current landscape of molecular profiling in the treatment of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. janeiro de 2021;160(1):333–45. doi:10.1016/j.ygyno.2020.09.043
31. Governo do Estado de Rondônia. Saúde - Lacen e Fiocruz detectam variantes mais agressivas do coronavírus; cepas aumentam a reinfecção em Rondônia - Governo do Estado de Rondônia - Governo do Estado de Rondônia [Internet]. [citado 2024 Nov 9]. Disponível em: https://rondonia.ro.gov.br/l.
32. Governo do Estado do Tocantins. Lacen Tocantins participa de capacitação nacional sobre sequenciamento genético [Internet]. [cited 2024 Nov 9]. Available from: https://www.to.gov.br/secom/noticias/lacen-tocantins-participa-de-capacitacao-nacional-sobre-sequenciamento-genetico/18vud901ij.
33. Governo do Estado de Alagoas. Lacen/AL passa a integrar vigilância genômica do Brasil | Governo do Estado de Alagoas | Website Oficial [Internet]. [citado 2024 Nov 9]. Disponível em: https://alagoas.al.gov.br/noticia/lacen-al-passa-a-integrar-vigilancia-genomica-do-brasil.
34. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia (SESAB). Lacen-BA detecta seis linhagens diferentes de coronavírus e torna-se referência nacional em sequenciamento genético | Sesab [Internet]. [citado 2024 Nov 9]. Disponível em: https://www.saude.ba.gov.br/2021/02/04/lacen-ba-detecta-seis-linhagens-diferentes-d.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Consulta Pública SCTIE/MS nº 3, de 8 de janeiro de 2026 [Internet]. Brasília (DF); 2026 [citado 10 de fevereiro de 2026]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/2026/consulta-publica-sctie-ms-no-3-de-8-de-janeiro-de-2026
36. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação: Sequenciamento de Nova Geração (NGS) para identificação de mutação nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama. [Internet]. Brasília (DF); 2025 [citado 10 de fevereiro de 2026]. Report. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2026/relatorio-de-recomendacao-sequenciamento-de-nova-geracao-cp-xx
37. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. Nat Rev Genet. 17 de junho de 2016;17(6):333–51. doi:10.1038/nrg.2016.49
38. Mardis ER. Next-Generation DNA Sequencing Methods. Annu Rev Genomics Hum Genet. 1º de setembro de 2008;9(1):387–402. doi:10.1146/annurev.genom.9.081307.164359
39. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine. maio de 2015;17(5):405–24. doi:10.1038/gim.2015.30
40. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. Nucleic Acids Res. 1º de setembro de 2010;38(16):e164–e164. doi:10.1093/nar/gkq603

41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta - Produtos para Saúde [Internet]. [citado 10 de fevereiro de 2026]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/
42. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
43. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos
44. Tsaousis GN, Papadopoulou E, Apessos A, Agiannitopoulos K, Pepe G, Kampouri S, et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: Novel and multiple pathogenic mutations. BMC Cancer. 3 de junho de 2019;19(1). doi:10.1186/s12885-019-5756-4 PubMed PMID: 31159747.
45. Demir S, Tozkir H, Gurkan H, Atli EI, Yalcintepe S, Atli E, et al. Genetic screening results of individuals with high risk BRCA-related breast/ovarian cancer in Trakya region of Turkey. JBUON. 2020;25(3):1337–47.
46. Takwoingi Y, Dendukuri N, Schiller I, Rücker G, Jones HE PC, P M. Chapter 10: Undertaking meta-analysis. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. Version 2.0 (updated July 2023). [Internet]. Cochrane; 2023. Disponível em: https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy/current
47. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico]. Brasília : Ministério da Saúde, 2021. [cited 2025 Jan 20]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico_1ed.pdf.
48. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 1º de abril de 2011;64(4):401–6. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
49. Rehder C, Bean LJH, Bick D, Chao E, Chung W, Das S, et al. Next-generation sequencing for constitutional variants in the clinical laboratory, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in Medicine. agosto de 2021;23(8):1399–415. doi:10.1038/s41436-021-01139-4
50. Hume S, Nelson TN, Speevak M, McCready E, Agatep R, Feilotter H, et al. CCMG practice guideline: laboratory guidelines for next-generation sequencing. J Med Genet. dezembro de 2019;56(12):792–800. doi:10.1136/jmedgenet-2019-106152
51. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasilia; 2014.
52. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. BMJ. 11 de janeiro de 2022;e067975. doi:10.1136/bmj-2021-067975
53. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al.; BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. .

