

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**O PAPEL DAS NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA NO USO  
RACIONAL DO MEDICAMENTO EM ONCOLOGIA**

**Carla Sofia Alexandre Raposo**

**MESTRADO EM FARMACOTERAPIA E FARMACOEPIDEMIOLOGIA**

**2013**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**O PAPEL DAS NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA NO USO  
RACIONAL DO MEDICAMENTO EM ONCOLOGIA**

**Carla Sofia Alexandre Raposo**

**Dissertação de Mestrado em Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia  
sob orientação do Professor Doutor Bruno Sepodes e co-orientação do  
Professor Doutor Helder Mota Filipe.**



*"All men dream: but not equally. Those who dream by night in the dusty recesses of their minds wake up in the day to find it was vanity, but the dreamers of the day are dangerous men, for they may act their dreams with open eyes, to make it possible."*

*T.E. Lawrence, Seven Pillars of Wisdom*



# Resumo

O uso racional do medicamento pode ser definido como: o doente recebe o medicamento adequado às suas necessidades clínicas, durante um período de tempo adequado e ao menor custo para si e para a comunidade. O uso irracional do medicamento é um fenômeno global e com graves consequências na saúde do doente e impacto negativo em termos de custos. O desenvolvimento de normas de orientação clínica baseadas na evidência é uma intervenção que conduz a melhoria potencial no uso racional do medicamento. Várias organizações a nível mundial têm investido esforço e tempo consideráveis no desenvolvimento e implementação de normas de orientação clínica. Estas incorporam os princípios da Medicina Baseada na Evidência na tomada de decisões explícitas, considerando a evidência científica mais atual e os recursos disponíveis. Tem-se assistido a um crescente reconhecimento da necessidade no desenvolvimento de normas de orientação clínica de elevada qualidade no sentido de apoiar o profissional de saúde e o doente na tomada de decisão clínica. São definidas como “recomendações sistematicamente desenvolvidas para apoiar o clínico e o doente na tomada de decisão acerca do cuidado mais adequado de acordo com as circunstâncias clínicas” e contribuem para traduzir a melhor evidência na melhor prática, sendo propostas para melhorar a qualidade do cuidado ao doente, transversal a todas as áreas da medicina. Constituem ferramentas com uma importância ímpar para o uso racional do medicamento. Particularmente na área de Oncologia, a aplicação de normas de orientação clínica permite melhorar o cuidado na abordagem da doença oncológica, alinhando a prática clínica com o estado da arte em oncologia e apoiando a melhoria dos resultados clínicos.

Neste trabalho, as normas de orientação clínica no tratamento do cancro, desenvolvidas por organizações internacionais, ESMO e NCCN, foram alvo de uma análise comparativa. Estes documentos foram analisados e comparados em termos de sua estrutura, organização, métodos de desenvolvimento e, numa fase subsequente, as recomendações emitidas por cada uma das organizações (para condições específicas) foram também comparadas. Embora se verifiquem diferenças na sua estrutura e organização, as recomendações emitidas pelas duas organizações são muito semelhantes. Existem diferenças pontuais que podem ser justificadas pela atualização mais frequente das *guidelines* americanas, bem como diferenças no tempo de submissão e aprovação regulamentar dos novos medicamentos disponíveis nas duas regiões. As normas de orientação clínica em Oncologia têm contribuído para melhorar tanto o cuidado prestado ao doente oncológico como os resultados clínicos obtidos.

**Palavras-chave:** Uso Racional do Medicamento, Medicina Baseada na Evidência, Normas de Orientação Clínica, Oncologia.



# Abstract

Rational use of drugs may be defined as: patients receive medications appropriate to their clinical needs, in doses that meet their own individual requirements, for an adequate period of time, and the lowest cost to them and their community. Irrational use of medicines is a global phenomenon that may lead to serious negative health and economic consequences. Development of evidence-based clinical practice guidelines is an intervention that could potentially improve the rational use of medicines. In several organizations worldwide, considerable time and effort have been invested in the development and implementation of evidence-based guidelines. Clinical practice guidelines embody the principles of evidence-based medicine in making options and choices explicit, considering the scientific evidence and resources available. Increasingly there is a recognized need for the development of high quality, evidenced-based clinical guidelines to assist clinicians and patients in critically important treatment decision making. These guidelines have been defined as “systematically developed statements to help practitioner and patient decisions about appropriate health care for specific clinical circumstances. Clinical practice guidelines translate best evidence into best practice and are proposed to improve quality of patient care in all areas of medicine. Guidelines are tools with a singular importance for the rational use of medicines. Particularly in Oncology, the application of evidence-based guidelines can improve cancer care by helping to bring clinical practice in line with the state of the art in oncology and support quality improvement in clinical outcomes.

In this thesis, guidelines for cancer treatment developed by international organizations, ESMO and NCCN, were evaluated. These documents were analyzed in terms of its structure, organization, methods of development, and in a subsequent step, the major recommendation issued by each organizations (for specific conditions) were compared. Although very different in their structure and organization, the recommendations issued by different organizations are very similar. Specific differences exist which may be justified by the most frequent update of the American guidelines as well as differences in the time required for submission and regulatory approval of new drugs available. Oncology guidelines have been shown to improve both the care process and patient outcomes.

**Keywords:** Rational Use of Medicines, Evidence Based Medicine, Clinical Practice Guidelines, Oncology.



# Agradecimentos

Finalizada esta etapa, agradeço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, me apoiaram ao longo deste percurso e que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho:

Ao Prof. Doutor Bruno Sepodes, por me ter orientado neste trabalho, pela sua competência, disponibilidade e amizade, por renovar a minha motivação e entusiasmo de cada vez que nos reunimos.

Ao Prof. Doutor Helder Mota Filipe por ter lançado o desafio deste tema e ter aceite a co-orientação deste trabalho.

A todos com quem tive oportunidade de trabalhar durante este ano, em especial à Joana e à Sofia, pela amizade, inspiração e apoio a nível pessoal e profissional, pelos ensinamentos e por me mostrarem o mundo da Indústria Farmacêutica. Às Papoilíssimas Liliana, Isabel, Inês, Ana, Rita e Sheila, pela amizade sincera que conquistámos, pelo apoio em todas as situações, pela motivação, compreensão e sobretudo pelos bons momentos de riso e brincadeiras.

Aos colegas de Mestrado pela partilha deste percurso e que serão recordados com saudade. À Inês que me tem acompanhado em todo o percurso, pela partilha dos nossos dramas durante a escrita das respetivas teses, mas também pela amizade e força dada mutuamente. A todos os amigos (especialmente Ana e Hugo, Francisco, Catarina, Ricardo, Alcina, Gonçalo) pelo vosso carinho e amizade sempre presentes, pelas palavras nos momentos mais complicados.

Aos meus Pais e irmã obrigado pelo amor incondicional e por nunca me faltarem; a toda a família pelo vosso amor, apoio incondicional, força, coragem e confiança sempre presentes. Ao Rudi, pelo amor e paciência, pelo exemplo de força e inspiração, pela tolerância e compreensão pelos momentos que não lhes pude dispensar.

A todos,

**O meu Obrigado muito especial!**



# Índice

<b>Resumo .....</b>	<b>i</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>iii</b>
<b>Agradecimentos.....</b>	<b>v</b>
<b>Índice .....</b>	<b>vii</b>
<b>Lista de Figuras .....</b>	<b>x</b>
<b>Lista de Quadros .....</b>	<b>x</b>
<b>Lista de Abreviaturas .....</b>	<b>xi</b>
<b>Capítulo 1 .....</b>	<b>2</b>
Introdução geral .....	2
1. Introdução geral .....	2
1.1. Materiais e Métodos .....	4
1.2. Objetivos.....	4
1.2.1. Objetivo geral .....	4
1.2.2. Objetivos específicos .....	5
<b>Capítulo 2 .....</b>	<b>7</b>
<b>O Uso Racional do Medicamento.....</b>	<b>7</b>
2. O Uso Racional do Medicamento .....	8
2.1. Definição de “Uso Racional do Medicamento” .....	8
2.2. O Uso Irracional do Medicamento .....	9
2.2.1. Exemplos de Uso Irracional do Medicamento.....	9
2.2.2. O impacto do Uso Irracional do Medicamento .....	11
2.3. Factores subjacentes ao Uso Irracional do Medicamento .....	12
2.3.1. Sistema de Saúde .....	12
2.3.2. O Processo de Prescrição .....	13
2.3.2.1. O Processo de Prescrição Racional.....	13
2.3.3. A Dispensa do medicamento .....	14
2.3.4. Doente e a Comunidade .....	15
2.4. Estratégias de promoção do Uso Racional do Medicamento.....	15
2.4.1. Estratégias Educacionais.....	17
2.4.2. Estratégias de Gestão .....	19
2.4.3. Estratégias Económicas .....	19
2.4.4. Estratégias Regulamentares .....	20
<b>Capítulo 3 .....</b>	<b>21</b>
<b>Normas de Orientação Clínica .....</b>	<b>21</b>
3. Normas de Orientação Clínica - O que nos guia? .....	22
3.1. Definição e Objetivos das Normas de Orientação Clínica .....	23
3.1.1. Benefícios das Normas de Orientação Clínica .....	25
3.1.2. Limitações das Normas de Orientação Clínica.....	26
3.2. Metodologias de Elaboração das Normas de Orientação Clínica.....	28
3.2.1. Identificação e definição do tema .....	29
3.2.2. Definição do grupo de trabalho para desenvolvimento de Normas de Orientação Clínica .....	30

3.2.2.1. O papel do farmacêutico na elaboração de Normas de Orientação Clínica .....	31
3.2.3. Seleção da evidência científica .....	32
3.2.4. Formulação e síntese de recomendações .....	34
3.2.5. Revisão externa das Normas de Orientação Clínica elaboradas.....	36
<b>3.3. Apresentação, Disseminação e Implementação das Normas de Orientação Clínica.....</b>	<b>38</b>
3.3.1. Apresentação das Normas de Orientação Clínica .....	38
3.3.2. Disseminação das Normas de Orientação Clínica .....	39
3.3.3. Implementação das Normas de Orientação Clínica.....	39
3.3.3.1. Barreiras à implementação das Normas de Orientação Clínica .....	41
3.3.3.2. Estratégias utilizadas na Implementação de Normas de Orientação Clínica.....	43
<b>3.4. Avaliação das Normas de Orientação Clínica.....</b>	<b>43</b>
3.4.1. O instrumento AGREE .....	45
3.4.1.1. Aplicação do instrumento AGREE.....	46
3.4.1.2. Vantagens e limitações.....	47
3.4.2. Avaliação do impacto das Normas de Orientação Clínica .....	47
<b>3.5. Adaptação de Normas de Orientação Clínica .....</b>	<b>47</b>
3.5.1. Grupo ADAPTE .....	48
3.5.2. Oportunidades e desafios na adaptação de <i>guidelines</i> .....	49
<b>3.6. Revisão e atualização de <i>guidelines</i>.....</b>	<b>50</b>
<b>Capítulo 4 .....</b>	<b>51</b>
<b>As Normas de Orientação Clínica em Portugal e no Mundo.....</b>	<b>51</b>
4. As Normas de Orientação Clínica em Portugal e no Mundo .....	52
4.1. Estados Unidos da América .....	52
4.2. Europa.....	53
4.3. Portugal .....	54
4.3.1. Contexto de criação das Normas de Orientação Clínica em Portugal .....	54
4.3.2. O papel da Direção-Geral de Saúde .....	55
4.3.3. Metodologia de elaboração das Normas de Orientação Clínica da DGS.....	55
<b>Capítulo 5 .....</b>	<b>59</b>
<b>As Normas de Orientação Clínica em Oncologia.....</b>	<b>59</b>
5. As Normas de Orientação Clínica em Oncologia .....	60
5.1. O impacto da doença.....	60
5.2. Especificidades da Oncologia.....	61
5.3. Principais organizações dedicadas à elaboração de Normas de Orientação Clínica em Oncologia .....	65
5.3.1. Europa.....	65
5.3.2. EUA 66	
<b>Capítulo 6 .....</b>	<b>67</b>
<b>Aspectos Comparativos das Normas de Orientação Clínica e Discussão.....</b>	<b>67</b>
6. Aspectos Comparativos e Discussão .....	68
6.1. Aspectos comparativos das <i>guidelines</i> emitidas pelas diferentes organizações internacionais .....	68
6.1.1. Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células .....	71
6.1.2. Cancro da Mama metastático.....	73
6.1.3. Cancro da Próstata.....	74
6.1.4. Cancro Colorectal metastático .....	75
6.1.5. Melanoma.....	77
6.2. Discussão .....	78

<b>Capítulo 7 .....</b>	<b>111</b>
<b>Considerações Finais .....</b>	<b>111</b>
7. Considerações finais .....	112
<b>Referências bibliográficas.....</b>	<b>115</b>

## Lista de Figuras

Figura 1- Elementos envolvidos no uso do medicamento. <sup>(6)</sup> .....	12
Figura 2- Processo racional de prescrição de medicamentos. <sup>(17)</sup> .....	14
Figura 3- Estratégias para melhoria do uso do medicamento. <sup>(19)</sup> .....	17
Figura 4- Da Investigação científica básica à Prática Clínica e o contexto das Normas de Orientação Clínica ( <i>guidelines</i> ). <sup>(21)</sup> .....	23
Figura 5- Processo de formulação de recomendações assente no conceito de Medicina baseada na Evidência. <sup>(26)</sup> .....	24
Figura 6- Passos fundamentais no processo de elaboração de uma <i>guideline</i> . <sup>(32,42)</sup> .....	29
Figura 7- Abordagem terapêutica do CPRcm. <sup>(139,140,185)</sup> .....	93

## Lista de Quadros

Quadro 1- Quadro síntese dos factores que contribuem para o uso irracional do medicamento. <sup>(19)</sup> .....	15
Quadro 2- Características das organizações produtoras de <i>guidelines</i> ESMO e NCCN. <sup>(122,132-134)</sup> .....	68
Quadro 3- Metodologias de desenvolvimento das <i>guidelines</i> produzidas. <sup>(122,132-134)</sup> .....	69
Quadro 4- Estrutura e características das <i>guidelines</i> desenvolvidas. <sup>(122,132-134)</sup> .....	70
Quadro 5- Processos de implementação e avaliação das <i>guidelines</i> desenvolvidas. <sup>(122,132-134)</sup> .....	71
Quadro 6 - Aspectos comparativos das Recomendações no tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células avançado entre as <i>guidelines</i> ESMO e NCCN. ....	72
Quadro 7 – Aspectos comparativos das recomendações no tratamento do cancro da mama metastático entre as <i>guidelines</i> ESMO e NCCN. ....	73
Quadro 8- Aspectos comparativos das recomendações no tratamento do cancro da próstata entre as <i>guidelines</i> ESMO e NCCN. ....	74
Quadro 9 - Aspectos comparativos das recomendações no tratamento do cancro colorectal metastático entre as <i>guidelines</i> ESMO e NCCN. ....	76
Quadro 10- Aspectos comparativos das recomendações no tratamento do melanoma entre as <i>guidelines</i> ESMO e NCCN. ....	78
Quadro 11-Indicações aprovadas para cada anticorpo no tratamento do cancro colorectal metastático, por Agência Reguladora. ....	98

# Lista de Abreviaturas

- ADT**- Terapêutica de privação androgénica
- AGREE**- *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*
- AHRQ**- Agency for Healthcare and Research Quality
- ALK**- *Anaplastic lymphoma kinase*
- ALP**- Fosfatase alcalina
- BSC**- *Best supportive care* (Melhor cuidado de suporte)
- ASCO**- American Society of Clinical Oncology
- CCRm**- Cancro Colorectal metastático
- CEMBE**- Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência
- CFT**- Comissão de Farmácia e Terapêutica
- CPRCm**- Cancro da Próstata metastático Resistente à Castração
- CPNPC**- Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células
- DGS**- Direção-Geral de Saúde
- EBM**- Medicina Baseada na Evidência
- EGFR**- *Epidermal growth factor receptor*
- EMA**- European Medicines Agency
- ESMO**- European Society of Medical Oncology
- EU**- União Europeia
- EUA**- Estados Unidos da América
- FDA**- Food and Drug Administration
- GIN**- Guidelines International Network
- GLIA**- *The Guideline Implementability Appraisal*
- GRADE**- *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*
- HER2**- *Human Epidermal Growth Factor receptor 2*
- HIV** - *Human Immunodeficiency Virus*
- IOM**- Institute of Medicine
- NCCN**- National Comprehensive Cancer Network
- NGC**- National Guideline Clearinghouse
- NICE**- National Institute for Health and Clinical Excellence
- NOC**- Norma de Orientação Clínica
- OCDE**- Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
- OMS/WHO**- Organização Mundial de Saúde/World Health Organization
- OS**- *Overall survival* (Sobrevida global)
- PET**- Tomografia por Emissão de Positrões
- PS**- *Performance Status*

**PSA-** *Prostate Specific Antigen*

**PSF-** *Progression-free survival (Sobrevida Livre de Progressão)*

**QALY-** *Quality-Adjusted Life Year*

**RM-** *Ressonância Magnética*

**SIGN-** *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

**SNS/NHS-** *Serviço Nacional de Saúde/National Health System*

**UK-** *Reino Unido*

**USPSTF-** *United States Preventive Services Task Force*

**VEGF-** *Vascular endothelial growth factor*

# Capítulo 1

## Introdução geral

---

## 1. Introdução geral

O Uso Racional do Medicamento significa que o doente recebe o medicamento adequado às suas necessidades clínicas, em doses adequadas às necessidades individuais, por um período de tempo adequado, e ao menor custo para si e para a comunidade. Esta é a definição da Organização Mundial de Saúde e destaca quatro aspectos importantes do uso racional de medicamentos: o medicamento certo, a dose correta, com a duração correta do tratamento e a um custo adequado.<sup>(1)</sup> O uso irracional do medicamento é um problema grave a nível global. As consequências do uso irracional do medicamento incluem a ocorrência desnecessária de efeitos adversos, crescente resistência à terapêutica antimicrobiana, transmissão de doenças infecciosas e aumento da morbidade e mortalidade, envolvendo ainda custos elevados. A promoção do uso racional do medicamento é um desafio contínuo. Encontram-se estabelecidas algumas estratégias com o objetivo de promover o uso racional do medicamento (WHO), entre as quais se destaca o desenvolvimento e aplicação de Normas Orientadoras Clínicas.<sup>(2)</sup>

Na década de 90 surgiu o conceito de Medicina Baseada na Evidência (EBM). Esta ferramenta foi considerada como uma das que mais veio alterar a prática clínica nos últimos anos. A EBM nasceu do desejo de aplicar a melhor evidência ao tratamento individual de cada doente, em cada situação específica, e eliminar a subjetividade de opiniões inconsistentes. A aplicação da EBM é um passo essencial, considerando os desenvolvimentos na área da saúde, com novas tecnologias e informação em quantidades incomportáveis para os profissionais de saúde, não permitindo a sua incorporação na prática clínica diária. Numa era em que nos confrontamos com avanços científicos em constante expansão para uma dada situação clínica específica, torna-se essencial saber criticar e avaliar corretamente qual a melhor solução para o doente a nível individual. Na sua prática clínica diária, o profissional de saúde defronta-se com a difícil tarefa de selecionar as abordagens de diagnóstico e de terapêutica mais eficazes. O clínico atua muitas vezes baseado em estudos com resultados precoces, avaliações duvidosas e resultados por vezes sobrevalorizados acerca das atitudes terapêuticas, de modo que a EBM desafia o profissional de saúde a tomar decisões racionais.<sup>(3)</sup> A eficiência dos cuidados de saúde não depende apenas de mais e melhor conhecimento científico. É imprescindível a capacidade de traduzir de modo eficiente o conhecimento na prática clínica de modo a proporcionar cuidados de saúde da mais elevada qualidade. É nesta perspetiva que surgem as Normas de Orientação Clínica (NOC) como instrumento essencial para alinhar a evidência científica e as normas de boa prática clínica. As Normas de Orientação Clínica, adiante designadas por *guidelines*, têm sido propostas como um método de apoio à decisão

clínica, e derivam do conceito de EBM. De acordo com a definição do *Institute of Medicine* (1990), uma Norma de Orientação Clínica é um conjunto de recomendações clínicas, desenvolvidas de forma sistematizada, constituindo um instrumento que se destina a apoiar o profissional de saúde e/ou o doente na tomada de decisões acerca de intervenções ou cuidados de saúde, em contextos bem definidos.<sup>(4)</sup>

Vários países têm promovido programas para o desenvolvimento de Normas Orientadoras Clínicas, visando a melhoria da qualidade, a equidade e a sustentabilidade dos sistemas de saúde. Exemplos destes programas, tanto a nível internacional como nacional são a *National Guideline Clearinghouse* (NGC), o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Normas Orientadoras emitidas pela Direção-Geral de Saúde em Portugal.