54. He T, Li H, Zhang Z. Differences of survival benefits brought by various treatments in ovarian cancer patients with different tumor stages. J Ovarian Res. 2023 May 11;16(1):92. .
55. Kemp Z, Ledermann J. Update on first-line treatment of advanced ovarian carcinoma. Int J Womens Health. 2013;5:45-51. .
56. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley WH, Holmes E, Lowe ES, DiSilvestro P. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Dec;22(12):1721-1731.
57. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, McNamara J, Lowe ES, Ah-See ML, Moore KN; SOLO1 Investigators. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. J Clin Oncol. 2023 Jan 20;41(3):609-617. .
58. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório de Recomendação nº 914 - Olaparibe para tratamento de manutenção do câncer de ovário (incluindo trompas de Falópio ou peritoneal primário), seroso ou endometrioide, recém diagnosticado, de alto grau, avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA, sensível à quimioterapia de primeira linha, à base de platina. 2024.
59. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes. 2021 Jun 10;19(1):162.
60. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência. Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico. Industrial da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2025.
61. Jiang R, Janssen MFB, Pickard AS. US population norms for the EQ-5D-5L and comparison of norms from face-to-face and online samples. Qual Life Res. 2021 Mar;30(3):803-816. doi: 10.1007/s11136-020-02650-y.
62. Janssen MF, Pickard AS, Shaw JW. General population normative data for the EQ-5D-3L in the five largest European economies. Eur J Health Econ. 2021 Dec;22(9):1467-1475.
63. Simoes Correa-Galendi J, Del Pilar Estevez Diz M, Stock S, Müller D. Economic Modelling of Screen-and-Treat Strategies for Brazilian Women at Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Appl Health Econ Health Policy. 2021 Jan;19(1):97-109. .
64. van Stein RM, Hendriks FJ, Retèl VP, de Kroon CD, Lok CAR, Sonke GS, de Ligt KM, van Driel WJ. Health state utility and health-related quality of life measures in patients with advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol Rep. 2023 Oct 17;50:101293.

65. Havrilesky LJ, Broadwater G, Davis DM, Nolte KC, Barnett JC, Myers ER, Kulasingam S. Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. Gynecol Oncol. 2009 May;113(2):216-20.
66. Lourenção M, Simões Correa Galendi J, Galvão HCR, Antoniazzi AP, Grasel RS, Carvalho AL, Mauad EC, de Oliveira JHC, Reis RM, Mandrik O, Palmero EI. Cost-Effectiveness of BRCA 1/2 Genetic Test and Preventive Strategies: Using Real-World Data From an Upper-Middle Income Country. Front Oncol. 2022 Jul 11;12:951310. .
67. Simoes Correa-Galendi J, Del Pilar Estevez Diz M, Stock S, Müller D. Economic Modelling of Screen-and-Treat Strategies for Brazilian Women at Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Appl Health Econ Health Policy. 2021 Jan;19(1):97-109.
68. Ramos MC de A, Folgueira MAAK, Maistro S, Campolina AG, Soárez PC de, Bock GH de, et al.. Cost effectiveness of the cancer prevention program for carriers of the BRCA1/2 mutation. Rev Saúde Pública [Internet]. 2018;52:94.
69. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Sequenciamento de Nova Geração (NGS) para identificação de mutação nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama. 2026.
70. BRASIL. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [citado 30 de novembro de 2022]. Report. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
71. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [citado 16 de novembro de 2022]. Report. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
72. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. Value Health. setembro de 2012;15(6):843–50. doi:10.1016/j.jval.2012.04.012 PubMed PMID: 22999134.
73. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. Pharmacoeconomics. julho de 2009;27(7):533–45. doi:10.2165/11314830-000000000-00000 PubMed PMID: 19663525.
74. Koldehoff A, Danner M, Civello D, Rhiem K, Stock S, Müller D. Cost-Effectiveness of Targeted Genetic Testing for Breast and Ovarian Cancer: A Systematic Review. Value Health. 2021 Feb;24(2):303-312.
75. Simoes Correa-Galendi J, Del Pilar Estevez Diz M, Stock S, Müller D. Economic Modelling of Screen-and-Treat Strategies for Brazilian Women at Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Appl Health Econ Health Policy. 2021 Jan;19(1):97-109.
76. Lourenção M, Simões Correa Galendi J, Galvão HCR, Antoniazzi AP, Grasel RS, Carvalho AL, Mauad EC, de Oliveira JHC, Reis RM, Mandrik O, Palmero EI. Cost-Effectiveness of BRCA 1/2

Genetic Test and Preventive Strategies: Using Real-World Data From an Upper-Middle Income Country. Front Oncol. 2022 Jul 11;12:951310. .

77. Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
78. Pesquisa Nacional de Saúde. Painel de Indicadores de Saúde – Pesquisa Nacional de Saúde. Diagnóstico médico autorreferido de câncer (mulheres). 2019.
79. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2026. 168 p.
80. Brasil. IBGE. Censo 2022. Disponível em: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/43837-censo-2022-mostra-um-pais-com-menos-filhos-e-menos-maes.
81. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2012 [citado 20 de janeiro de 2022]. Report. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
82. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. [citado 13 de setembro de 2025]. Disponível em: www.nice.org.uk
83. Canadian Drug Agency – Agence des Médicaments du Canada (CDA-AMC). Disponível em: https://www.cda-amc.ca/. Acesso em: 2025 Mar 21.
84. Scottish Medicines Consortium (SMC). Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/. Acesso em: 2025 Mar 21.
85. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Disponível em: https://www.pbs.gov.au/pbs/home. Acesso em: 2025 Mar 21.
86. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). Disponível em: https://www.infarmed.pt/. Acesso em: 2025 Mar 21.
87. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). Disponível em: https://www.gob.mx/salud/cenetec/acciones-y-programas/conceptos-basicos-de-evaluacion-de-tecnologias-para-la-salud. Acesso em: 2025 Mar 21.
88. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disponível em: https://www.argentina.gob.ar/anmat. Acesso em: 2025 Mar 21.
89. Portaria nº 18, de 27 de março de 2019. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos [Internet]. Brasília; [citado 14 de fevereiro de 2025]. Report. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2019/portariasctie-18-19.pdf
90. Secretaria de Estado da Saúde - LACEN celebra 73 Anos de serviços essenciais à Saúde em Santa Catarina [Internet]. [citado 2024 Nov 9]. Disponível em: https://estado.sc.gov.br/noticias/lacen-celebra-73-anos-de-servicos-essenciais-a-saude-em-santa-catarina.
91. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. The Lancet. outubro de 2014;384(9951):1376–88. doi:10.1016/S0140-6736(13)62146-7

92. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 22 de janeiro de 2014;124(1):1–5. doi:10.1016/j.ijgo.2013.10.001
93. American Cancer Society. What is ovarian cancer? [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; [acesso em 2025 mar 3]. Disponível em: https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/about/what-is-ovarian-cancer.html.
94. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 5 de dezembro de 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
95. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Ann Intern Med. 18 de outubro de 2011;155(8):529–36. doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
96. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 12 de outubro de 2016;i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
97. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 28 de agosto de 2019;l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
98. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):401–6. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
99. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. J Clin Epidemiol. 1º de junho de 2020;122:129–41. doi:10.1016/j.jclinepi.2019.12.020 PubMed PMID: 32060007.
100. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: A software for meta-analysis of test accuracy data. BMC Med Res Methodol. 12 de julho de 2006;6(1):1–12. doi:10.1186/1471-2288-6-31/FIGURES/8 PubMed PMID: 16836745.
101. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/.
102. Posit team (2022). RStudio: Integrated Development Environment for R. Posit Software, PBC, Boston, MA. URL http://www.posit.co/.
103. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. Evidence Based Mental Health. novembro de 2019;22(4):153–60. doi:10.1136/ebmental-2019-300117

QUESTÃO 3: Em pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário, com CA-125 elevado e resultado de TC inconclusivo, qual a sensibilidade e especificidade do PET-CT para o monitoramento tumoral em comparação aos testes atualmente disponíveis no SUS?

O relatório de recomendação foi elaborado e após análise pela Subcomissão de Produtos e Procedimentos, verificou-se a necessidade de uma avaliação *a priori* da capacidade instalada para realização do exame, que em seguida, seguirá para apreciação do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População	Pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário com CA-125 elevado e resultado de TC inconclusivo
Intervenção	Índice 1: Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) Índice 2: Ressonância magnética (RM)
Comparador	Estadiamento cirúrgico (histopatologia)
Desfechos	Acurácia (sensibilidade e especificidade) Mudança de conduta clínica
Estudos	Revisões sistemáticas (com e sem meta-análise), ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos.

5. Alteração do formato da diretriz

O objetivo desta etapa 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 dois protocolos de unidades prestadoras de serviço ao SUS, quais sejam:

- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) 2026;
- Diretrizes da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2023;
- Diretriz da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2025;
- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) 3ª edição;
- Instituto Nacional do Câncer (INCA) 2022.

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 reunião para discussão ocorreu, em caráter virtual, em 09/07/2026. 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, a proposta de PCDT foi revisada e as informações oriundas da discussão com o painel de especialistas foram incluídas.

6. Equipe de elaboração e partes interessadas

A elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário foi realizada pela Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS).

Colaboração externa

O Protocolo foi atualizado pelo NATS Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

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 X**).

Quadro X. 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

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 1152/2026		Olaparibe para tratamento de manutenção do câncer de ovário (incluindo trompas de Falópio ou peritoneal primário), seroso ou endometrioide, recém diagnosticado, de alto grau, avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA, sensível à quimioterapia de primeira linha, à base de platina [Portaria SECTICS/MS nº 45/2024; Relatório de Recomendação nº 914]	Niraparibe como tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), de alto grau (grau 2 ou maior), avançado (estágio FIGO III ou IV), com mutação nos genes BRCA 1/2, que respondem à quimioterapia em primeira linha, baseada em medicamentos derivados de platina [Portaria SECTICS/MS nº 5/2025; Relatório de Recomendação nº 953]
Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 01, de 07 de janeiro de 2019; Relatório de Recomendação nº 401	Primeira versão da diretriz	Dosagem do antígeno CA125 para acompanhamento de tratamento e seguimento pós-tratamento de neoplasia maligna epitelial de ovário [Portaria SCTIE/MS nº 437/2012;	

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 36]	