Especificamente na área de Oncologia tem ocorrido também um intenso desenvolvimento de Normas de Orientação Clínica a nível de vários países e diversas organizações da especialidade, tais como a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), ou a *European Society of Medical Oncology* (ESMO). Estas *guidelines* fazem parte da rotina de muitas instituições e serviços, contudo, a sua utilização coloca desafios, nomeadamente a nível da qualidade da evidência que veiculam, a forma como são elaboradas, as dificuldades na sua implementação, a sustentabilidade da sua adoção na prática clínica, por não incorporarem considerações sobre a relação custo-benefício nas suas recomendações. No caso da Oncologia, as *guidelines* adquirem maior importância, dada a complexidade e a exigência que o tratamento oncológico envolve. Num contexto de recursos limitados e num cenário de crescente complexidade, com tecnologias sofisticadas ao dispor, a terapêutica oncológica coloca sem dúvida um forte desafio. A utilização de *guidelines* baseadas na evidência é uma garantia da qualidade assistencial ao doente oncológico, apoiando o clínico na tomada de decisões na sua prática clínica em linha com o estado de arte em Oncologia e em linha com o Uso Racional do Medicamento. Com o desenvolvimento de normas de orientação clínica baseadas na evidência em oncologia pretende-se apoiar a seleção do tratamento para um doente em particular, que proporcione os melhores resultados em saúde e reduza o risco de efeitos adversos comparativamente às alternativas disponíveis.<sup>(5)</sup>

Esta dissertação divide-se em sete capítulos, sendo o primeiro correspondente à Introdução Geral. No segundo capítulo é discutida a importância do uso racional do medicamento. O terceiro capítulo diz respeito à caracterização da elaboração de Normas de Orientação Clínica a nível mundial, junto dos países com maior experiência nesse contexto. O quarto capítulo visa a exploração da realidade a nível nacional, no que respeita à elaboração, implementação e auditoria das Normas de Orientação Clínica desenvolvidas pela Direção-

Geral de Saúde. Dadas as especificidades da área de Oncologia, o quinto capítulo será dedicado à exploração acerca da elaboração de Normas de Orientação Clínica na abordagem das doenças oncológicas a nível da Europa e Estados Unidos da América. O sexto capítulo, corresponde à análise crítica e comparação das *guidelines* emitidas na Europa pela égide da *European Society of Medical Oncology* e nos EUA pela *National Comprehensive Cancer Network*. Por fim, no sétimo capítulo constam as conclusões gerais.

### 1.1. Materiais e Métodos

Foi utilizada uma metodologia descritiva, que incluiu uma pesquisa bibliográfica inicial, com recurso principalmente a fontes de dados eletrónicas, como o *Medline* e *Cochrane Library*. Nesta primeira fase de pesquisa bibliográfica, que decorreu entre janeiro de 2013 e março de 2013, foram efetuadas pesquisas com o tema “rational use of medicines”, “evidence based medicine”, “clinical practice guidelines”, utilizando os operadores booleanos apropriados, tendo sido selecionadas as publicações desde 2000 a 2013. No caso das normas orientadoras clínicas emitidas pelas diversas autoridades a nível internacional e nacional, estas foram identificadas e obtidas através dos respetivos *websites*, tendo esta fase decorrido durante o mês de julho de 2013. Numa fase subsequente, realizou-se uma avaliação e comparação das normas orientadoras clínicas, no que respeita à sua validade e utilidade clínica, procedendo-se a uma apreciação crítica das mesmas e do seu contributo para o uso racional do medicamento. Foram consideradas normas orientadoras clínicas que abordam o tratamento de doenças oncológicas, especificamente nas terapêuticas do CPNPC, cancro da próstata, cancro colorectal metastisado, cancro da mama avançado e melanoma, emitidas por organizações que desenvolvem *guidelines* na área da Oncologia: ESMO e NCCN, sendo consideradas para análise as últimas versões publicadas de cada uma das referidas *guidelines*.

### 1.2. Objetivos

#### 1.2.1. Objetivo geral

Discutir em que medida a aplicação de normas de orientação clínica contribui para a racionalização da terapêutica, com especial enfoque na especialidade de Oncologia, comparando as recomendações emitidas por organizações da especialidade na Europa e nos Estados Unidos da América.

### 1.2.2. Objetivos específicos

- Reconhecer a importância do Uso Racional do Medicamento.
- Caracterizar a elaboração de Normas de Orientação Clínica a nível mundial.
- Explorar a realidade nacional em termos de desenvolvimento, implementação e auditoria das Normas de Orientação Clínica.
- Analisar de forma crítica as normas de orientação clínica na área de Oncologia, emitidas na Europa pela ESMO comparativamente a normas de orientação clínica produzidas pelo NCCN nos EUA.



## Capítulo 2

# O Uso Racional do Medicamento

---

## 2. O Uso Racional do Medicamento

### 2.1. Definição de “Uso Racional do Medicamento”

O uso racional do medicamento implica que “os doentes recebam os medicamentos adequados para suas necessidades clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período de tempo adequado e ao menor custo para si e sua comunidade” de acordo com a definição da Organização Mundial de Saúde, Conferência Mundial Sobre Uso Racional de Medicamentos, Nairobi, 1985.<sup>(6-8)</sup>

De acordo com esta definição, podemos considerar que o uso racional do medicamento assenta essencialmente nos seguintes critérios:<sup>(6)</sup>

- Indicação apropriada: a seleção do medicamento deve basear-se no sólido conhecimento clínico;
- Medicamento adequado, tendo em conta o seu perfil de eficácia, segurança e adequabilidade para o doente em questão;
- Dose, via de administração e duração do tratamento adequados;
- Doente em condições de receber o tratamento proposto, ou seja, ausência de contraindicações e/ou menor possibilidade de sofrer efeitos adversos;
- Dispensa do medicamento correto, acompanhada da informação necessária à sua adequada utilização;
- Adesão do doente à terapêutica prescrita.

Utilizar racionalmente o medicamento significa que o doente é tratado com o fármaco mais eficaz, com menores ou menor gravidade de efeitos adversos e ao menor custo (incluindo tanto o custo do próprio medicamento como os custos de outros serviços de saúde).<sup>(9)</sup> O uso racional do medicamento é transversal a todas as etapas do seu processo de utilização, desde o diagnóstico, prescrição, dispensa, administração à monitorização dos resultados terapêuticos.<sup>(6)</sup> O uso racional do medicamento deve ser sempre considerado à luz do contexto em que se insere. Nos países desenvolvidos, é possível, até certa medida, recorrer a medicamentos inovadores e mais dispendiosos, enquanto na maioria dos países em desenvolvimento é necessário fazer uma utilização do medicamento mais restritiva e manter as listas de medicamentos essenciais desenvolvidas pela WHO, devido às limitações de recursos.<sup>(6)</sup>

## 2.2. O Uso Irracional do Medicamento

O medicamento tem um forte impacto na saúde da população. Se por um lado, o medicamento permite aumentar a expectativa de vida, erradicar determinadas doenças, representar benefícios socio-económicos, por outro lado, se utilizado inadequadamente pode aumentar os custos em saúde e a frequência de ocorrência bem como a gravidade de efeitos adversos.<sup>(9,10)</sup>

Tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento ocorre um uso inadequado, ineficaz e economicamente ineficiente de medicamentos ao nível das instituições de cuidados de saúde. Os custos são enormes e as consequências adversas do ponto de vista clínico acarretam risco elevado. O uso irracional do medicamento constitui portanto um problema grave a nível global.<sup>(7)</sup>

O uso irracional do medicamento ocorre quando não são cumpridas as condições definidas anteriormente no que respeita ao uso racional do medicamento: os medicamentos são prescritos quando não são necessários ou são prescritos os medicamentos inadequados, ineficazes ou não seguros; e por vezes os medicamentos eficazes e disponíveis são subutilizados ou não são corretamente utilizados.<sup>(1)</sup> De acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde (2010), mais de 50% de todos os medicamentos são prescritos ou dispensados de modo irracional, e 50% dos doentes não os utilizam corretamente.<sup>(7)</sup> Além disso, cerca de um terço da população mundial não tem acesso a medicamentos considerados essenciais, sendo que esta percentagem atinge os 50% nos países em desenvolvimento.<sup>(11)</sup> Perante este cenário, reforça-se a necessidade de promoção do uso racional do medicamento.<sup>(1,10)</sup>

### 2.2.1. Exemplos de Uso Irracional do Medicamento

Encontram-se descritos na literatura vários exemplos de situações comuns em que existe uso irracional do medicamento.

A polifarmácia é um dos exemplos e corresponde à prescrição ou toma de mais medicamentos do que aqueles que estão clinicamente indicados de acordo com a situação do doente. De um modo geral, caracteriza-se pelo número médio de medicamentos por prescrição médica ser muitas vezes superior ao que é necessário sob um ponto de vista clínico.<sup>(12)</sup> Um exemplo bastante comum de polifarmácia é um doente com infeção do trato respiratório superior que recebe prescrição de antibióticos, analgésicos, fármacos para o alívio da tosse e multivitamínicos.<sup>(6)</sup> Muitas vezes, os doentes têm a concepção de que necessitam de um medicamento para cada doença, mesmo nos problemas de saúde ligeiros

e autolimitados. Contudo, esta concepção de “*a pill for every ill*” não é isenta de riscos.<sup>(6,11)</sup> A consequência mais preocupante da polifarmácia é o aumento de efeitos adversos, mas existe também um impacto muito significativo a nível da despesa com medicamentos e na qualidade de vida dos doentes.<sup>(12)</sup>

Outro exemplo é a prescrição e utilização de fármacos que não são necessários. O uso de fármacos quando estes não estão indicados envolve várias utilizações terapêuticas, por exemplo, a maioria das crianças com infeções do trato respiratório superior *minor* e auto-limitadas são tratadas com antibióticos, situação para a qual estes não têm indicação, uma vez que na sua maioria estas infeções respiratórias estão associadas a infeções virais.<sup>(6)</sup>

Podem também ocorrer erros com o medicamento por incorreções a nível da prescrição, dispensa ou por ausência de adesão à terapêutica por parte do doente. A percentagem de prescrição em desacordo com as normas de orientação clínica é elevada, sobretudo nos países em desenvolvimento. A título de exemplo, nas situações de diarreia aguda em crianças, são incorretamente prescritos antibióticos e antidiarreicos em vez da recomendada terapêutica de rehidratação oral. O recurso excessivo a antibioterapia tem condicionado o aparecimento de resistências a estes fármacos. A cloroquina, terapêutica *standard* de primeira linha no tratamento da malária, é atualmente ineficaz em muitas regiões do globo em consequência do uso inadequado.<sup>(6)</sup> Outro exemplo relevante em que ocorre uso irracional do medicamento é a utilização do medicamento incorretamente: concretamente no caso dos antibióticos, não cumprindo os esquemas terapêuticos até ao fim ou interrompendo o tratamento precocemente. É também realidade comum, em alguns países, o recurso excessivo a fármacos injetáveis em casos em que existe disponível a via oral, mais apropriada e mais segura, motivada pela percepção de que a administração de um fármaco injetável é sinónimo de uma eficácia superior.<sup>(6)</sup> Muitas vezes, medicamentos ineficazes são prescritos aos doentes, por razões de prática clínica comum ou simplesmente porque o doente tem a ideia de que quanto mais medicamentos lhe forem prescritos melhor. Este padrão de prescrição verifica-se no caso dos multivitamínicos e tónicos nos casos de malnutrição.<sup>(6)</sup> Por outro lado, a sub-utilização de medicamentos disponíveis e eficazes é uma realidade em muitos países que conduz ao uso irracional do medicamento. Um estudo multicêntrico conduzido pela OMS revelou que muitos doentes psiquiátricos não recebiam qualquer tipo de tratamento, apesar de existir terapêutica disponível e efetiva para esta indicação.<sup>(6)</sup>

### 2.2.2. O impacto do Uso Irracional do Medicamento

O uso irracional do medicamento acarreta riscos para o doente e representa um desperdício dos recursos disponíveis. Os efeitos adversos de medicamentos são responsáveis por morbidade e mortalidade significativas.<sup>(6,8)</sup> As práticas de prescrição inadequadas prejudicam a qualidade dos cuidados prestados e tem uma influência negativa nos resultados em saúde, além de afetarem a confiança dos doentes nos profissionais de saúde.<sup>(7)</sup> Quando se faz o uso inadequado do medicamento, a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos ou mesmo letais aumenta. A eficácia é limitada se o tratamento é utilizado inadequadamente, envolvendo risco de desenvolvimento de dependência (analgésicos, benzodiazepinas) ou resistência a fármacos (anti-infecciosos). Em muitos países, o uso inadequado de medicamentos injetáveis contribuí para o aumento do risco de transmissão de HIV, hepatite B e C, e outras doenças transmissíveis por via sanguínea.<sup>(6-8,11,13)</sup>

O recurso excessivo a antibioterapia é particularmente preocupante. Nos últimos anos, o aumento da prevalência de resistência bacteriana a antibióticos tornou-se um importante problema de Saúde Pública a nível mundial.<sup>(6,8,11)</sup> Se a antibioterapia atualmente disponível se torna ineficaz, é expectável um aumento nas doenças infecciosas e consequente aumento da morbidade e mortalidade. Paralelamente, à medida que as resistências surgem aos antibióticos mais antigos, o desenvolvimento de novas gerações de fármacos encontra-se estagnada.<sup>(8)</sup> Quando surgem resistências a um determinado antibiótico, o tratamento deve ser alterado, aplicando fármacos de segunda ou terceira linha terapêutica, geralmente mais caros e com mais efeitos adversos. Em muitos países, os custos destes fármacos são incomportáveis e quaisquer alternativas aos antibióticos de primeira linha encontram-se indisponíveis.<sup>(6)</sup> O problema do uso inadequado da antibioterapia ocorre por variadas razões: os prescretores prescrevem antibióticos a doentes que deles não necessitam do ponto de vista clínico, e os doentes, por sua vez não aderem ao tratamento, não seguindo o esquema terapêutico completo.<sup>(8)</sup> A utilização de antibióticos deve realizar-se de forma criteriosa, devendo ser avaliada a necessidade de recurso a antibioterapia, uma vez que os dados apontam para que a maioria dos antibióticos prescritos em ambulatório são utilizados em patologias que não necessitam desta abordagem terapêutica.<sup>(14)</sup> Mais ainda, estima-se que cerca de 2/3 dos antibióticos sejam dispensados sem prescrição médica.<sup>(8)</sup> A automedicação, prática frequente nas comunidades em que existe facilidade na aquisição destes medicamentos sem prescrição médica, contribui significativamente para o uso excessivo dos antibacterianos.<sup>(15)</sup> A nível da Europa, onde a dispensa destes fármacos apenas se efetua mediante a apresentação de receita médica, existem doentes que utilizam os antibacterianos

sem obter a prescrição.<sup>(8)</sup> Em Portugal, diversos estudos têm evidenciado o uso inadequado de antibióticos, nomeadamente o seu uso em automedicação.<sup>(15)</sup>

São exemplos preocupantes no aumento do desenvolvimento de resistências, o aparecimento de estirpes de tuberculose multirresistente, e, na malária, resistências dos plasmódios aos diversos fármacos, especialmente com a cloroquina.<sup>(6,14)</sup> A emergência de resistências primárias aos antiretrovirais é igualmente alarmante, limitando futuras opções terapêuticas em doentes infetados por estirpes resistentes.<sup>(6)</sup>

Em resumo, o uso irracional do medicamento representa riscos a diversos níveis:<sup>(7,8,13)</sup>

- Tratamento inefetivo e não seguro;
- Prolongamento ou agravamento da doença;
- Angústia e risco para o doente;
- Aumento dos custos do tratamento, desperdício de recursos disponíveis.

### 2.3. Factores subjacentes ao Uso Irracional do Medicamento

Diversos elementos interligados influenciam o uso do medicamento. Estes incluem factores relacionados com o sistema de saúde, prescrição, dispensa, bem como o doente e toda a comunidade envolvente.



Figura 1- Elementos envolvidos no uso do medicamento.<sup>(6)</sup>

#### 2.3.1. Sistema de Saúde

Os factores inerentes ao sistema de saúde incluem problemas no fornecimento, falta de medicamentos, medicamentos contrafeitos ou com prazos de validade expirados, indisponibilidade dos medicamentos mais adequados.<sup>(6)</sup> Estas ineficiências do sistema conduzem a uma falta de confiança por parte do médico e do doente. O doente exige o

tratamento e o médico sente-se pressionado a prescrever o que está disponível, ainda que não seja o fármaco mais adequado para o tratamento da doença em causa.<sup>(6)</sup>

### 2.3.2. O Processo de Prescrição

A prescrição é uma tarefa complexa e desafiadora, a qual deve ser baseada em informação precisa e objetiva, e não uma tarefa automática, desprovida de base científica ou como resposta a pressões comerciais. Para o prescritor o tempo é escasso e existe uma sobrecarga de informação sobre novas opções de tratamento que surgem ou novos conhecimentos acerca de fármacos já disponíveis no mercado.<sup>(16)</sup> O prescritor pode ser afetado por fatores internos e externos que condicionem a prescrição, entre os quais se destacam treino inadequado, práticas de prescrição “obsoletas” devido a falta de formação contínua ou um sistema de supervisão ineficiente; neste sentido, os *key opinion leaders* desempenham um papel importante no uso racional do medicamento na medida em que representam uma influência na seleção do medicamento por parte de outros prescritores. A falta de informação objetiva sobre o medicamento e o facto de a informação disponível ser, na sua maioria, fornecida pela indústria farmacêutica são factores que também podem influenciar o uso do medicamento.<sup>(6)</sup>

#### 2.3.2.1. O Processo de Prescrição Racional

Para o cumprimento dos critérios subjacentes ao uso racional do medicamento, o prescritor deverá seguir um processo de prescrição racional. O processo inicia-se com a definição do diagnóstico. Após esse passo, deverá ser estabelecido o objetivo terapêutico e a respetiva seleção terapêutica, assente na segurança e eficácia, face às alternativas disponíveis. O início do tratamento corresponde ao fornecimento da receita médica ao doente, juntamente com informações claras relativamente às instruções e precauções de utilização do tratamento a instituir. Após um determinado período de tempo, é fundamental a monitorização dos resultados do tratamento, quer a nível da eficiência quer da ocorrência de efeitos adversos. Se o tratamento foi bem sucedido poderá terminar; contudo, se o problema persistir, pode ser necessário redefinir todos estes passos.<sup>(6,17)</sup> A figura 2 resume todo este processo de seleção racional do medicamento.

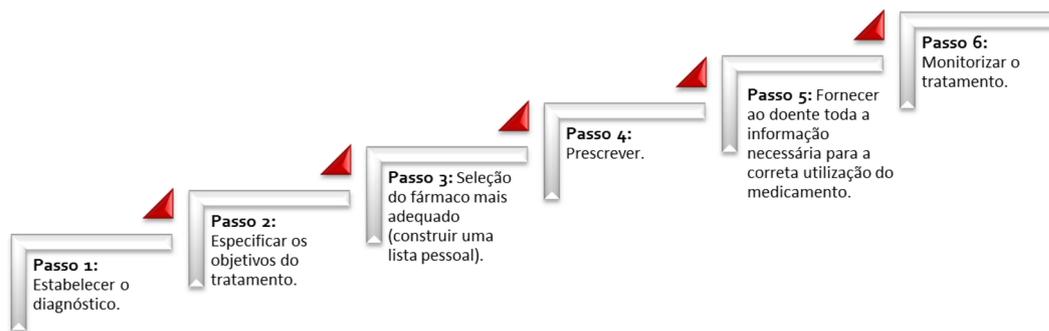


Figura 2- Processo racional de prescrição de medicamentos.<sup>(17)</sup>

No início da sua formação clínica, a maioria dos estudantes de medicina deparam-se com o facto de não possuírem uma ideia clara de como prescrever o fármaco mais adequado ao seu doente, bem como a informação que lhe deverá ser fornecida acerca da terapêutica prescrita. Na generalidade, os conhecimentos de farmacologia que integram os currículos médicos estão mais mais direcionados para a teoria do que prática. Na prática clínica surge uma nova abordagem: do diagnóstico ao fármaco que proporciona o tratamento mais adequado.<sup>(17)</sup> Maus hábitos de prescrição resultam num tratamento inefetivo e inseguro, levam ao agravamento ou prolongamento da doença, colocam o doente em risco e conduzem a aumento de custos. Os maus hábitos de prescrição deixam também o prescritor vulnerável a outros factores que podem levar a prescrição irracional, como a pressão do doente, mau exemplo dos seus colegas e influência das poderosas estratégias de *marketing*. Mais tarde, os novos licenciados vão seguir os hábitos de prescrição inadequados que adquiriram junto dos seus professores, perpetuando o ciclo de prescrição irracional. A alteração de hábitos de prescrição existentes é muito difícil – é necessário treino mesmo antes dos maus hábitos terem oportunidade de se desenvolver.<sup>(17,18)</sup>

### 2.3.3. A Dispensa do medicamento

A etapa de dispensa do medicamento representa também um papel muito importante na sua utilização. A qualidade da dispensa pode ser afetada pela formação e supervisão que o farmacêutico (ou outro profissional habilitado a dispensar medicamentos) recebe, bem como da informação que tem disponível. A indisponibilidade dos medicamentos e/ou tempo reduzido para efetuar a dispensa (devido à sobrecarga de doentes, por exemplo) têm impacto negativo sobre a qualidade da mesma. Tal como na prescrição, os profissionais que efetuam a dispensa podem ter interesses financeiros na dispensa de determinado medicamento. De acordo com a realidade em muitos países, os profissionais que efetuam a dispensa não possuem qualificações nem treino adequado à atividade que desenvolvem e

nem existe qualquer supervisão à dispensa.<sup>(6)</sup> Os erros na dispensa conduzem a uso irracional do medicamento.<sup>(6)</sup>

#### 2.3.4. Doente e a Comunidade

A adesão à terapêutica por parte do doente constitui uma questão de etiologia multifactorial. Desde factores demográficos, como meio social e cultural em que o indivíduo se insere, factores económicos, a acessibilidade ao medicamento, a relação com o profissional de saúde e o sistema de saúde, até aos factores inerentes à própria patologia, são determinantes para a adesão do doente. Por outro lado, muitos doentes praticam automedicação, o que constitui também um comportamento não aderente, uma vez que são os próprios doentes que seleccionam e utilizam fármacos, baseados também num autodiagnóstico da doença.<sup>(6)</sup>

Quadro 1- Quadro síntese dos factores que contribuem para o uso irracional do medicamento.<sup>(19)</sup>

USO IRRACIONAL DO MEDICAMENTO
- Falta de informação
- Formação e treino inadequados ao nível ensino médico e farmacêutico
- Profissionais-modelo (professores, <i>opinion leaders</i> )
- Incerteza no diagnóstico, falta de capacidade de diagnóstico, e consequentemente, prescrição de medicamento para todas as causas possíveis
- Pressão do doente em obter a prescrição
- Sobrecarga de trabalho por parte dos profissionais de saúde
- Atividade promocional por parte da Indústria Farmacêutica
- Falta de comunicação entre o profissional de saúde e o doente
- Dificuldade no acesso ao medicamento ou regulamentação ineficaz

#### 2.4. Estratégias de promoção do Uso Racional do Medicamento

A maioria dos países enfrenta grandes aumentos de despesas com medicamentos, os quais representam entre 7% e 22% dos gastos com saúde nos países da OCDE. Este aumento da despesa com medicamentos coloca pressão nos decisores políticos, com vista a controlar os custos de medicamentos e garantir que os recursos são racionalmente utilizados.<sup>(9)</sup> A

melhoria no uso do medicamento, para além de melhorar os resultados em saúde, permite em muitas circunstâncias resultar em grande economia sem prejuízo da qualidade dos cuidados prestados. Por outro lado, estratégias de contenção de custos podem ter efeitos indesejáveis para a saúde e desencadear o efeito oposto de aumento da despesa em saúde.<sup>(9)</sup>

Os problemas e possíveis soluções relacionadas ao uso racional de medicamentos são de elevado grau de complexidade. Antes das estratégias serem desenvolvidas é essencial identificar, medir e compreender o problema. Investigar a natureza, a dimensão e a causa do problema é crucial para a seleção e preparação das estratégias mais adequadas.<sup>(20)</sup>

Existem diversas estratégias de intervenção com vista a melhorar o uso do medicamento. Essas abordagens podem ser classificadas como: educacionais, administrativas, económicas ou reguladoras, de acordo com a classificação adoptada pela Organização Mundial de Saúde.<sup>(6,20)</sup> Dado o elevado grau de complexidade envolvido no processo de utilização do medicamento, as intervenções específicas para a sua melhoria podem resultar em determinadas circunstâncias e falhar noutras.<sup>(6)</sup> Seja qual for a abordagem utilizada, as intervenções devem focar-se em problemas comportamentais específicos, e devem ter com alvo os profissionais de saúde, o sistema de saúde, as instituições ou os doentes, dependendo do problema identificado. A figura 3 representa algumas dessas estratégias.

As intervenções estratégicas para melhorar a prescrição de medicamentos podem ser caracterizadas quanto ao seu alvo, existindo intervenções orientadas para o prescritor, tais como as estratégias educacionais ou, por outro lado, intervenções orientadas para o sistema (as estratégias de gestão, administrativas, ou regulamentares) que visam alterações a nível das políticas, regulamentação e estratégias económicas.<sup>(19)</sup> Estas medidas devem ser planeadas de forma a atuar sinergicamente. Medidas complementares e uma combinação de estratégias devem ser identificadas para diferentes grupos-alvo, a fim de maximizar o seu impacto.<sup>(19)</sup> É recomendada a aplicação destas estratégias em combinação.



Figura 3- Estratégias para melhoria do uso do medicamento.<sup>(19)</sup>

#### 2.4.1. Estratégias Educacionais

As medidas educacionais são as intervenções mais comuns, mas por vezes decepcionantes quanto à sua sustentabilidade e efeitos limitados. Contudo, o treino básico dos médicos prescritores é essencial para a promoção do uso racional do medicamento, sendo que a componente educacional necessita sempre de ser complementada com medidas administrativas e regulamentares. A formação dos médicos e dos restantes profissionais de saúde diferem no seu conteúdo e abordagem. Os planos curriculares na maioria das instituições de ensino de medicina concentram-se no diagnóstico e não na abordagem terapêutica. Dada a “menor atenção” à componente terapêutica nos seus planos de estudos, os alunos aprendem a prescrever de acordo com comportamento de prescrição dos seus professores, ou de acordo com *guidelines* terapêuticas existentes, muitas vezes sem uma explicação das razões de determinado tratamento ser selecionado.<sup>(17,19)</sup> Os planos curriculares dos médicos pré-graduados devem incluir a farmacologia básica, farmacologia clínica e farmacoterapia.<sup>(19)</sup> Os estudos revelam que embora os conhecimentos de farmacologia sejam adquiridos pelos alunos, as suas capacidades de prescrição continuam fracas em termo da sua aplicação à prática clínica.<sup>(17)</sup> Após completar a graduação, os médicos desenvolvem as suas próprias práticas de prescrição, as quais poderão ser influenciadas pela informação médica disponível, pressões comerciais que recebem, os meios de diagnóstico que têm ao dispor, as expectativas da comunidade e os fármacos disponíveis. Este processo de formação contínua fornece a oportunidade aos prescritores de se manterem informados sobre as atualizações em matéria da utilização do medicamento. Nas diversas áreas, os profissionais de saúde, reconhecendo a sua necessidade de treino,

frequentam seminários e sessões clínicas com vista a atualização face à informação médica disponível em cada momento. Palestras, seminários ou *workshops* são as atividades de formação contínua que chegam a maior número de profissionais e que poderão ser efetivas na melhoria do seu conhecimento e respetivas práticas de prescrição. Contudo, não têm tanto sucesso no que respeita à mudança de hábitos de prescrição já preexistentes.<sup>(19)</sup>

O recurso a materiais que veiculam informação nova e relevante para o médico podem ajudar a promover alterações nos hábitos de prescrição. De um modo geral, a utilização destes materiais pode contribuir para aumentar o conhecimento médico, mas raramente atingem grande sucesso se utilizados isoladamente, apresentando maior utilidade se aplicados em combinação com outras estratégias de intervenção, especialmente aquelas que envolvem interação ativa entre as partes envolvidas.<sup>(19)</sup> Muitos clínicos afirmam obter informações sobre a terapêutica em revistas e jornais médicos. Infelizmente, muitas dessas publicações relatam os resultados de investigação e não são diretamente transponíveis para a prática clínica diário, e além disso podem sobrecarregar o médico com mais informação do que aquela que pode ser assimilada, dificultando a decisão sobre quais as melhores opções de prescrição.<sup>(19)</sup> Em muitos países têm sido publicadas *guidelines* terapêuticas e elaborados formulários de medicamentos. Estes últimos têm a vantagem de incluir apenas informação aplicável à realidade de cada país, uma vez que neles constam apenas as preparações disponíveis a nível nacional.<sup>(19)</sup>

As companhias farmacêuticas utilizam frequentemente folhetos e cartazes como forma de transmitir informação, geralmente de carácter promocional. Este tipo de materiais obtêm resultados superiores se utilizados em combinação com uma abordagem presencial, como campanhas educacionais, reuniões ou sessões clínicas. O contacto direto é mais efetivo na promoção de alterações de hábitos de prescrição.<sup>(19)</sup> Os *key opinion leaders* desempenham um papel importante nas práticas de prescrição. A tendência dos jovens médicos é seguir os hábitos de prescrição dos médicos com quem aprendem, e deste modo podem estar a adquirir maus hábitos de prescrição. Uma forma de contornar esta situação é através da identificação de *opinion leaders* influentes nos padrões de prescrição dos jovens estudantes e de outros médicos. A melhoria das práticas de prescrição destes líderes conduz à melhoria das práticas dos restantes médicos e estudantes.<sup>(19)</sup>

A educação do próprio doente desempenha um papel relevante na promoção do uso racional do medicamento. Padrões de prescrição errados podem ser resultado de exigências ou equívocos por parte do doente. Uma das formas de promover a educação do doente sobre o uso racional da terapêutica é através da sua comunicação individual com o médico, a qual por vezes não tem lugar. As informações mínimas a fornecer ao doente devem incluir os

efeitos terapêuticos do medicamento e os seus efeitos adversos, fornecer as instruções para a sua correta utilização, bem como as advertências e precauções relativas à terapêutica.<sup>(19)</sup>

#### 2.4.2. Estratégias de Gestão

O uso do medicamento pode ser influenciado por aspectos como a sua seleção, aquisição e distribuição e os intervenientes nestas atividades podem cooperar no processo de utilização racional.<sup>(19)</sup> A estratégia de gestão mais comum é a seleção de uma lista de medicamentos que serão adquiridos por rotina. Os restantes medicamentos podem ser disponibilizados, mas exigem aprovação especial.<sup>(19)</sup>

O custo associado à terapêutica é um aspecto pouco considerado na seleção do medicamento a prescrever. O prescritor deve estar consciente de que deve optar pelo tratamento mais custo-efetivo. Medicamentos novos e mais caros são frequentemente utilizados quando existem no mercado fármacos com ação sobreponível e mais acessíveis.<sup>(19)</sup>

As Comissões de Farmácia e Terapêutica, a nível hospitalar, desempenham um papel importante na melhoria das práticas de prescrição. As CFT têm a responsabilidade e supervisão das políticas de seleção e utilização de medicamentos na instituição com o intuito de assegurar resultados clínicos ótimos e com risco potencial mínimo.<sup>(16,19)</sup>

#### 2.4.3. Estratégias Económicas

A fixação dos preços dos medicamentos pode estimular o seu uso mais racional. A promoção do recurso a medicamentos genéricos, impondo progressivamente a generalização da prescrição por denominação comum internacional nas áreas em que existem medicamentos genéricos disponíveis, geralmente com preços inferiores, torna o seu uso mais racional do ponto de vista de custos. O recurso a preços de referência pode ser utilizado para incentivar a substituição do medicamento de referência pelo respetivo medicamento genérico.<sup>(19)</sup>

Os sistemas de seguros, quer disponibilizados através do estado (seguro social) ou através de recursos privados, cujos benefícios podem ou não incluir as despesas com medicamentos, mas que ao impor determinados controlos e limites nos pagamentos podem estar a afetar a prescrição e o uso racional do medicamento.<sup>(19)</sup>

Quando o pagamento aos prestadores de cuidados de saúde é efetuada por um terceiro pagador, a despesa com medicamentos podem ser melhor controlada utilizando medidas de

pagamento fixo por habitante. Contudo, é necessária atenção para a possível ocorrência de subprescrição de fármacos essenciais.<sup>(19)</sup>

A existência de incentivos à prescrição pode afetar muito o uso racional do medicamento, não só devido ao excesso de prescrição mas também à prescrição de fármacos mais caros. Ainda que os prescritores neguem esse efeito, os resultados dos estudos são consistentes entre diferentes países e culturas: prescritores que beneficiam de incentivos prescrevem mais do que aqueles que não o têm.<sup>(19)</sup>

#### 2.4.4. Estratégias Regulamentares

As intervenções regulamentares têm por objetivo impor decisões que melhorem a qualidade da prescrição. Na maioria dos países, os medicamentos estão sujeitos a rigorosos padrões de qualidade, segurança e eficácia, sob a responsabilidade e atuação conjunta dos titulares de autorização de introdução no mercado, das autoridades nacionais competentes e comunitárias. Nestes países, são prescritos e utilizados os medicamentos com autorização de introdução no mercado, excluindo todos os medicamentos que não possuem esse requisito. Uma regulação efetiva é crucial para manter fora do mercado os medicamentos ineficazes e com riscos potenciais.<sup>(19)</sup>

O estabelecimento de listas de medicamentos ou formulários podem ser vistas como uma estratégia de gestão, tal como descrito anteriormente, ou uma estratégia regulamentar, no caso de certos medicamentos serem completamente excluídos.<sup>(19)</sup>

O uso do medicamento deve ser regulado a diferentes níveis do sector da saúde. Devem estar definidos os medicamentos sujeitos a prescrição e não sujeitos a prescrição, e determinados medicamentos devem ser reservados para uso exclusivo hospitalar.<sup>(19)</sup>

Após um medicamento obter a respetiva autorização de introdução no mercado, este pode ser prescrito por todos os médicos qualificados. No entanto, as autoridades de saúde podem restringir a prescrição de determinados fármacos a médicos prescritores da respetiva especialidade, de acordo com a complexidade da terapêutica ou os custos inerentes à mesma.<sup>(19)</sup>

A atividade promocional por parte das companhias farmacêuticas é também uma atividade alvo da regulamentação adequada, com vista ao uso racional do medicamento.<sup>(19)</sup>

## Capítulo 3

# Normas de Orientação Clínica

---

O que nos guia?

### 3. Normas de Orientação Clínica - O que nos guia?

O desenvolvimento contínuo de inovação em saúde representa uma promessa constante de cuidado mais eficaz e seguro dos doentes. O aumento do conhecimento científico está associado ao crescimento exponencial de publicações científicas, o que transformou a gestão dessa informação numa tarefa impossível.<sup>(21-26)</sup> Um estudo realizado por Shaneyfelt *et al.*, estimou que os médicos internistas necessitariam de ler cerca de 20 artigos científicos por dia, 365 dias por ano, de forma a manter o seu conhecimento atualizado; ainda que a disponibilização de revisões sistemáticas minimize a necessidade de leitura dos estudos originais, verifica-se que também existe dificuldade na manutenção destas revisões.<sup>(27)</sup> Para além da quantidade de informação disponível, acresce-se o problema da qualidade da mesma. A metodologia dos estudos levanta por vezes questões quanto à sua aplicação na prática diária e existe uma enorme dificuldade na incorporação de toda a nova informação científica na prática clínica diária.<sup>(21,25-27)</sup>

Paralelamente ao aumento exponencial da informação científica disponível, o aumento do número de novos fármacos, novas indicações terapêuticas aprovadas ou novas apresentações de fármacos já disponíveis; doentes cada vez melhor informados e mais exigentes; e a preocupação generalizada com o controlo da despesa com medicamentos são alguns dos factores que dificultam o processo de decisão terapêutica.<sup>(25)</sup>

O processo de transposição dos resultados da investigação para a prática clínica é por vezes lento, o que implica que os doentes não recebam o tratamento mais eficaz devido à lenta incorporação da evidência na prática clínica.<sup>(28)</sup> Além disso, apesar do grande volume de investigação básica e investigação clínica, existem muitas situações para as quais a evidência é indisponível, de fraca qualidade ou contraditória.<sup>(26)</sup>

Doentes semelhantes, com o mesmo diagnóstico, deveriam ser tratados de modo semelhante, mas na prática não o são. Existem variações na prática clínica que são notórias entre diferentes países e, mais ainda, dentro do mesmo país verificam-se variações regionais.<sup>(24,26,29-31)</sup> A nível da Europa, a sobrevida de um doente com cancro varia consoante o país, uma consequência das diferentes políticas e de diferenças na acessibilidade aos cuidados de saúde.<sup>(29)</sup> Como resultado destas lacunas na prática clínica, os doentes não beneficiam de uma forma otimizada dos avanços proporcionados pelo conhecimento científico mais atual e são expostos a riscos desnecessários, além de que os sistemas de saúde suportam custos elevados resultantes de abordagens pouco custo-efetivas.<sup>(22)</sup>

Neste contexto, as Normas de Orientação Clínica (NOCs) são de um valor inquestionável no apoio à decisão clínica, constituindo uma reflexão do que se pressupõe ser a melhor

prática clínica, à luz do conhecimento mais atual, e com enorme potencial para produzir ganhos em saúde.<sup>(24,32)</sup>



Figura 4- Da Investigação científica básica à Prática Clínica e o contexto das Normas de Orientação Clínica (*guidelines*).<sup>(21)</sup>

### 3.1. Definição e Objetivos das Normas de Orientação Clínica

As Normas de Orientação Clínica (mais comumente designadas de *guidelines*) são um conjunto de recomendações clínicas, desenvolvidas sistematicamente, e que constituem um instrumento que se destina a apoiar o profissional de saúde e/ou o doente na tomada de decisão acerca de intervenções ou cuidados de saúde, em contextos bem definidos.<sup>(4,32)</sup> As *guidelines* servem vários propósitos, quer a nível dos profissionais de saúde, dos doentes e do sistema de saúde. Para os profissionais de saúde permitem, entre outras vantagens, acesso facilitado à síntese de informação relevante e eficaz acerca da abordagem de uma patologia; reforçam a qualidade da decisão clínica, através da indicação de recomendações claras; servem de base de referência para programas de qualidade em saúde, assim como de esquema referencial da melhor prática clínica. Para os doentes, as *guidelines* podem sustentar a sua educação em saúde. Finalmente, um sistema de saúde baseado em evidência científica de elevada qualidade tem o potencial de melhorar a eficiência dos serviços, com o estabelecimento de *standards* comparativos de qualidade dos cuidados, otimizando os recursos e aumentando as intervenções custo-efetivas.<sup>(24,31,32)</sup>

As *guidelines* podem abranger recomendações sobre todos os aspectos relativos ao cuidado do doente, seja a informação ao doente sobre o prognóstico ou a terapêutica, seja sobre as decisões quanto à realização de um determinado teste de diagnóstico, seja a decisão sobre a relação custo/eficácia de uma determinada abordagem terapêutica, e são aplicáveis à prevenção, diagnóstico, terapêutica e monitorização de determinadas patologias.<sup>(29)</sup>

É importante clarificar que as *guidelines* são substancialmente diferentes das revisões sistemáticas, as quais procedem simplesmente a uma revisão da evidência disponível; para além disso, as *guidelines* avaliam os resultados e produzem recomendações a partir da evidência.<sup>(33,34)</sup> Idealmente, as *guidelines* adoptam como suporte a melhor e mais relevante evidência científica disponível no momento, que se pretende de elevada qualidade. Por vezes, a identificação sistemática e a síntese da evidência científica constituem etapas bastante difíceis pela escassez de informação ou pela fraca qualidade dos estudos acerca de um determinado tópico, dificultando a formulação de recomendações fortes a partir dessa evidência.<sup>(32)</sup>

As *guidelines* incorporam os princípios da Medicina Baseada na Evidência (EBM), um movimento que surgiu no início de 1990 com a consciência crescente do problema da falta de evidência na tomada de decisão clínica.<sup>(26)</sup> O seu principal objetivo é “o uso consciencioso e criterioso da melhor evidência atual relativa à investigação clínica sobre o tratamento de doentes” (*Sackett, 1996*),<sup>(3,29)</sup> sendo o seu objetivo principal a melhoria da qualidade nos cuidados de saúde.<sup>(35)</sup> A elevada acessibilidade a bases de dados de literatura eletrónicas, como o MEDLINE e a disponibilidade de *software* de gestão bibliográfica veio fornecer aos clínicos ferramentas para gestão da informação proveniente da investigação básica e investigação clínica.<sup>(26)</sup> A EBM envolve a utilização da evidência proveniente de uma série de fontes de informação, e embora inclua a pesquisa, é necessário que a informação relevante seja identificada e avaliada, para que seja clinicamente aplicável. As *guidelines* encontram-se fortemente relacionadas com a EBM na medida em que o seu desenvolvimento tem como base uma avaliação da melhor evidência disponível a nível de eficácia clínica e custo-efetividade.<sup>(26,32)</sup>



Figura 5- Processo de formulação de recomendações assente no conceito de Medicina baseada na Evidência.<sup>(26)</sup>

Em termos de requisitos principais das *guidelines*, idealmente a sua concepção deverá ter origem num grupo de profissionais multidisciplinar que inclua médicos, farmacêuticos, enfermeiros, associações profissionais, outros profissionais da área da saúde em geral e representantes dos doentes sobre os quais incidem as normas. O principal objetivo que norteia a elaboração de uma *guideline* é a melhoria da qualidade de saúde centrada em objetivos claros, válidos e relevantes, minimizar a utilização de abordagens prejudiciais e

reduzir a variabilidade injustificada na prática clínica. Ao cumprir com estes objetivos, as *guidelines* permitem reduzir custos, ainda que os benefícios financeiros não sejam o seu principal enfoque.<sup>(33)</sup> Previamente ao início da elaboração de uma *guideline* deverão ser explicitados os seus objetivos, a metodologia utilizada e garantia de que os recursos necessários à sua criação, distribuição, implementação e revisão estão assegurados.<sup>(24,32)</sup> As questões “Quem pretende uma determinada *guideline*?” e “Qual o seu objetivo?” são de extrema relevância, pois as questões de interesse para os decisores políticos poderão ser bastante diferentes das questões dos profissionais de saúde no contexto da prática clínica. O método de desenvolvimento de uma determinada *guideline* será diferente consoante estas questões iniciais, caso contrário as recomendações resultantes desse processo de elaboração dariam respostas às questões erradas.<sup>(34)</sup>

É importante distinguir *guidelines* e protocolos: ao passo que as *guidelines* constituem uma ferramenta de apoio à decisão dotadas de flexibilidade, os protocolos estabelecem regras referentes a um determinado procedimento. Os protocolos ditam ações específicas e não são flexíveis às necessidades de um doente a nível individual.<sup>(30,31)</sup> As recomendações emitidas pelas *guidelines* devem ser claras, concisas e graduadas consoante a força de recomendação, contudo devem ser suficientemente flexíveis permitindo que, tanto os médicos como os doentes, possam exercer a sua avaliação e que seja possível adaptar as recomendações a uma determinada população-alvo.<sup>(32,36)</sup> As *guidelines* não se destinam a sobrepor o julgamento do profissional de saúde. O clínico deve sempre agir e tomar as decisões que melhor sirvam os interesses do doente a nível individual, independentemente das recomendações. As *guidelines* também não se destinam a funcionar como controlo de custos ou racionamento em cuidados de saúde, exceto se forem elaboradas para avaliar a relação custo-efetividade.<sup>(33)</sup>

### 3.1.1. Benefícios das Normas de Orientação Clínica

As *guidelines* constituem uma forma de padronização dos cuidados clínicos sem precedentes, e a sua elaboração tem o propósito de formular recomendações de acordo com a melhor evidência da prática clínica a adoptar pelos profissionais de saúde.<sup>(36)</sup> Por isso, as *guidelines* apresentam benefícios a vários níveis: para os profissionais de saúde disponibilizam e explicitam os princípios da Medicina Baseada na Evidência; permitem uma maior acessibilidade à síntese da informação relevante acerca de um conjunto de procedimentos ou intervenções eficazes numa condição específica face àquelas que a

evidência científica desaconselha; permitem melhorar a qualidade da decisão clínica, através da indicação de recomendações claras e objetivas, diminuindo a variabilidade existente na prática clínica. As *guidelines* podem constituir uma base de referência para programas de qualidade em saúde, e para treino de futuros prescritores, como uma referência da melhor prática clínica. Possibilitam também aos profissionais de saúde a identificação de áreas que carecem de investigação clínica adequada.<sup>(31-33)</sup> A nível do doente, as *guidelines* contribuem para a educação relativamente às melhores práticas clínicas, encoraja a adesão ao tratamento através da consistência de prescrição que é transversal a todo o sistema de saúde, com melhoria dos resultados e qualidade em saúde; são uma fonte de informação que constitui uma base segura para a decisão consciente do doente, e são uma garantia de que o tratamento mais custo-efetivo lhe é prescrito.<sup>(31-33)</sup> Por fim, ao nível dos sistemas de saúde, permitem uma melhoria da eficiência dos serviços, com otimização dos recursos disponíveis, uma vez que as *guidelines* identificam o melhor tratamento e promovem abordagens custo-efetivas. As *guidelines* fornecem ainda uma base para avaliação e comparação da qualidade dos cuidados prestados.<sup>(31-33)</sup>

### 3.1.2. Limitações das Normas de Orientação Clínica

Na medida em que as *guidelines* constituem guias gerais, não devem ser vistas como documentos rígidos que se aplicam de forma cega e universal. Uma das suas limitações é a possibilidade de atingirem um elevado nível de padronização que impeça que sejam consideradas as características individuais do doente (especialmente importante em doentes críticos, cuja condição clínica e exigências são bastante variáveis e requerem cuidados que envolvem sobreposição e potencial conflito de diferentes recomendações clínicas).<sup>(30)</sup> A autonomia profissional e a avaliação por parte do clínico devem sobrepor-se sempre às *guidelines*.<sup>(24,32)</sup> Relativamente às suas limitações, pode ocorrer que as recomendações por veiculadas sejam incorretas ou de fraca qualidade, se a evidência em que se baseiam é inexistente, incorretamente interpretada ou avaliada; as recomendações são susceptíveis de sofrer influência da opinião pessoal dos responsáveis pela sua elaboração, não obedecendo a critérios metodológicos cientificamente validados; e por fim, se as necessidades clínicas dos doentes não forem as únicas prioridades a considerar na sua elaboração.<sup>(32,33)</sup>

As *guidelines* de fraca qualidade implicam prejuízo a vários níveis. A nível dos profissionais de saúde promovem intervenções ineficazes e potencialmente perigosas, comprometendo a qualidade do ato médico e tomando por referência dados errados. Como consequência, podem desencadear implicações legais (uma vez que as *guidelines* o têm

potencial de funcionar como instrumento de suporte em matéria de Direito, podendo constituir uma indicação da conduta aceitável no contexto de uma eventual suspeita de negligência ou prática prejudicial). Podem também conduzir ao investimento em áreas de investigação irrelevantes.<sup>(24,32,33)</sup>

Apesar da elevada prevalência de doentes com múltiplas condições crónicas e comorbilidades, as *guidelines* são, na sua maioria, desenvolvidas por patologia e não emitem recomendações que contemplem as necessidades de doentes com múltiplas comorbilidades. O grupo responsável pelo desenvolvimento das *guidelines* deve ter em consideração a importância de múltiplas condições crónicas como factores modificadores do tratamento, avaliação dos resultados, cuidados na monitorização do doente, entre outros aspectos de gestão da patologia.<sup>(33)</sup> Os ensaios clínicos aleatorizados excluem frequentemente idosos e doentes com múltiplas patologias crónicas, o que limita a generalização das conclusões do estudo e diminui o nível de confiança na evidência das recomendações subjacentes.<sup>(33,37)</sup> Boyd *et al.* desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar a aplicabilidade das *guidelines* no cuidado dos indivíduos adultos com várias comorbilidades. Nesse estudo, foi elaborado um plano de tratamento para um doente hipotético, utilizando um regime conservador estabelecido de acordo com as *guidelines*. O doente seria tratado com vários fármacos, com esquemas terapêuticos de elevada complexidade (com o risco acrescido de erros de medicação decorrente destes regimes, efeitos adversos associados a essas terapêuticas, interações medicamentosas e hospitalização). Os esquemas recomendados nas *guidelines* revelaram-se inadequados para a abordagem deste doente, tornando o tratamento muito complexo e com grande impacto na adesão à terapêutica. A coexistência de múltiplas patologias afetou claramente o benefício de uma determinada intervenção recomendada para a patologia alvo. De acordo com este estudo, a utilização das várias *guidelines* para a abordagem de doentes idosos com patologias associadas pode ter efeitos indesejáveis. Os autores concluíram que as *guidelines*, apesar de fornecerem recomendações detalhadas na gestão de patologias isoladamente, falham na medida em que não incorporam as necessidades especiais inerentes aos doentes idosos, com múltiplas patologias.<sup>(38)</sup>

Do ponto de vista dos doentes, o recurso a *guidelines* de fraca qualidade implica que sejam tratados por clínicos que se baseiam numa prática clínica desatualizada, ineficiente e potencialmente perigosa.<sup>(32)</sup>

Ao nível dos sistemas de saúde, as *guidelines* adoptadas a nível nacional podem não refletir as necessidades locais, com a consequente falta de adesão por parte dos profissionais de saúde. Por outro lado, as *guidelines* elaboradas de forma inadequada podem, eventualmente, levar a inibição da introdução de inovação na prática clínica, conduzir a

aumentos injustificados no consumo de recursos e comprometer a eficiência do sistema. Além disso, podem conduzir ao estabelecimento de políticas na área da saúde desnecessárias ou igualmente inadequadas.<sup>(32)</sup>

Os potenciais utilizadores das *guidelines* devem ter a capacidade de reconhecer a qualidade das mesmas, considerando que se trata de um sumário da evidência científica, devem prestar atenção ao seu “prazo de validade” (isto é, a evidência que estas refletem ficará obsoleta e existe a necessidade de efetuar revisões), reforço nas áreas de incerteza ou controvérsia, verificar se o documento foi submetido a uma revisão independente antes da implementação e ter atenção às situações especiais não contempladas nas recomendações.<sup>(32)</sup>

### 3.2. Metodologias de Elaboração das Normas de Orientação Clínica

O desenvolvimento de *guidelines* baseadas na evidência é uma tarefa desafiadora e que requer uma ampla diversidade de competências, desde análise da evidência científica a gestão da decisão por um grupo de peritos para a apresentação simplificada da informação de elevado nível de complexidade, a clínicos com profundo conhecimento da prática clínica de rotina.<sup>(4,32,39)</sup> Sem planeamento antecipado, o desenvolvimento de uma *guideline* é susceptível de ser ineficiente. A metodologia de elaboração de *guidelines* é um campo científico em constante renovação e aperfeiçoamento.<sup>(32,33)</sup> Os países líderes em matéria de elaboração de *guidelines* são os EUA, UK, Canadá, Holanda, Austrália e Nova Zelândia.<sup>(32)</sup>

As etapas comuns na elaboração das *guidelines* podem definir-se de acordo com os seguintes passos:<sup>(33,39,40)</sup>

- a. Identificação do tema da *guideline* que é necessário elaborar
- b. Constituição do grupo de trabalho para a elaboração da *guideline*
- c. Obtenção e avaliação da evidência sobre a questão clínica de interesse
- d. Transposição da evidência para as recomendações
- e. Revisão externa da *guideline* elaborada

A estrutura analítica de uma *guideline* é um elemento chave para o seu desenvolvimento. É nesta fase crítica que o grupo define que questões devem ser respondidas para se chegar a uma recomendação, que tipo de evidência é relevante para a análise e quais os critérios para a avaliar. O trabalho analítico abrange toda a avaliação da evidência científica, a experiência clínica e outros dados relevantes na formação e uso de regras de decisão que traduzam a informação em recomendações.<sup>(41)</sup> A eficiência é fundamental no processo de

desenvolvimento de uma *guideline*. Com a implementação de um processo de elaboração eficiente, uma organização poderá coordenar e escalonar as *guidelines* em processo de desenvolvimento, e dependendo dos recursos disponíveis, poderá ser possível ter a *guideline* finalizada num espaço de tempo relativamente curto. Esta é a situação preferencial, uma vez que a evidência científica encontra-se continuamente a surgir e existe a necessidade de a integrar na nova *guideline* em elaboração.<sup>(33)</sup>



Figura 6- Passos fundamentais no processo de elaboração de uma *guideline*.<sup>(32,42)</sup>

### 3.2.1. Identificação e definição do tema

As *guidelines* podem ser desenvolvidas com enfoque na patologia ou em determinados procedimentos/intervenções específicos, sendo que na sua maioria as *guidelines* existentes têm enfoque na patologia.<sup>(40)</sup> Os temas com potencial para desenvolvimento de *guidelines* podem emergir, por exemplo, da avaliação de um aumento das causas de morbilidade ou mortalidade de uma determinada população, incertezas sobre a adequação dos cuidados de saúde prestados, constatação da fraca incorporação de intervenções inovadoras. Dado o grande número de áreas potenciais, são necessárias formas de priorização para selecionar uma questão em particular que direcione a elaboração da *guideline*.<sup>(29,33,39,40)</sup> Esta deve identificar o tema que aborda de forma clara, bem como o contexto em que se aplica, ou seja, deve estabelecer de forma transparente as fronteiras, através de questões específicas.<sup>(32)</sup> Um tema é considerado relevante se incide sobre um problema clinicamente significativo, que afeta um número considerável de indivíduos com morbilidade e/ou mortalidade significativas; se envolve elevados recursos (quer custos diretos da intervenção, quer custos indiretos); se existem variações consideráveis na prática clínica quotidiana; se se

verifica sobreposição significativa entre áreas de intervenção profissional ou de serviços ou se surgiu nova evidência que vem alterar as conclusões anteriores. Para além disso, o tema deverá ser exequível, devendo estar disponível evidência de elevada qualidade que permita estabelecer recomendações acerca da prática clínica mais adequada.<sup>(32,33,40)</sup> A justificação para a elaboração de uma *guideline* acerca de um determinado tema deve ainda basear-se na constatação prévia de que não existe uma *guideline* válida ou cuja adaptação a uma realidade local não é exequível (dados os recursos disponíveis ou a população-alvo).<sup>(32)</sup>

### 3.2.2. Definição do grupo de trabalho para desenvolvimento de Normas de Orientação Clínica

As *guidelines* podem ser elaboradas por uma organização ou por um único indivíduo desde que reúna as competências necessárias; contudo, idealmente, a equipa de desenvolvimento de uma *guideline* deve ser multidisciplinar, incluindo elementos pertencentes a áreas chave no que respeita ao tema em questão (clínicos experientes na área), representantes de instituições/órgãos reguladores, epidemiologistas, bioestatísticos, economistas na área da saúde, representantes de associações de saúde, representantes de associações de doentes, entre outros.<sup>(32,33,39,43)</sup> A inclusão de clínicos experientes que representem as práticas clínicas de rotina da maioria dos clínicos é determinante para o sucesso da *guideline*.<sup>(29,32)</sup> Por sua vez, a inclusão de representantes dos doentes é também valorizada, uma vez que transmitem as preocupações e necessidades reais dos doentes a quem a *guideline* se aplica, melhoram a transparência do processo e são uma salvaguarda contra potenciais conflitos de interesses.<sup>(33,44)</sup> Apesar de terem um papel cada vez mais reconhecido, apenas 25% dos grupos de desenvolvimento de *guidelines* incluem representantes das associações de doentes na sua equipa.<sup>(44)</sup>

A evidência sugere que a composição da equipa responsável pela elaboração da *guideline* influencia o resultado das recomendações.<sup>(33,40)</sup> Uma revisão sistemática, publicada por Hutchings *et al.*,<sup>(45)</sup> identificou 22 estudos que analisaram o impacto da especialidade ou profissão dos participantes na elaboração das *guidelines* a nível individual e observou que os participantes que realizavam um determinado procedimento na sua prática clínica atribuíam um maior grau de adequação a esse procedimento. Estes autores identificaram ainda 5 estudos comparativos de recomendações emitidas por equipas unidisciplinares e multidisciplinares, sendo que em todos os estudos, as recomendações elaboradas por grupos multidisciplinares correspondiam a abordagens mais conservadoras, concluindo que esta será a opção preferencial por ter em conta uma vasta gama de opiniões.<sup>(40,45)</sup> Os grupos experientes em matéria de elaboração de *guidelines* devem reunir competências

fundamentais, entre as quais, a elevada qualidade clínica, competências especializadas como formação em economia de saúde, compreensão prática dos problemas, capacidade de trabalho em equipa e julgamento clínico crítico. Estas competências podem ser aperfeiçoadas através de treino específico.<sup>(32)</sup> Além da constituição da equipa, o apoio logístico também é um elemento importante para o bom desenvolvimento das *guidelines*.<sup>(29)</sup>

O conflito de interesses é um conjunto de condições em que o julgamento profissional relativo a um interesse primário (neste caso, o bem-estar do doente) é indevidamente influenciado por um interesse secundário, constituindo fonte potencial de viés no processo de desenvolvimento de uma *guideline*.<sup>(33,46)</sup> Alguns estudos focaram-se na influência dos conflitos de interesses, especialmente no que respeita a apoio financeiro por parte da indústria farmacêutica, na opinião dos especialistas e nas conclusões de revisões sistemáticas e *guidelines*. De 199 especialistas implicados na elaboração de 44 *guidelines* a nível da Europa e América do Norte, 87% tinham alguma relação com a indústria farmacêutica, sendo que 58% tinham recebido algum apoio financeiro para fins de investigação e 38% desempenhavam algum papel como consultor ou colaborador numa companhia farmacêutica.<sup>(47)</sup> Esta situação realça a importância de estabelecer um procedimento explícito e transparente de declaração de potenciais conflitos de interesses por parte dos elementos que constituem o grupo de elaboração da *guideline*.<sup>(29,40,46)</sup>

### 3.2.2.1. O papel do farmacêutico na elaboração de Normas de Orientação Clínica

O farmacêutico, enquanto perito na área do medicamento, pode desempenhar um papel muito importante e deve integrar as equipas responsáveis pela elaboração de *guidelines*. O seu contributo é importante, por exemplo, na identificação de questões chave durante a elaboração do documento; identificação de quais os fármacos que devem ser analisados; elaboração de revisões para cada fármaco a ser incluído nas recomendações; identificação de questões a considerar em análises farmacoeconómicas, se aplicável; prestação de aconselhamento na formulação de recomendações; revisão da *guideline* durante a sua preparação; preparação de respostas e esclarecimentos face a comentários que surjam durante processo de revisão; em suma, a presença do farmacêutico permite enriquecer o grupo de desenvolvimento de *guidelines* com as suas competências e *expertise* na área do medicamento.

### 3.2.3. Seleção da evidência científica

A revisão sistematizada da literatura com base na evidência científica relevante é a metodologia com menor probabilidade de resultados enviesados.<sup>(31-33,39)</sup> O objetivo é recolher a melhor evidência científica a partir de todas as fontes relevantes a fim de construir um corpo de evidência que permitirá responder à questão clínica de interesse.<sup>(33)</sup> As fontes para recolha da evidência científica são muito variadas e com disponibilidade crescente: bases de dados primárias, bases de dados secundárias, *guidelines* do mesmo tópico previamente disponíveis na literatura, revistas de síntese de evidência primária e outros suportes como livros, manuais, literatura específica e mesmo o contacto com os investigadores e peritos no tema sobre o qual versa uma determinada *guideline*.<sup>(32,39)</sup> Após a pesquisa em bases de dados primárias ou secundárias, é fundamental selecionar os artigos relevantes que devem ser incluídos como suporte para as recomendações da *guideline*. Numa fase subsequente, é necessário também fazer uma avaliação da qualidade, validade e utilidade clínica dos artigos selecionados.<sup>(32)</sup> A pesquisa em bases de dados qualitativas por vezes não é contemplada na elaboração das *guidelines* tradicionais, mas a sua inclusão na concepção das mesmas permite complementar os conhecimentos e aproximar a evidência científica da prática clínica.<sup>(32)</sup>

Em termos de manuais práticos que abordam a metodologia de desenvolvimento de *guidelines*, as principais organizações com experiência nesta área disponibilizam nos respetivos *websites* os manuais que seguem na concepção das suas *guidelines*.<sup>(29,32)</sup>

A tradução da evidência científica a partir dos estudos originais para recomendações clínicas implica o reconhecimento de que em primeiro lugar existem abordagens metodológicas para a condução de revisões da literatura; é necessário saber reconhecer que um efeito é estatisticamente significativo pode ser clinicamente pouco importante pelo seu pequeno impacto; e por outro lado, a força das recomendações baseia-se na precisão do efeito da intervenção, que será maior quanto maior for o tamanho da amostra e menores os intervalos de confiança.<sup>(32)</sup> Relativamente às conclusões sobre a força das recomendações baseadas em diversos níveis de evidência, existem outros factores a considerar: a análise comparativa entre benefícios e riscos de cada intervenção, contemplando a incerteza intrínseca destas definições. A qualidade intrínseca da evidência de base é variável, consoante o desenho do estudo do qual ela decorre.<sup>(32)</sup>

Os critérios de classificação qualitativa da evidência científica baseiam-se num conjunto de princípios científico-metodológicos que têm com objetivo definir a evidência cientificamente mais correta e útil ao profissional de saúde, maximizando o benefício e

minimizando o risco da intervenção clínica.<sup>(32)</sup> Diferentes desenhos de estudo fornecem diferentes tipos de evidência para questões diferentes.<sup>(48)</sup> A evidência que decorre de uma revisão sistemática demonstrando homogeneidade dos resultados de ensaios clínicos aleatorizados (RCTs) de elevada qualidade (aleatorizados, com dupla-ocultação na recolha e análise de dados, *follow-up* dos doentes em estudo e com análise da intenção de tratar) fornecem a evidência que se assume com menor grau de erros aleatórios ou sistemáticos na determinação do efeito de uma intervenção terapêutica, atribuindo-se o nível 1 de evidência e grau A de recomendação. Quando a evidência existente é de menor qualidade, no caso de revisões sistemáticas de elevado grau de heterogeneidade, ensaios clínicos aleatorizados individuais, estudos de coorte, caso-controle ou baseados na opinião de peritos (níveis 2, 3, 4 e 5) – sendo os graus de recomendação B, C e D. Os graus de recomendação têm um nível decrescente, desde A (o mais sólido), seguido de B, C e D (menos sólido). Esta abordagem é adaptada das recomendações de acordo com o *NHS R&D Centre for Evidence-Based Medicine* (Oxford).<sup>(32,39)</sup> A opinião de peritos é a lente através da qual a evidência adquire contexto e significado, mas não constitui um nível de evidência por si só. O desenvolvimento de recomendações requer sempre a opinião de peritos para identificar, interpretar e aplicar a evidência. A classificação do nível e a qualidade da evidência aplica-se diretamente ao suporte científico que emerge da literatura e não às opiniões que seguem a sua interpretação.<sup>(33)</sup>

O GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*) é um sistema elaborado por um grupo de trabalho para o desenvolvimento de recomendações que distingue claramente entre a qualidade da evidência (a extensão com a qual a nossa confiança na estimativa do efeito é correta, ou seja, representa a verdade) e a força das recomendações (a extensão com a qual a confiança numa estimativa do efeito é adequada para suportar as recomendações, ou seja, parte-se do princípio que a adesão a uma recomendação particular irá trazer mais benefício que risco).<sup>(33,49)</sup> O sistema GRADE, que tem sido desenvolvido pelos pioneiros da medicina baseada em evidência, representa a solidez deste movimento que desde sempre se tem focado nas questões de qualidade da evidência e tomada de decisão.<sup>(49)</sup> Após a recolha e sumário da evidência, o sistema GRADE fornece critérios explícitos para classificação da sua qualidade, incluindo o desenho do estudo, risco de viés, imprecisão, inconsistência e magnitude de efeito.<sup>(33,50)</sup> Relativamente a questões de diagnóstico e prognóstico, não sendo susceptíveis de avaliação através de ensaios clínicos aleatorizados, existem para estas situações outras classificações mais adequadas.<sup>(33,39)</sup>

Na prática clínica é frequente a necessidade de elaborar recomendações baseadas nos custos prováveis de uma determinada intervenção. As decisões tomadas deste modo são

muitas vezes arbitrárias e pouco conscientes, o que se pode refletir em avaliações grosseiras. Atualmente as tentativas vão no sentido de integrar aspectos de avaliação económica nas *guidelines* de modo a incorporar o custo clínico e custo-efetividade das intervenções recomendadas.<sup>(41)</sup>

De acordo com a literatura disponível, o grupo de desenvolvimento da *guideline* pode formular e classificar as recomendações emitidas conforme a qualidade da evidência subjacente; de um modo semelhante, a classificação deverá ser também realizada para incluir análise do custo-efetividade de acordo com a evidência. O julgamento referente ao custo-efetividade de uma intervenção requer também *expertise* na área, pelo que se assume a importância de um economista em saúde fazer parte do grupo de trabalho, pois o seu contributo é relevante em aspectos económicos de temas clínicos.<sup>(32,51)</sup> Algumas organizações que desenvolvem *guidelines*, como o NICE, defendem a revisão da relação custo-benefício, juntamente com a revisão da evidência clínica. Contudo, no seu manual de desenvolvimento de *guidelines*, realçam que raramente a literatura económica em saúde é suficiente, uma vez que é demasiado abrangente para o contexto específico de uma *guideline*. De um modo geral, existe a necessidade de se proceder a análises adicionais.<sup>(41)</sup>

#### 3.2.4. Formulação e síntese de recomendações

Inicialmente, a concepção das *guidelines* era baseada em opiniões de peritos acerca das evidências científicas relevantes e a prestação de cuidados numa determinada especialidade clínica.<sup>(39,52)</sup> O aumento das preocupações relativamente a potenciais viés nas opiniões dos peritos conduziu ao desenvolvimento de metodologias que apliquem uma abordagem sistemática na identificação e síntese da literatura científica relevante e que poderia ser considerada paralelamente ao conhecimento especializado dos cuidados na prática clínica. Deste modo, a literatura científica publicada tornou-se a “evidência” que foi considerada para os grupos envolvidos no desenvolvimento de *guidelines*. Este processo de transição levou a que as *guidelines* assim elaboradas se designassem orientações baseadas na evidência. Os métodos de identificação, síntese e interpretação desta evidência têm-se tornado cada vez mais complexos e demorados.<sup>(52)</sup>

Dada a crescente disponibilidade de revisões sistemáticas de diferentes tipos de estudos com abordagem de questões diferentes, devem pesquisar-se em primeiro lugar revisões sistemáticas relevantes, atualizadas e com elevada qualidade para cada questão, evitando a necessidade de realizar uma revisão sistemática *de novo* em resposta às questões colocadas no desenvolvimento da *guideline*.<sup>(33,41,52)</sup> A publicação de ensaios clínicos e estudos de

elevada qualidade metodológica na literatura médica e científica aumenta o potencial para que as *guidelines* se apoiem em dados da investigação científica, desviando-se assim da abordagem tradicional baseada no consenso de peritos para uma abordagem baseada na evidência científica.<sup>(32,33)</sup>

A validade de uma *guideline* não depende do grau de *expertise* dos intervenientes na sua elaboração, mas pelo contrário, do método de seleção e avaliação crítica da evidência que seja reprodutível, explícito e não enviesado.<sup>(32)</sup> Ainda assim, o método de desenvolvimento das *guidelines* baseadas na evidência científica não exclui completamente o método de consenso.<sup>(26,30-33,41)</sup> Este é particularmente relevante quando a evidência referente a um determinado problema é escassa ou inexistente, ou mesmo durante o processo final de transposição dos dados da evidência para recomendações práticas requer o consenso de diversos membros para a decisão final.<sup>(32)</sup> Os métodos de consenso mais utilizados incluem as conferências de desenvolvimento de consenso, o método de Delphi, técnica nominal de grupo e método de RAND. Cada um destes métodos possui as suas vantagens e limitações, devendo ser aplicado aquele que melhor se ajustar às necessidades do grupo.<sup>(32)</sup> A necessidade de inclusão da experiência clínica no processo de desenvolvimento de normas orientadoras realça a necessidade de envolver um grupo com *expertise*, para além do grupo constituído ser um grupo multidisciplinar.<sup>(30)</sup>

Os seguintes componentes gerais destacam-se em termos de organização informativa da *guideline*, embora não tenham carácter mandatório, será aconselhável a sua inclusão.<sup>(32)</sup>

- i. Sumário
- ii. Algoritmo de atuação
- iii. Sumário da evidência científica
- iv. Informação para os doentes
- v. Documentação sobre o processo

A inclusão de um sumário breve informa as questões que motivam a elaboração da *guideline* e os seus objetivos iniciais. O algoritmo de atuação corresponde à representação gráfica das recomendações contidas na *guideline* e é especialmente importante quando a informação é de grandes dimensões, fornecendo um instrumento de mais fácil utilização na prática. O sumário da evidência científica permite compreender e analisar a metodologia subjacente à construção da *guideline* e justificar as recomendações incluídas. Contem informação correspondente ao algoritmo, mas o intuito é justificar os pontos essenciais, sendo também incorporada a informação sobre a força da evidência e o grau de recomendação. A informação para os doentes deverá fazer parte da *guideline*, constituído um modo de comunicar aos interessados as recomendações de forma mais simples e

acessível ao doente, para que este tenha ao seu dispor a informação necessária para a tomada das suas decisões. Por fim, na documentação do processo podem eventualmente ser mencionados, entre outros, os tópicos discutidos, a população-alvo e critérios de exclusão, eventuais apoios ou conflitos de interesses, informação sobre o processo metodológico que conduziu à criação do documento, a respetiva data, bem como o período de tempo que será expectável proceder à sua atualização, e a composição do grupo de trabalho.<sup>(32,53)</sup>

Um outro aspecto importante do desenvolvimento de *guidelines* é a própria redação das recomendações.<sup>(41)</sup> Por vezes existem *guidelines* cujas recomendações são vagas e inespecíficas. A clareza e precisão nas recomendações são fundamentais, não só para facilitar a interpretação e implementação pelos clínicos e doentes, mas também para a sua incorporação nas ferramentas de suporte (registo médico electrónico, *checklists*).<sup>(41)</sup>

### 3.2.5. Revisão externa das Normas de Orientação Clínica elaboradas

O processo de revisão e consulta das *guidelines* antes da sua disseminação e implementação é um passo fundamental.<sup>(48)</sup> O processo de revisão proporciona a oportunidade de incluir nas orientações outras perspetivas mais amplas e importantes e que o próprio grupo de desenvolvimento pode não incluir. Este processo pode ser constituído por dois passos: a revisão por pares, onde os responsáveis pela revisão são identificados pelo grupo que desenvolveu o documento, com base em sua reconhecida capacidade de contribuir para o processo; e a consulta pública, onde o documento é acessível ao público e qualquer interessado poderá rever e comentar.<sup>(48)</sup> Revisores com experiência em investigação anterior relevante ou com estudos em desenvolvimento na área, com domínio do tema clínico podem identificar estudos relevantes que não foram considerados, incorreções na descrição dos estudos ou dos seus resultados, falhas nos comentários sobre a qualidade dos estudos, erros na metodologia ou estatística em meta-análises ou erros na apresentação da evidência. Os revisores externos podem desafiar a lógica utilizada pelo grupo de desenvolvimento da *guideline* em transpôr a evidência em recomendações, identificando, por exemplo, quando as provas apresentadas não suportam a recomendação atribuída e chamar a atenção para eventuais viés. Revisores com o conhecimento da realidade na prática clínica e da administração em sistemas de saúde podem fornecer informações úteis sobre a facilidade com que as recomendações podem ser adotadas, ou mesmo interpretadas, por parte dos clínicos e sistema de saúde.<sup>(29,48)</sup> É muito valioso o contributo de revisores com conhecimento profundo do "mundo real", que possam identificar questões mais amplas como a disponibilidade de uma determinada tecnologia

para apoiar uma recomendação, implicações para o reembolso/comparticipação, impacto na legislação ou a resistência política que a recomendação poderá eventualmente enfrentar.<sup>(48)</sup> Existem vantagens com este tipo de revisão como seja a averiguação da exatidão, abrangência e equilíbrio da evidência científica; verificação da validade dos fundamentos das recomendações; formulação de comentários sobre a clareza e a viabilidade das recomendações; envolvimento de *stakeholders*.<sup>(48)</sup> Durante o processo de desenvolvimento da própria *guideline*, poderá ser incluída uma fase de revisão do primeiro *draft* do documento. Uma revisão externa, por um grupo de revisores multidisciplinar é útil para assegurar a clareza e antecipar eventuais problemas ou objeções antes da produção do documento final.<sup>(33)</sup> Deverá ser garantido que cada revisor completa a respetiva declaração de conflito de interesses e acordo de confidencialidade, previamente ao início da distribuição do documento para revisão.<sup>(33)</sup> Outro tipo de revisão é através de consulta pública, que permite um amplo espectro de revisores. Os revisores deverão ser instruídos para que incluam junto dos seus comentários as evidências científicas que os suportam.<sup>(48)</sup> O maior benefício desta revisão com todas as partes interessadas é envolver a sua colaboração e aumentar a consciência e adopção das recomendações aquando da sua publicação. As sociedades científicas das respetivas especialidades e outras entidades que tenham desempenhado um papel na revisão das *guidelines* ficarão mais interessados em participar e empenhar todos os esforços para promover a sua implementação. A publicação da *guideline* em revistas ou jornais “*peer-reviewed*” fornecem uma oportunidade adicional para a apreciação crítica, executada por revisores anónimos, o que poderá conduzir igualmente à melhoria da *guideline*. A publicação neste tipo de jornais aumenta também a credibilidade da própria *guideline* e funciona como um “selo de aprovação” que pode ser relevante para alguns clínicos, doentes, academia e legisladores.<sup>(48)</sup>

Durante o processo de revisão, os revisores devem focar-se na validade da *guideline*, na sua reprodutibilidade e viabilidade. Relativamente à validade da *guideline*, importa avaliar se inclui toda a literatura relevante, se existe ligação explícita entre as decisões e a evidência científica, e distinguir claramente e justificar situações onde o julgamento dos peritos ou consenso do grupo é utilizado para apoiar as recomendações. Em termos de reprodutibilidade e confiança, a *guideline* deve permitir a que um revisor experiente chegue às mesmas conclusões que o grupo de desenvolvimento da mesma, ao considerar a evidência que as suporta.<sup>(33)</sup>

### 3.3. Apresentação, Disseminação e Implementação das Normas de Orientação Clínica

Durante as últimas décadas, muito esforço e energia têm sido investidos no desenvolvimento de *guidelines* baseadas na evidência, no sentido de melhorar a prática clínica. Infelizmente nem todas as *guidelines* conseguem atingir esse objetivo que motiva a sua criação.<sup>(54)</sup> Os passos de apresentação, disseminação e implementação de uma *guideline* são igualmente determinantes para o seu sucesso. Se estes passos não forem adequadamente executados, todo o trabalho de elaboração cai por terra, com desperdício de recursos intelectuais, humanos e financeiros. Assim sendo, tem-se intensificado o enfoque nestas etapas por parte dos inúmeros grupos que se dedicam ao desenvolvimento de *guidelines* e tem-se verificado um número crescente de publicações neste âmbito.<sup>(32,53)</sup>

#### 3.3.1. Apresentação das Normas de Orientação Clínica

A apresentação da *guideline* e a lista de recomendações sob formato de relatório final é um passo muito importante.<sup>(29)</sup> Não existem regras consensuais sobre qual o formato de apresentação mais eficaz. Os profissionais de saúde têm preferência por formatos mais curtos, com síntese de dados científicos e quantificação do benefício de uma determinada intervenção. Uma opção é a apresentação das recomendações sob a forma de árvore decisional, uma espécie de representação gráfica, que inclui as decisões a tomar em cada etapa e que permite uma consulta simples.<sup>(29)</sup> Fundamentalmente a simplicidade e a compreensibilidade da linguagem são as características básicas para a aceitabilidade do documento. Devem considerar-se alguns aspectos importantes como a exposição clara da questão clínica a responder com a *guideline* elaborada, explicação simples do seu contexto, incluindo um sumário das conclusões, síntese das recomendações práticas, organizadas por graus de evidência, discussão breve dos pontos práticos de interesse e dúvidas originadas pela *guideline*, com informação dirigida aos profissionais de saúde e doentes.<sup>(32)</sup> Relativamente à seleção do formato de apresentação, a opção do documento impresso pode permitir posteriormente uma maior disseminação, contudo não é tão eficaz se a *guideline* se destina a influenciar ou alterar comportamentos dos doentes, sendo que nesse caso, o material audiovisual tem maior impacto e permite ultrapassar limitações inerentes à iliteracia da população. A disponibilização da *guideline* via internet ou formato digital tem a vantagem de a tornar mais acessível e de facilitar a atualização sempre que tal seja necessário.<sup>(29,32)</sup> Em suma, as *guidelines* são viáveis se claramente escritas, de fácil utilização,

se permitirem a flexibilidade na tomada de decisões clínicas a nível individual, e se são adequadas para uso na prática diária, considerando o contexto pretendido.<sup>(33)</sup>

### 3.3.2. Disseminação das Normas de Orientação Clínica

A disseminação das *guidelines* refere-se ao método utilizado para a sua distribuição e comunicação aos diversos profissionais de saúde, aos administradores hospitalares e gestores, bem como aos doentes. O objetivo é aumentar a consciência, a compreensão e aceitação da *guideline*, melhorando o conhecimento e capacidades práticas.<sup>(26,31,32)</sup> A disseminação aumenta a atenção para a investigação, facilita a preparação para a mudança e ajuda a considerar as alternativas práticas. A disseminação por si só não é a via adequada para promover alterações na prática clínica, mas sim um pré-requisito para a implementação da *guideline*. Revisões sistemáticas acerca das estratégias que conduzem a alteração do comportamento profissional mostram que os métodos passivos de disseminação e implementação de *guidelines* através da sua publicação em revistas ou jornais da especialidade ou através de *e-mails* dirigidos a profissionais de saúde alvo raramente conduz a alterações no comportamento profissional.<sup>(9)</sup> As estratégias de disseminação e implementação devem ser cuidadosamente planeadas e devem ter em conta factores como os recursos disponíveis, as barreiras percebidas e a evidência sobre a eficiência das diferentes estratégias. Uma vez conhecendo essas barreiras, poderão ser desenvolvidas estratégias profissionais e organizacionais que as permitam ultrapassar. Por exemplo, as barreiras relacionadas com o conhecimento podem ser ultrapassadas através da participação em seminários ou *workshops*, enquanto as barreiras culturais, rotinas e práticas profissionais de saúde podem ser superados através de abordagens de influência social, como campanhas educacionais, *key opinion-leaders* ou de intervenções de *marketing*.<sup>(26)</sup>

### 3.3.3. Implementação das Normas de Orientação Clínica

Na melhoria da prática clínica e dos resultados em saúde é fundamental dispor não só de *guidelines* adequadamente desenvolvidas e métodos efetivos de implementação das mesmas.<sup>(53,55-57)</sup> O desenvolvimento de *guidelines* de elevado padrão de qualidade não garante a sua utilização na prática clínica se uma implementação eficiente não for assegurada.<sup>(57,58)</sup> As *guidelines* não são documentos auto-implementáveis, sendo necessário um processo de implementação subjacente que suporte a sua disponibilização aos potenciais utilizadores.<sup>(37)</sup> A implementação consiste num conjunto de procedimentos utilizados com o

objetivo de aumentar a adesão dos profissionais de saúde (e eventualmente dos doentes) às recomendações emitidas pelas *guidelines*. A implementação facilita a sua integração na prática clínica e reforça e apoia a mudança da prática clínica.<sup>(32,59-61)</sup> O processo de implementação das *guidelines* é bastante complexo, envolvendo múltiplas etapas, que incluem a criação de estratégias viáveis, adaptação das estratégias ao contexto local, avaliação das barreiras à implementação, seleção e aplicação de intervenções, monitorização da utilização, avaliação de resultados e utilização sustentável.<sup>(62)</sup>

Os grupos responsáveis pela elaboração das *guidelines* geralmente não são responsáveis pela sua implementação.<sup>(37)</sup> De acordo com estudos de implementação de *guidelines* a nível internacional, a maioria dos grupos que elaboravam as *guidelines* dispunham de *staff* dedicado à respetiva implementação, e muitos defendiam que os utilizadores alvo deveriam ser os responsáveis pela implementação.<sup>(60)</sup> Geralmente este processo é da responsabilidade dos profissionais de saúde ou gestores, pelo que nem sempre é claro o papel que grupos que desenvolvem as *guidelines* desempenham a nível da respetiva implementação.<sup>(37)</sup> Contudo, esta a responsabilidade pode variar muito conforme a organização e a estrutura dos serviços de saúde.<sup>(37)</sup>

A melhoria da utilização das *guidelines* pressupõe também a melhoria nas estratégias de implementação, provavelmente através do aumento da capacidade de implementação por parte dos grupos responsáveis pelo seu desenvolvimento.<sup>(62)</sup> *Guidelines* adequadamente elaboradas incluem um plano que define previamente o modo como as recomendações deverão ser implementadas e antecipam os obstáculos à implementação.<sup>(33)</sup> Em termos práticos, o grupo responsável pela disseminação e implementação da *guideline* deve definir os objetivos específicos e possíveis de alcançar com a estratégia de implementação definida. Os utilizadores alvo devem ser identificados (profissionais de saúde, indústria, doentes/consumidores, administradores, legisladores) e decidir que estratégias e formato mais se adequam a cada um. As principais diferenças entre as recomendações preconizadas pela *guideline* e as aplicadas na prática clínica corrente devem ser analisadas e reavaliadas. As mensagens chave a transmitir com a *guideline* devem ser definidas (através da utilização de sumários, algoritmos ou fluxogramas). É importante também a consideração dos custos inerentes às estratégias de implementação selecionadas bem como a disponibilização de fundos para o seu financiamento. Deve avaliar-se e monitorizar-se o sucesso do programa adoptado e identificar qual a relevância da *guideline* para os seus utilizadores, identificar as barreiras ultrapassadas, avaliar a flexibilidade do documento e avaliar os dados de consumo em termos de recursos de saúde, tanto a curto como a longo prazo.<sup>(32)</sup>

A implementação das *guidelines* será mais eficaz se enquadrado num programa abrangente já existente de fornecimento de cuidados de saúde, podendo considerar-se como pontos estratégicos o profissional de saúde e a população alvo da *guideline*, o sistema de saúde que incorpora as recomendações veiculadas e o sistema político e administrativo que preconizam medidas que reforçam o impacto da *guideline*.<sup>(32,33)</sup>

### 3.3.3.1. Barreiras à implementação das Normas de Orientação Clínica

Não existe evidência que suporte um conjunto de estratégias mais eficazes de implementação de *guidelines*. Ao implementar as normas de orientação clínica é importante identificar previamente as barreiras específicas. Reconhecer as barreiras que afetam a adesão às *guidelines* é fundamental para possibilitar a execução de um trabalho que as permita ultrapassar.<sup>(56,59,63)</sup> Para identificação de barreiras potenciais, foi desenvolvido pela Universidade de Yale (2005) o instrumento GLIA (*The Guideline Implementability Appraisal*), que permite detetar, antecipar e corrigir possíveis problemas à implementação da *guideline* em fase de preparação.<sup>(29,32,33,64)</sup>

Um dos principais obstáculos à implementação das *guidelines* é a relutância do clínico em mudar a sua abordagem de gestão da doença.<sup>(57)</sup> Os estudos publicados sobre estratégias de implementação das *guidelines* permitem identificar algumas barreiras consoante as especificidades das próprias *guidelines* - factores relacionados com a patologia, a natureza ou o desenvolvimento das normas; características do grupo de utilizadores (natureza e cultura); inércia nos profissionais de saúde; o facto de a utilidade das recomendações ser entendida como duvidosa pelos utilizadores; capacidade ambiental e organizacional que facilite a mudança da prática clínica; infraestruturas facilitadoras da implementação; aplicação de estratégias formais de implementação; acesso variável à *guideline* por parte dos potenciais utilizadores; existência de restrições práticas e a escassez de recursos.<sup>(32,58)</sup> De acordo com uma revisão sistemática publicada por Francke *et al.* (2008), a característica relacionada com as *guidelines* com maior impacto na implementação é a sua complexidade.<sup>(65)</sup> As *guidelines* mais facilmente compreensíveis e que não necessitam de requisitos específicos para a sua implementação têm uma maior probabilidade de vir a ser utilizadas na prática clínica. A complexidade pode constituir uma barreira à implementação da *guideline* e é imprescindível que o grupo de desenvolvimento da *guideline* tome em consideração a complexidade das orientações, particularmente quando se tratam de normas direccionadas para um grupo alvo diversificado.<sup>(65)</sup> O estudo de Burgers *et al.* (2003) revelou que as recomendações concretas e específicas serão as que mais provavelmente conduzem a

alterações na prática clínica.<sup>(54)</sup> Além disso, este estudo identifica algumas barreiras importantes à implementação: complexidade da árvore decisional, necessidade de aquisição de novos conhecimentos e competências, o facto de implicar alterações na estrutura da organização e o facto de provocar impacto negativo na reação dos doentes.<sup>(54)</sup> O mesmo estudo sugere ainda que as *guidelines* efetivas incluem recomendações que são baseadas na evidência, compatíveis com as normas e valores existentes, fáceis de seguir e que não exigem novos conhecimentos e competências, pelo que os responsáveis pelo desenvolvimento das *guidelines* devem considerar a aplicabilidade das recomendações para além da evidência científica e a avaliação do benefício-risco das mesmas.<sup>(54)</sup>

Relativamente à aplicação de estratégias de implementação isoladas ou combinadas, os estudos sugerem um impacto superior no caso das estratégias combinadas comparativamente a uma estratégia isolada, no entanto, não existe evidência de que a combinação de várias estratégias seja mais efetiva.<sup>(29,57,61,65)</sup> As estratégias que envolvem uma participação profissional ativa, bem como as estratégias intimamente ligadas à tomada de decisão são mais susceptíveis de conduzir a uma implementação bem sucedida. Francke *et al.* concluem que a utilização de estratégias múltiplas parece ser mais eficaz e encaixa melhor nos propósitos do carácter abrangente dos sistemas de saúde atuais.<sup>(65)</sup> De acordo com a mesma revisão, a falta de consciencialização e familiarização com o conteúdo das *guidelines* e o facto de discordarem com as recomendações emitidas constituem as principais barreiras relacionadas com os profissionais de saúde, no que concerne à adoção das orientações na sua prática clínica.<sup>(65)</sup> A principal barreira pode ser encontrada no simples facto de que por vezes os clínicos não têm conhecimento da existência de determinadas orientações. Adicionalmente, sugere-se o factor idade como outra barreira, na medida em que os profissionais mais jovens ou menos experientes estão mais inclinados para a utilização de *guidelines* que os profissionais mais velhos e/ou experientes.<sup>(65)</sup> As características dos doentes parecem também ter impacto na implementação das normas orientadoras. No caso de um doente com comorbilidades, a probabilidade de o profissional de saúde seguir as *guidelines* é inferior. O clínico presumivelmente assume que as *guidelines* são baseadas num quadro clínico geral e não são adaptadas a doentes com necessidades por vezes tão complexas.<sup>(65)</sup> Por outro lado, as características ambientais podem também influenciar a implementação e a este nível destacam-se como barreiras a falta de tempo e recursos humanos limitados, bem como as pressões e exigências próprias do ambiente de trabalho.<sup>(65)</sup>

### 3.3.3.2. Estratégias utilizadas na Implementação de Normas de Orientação Clínica

Muitas das estratégias de implementação apresentam uma eficácia limitada e não são aplicáveis por rotina, a não ser no âmbito da investigação, devido aos seus custos e complexidade.<sup>(60)</sup> É necessário o desenvolvimento de estratégias amplamente aplicáveis para a implementação de *guidelines*. Os métodos de implementação de *guidelines* com maior eficácia, e mais susceptíveis de ser adaptados e selecionados de forma apropriada são as iniciativas que incluem o contacto pessoal direto entre o profissional de saúde e o grupo responsável pelo desenvolvimento da *guideline*; utilização de memorandos e sistemas de alerta; sessões interativas com recurso a material educativo; outros métodos apresentam uma efetividade variável como a auditoria e *feedback*, e a influência de um *key opinion leader*.<sup>(29,32)</sup> De acordo com Mazza *et al.* (2013) as estratégias de implementação centradas em aspectos “profissionais” são as mais utilizadas (57%), seguindo-se as estratégias “organizacionais” (39%) ao passo que as “financeiras” (2%) e “regulamentares” (2%) são as menos utilizadas.<sup>(61)</sup> Uma revisão publicada por Brusamento S. *et al.* (2012), realizada com o objetivo de avaliar a efetividade das estratégias de implementação aplicadas a várias *guidelines* desenvolvidas em diversos estados membros da UE, para gestão de patologias crónicas em cuidados primários, concluiu que poucos estudos avaliam a efetividade das estratégias de implementação das *guidelines* na Europa. Além disso, os resultados não são consistentes em demonstrar qual a estratégia mais adequada para facilitar a sua implementação. Esta é uma área que carece de investigação, suportada pelo desenvolvimento de estudos mais rigorosos que avaliem os resultados em saúde associados à implementação das *guidelines*; estudos comparativos de estratégias específicas utilizadas na implementação; o custo-efetividade da implementação; identificação das barreiras à implementação e a perspetiva dos utilizadores.<sup>(57)</sup>

### 3.4. Avaliação das Normas de Orientação Clínica

Existe grande variabilidade na qualidade das *guidelines* disponíveis.<sup>(29,66)</sup> Uma “*guideline* de boa qualidade” é aquela que conduz à melhoria dos resultados em saúde. De facto, a qualidade das *guidelines* é determinante para o seu potencial benefício. Como se avalia então a qualidade de uma *guideline*? Da própria definição de *guideline* é perceptível a enorme relevância desta avaliação. A avaliação assegura a qualidade, a ausência de viés e a eficácia das *guidelines* produzidas.<sup>(29)</sup> Existem dois níveis a ter em consideração na avaliação da *guidelines*: avaliação da *guideline* em si mesma e a avaliação do impacto das suas recomendações no sistema de saúde e na alteração da prática clínica.<sup>(29)</sup> O processo de

avaliação deve considerar, em primeiro lugar, a validade das recomendações produzidas; em segundo lugar, a eficácia da sua disseminação e implementação; em terceiro lugar, os resultados de saúde obtidos com a aplicação da *guideline* e, finalmente, a quantificação dos custos diretos e indiretos resultantes.<sup>(32)</sup> A avaliação externa da *guideline* pode e deve ser efetuada por todos os que a pretendam utilizar, oferecendo uma garantia de qualidade, validade e transposição das recomendações para a prática clínica.<sup>(32)</sup>

O procedimento e os métodos utilizados para o desenvolvimento de uma *guideline* devem garantir a qualidade e validade da informação e assegurar que nenhum viés influenciou as recomendações. A validade da *guideline* envolve o seu conteúdo, a qualidade dos dados científicos, o método utilizado para avaliar e sintetizar a informação, a coerência entre os dados e as recomendações, a formalização dos níveis de evidência e a descrição do julgamento dos peritos.<sup>(29)</sup> Relativamente à qualidade, alguns estudos apontam para o facto de algumas *guidelines* publicadas não apresentarem a qualidade adequada e foram observadas variações injustificadas a este nível.<sup>(67)</sup> Shaneyfelt *et al.*<sup>(68)</sup> avaliou 279 *guidelines* publicadas entre 1985 e 1997, utilizando 25 critérios de qualidade. Em média, os critérios de qualidade foram atingidos apenas em 43% das recomendações. As principais falhas encontradas relacionavam-se com a identificação e síntese dos dados científicos. Menos de 10% das *guidelines* descreveram explicitamente os métodos para a síntese de dados e a integração do julgamento dos peritos. De acordo com outro estudo publicado por Grilli R. *et al.*<sup>(69)</sup> no qual foram analisadas 431 *guidelines* desenvolvidas por sociedades científicas e grupos profissionais, entre 1988 e 1998, apenas 5% correspondiam aos critérios de qualidade na sua totalidade. Burgers *et al.*<sup>(70)</sup> analisaram 13 *guidelines* relativas à abordagem terapêutica da *diabetes mellitus* e, apesar das recomendações serem concordantes entre si, apenas 18% das referências eram citadas em mais que uma das *guidelines* e menos de 1% das referências eram citadas em mais de quatro *guidelines*.

As diferenças verificadas ao nível da qualidade das *guidelines* conduziram ao desenvolvimento de várias ferramentas tendo como objetivo avaliar a qualidade das mesmas. Vlayen *et al.* identificaram 24 ferramentas desenvolvidas com esse fim.<sup>(66)</sup> Uma das ferramentas desenvolvidas como resposta às dúvidas e questões relacionadas com a qualidade das *guidelines* foi proposta por um grupo de investigadores de 13 países diferentes. Estes investigadores desenvolveram e validaram uma ferramenta que consiste numa *checklist* internacional de avaliação da qualidade das *guidelines*, tendo como objetivo promover o desenvolvimento harmonizado e a avaliação padronizada das *guidelines* produzidas. Estes peritos constituíram o *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Collaboration* e elaboraram a supracitada ferramenta: *AGREE Instrument*.<sup>(29,32,71,72)</sup> É

atualmente considerado o *gold standart* adoptado pela OMS e pelo Conselho da Europa.<sup>(29,72)</sup> Muitos países adoptaram o AGREE para avaliar e validar a qualidade das *guidelines* concebidas ou adoptadas a nível local. É também aplicado para comparação da qualidade de *guidelines* entre países ou, como já referido, para apreciar a qualidade global das *guidelines* produzidas num determinado país.<sup>(73,74)</sup>

### 3.4.1. O instrumento AGREE

O AGREE, como ferramenta que avalia o rigor metodológico e transparência com que uma *guideline* é desenvolvida, compreende vinte e três itens chave organizados em seis domínios, sendo que cada um deles identifica uma única dimensão em termos de qualidade das *guidelines*:<sup>(32,33,71-73,75)</sup>

- Domínio 1: Âmbito e Objetivo, inclui itens 1-3 e avalia a clareza e o objetivo global da *guideline*, as questões de saúde específicas e a população alvo descrita.
- Domínio 2: Envolvimento dos *stakeholders*, cobre os itens 4-6 e analisa a extensão com a qual a *guideline* representa a visão dos seus futuros utilizadores.
- Domínio 3: Rigor no Desenvolvimento, relativamente ao processo de obtenção e síntese da evidência, os métodos utilizados para formular as recomendações, bem como a sua atualização (itens 7-14).
- Domínio 4: Clareza e Apresentação, compreende os itens 15-18 e refere-se à linguagem e formato da *guideline*.
- Domínio 5: Aplicabilidade, corresponde aos itens 19-21 e refere-se às organizações que irão adoptar a *guideline* e os custos inerentes à aplicação das recomendações.
- Domínio 6: Independência Editorial, refere-se à independência das recomendações e eventuais conflitos de interesse dos elementos do grupo de desenvolvimento (itens 22-23).

Cada item é avaliado de acordo com uma escala de quatro pontos: "Concordo plenamente (4)", "Concordo (3)", "Discordo (2)" e "Discordo plenamente (1)". Quanto maior a pontuação, maior a qualidade de cada item.<sup>(32,73)</sup> O avaliador deve ler cuidadosamente o Manual do utilizador, pois junto de cada item constam informações adicionais que permitem a fácil compreensão das questões abordadas. Em cada item, o avaliador pode também colocar os seus comentários, sendo possível fundamentar as suas respostas. O cálculo das pontuações de cada domínio resulta da soma de pontuações de cada item individual que o compõe. No final do instrumento existe uma secção de avaliação global, na qual o avaliador

pode classificar: “Recomendaria vivamente”, “Recomendaria (com limitações ou alterações)”, “Não recomendaria” e “Incerto”.<sup>(32)</sup>

O instrumento AGREE original foi modificado e aprimorado, o que resultou no novo AGREE II, em 2010, igualmente composto pelos 23 itens supramencionados.<sup>(71,76)</sup> Este instrumento, bem como o manual do utilizador que o suporta podem ser descarregados no *website* (<http://www.agreetrust.org/>), onde também é possível realizar o treino *on-line*. O AGREE II substitui o instrumento original como ferramenta e pode ser utilizado como parte de um protocolo de qualidade global com o objetivo de melhorar a prestação de cuidados de saúde. O AGREE II foi delineado para avaliar *guidelines* desenvolvidas por grupos locais, regionais, nacionais ou internacionais, ou por organizações governamentais afiliadas. Sendo um instrumento genérico, pode ser aplicado a todas as *guidelines* clínicas, sejam de diagnóstico, rastreio, tratamento ou outras intervenções, no entanto, o seu papel na ponderação das avaliações de tecnologia em saúde não está estabelecido.<sup>(32,71)</sup> Pode ser utilizado de forma consistente e facilmente por profissionais de saúde com diferentes *backgrounds*, grupos envolvidos no desenvolvimento de *guidelines* ou mesmo gestores.<sup>(32,71)</sup> O AGREE III encontra-se presentemente em fase de desenvolvimento, e prevê-se que venha a contribuir para facilitar o processo de tomada de decisão durante o desenvolvimento de *guidelines*.<sup>(76)</sup> A melhoria contínua do AGREE e a sua aplicação pelos avaliadores virá, seguramente, dar um grande apoio na avaliação das *guidelines*.

#### 3.4.1.1. Aplicação do instrumento AGREE

Considerando a dimensão do problema das patologias crónicas a nível da Europa, e reconhecendo a importância da existência de normas orientadoras na abordagem destas doenças, Knai C. *et al.*, (2012) realizaram uma revisão sistemática da qualidade metodológica de *guidelines* desenvolvidas na Europa desde 2000, na abordagem terapêutica de patologias crónicas.<sup>(76)</sup> Este trabalho mostra que as organizações que pretendem avaliar a qualidade das suas *guidelines* geralmente utilizam o instrumento AGREE. Os resultados demonstram uma variação considerável na qualidade das *guidelines*, transversal a todos os domínios do AGREE. Os domínios com pontuação mais baixa foram “independência editorial” (com uma pontuação média de 41%), “aplicabilidade” (44%), “envolvimento das partes” (55%), “rigor de desenvolvimento” (64%), enquanto “clareza de apresentação” (80%) e “âmbito e objetivos” (84%) obtiveram os melhores resultados.<sup>(76)</sup> O estudo revela que poucos países desenvolveram esforços para avaliar as suas *guidelines*, e que a maioria dos países não dispõe de processos formais para avaliar o desenvolvimento, controlo de qualidade,

implementação e a aplicação das mesmas. Mais ainda, estes resultados mostram que existe um grande espaço para melhorias no âmbito do desenvolvimento das *guidelines*. Tais melhorias deverão incluir o envolvimento transparente e explícito das partes envolvidas e consideração da sua aplicabilidade e barreiras à implementação, numa fase precoce de desenvolvimento.<sup>(76)</sup>

#### 3.4.1.2. Vantagens e limitações

O instrumento AGREE constitui uma ferramenta validada, fácil de utilizar, transparente, desenvolvida internacionalmente e amplamente aceite. Contudo, algumas limitações importantes são apontadas: embora possa ser utilizado para comparar as orientações para a prática clínica, não define um limite que permita classificar uma *guideline* em “boa qualidade” e “má qualidade” e também não avalia as provas que sustentam as recomendações.<sup>(77)</sup>

#### 3.4.2. Avaliação do impacto das Normas de Orientação Clínica

A avaliação do impacto de uma *guideline* tem como objetivo a medida da magnitude do impacto das práticas e os resultados em saúde obtidos após a implementação da respetiva *guideline*. Apesar de ter uma importância fundamental, apenas um terço das organizações que desenvolvem *guidelines* indicam que avaliam a implementação e o impacto das suas recomendações numa base regular.<sup>(29)</sup>

### 3.5. Adaptação de Normas de Orientação Clínica

O desenvolvimento de *guidelines* de elevados padrões de qualidade é um processo extremamente exigente em termos de recursos.<sup>(78)</sup> A identificação sistemática e a análise crítica da evidência são reconhecidas como os passos mais dispendiosos em termos financeiros e de tempo de todo o processo de desenvolvimento de uma *guideline*. Um grande número de organizações internacionalmente produz *guidelines* acerca do mesmo tópico, contudo, os estudos apontam para uma enorme variabilidade em termos de qualidade das *guidelines* publicadas.<sup>(78)</sup> É evidente que existe uma duplicação de esforços desnecessária e que poderia ser evitada se as *guidelines* fossem adaptadas em vez de serem desenvolvidos esforços para conceber *guidelines de novo*.<sup>(32,78,79)</sup> A adaptação de uma *guideline* pode ser realizada em diferentes fases do processo de desenvolvimento. Num

estudo realizado por Fervers *et al.* (2006), em quatro casos de adaptação, esta tinha sido efetuada como alternativa ao desenvolvimento de uma *guideline de novo*, e noutros casos, a adaptação foi utilizada como uma forma de otimizar a implementação da *guideline*, adaptando a nível local uma *guideline* nacional ou internacional. A transposição da evidência científica em recomendações deve ter em conta o contexto organizacional e cultural.<sup>(32,78)</sup> A adaptação contextual das *guidelines* deverá garantir que a *guideline* adaptada responde às questões clínicas específicas relevantes, às necessidades e prioridades, respeita a legislação, políticas e recursos do contexto onde será aplicada, sem ameaçar a qualidade e a validade das recomendações.<sup>(58,78)</sup> A adaptação local de *guidelines* tem a vantagem de permitir uma melhor disseminação e implementação das recomendações, mas paralelamente, devem ser mantidas a qualidade e a validade da evidência subjacente, que são susceptíveis de alteração no decorrer da adaptação.<sup>(32,58)</sup> O processo de adaptação deve respeitar a abordagem baseada na evidência e deve melhorar a qualidade e a consistência das orientações produzidas. A opção de adaptar uma *guideline* tem mais vantagens para países ou organizações com *budget* reduzido ou com experiência limitada, no entanto, pode também ser útil em organizações com mais recursos e experiência.<sup>(78,79)</sup>

Tal como no caso do desenvolvimento de uma *guideline de novo*, no processo de adaptação é importante o envolvimento de um grupo multidisciplinar, não só para aumentar a relevância para a prática local, mas também para promover a ampla participação e aceitação da *guideline* adaptada.<sup>(32,58,78)</sup>

### 3.5.1. Grupo ADAPTE

O grupo ADAPTE é uma colaboração composta por investigadores e indivíduos responsáveis pelo desenvolvimento e implementação de *guidelines*, bem como utilizadores das mesmas, e cujo objetivo é a promoção do desenvolvimento e utilização de *guidelines* através da adaptação de *guidelines* existentes.<sup>(58,80)</sup> EM 2007, esta colaboração elaborou em o processo ADAPTE com o propósito de facilitar a criação de *guidelines* eficientes e de elevada qualidade, mediante a adaptação de documentos preexistentes.<sup>(58,81)</sup> Este processo compreende vários passos sequenciais e inicia-se com a definição da questão clínica, que é muito semelhante ao ponto inicial da elaboração de uma *guideline de novo*, após a identificação da necessidade de dispor de uma determinada *guideline* e tomando em consideração a população-alvo, resultados de interesse e o contexto ao qual a *guideline* adaptada se destina.<sup>(32,78)</sup> Deve existir previamente um planeamento que defina as tarefas necessárias a completar antes do processo de adaptação se iniciar, com identificação das

necessidades em termos de recursos, capacidades e delineamento do painel. O processo envolve os utilizadores finais na adaptação da *guideline* para abordar questões clínicas específicas e relevantes para o contexto de utilização a que está a ser adaptado.<sup>(58)</sup>

Quando se opta pela adaptação em vez do desenvolvimento da *guideline de novo*, é recomendado efetuar uma pesquisa para identificar todas as *guidelines* relevantes a considerar para adaptação.<sup>(78)</sup> As *guidelines* recolhidas a partir da pesquisa devem ser avaliadas, garantindo que respondem à questão clínica de interesse definida no passo inicial.<sup>(78)</sup> Caso as *guidelines* existentes não respondam à questão clínica pode ser necessário ponderar a necessidade de produzir uma *guideline de novo*.<sup>(78)</sup> A avaliação das *guidelines* selecionadas consiste também em verificar a sua qualidade (por exemplo, mediante a aplicação do instrumento AGREE), atualização e consistência, incluindo a aceitabilidade e aplicabilidade das recomendações da *guideline* ao contexto proposto para a sua aplicação. Este passo é fundamental para providenciar a transparência e a informação necessária para a tomada de decisão face à seleção e alterações a introduzir nas *guidelines* utilizadas como documento fonte.<sup>(58)</sup> Antes da sua disseminação e implementação, a *guideline* adaptada deve ser submetida a revisão externa, a qual deve envolver todos os *stakeholders* e incluir também consulta do grupo de desenvolvimento da *guideline* original.<sup>(58,78)</sup> Os passos finais de adoção, aprovação e implementação da *guideline* adaptada, seguem os pressupostos aplicáveis ao desenvolvimento de *guidelines de novo*.<sup>(78)</sup>

### 3.5.2. Oportunidades e desafios na adaptação de *guidelines*

A adaptação de *guidelines* permite compreender como as variáveis culturais, organizacionais e valores sociais influenciam a transposição da evidência nas recomendações da prática clínica.<sup>(78)</sup> A adaptação constitui também uma excelente oportunidade de cooperação entre organizações que desenvolvem *guidelines*, encorajando a explorar estratégias em comum no desenvolvimento de *guidelines* a nível internacional, evitando a duplicação de esforços e definindo que aspectos necessitam de adaptações a nível nacional e local.<sup>(78)</sup> Apesar de a adaptação da evidência poder promover a adoção local da mesma, a “personalização” das *guidelines* para as condições locais pode enfraquecer a integridade da evidência que está na base das recomendações.<sup>(58)</sup> Nesta área de adaptação de *guidelines* é necessária mais investigação que permita avaliar as vantagens de adaptação das orientações, relativamente ao desenvolvimento *de novo*.<sup>(78)</sup>

O processo de adaptação pode nem sempre significar redução de tempo e custos. Num estudo observacional publicado em 2013 por Harrison *et al.*, foram analisados cinco grupos

envolvidos na adaptação e implementação de *guidelines*. O processo de adaptação envolveu um grau de complexidade superior ao expectável, concluindo-se que a adaptação não correspondeu às expectativas na redução do tempo e recursos envolvidos, pelo menos no contexto dos grupos menos experientes.<sup>(81)</sup>

### 3.6. Revisão e atualização de *guidelines*

As *guidelines* produzidas devem ser submetidas a um processo de revisão periódica. A data e a estratégia de revisão devem ser previamente definidas aquando do seu desenvolvimento.<sup>(32,33,37)</sup> O espaço temporal atribuído para a periodicidade de revisão é no máximo de três anos, no entanto, existem situações que desencadeiam a necessidade de revisão e atualização de uma *guideline*. Estas situações podem ser motivadas por alteração da evidência acerca dos benefícios e riscos das intervenções, alteração nos resultados considerados relevantes, alteração na disponibilidade das intervenções, alteração na evidência de que a prática atual é adequada, alteração dos valores atribuídos aos resultados ou a alteração dos recursos de saúde disponíveis.<sup>(33,37)</sup>

Para um processo de revisão efetivo, este deve ser realizado por um grupo multidisciplinar, de modo a permitir a identificação e incorporação de nova evidência científica relevante, havendo espaço para a introdução de melhorias nos pontos pretendidos. Adicionalmente é necessária uma revisão ativa e sistemática da literatura, de modo a identificar ensaios clínicos aleatorizados, revisões sistemáticas ou novas *guidelines* publicadas posteriormente. O grupo deve determinar qual o nível de atualização que será necessário efetuar (sem alterações significativas, atualizações *minor* ou *major*).<sup>(32,33,37)</sup> Após a sua atualização, a *guideline* é submetida a nova publicação, disseminação e implementação.<sup>(33)</sup>

## Capítulo 4

# As Normas de Orientação Clínica em Portugal e no Mundo

---

## 4. As Normas de Orientação Clínica em Portugal e no Mundo

Procurando a melhoria da qualidade, a equidade e a sustentabilidade dos cuidados de saúde, vários países têm promovido o desenvolvimento de normas orientadoras clínicas. Estes programas têm dado lugar a projetos a nível nacional e internacional, dos quais são exemplo a *National Guideline Clearinghouse* (EUA), o *National Institute for Clinical Excellence* (UK), o *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (Escócia), a *National Library of Guidelines*, a *Agence Nationale de l'Accréditation et d'Évaluation en Santé* entre outros, sendo que países como os EUA e Reino Unido se destacam como líderes em matéria de desenvolvimento de *guidelines*.<sup>(32)</sup> A nível internacional, o G-I-N (*Guidelines International Network*) é uma rede global, fundada em 2002, que inclui 93 organizações e 120 membros individuais, representando 44 países de todos os continentes. Esta rede suporta serviços de medicina baseada na evidência e melhores resultados em saúde, reduzindo as variações na prática clínica que se verificam em todo o mundo. Os objetivos desta rede internacional são liderar, fortalecer e apoiar a colaboração e trabalho no âmbito do desenvolvimento de *guidelines*, a sua adaptação e implementação na prática clínica.<sup>(82)</sup>

### 4.1. Estados Unidos da América

A era moderna das *guidelines* surgiu nos EUA, em 1992, com o relatório do *Institute of Medicine*, que pela primeira vez, definiu *guidelines* como recomendações desenvolvidas sistematicamente para auxiliar decisões na prática clínica, sobre cuidados de saúde apropriados e situações clínicas específicas.<sup>(40)</sup> Nos EUA, sociedades científicas das várias especialidades, associações de doentes, entre outros, desenvolvem *guidelines*, sendo que muitas destas organizações utilizam o USPSTF (*United States Preventive Services Task Force*) como modelo para o desenvolvimento de recomendações clínicas. O USPSTF realiza avaliações da evidência científica para chegar a conclusões sobre a eficácia de uma ampla gama de serviços clínicos preventivos, incluindo triagem, aconselhamento e medicamentos preventivos. Estas recomendações destinam-se a ser utilizadas em cuidados primários.<sup>(83)</sup> Nos EUA, o NGC (*National Guideline Clearinghouse*<sup>TM</sup>), uma iniciativa da AHRQ, é uma base de dados publicamente acessível de normas de orientação clínica baseadas na evidência e documentos relacionados. Tem uma atualização semanal de conteúdos, proporcionando aos médicos e restantes profissionais de saúde, bem como outros profissionais interessados, a informação objetiva e detalhada sobre *guidelines* e promove a sua divulgação, implementação e utilização.<sup>(84,85)</sup>

## 4.2. Europa

A nível da Europa, Legido-Quigley *et al.* (2012) desenvolveram um estudo com o objetivo de conhecer o *status* do desenvolvimento de *guidelines* a nível da União Europeia (UE). A maioria dos países da UE estabeleceu um programa de desenvolvimento de *guidelines* nacionais ou regionais, e uma proporção substancial desenvolveu *guidelines* na prevenção e gestão de doenças crónicas. Muitos destes países possuem mecanismos implementados que garantem a elevada qualidade da evidência científica utilizada no desenvolvimento das suas *guidelines*, e que este processo é desenvolvido de modo transparente e consistente. Contudo, alguns países estão atualmente a iniciar o desenvolvimento de *guidelines* e estão a dar os primeiros passos no estabelecimento de processos para o fazer.<sup>(86)</sup> O estudo mencionado incidiu sobre cinco tópicos principais no desenvolvimento de *guidelines*: regulamentação, desenvolvimento, controlo de qualidade, implementação e a avaliação, permitindo observar que existe uma enorme variabilidade entre os diversos países em matéria de desenvolvimento das suas normas orientadoras clínicas.<sup>(86)</sup> Em termos de regulamentação, a maioria dos países não possuem uma base legal para o desenvolvimento de *guidelines* e aqueles que possuem sistemas bem estabelecidos procederam à respetiva implementação de modo voluntário.<sup>(86)</sup> Observou-se que o processo de desenvolvimento de *guidelines* varia muito entre os países da Europa e com o tipo de organização responsável pela criação. Neste sentido, em alguns países as *guidelines* são produzidas por uma agência centralizada, noutros países destacam-se várias instituições que elaboram *guidelines* com coordenação a nível central e ainda, de acordo com a realidade de outros países, várias instituições elaboram *guidelines* sem qualquer coordenação central.<sup>(86)</sup> Relativamente ao controlo da qualidade das *guidelines* produzidas, os países com longa tradição de desenvolvimento das mesmas já possuem processos implementados para garantir a sua qualidade. Verificou-se que o instrumento AGREE é aceite de um modo geral.<sup>(86)</sup> Há países em que o AGREE é largamente utilizado (Reino Unido e Noruega) e as *guidelines* são sujeitas a um processo de controlo de qualidade antes de serem publicadas; noutros países (Dinamarca e Bélgica), não existem exigências formais no processo de controlo de qualidade, mas o AGREE é por vezes utilizado. Outros países não utilizam o AGREE (Alemanha e Irlanda), mas sim uma versão adaptada do mesmo. É o caso da Alemanha, em que as *guidelines* produzidas são submetidas a um controlo de qualidade aplicando uma versão do AGREE adaptada ao contexto local. No caso da Áustria e Holanda são utilizadas outras ferramentas de avaliação, que podem diferir de acordo com as várias organizações. Por outro lado, há países em que não existe um processo formal de avaliação

da qualidade das *guidelines* produzidas.<sup>(86)</sup> A implementação de *guidelines* na Europa é desconhecida, não existindo uma recolha sistemática de dados na maioria dos países. Muitos países reportaram o facto de as *guidelines* serem publicadas no *website* da instituição responsável pela produção das mesmas. Em sistemas mais desenvolvidos, a implementação é suportada pelas tecnologias de informação. Países como Alemanha, Dinamarca e Reino Unido utilizam incentivos financeiros para promover o uso das *guidelines*.<sup>(86)</sup>

Relativamente à avaliação das *guidelines* produzidas, ao passo que alguns países têm investido esforços para contemplar estas questões e se encontram a desenvolver planos de avaliação, outros países não dispõem de processos que permitam avaliar o desenvolvimento, controlo de qualidade, implementação e utilização das *guidelines* que elaboram.<sup>(86)</sup>

As diferenças encontradas em matéria de desenvolvimento, disseminação e implementação das *guidelines* traduzem os diferentes estádios de desenvolvimento de mecanismos de garantia da qualidade nos sistemas de saúde europeus. Contudo, existe partilha de conhecimento, de um modo mais informal, com clínicos que seguem *guidelines* de outros países ou por outro lado, de um modo mais formal preconizado pela existência de redes de colaboração internacionais, como a G-I-N.<sup>(86)</sup>

### 4.3. Portugal

#### 4.3.1. Contexto de criação das Normas de Orientação Clínica em Portugal

Em Portugal, o Memorando de Entendimento sobre a Condicionalidade de Política Económica (MoU), firmado pelo Governo de Portugal com o Fundo Monetário Internacional, a Comissão Europeia e o Banco Central Europeu, a 17 de maio de 2011, impõe o cumprimento de um conjunto de medidas rigorosas a implementar, entre as quais se incluem a publicação de normas de orientação clínica e a criação de um sistema de auditoria à sua implementação.<sup>(87,88)</sup> É da responsabilidade da Direção-Geral da Saúde (DGS), no âmbito do Ministério da Saúde, a implementação destas medidas preconizadas no MoU e tendo em conta o cumprimento do seu exigente calendário, foi dada prioridade à emissão de normas orientadoras clínicas em matéria de prescrição de medicamentos e de meios complementares de diagnóstico e de terapêutica. Durante décadas, as normas de orientação clínica de produção nacional emitidas pela Direção-Geral da Saúde e pelas sociedades científicas abrangiam áreas muito restritas dos cuidados de saúde e eram produzidas e atualizadas a um ritmo lento. Além disso, antes do MoU (2010), a Direção-Geral da Saúde elaborou 20 Normas (17 das quais sob a forma de Circulares Normativas), tendo sido

elaboradas por esta entidade 70 Normas de Orientação Clínica durante o ano de 2011.<sup>(87)</sup> Neste âmbito, a Ordem dos Médicos e a DGS celebraram, em setembro de 2011, um protocolo de colaboração para a elaboração de normas e auditoria ao seu cumprimento.<sup>(87,89)</sup> Adicionalmente, para além das *guidelines* publicadas pela DGS, sociedades científicas de várias especialidades e a APMGF (Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar) também se dedicam ao desenvolvimento de algumas *guidelines*.<sup>(88)</sup>

#### 4.3.2. O papel da Direção-Geral de Saúde

A DGS é uma instituição central do Ministério da Saúde, com responsabilidade de regulamentação, orientação e coordenação de atividades de promoção e prevenção da doença e definição de condições técnicas para a adequada prestação de cuidados de saúde, prevenção e controlo da doença, desenvolvimento da excelência na prestação de cuidados de saúde e a sua avaliação nas redes hospitalar, de centros de saúde, unidades de saúde familiar e de cuidados continuados.<sup>(87)</sup> Cabe ao Departamento da Qualidade na Saúde, criado em 2009, além de outras atribuições, a elaboração de normas de orientação clínica, sendo que a sua elaboração conta com a colaboração da Ordem dos Médicos, com a qual foi celebrado um protocolo de parceria. O impacto destas normas em termos de resultados em saúde e financeiros encontra-se também a ser avaliado por este Departamento.<sup>(90)</sup> Em setembro de 2011, foi criada, pelo Ministério da Saúde, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, sendo explícito no despacho que a cria a necessidade de as normas elaboradas pela DGS passarem por mais que um nível de validação científica.<sup>(91)</sup> Esta Comissão tem como missão emitir parecer científico, a pedido do diretor-geral da Saúde, sobre o conteúdo das orientações e normas de boa prática clínica elaboradas, sobre os contributos recebidos da comunidade científica, sobre os relatórios das auditorias clínicas à aplicação das referidas orientações e normas, assim como sobre a sua revisão e atualização.<sup>(91)</sup>

#### 4.3.3. Metodologia de elaboração das Normas de Orientação Clínica da DGS

A elaboração de *guidelines* é considerada como uma iniciativa de grande alcance para a melhoria da qualidade dos cuidados de saúde e que incorpora progressos metodológicos importantes na tomada de decisão clínica. O processo de emissão de normas de orientação clínica pela égide da Direção-Geral da Saúde, sob proposta do seu Departamento da Qualidade na Saúde insere-se num ciclo de melhoria contínua.<sup>(92)</sup> Em Portugal não existem

orientações oficiais acerca do processo de desenvolvimento de normas de orientação clínica, embora alguns centros académicos tenham publicado manuais de boas práticas relativamente à metodologia de desenvolvimento das normas de orientação clínica, como é o caso do CEMBE.<sup>(32,88)</sup>

A elaboração de normas de orientação clínica baseia-se na evidência científica publicada, tal como nos pareceres de consultores da Direção-Geral da Saúde, de peritos convidados e no consenso das sociedades científicas e dos colégios de especialidade das ordens profissionais nacionais.<sup>(92)</sup> Segue-se uma fase de testes de aplicabilidade das normas de orientação clínica, o qual decorre durante um período até trinta dias e permite que seja feita uma apreciação das normas pelos profissionais a quem se dirigem. Esta etapa compreende a utilização de duas metodologias, que podem ser aplicadas simultaneamente ou alternativamente: *focus group* e painel de profissionais, com recurso a um instrumento internacional devidamente validado, destacando-se o AGREE como ferramenta de eleição, uma vez que assegura a sua adequação à avaliação de normas orientadoras pelos profissionais de saúde.<sup>(92)</sup> A disseminação e implementação, incluindo o treino dos profissionais de saúde para aplicação das normas, são coordenadas pelos presidentes dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde, conjuntamente com os diretores clínicos dos respetivos hospitais de referência.<sup>(92)</sup> A avaliação do impacto das normas de orientação clínica em matéria de resultados em saúde e financeiros é coordenada conjuntamente pelo Departamento da Qualidade na Saúde e pela Administração Central do Sistema de Saúde e inclui a emissão de relatórios periódicos.<sup>(92)</sup> A fase de auditoria é coordenada pelo Departamento da Qualidade na Saúde e decorre através da análise dos indicadores de impacto, de forma interna através dos presidentes dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e dos diretores clínicos dos hospitais e de forma aleatória através de auditores clínicos.<sup>(92)</sup> A revisão periódica, atualização ou suspensão das normas de orientação clínica, atividades também sob a responsabilidade do Departamento da Qualidade na Saúde, desenvolvem-se junto das sociedades científicas, colégios de especialidade das ordens profissionais, conselhos clínicos dos agrupamentos de saúde e direções clínicas dos hospitais que tenham participado nas fases anteriores do ciclo de melhoria de cada norma.<sup>(92)</sup> As normas publicadas incluem um período de audição pública, sendo as sociedades científicas convidadas a dar o seu parecer e estando disponível na página *web* da DGS uma funcionalidade que permite que qualquer pessoa participe nesta audição (após preenchimento da declaração de interesses), avaliando e sugerindo a reformulação de determinados aspectos da norma. Os contributos introduzidos devem ser sustentados com evidência científica, sendo, igualmente necessária a explicitação das

publicações que suportam os comentários. A audição pública de cada norma decorre num período limitado de tempo.<sup>(89,90)</sup> Não existe nenhuma exigência formal para a verificação da qualidade das normas de orientação clínica antes da sua aplicação, por conseguinte, tal não é efetuado.<sup>(88)</sup>



# Capítulo 5

## As Normas de Orientação Clínica em Oncologia

---

## 5. As Normas de Orientação Clínica em Oncologia

A transposição do conhecimento que advém da intensa investigação científica em estratégias consistentes e orientadas para o doente é a chave para a melhoria das abordagens terapêuticas na doença oncológica, assim como a otimização dos seus resultados. Neste contexto, as normas de orientação clínica são ferramentas importantes para informar os profissionais de saúde e doentes sobre a prática clínica mais adequada no tratamento do cancro.<sup>(93)</sup> A utilização das normas de orientação clínica no contexto da Oncologia permite melhorias na terapêutica do cancro, por promover a prática clínica em linha com o estado da arte no tratamento oncológico e suportar a melhoria da qualidade no cuidado destes doentes.<sup>(93,94)</sup> À semelhança do que ocorre nas diversas áreas terapêuticas, os avanços científicos em Oncologia são extremamente rápidos e a existência de normas orientadoras terapêuticas baseadas na evidência revestem-se de uma importância primordial particularmente nesta área.

Os estudos revelaram que a estratégia de desenvolvimento e implementação de *guidelines* para a abordagem do cancro resulta em alterações significativas na prática clínica. Estes resultados sugerem que a introdução de *guidelines* com estratégias de implementação específicas poderá aumentar a *compliance* com as recomendações emitidas e a medicina baseada em evidência.<sup>(95)</sup> Com vista a maior credibilidade e consistência das *guidelines* em Oncologia, estas devem ser desenvolvidas com a colaboração de um grupo de oncologistas multidisciplinar. A participação de um grupo multidisciplinar permite potenciar a aceitação local e a respetiva utilização na prática clínica diária.<sup>(93,95-97)</sup>

Na Europa, todos os países se deparam com desafios no que respeita ao fornecimento de cuidados de elevada qualidade aos doentes oncológicos. Apesar das melhorias no diagnóstico e tratamento das doenças oncológicas, existem assimetrias muito marcadas no que concerne à sobrevivência por cancro a nível da Europa.<sup>(42,93)</sup>

### 5.1. O impacto da doença

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) o cancro é a principal causa de morte nos países desenvolvidos e a segunda principal causa de morte nos países em vias de desenvolvimento.<sup>(98)</sup>

O impacto global do cancro continua a aumentar extensamente a nível mundial, dado o envelhecimento e o crescimento da população, assim como a adoção de comportamentos que podem induzir ao desenvolvimento da doença, particularmente hábitos tabágicos,

alimentares e inatividade física.<sup>(99)</sup> De acordo com dados do GLOBOCAN 2008, estima-se que ocorreram cerca de 12,7 milhões de casos de cancro e 7,6 milhões de mortes por cancro no ano de 2008. Em 2030, a estimativa do impacto global do cancro é de, aproximadamente, 21,4 milhões de novos casos diagnosticados e 13,2 milhões de mortes.<sup>(100)</sup> Na UE, cerca de metade dos novos casos de cancro diagnosticados e mortes, em 2008, são atribuíveis ao cancro da mama, cancro colorectal, cancro do pulmão e cancro da próstata.<sup>(101)</sup> O cancro representa um elevado impacto económico para todos os países. Os custos globais devido a morte e invalidez estão a aumentar, o que se deve não só ao aumento de casos em números absolutos mas também devido a uma taxa de crescimento da despesa envolvida no tratamento.<sup>(101,102)</sup> Em 2009 a nível da UE, os custos da doença foram de 126 biliões de euros, correspondendo 40% desse montante (51 biliões de euros) a custos em cuidados de saúde, e 60% dos custos ocorrem em áreas fora dos cuidados de saúde. Em toda a UE, os custos com cuidados de saúde correspondente ao tratamento do cancro foram equivalentes a 102€ anuais por cidadão, mas variou substancialmente nos vários países. Apesar das variações de custos observadas entre os diversos países, o cancro do pulmão é aquele que representa os custos económicos mais elevados, seguido do cancro da mama, cancro colorectal e cancro da próstata.<sup>(101)</sup> Nos EUA, os custos da doença são superiores aos custos observados em qualquer país da UE.<sup>(101,103)</sup> As razões apontadas pelos investigadores para justificar tanto os custos mais elevados como as taxas de sobrevivência superiores passam pela rápida adopção de novos fármacos e outras tecnologias.<sup>(103,104)</sup> Contudo, outros investigadores apontam a realização inadequada de testes de diagnóstico e o recurso a intervenções clínicas não provadas como responsáveis pelos custos superiores observados nos EUA.<sup>(101,104)</sup>

## 5.2. Especificidades da Oncologia

O aumento da despesa com medicamentos tem-se verificado em toda a Europa, à semelhança da tendência observada noutras regiões do mundo. Este aumento relaciona-se com factores com o aumento da proporção de doentes idosos, aumento da incidência e duração das doenças crónicas, como é o caso da doença oncológica, mas também a expansão e desenvolvimento de tecnologias em saúde, em paralelo com a exigência e expectativas crescentes do doente e da sociedade.<sup>(105)</sup> Em Oncologia têm surgido cada vez mais terapêuticas inovadoras, mais efetivas e com menor toxicidade, contudo, o elevado preço da inovação contribui ainda mais para o aumento de custos envolvidos no tratamento do cancro.<sup>(102,106-108)</sup> Atualmente estes custos têm aumentado porque é possível fazer cada vez mais pelo doente oncológico. Na última década assistiu-se a um aumento acentuado no

número de novas terapêuticas sistêmicas, muitas das quais agentes direcionados para moléculas alvo.<sup>(102,106,109)</sup> Paralelamente aos desenvolvimentos farmacológicos que proporcionam novos fármacos com alvos terapêuticos específicos e com uma eficácia superior, novas tecnologias estão também a expandir a capacidade de diagnóstico do cancro, com maior capacidade de prever o prognóstico e selecionar a terapêutica mais adequada. Os exames imagiológicos de TC, RM e PET aumentam duas vezes mais rápido o custo total do tratamento do cancro.<sup>(102)</sup> A disponibilização de novas opções terapêuticas nem sempre é sinónimo de custos superiores, pois se utilizadas de forma adequada, as novas intervenções permitem poupança de recursos.<sup>(102)</sup> Enquanto os custos com o tratamento oncológico continuam a aumentar, o seu valor é questionado por doentes, clínicos e decisores políticos. Avaliar o valor do tratamento requer evidência relevante e de confiança acerca dos custos do tratamento no mundo real e dos seus benefícios para os doentes na população em geral que dele necessita. Este tipo de evidência é crítica para a tomada de decisão baseada em valores da cobertura e reembolso para uma nova opção terapêutica e é igualmente importante para tomada de decisão clínica. Contudo, na maioria dos casos, a investigação clínica não é congruente em gerar este tipo de informação, pelo que existe uma incerteza considerável que envolve o benefício clínico e os riscos associados às novas terapêuticas oncológicas. A investigação clínica, geralmente através de ensaios clínicos aleatorizados, permite produzir evidência que conduz à aprovação regulamentar do medicamento. Este processo regulamentar é crítico na garantia da segurança e eficácia das terapêuticas, e o tipo de evidência gerado é menos relevante para a tomada de decisões na utilização do medicamento no “mundo real”. Os ensaios clínicos em geral não comparam duas terapêuticas, uma *versus* a outra, resultando numa aplicabilidade limitada destes estudos na tomada de decisão. Particularmente em Oncologia, estas circunstâncias podem levar a decisões clínicas inadequadas, resultados subótimos e uma ineficiente alocação de recursos. É importante a comparação do novo tratamento com o tratamento padrão em termos de eficácia e, idealmente, em termos de custo-efetividade.<sup>(110)</sup> Além disso existem outros aspectos relativos aos ensaios clínicos, que são realizados em ambiente controlado e cujo desenho é concebido para efeitos de aprovação e introdução do fármaco no mercado, o que faz com que apresentem uma utilidade reduzida na tomada de decisão após a sua aprovação regulamentar.<sup>(110)</sup> Num ensaio clínico aleatorizado, de um modo geral, são incluídos doentes altamente selecionados e que apresentam bom *performance status*, pelo que, por vezes, não são representativos dos doentes com cancro na população em geral. Os benefícios demonstrados em ensaio clínico não são necessariamente generalizáveis a uma população de doentes menos selecionada com o mesmo tipo de tumores e estadios da doença, como a

população em geral de doentes oncológicos.<sup>(5,110)</sup> No Reino Unido, o NICE avalia as intervenções clínicas na área de oncologia e analisa a relação custo-efetividade, considerando explicitamente custos por QALY ganhos, e fornece recomendações ao serviço nacional de saúde, estabelecendo limites de custo-benefício dos cuidados de saúde prestados.<sup>(102,111)</sup>

Doentes, profissionais de saúde, políticos são confrontados com um ambiente de incerteza no que respeita à tentativa de atingir um valor máximo ou o maior benefício possível a um determinado nível de custo. Isto é particularmente sensível na área oncológica, uma área em que um número substancial de fármacos também é utilizado em indicações *off-label*, e que carece de uma avaliação sistemática.<sup>(110)</sup> Com esta lacuna entre a evidência e a incerteza dos resultados no mundo real, o processo de seleção de terapêuticas com menor grau de incerteza em relação aos benefícios e riscos potenciais pode ser promovido através dos avanços nos indicadores de testes de prognóstico, incluindo o uso de biomarcadores que possibilitem orientar a seleção do tratamento.<sup>(109,110)</sup>

O envelhecimento é o principal factor de risco para cancro e a maioria dos tumores (nos países desenvolvidos) são diagnosticados em doentes idosos, grupo de doentes que requer considerações especiais na tomada de decisões de tratamento.<sup>(112,113)</sup> Apesar disso, os doentes idosos são geralmente sub-representados nos ensaios clínicos em Oncologia, e os resultados obtidos em doentes mais jovens podem nem sempre ser extrapolados para doentes idosos. A falta de dados de ensaios clínicos e *guidelines* baseadas na evidência para doentes idosos significa que os clínicos têm pouco a guiá-los, e consequentemente, estes doentes podem não receber a terapêutica mais adequada. Existem alguns fatores relacionados com a idade que devem ser considerados quando se prescreve o tratamento oncológico ou cuidados de suporte como o compromisso renal ou hepático, existência de comorbilidades, a polifarmácia, e a função cognitiva.<sup>(113)</sup>

O paradigma do tratamento do cancro tem vindo a alterar-se drasticamente nos últimos anos, pelos factores já enumerados. O cancro passou a ser identificado como uma doença crónica, em vez de uma doença aguda. A sobrevida global e a manutenção da qualidade de vida relacionada com a saúde são consideradas cada vez mais relevantes.<sup>(114,115)</sup> A maior compreensão da biologia subjacente e a disponibilidade de novas tecnologias permitiu a identificação de alvos moleculares para o desenvolvimento de novos fármacos no combate ao cancro, de modo que a visão tradicional do fármaco “one size fits all” tem vindo a ser substituída pelos novos conceitos da oncologia personalizada.<sup>(114,116,117)</sup> A oncologia personalizada é a medicina baseada em evidência, que permite a disponibilização do tratamento adequado para o doente adequado, no momento adequado, e com melhorias

significativas nos resultados terapêuticos, aliada a uma redução de custos em cuidados de saúde.<sup>(118)</sup>

Os avanços na terapêutica oncológica atualmente disponíveis têm conduzido a melhorias muito significativas na sobrevida global dos doentes com cancro, tanto no contexto da terapêutica adjuvante como no tratamento da doença metastática em muitos tipos de cancro. A pressão de disponibilizar estas terapêuticas assim que possível leva a que por vezes os seus efeitos adversos a longo prazo não sejam completamente caracterizados e compreendidos. Cada vez mais a terapêutica oncológica pode requerer terapêutica sistémica a longo prazo, ou mesmo ao longo de toda a vida, o que se aplica tanto a doentes jovens como a doentes idosos, e tem implicações importantes para cada subgrupo de doentes.<sup>(109)</sup>

As próprias características clínicas do cancro contribuem também para criar um ambiente de incerteza resultante de diferenças nas taxas de sobrevida e na frequência dos efeitos adversos e devido à complexidade dos regimes terapêuticos que envolvem frequentemente alterações no tratamento, com abordagens de segunda e terceira linhas terapêuticas a serem instituídas. Para além das exigências relativas ao cumprimento do tratamento, a gestão dos efeitos adversos e adaptação às novas limitações do estilo de vida impostas pela doença representam também grandes desafios para estes doentes. O cancro representa uma fonte de custos não só para o doente a nível individual e para a sua família, mas também a nível dos serviços de saúde e a nível social. O tratamento do cancro inclui uma ampla gama de custos, que vão para além dos custos financeiros: os custos sociais e psicológicos, os quais são difíceis de determinar. Além disso, nem todos os custos ocorrem durante as interações com os serviços médicos. Estes podem verificar-se precocemente, mesmo antes do diagnóstico, com redução da qualidade de vida devido aos sintomas da doença. O stress e perda da produtividade, no caso dos doentes ativos, bem como após o tratamento ou cuidados paliativos, em que o doente pode necessitar de reforma antecipada, são outros custos consideráveis e com grande peso neste *setting* de doentes. Por isso, em Oncologia o custo dos fármacos é muito importante, mas existem ainda outros custos a ter em conta: hospitalização, cirurgia e radioterapia. Outros custos indiretos incluem a gestão dos efeitos adversos decorrentes das terapêuticas, a gestão da dor, fadiga e perda de mobilidade.<sup>(102)</sup> Alguns estudos disponíveis demonstram que os custos indiretos podem representar cerca de 70%-85% dos custos totais do cancro. É expectável que o montante atribuído aos custos diretos do cancro possa aumentar à medida que as opções terapêuticas evoluem.<sup>(108)</sup> A utilização de recursos de um modo racional reveste-se de uma importância crescente, numa especialidade onde os custos do tratamento continuam a aumentar e as

decisões terapêuticas têm um impacto muito significativo na qualidade de vida dos doentes.<sup>(115)</sup>

Todas estas particularidades levam a refletir no facto de o cancro ser uma patologia complexa e desafiadora, e cujo tratamento está integrado em cuidados de saúde e políticas igualmente complexas e heterogéneas, onde as normas orientadoras clínicas têm obrigatoriamente um papel especial na contribuição para o uso racional do medicamento.

### 5.3. Principais organizações dedicadas à elaboração de Normas de Orientação Clínica em Oncologia

De entre todas as *guidelines* produzidas na área de oncologia, destacam-se as *guidelines* mais utilizadas na prática clínica, produzidas por organizações de elevada reputação e popularidade entre os oncologistas, como são exemplo as seguintes organizações: ASCO, NCCN, ESMO, NICE. A forte heterogeneidade entre as diferentes *guidelines* produzidas pelas diversas organizações é destacada por alguns estudos publicados.<sup>(5,119-121)</sup>

#### 5.3.1. Europa

As *guidelines* da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) destinam-se a fornecer um conjunto de recomendações baseadas na evidência, para os melhores padrões de cuidado em Oncologia. Cada *guideline* elaborada por esta sociedade inclui informação sobre a incidência do cancro, os critérios de diagnóstico, o estadiamento da doença e avaliação do risco, planeamento terapêutico e o respetivo *follow-up*.<sup>(122)</sup>

As *guidelines* emitidas pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) no Reino Unido, concebidas com o objetivo de promover os cuidados de saúde e prevenção da doença, são elaboradas a partir da melhor evidência disponível, pesando os custos e benefícios das abordagens terapêuticas. Os elementos que participam na sua elaboração são constituídos por profissionais de saúde em grupo multidisciplinar, doentes e público. O seu rigoroso processo de desenvolvimento reconhecido pela transparência, consistência e fiabilidade, contribuí para o seu reconhecimento internacional pela excelência. As suas orientações destinam-se a ser usadas pelo serviço nacional de saúde, autoridades locais, empresários, grupos de voluntários e qualquer outro profissional envolvido na prestação de cuidados de saúde.<sup>(123)</sup>

Em Portugal, as normas da Direção-Geral de Saúde atualmente ainda em fase de desenvolvimento contam já com algumas normas de orientação na área da Oncologia.<sup>(124-128)</sup>

### 5.3.2. EUA

A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) é também uma organização com responsabilidade na promoção do desenvolvimento de *guidelines* especificamente na área de Oncologia. Os painéis de peritos da ASCO identificam e desenvolvem normas de orientação clínica para áreas específicas de tratamento do cancro, as quais beneficiam da aplicação de *guidelines* para otimização dos cuidados na prática clínica. O desenvolvimento de *guidelines* representa um componente-chave do compromisso da ASCO para a melhoria do tratamento do cancro.<sup>(129-131)</sup>

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), uma organização sem fins lucrativos que envolve 23 dos principais centros de oncologia do mundo, dedica-se a melhorar a qualidade e a eficácia dos cuidados prestados ao doente oncológico. Através da liderança e experiência dos clínicos das instituições associadas, o NCCN desenvolve *guidelines* que apresentam informações valiosas para os numerosos intervenientes no sistema de prestação de cuidados de saúde. O NCCN promove a importância da melhoria contínua da qualidade e reconhece a importância da criação de *guidelines* para a prática clínica mais adequada. Estas destinam-se a ser utilizadas pelos doentes, médicos, outros profissionais de saúde e decisores.<sup>(120,130-132)</sup>

## Capítulo 6

# Aspectos Comparativos das Normas de Orientação Clínica e Discussão

---

## 6. Aspectos Comparativos e Discussão

### 6.1. Aspectos comparativos das *guidelines* emitidas pelas diferentes organizações internacionais

As *guidelines* desenvolvidas em duas regiões geográficas diferentes e com especificidades distintas a nível regulamentar foram alvo de uma análise comparativa. As *guidelines* da ESMO foram selecionadas tendo como objetivo de representar as *guidelines* europeias em Oncologia. A fim de representar as *guidelines* americanas foram selecionadas as *guidelines* desenvolvidas pelo NCCN. As comparações entre as diferentes organizações são apresentadas nos quadros que se seguem, relativamente às características da organização que desenvolve estas *guidelines*, a metodologia utilizada para o seu desenvolvimento, a estrutura e características das *guidelines* e os respectivos processos de implementação.

Nos pontos subsequentes, efetuou-se uma análise das *guidelines* por tipo de cancro. Foram selecionadas as *guidelines* ESMO e NCCN para o tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células, cancro colorectal, cancro da mama e cancro da próstata, por constituírem os tipos de cancro com maior impacto (com maior mortalidade e custos associados); foram ainda analisadas as *guidelines* na abordagem terapêutica do melanoma, uma área terapêutica com desenvolvimentos recentes.

Quadro 2- Características das organizações produtoras de *guidelines* ESMO e NCCN. <sup>(122,132-134)</sup>

	ESMO	NCCN
<b>Nome da organização</b>	<i>European Society of Medical Oncology</i>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>Website</b>	<a href="http://www.esmo.org/resources/clinicalguidelines/">http://www.esmo.org/resources/clinicalguidelines/</a>	<a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp?button=I+Agree">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp?button=I+Agree</a>
<b>Ano de início de actividade</b>	1990	1996
<b>Grupo responsável pelo desenvolvimento das <i>guidelines</i></b>	12 a 15 membros do <i>Guideline Working Group</i> , nomeados pelo Comité Educacional ESMO.	28 membros do <i>NCCN Guideline Steering Committee</i> nomeado pelo Conselho de Diretores do NCCN.
<b>Desenvolvimento de <i>guidelines</i> (proposta/decisão)</b>	Qualquer membro da ESMO, <i>Guideline Working Group</i> .	Qualquer membro do NCCN, <i>NCCN Guideline Steering Committee</i> .
<b>Verificação de possível duplicação e/ou adaptação de <i>guideline</i> externa</b>	Não	Não

(continuação)	ESMO	NCCN
<b>Financiamento</b>	ESMO	NCCN
<b>Independência editorial</b>	Sim	Sim

Quadro 3- Metodologias de desenvolvimento das *guidelines* produzidas. <sup>(122,132-134)</sup>

	ESMO	NCCN
<b>Elementos que compõem o grupo de elaboração de <i>guidelines</i>:</b>		
- Multidisciplinar	Ocasionalmente	Sim
- Peritos em metodologias de desenvolvimento	Não	Não
- Representantes de Doentes	Não	Ocasionalmente
- Decisores Políticos	Não	Não
- Indústria Farmacêutica	Não	Não
<b>Pesquisa e revisão da literatura</b>	Narrativa, pesquisa da literatura (não preenche a definição de revisão sistemática).	Narrativa, pesquisa da literatura (não preenche a definição de revisão sistemática).
<b>Processo de Desenvolvimento</b>	O conselho editorial aloca a <i>guideline</i> a um <i>Subject Editor</i> que convida os autores. Após a submissão da primeira versão pelos autores, esta será revista por um painel de 2-5 membros do <i>ESMO Faculty</i> . O <i>Subject Editor</i> e o conselho editorial decidem e finalizam o documento.	O <i>Guideline Steering Committee</i> nomeia o painel para o desenvolvimento de <i>guidelines</i> com peritos de cada instituição membro do NCCN. O painel de peritos elabora a primeira versão que terá uma revisão externa pelos <i>stakeholders</i> e uma revisão institucional, por cada centro do NCCN. No final o painel de peritos é responsável por finalizar o documento.
<b>Consenso/Autoria</b>	Consenso informal, 2 a 3 autores.	Consenso informal, Autoria do Comité.

Quadro 4- Estrutura e características das *guidelines* desenvolvidas. <sup>(122,132-134)</sup>

	ESMO	NCCN
<b>Abrangência de cuidados</b>	Sim	Sim
<b>Nº total de <i>guidelines</i> disponíveis (em agosto de 2013)</b>	57 (total)	- Tratamento: 40 - Detecção/prevenção/redução de risco: 7 - Cuidado de suporte: 10 - Recomendações específicas relacionadas com a idade: 2
<b>Existência de <i>guidelines</i> referentes aos seguintes temas/versão:</b>		
- Cancro do pulmão de não pequenas células	✓ (2012)	✓ (Versão 2.2013)
- Cancro da próstata	✓ (2013)	✓ (Versão 2.2014)
- Cancro da mama avançado	✓ (2012)	✓ (Versão 3.2013)
- Cancro do colon metastizado	✓ (2010)	✓ (Versão 3.2013)
- Cancro do recto	✓ (2013)	✓ (Versão 2.2014)
- Melanoma	✓ (2012)	✓ (Versão 2.2014)
<b>Nº médio de páginas</b>	8	52
<b>Nº médio de referências bibliográficas</b>	114	415
<b>Estrutura e apresentação</b>	Incidência da patologia, Diagnóstico, Estadiamento, Avaliação do Risco, Tratamento e <i>follow-up</i> .	<i>Flowcharts</i> , complementados com texto: diagnóstico, estadiamento, avaliação de risco, tratamento primário e terapêutica adjuvante, vigilância, terapêutica de resgate.
<b>Força de Recomendação</b>	ASCO nível de evidência (I-V), Grau de Recomendação (A-D).	Categorias de evidência e consenso NCCN (1-3).
<b>Inclusão de dados farmacoeconómicos</b>	Não	Não
<b>Frequência na pesquisa de literatura</b>	Anual	Anual
<b>Frequência de atualização</b>	Anual	Anual
<b>Declaração conflitos de interesses</b>	Sim	Sim

Quadro 5- Processos de implementação e avaliação das *guidelines* desenvolvidas.<sup>(122,132-134)</sup>

	ESMO	NCCN
<b>Tipo de utilização que permite</b>	Consulta rápida.	Documento de referência e suporte (texto) mas permitindo também consulta rápida ( <i>flowcharts</i> ).
<b>Estratégias de Disseminação e Implementação</b>	Revista médica: <i>Annals of Oncology</i> , reuniões da ESMO, ESMO <i>newsletter</i> , <i>booklets</i> , <i>software</i> PDA, <i>website</i> da organização.	Publicações da NCCN, Simpósios, Encontro anual da NCCN, Jornal NCCN, <i>website</i> da organização. Inclui também uma versão das <i>guidelines</i> para informação ao doente.
<b>Adesão às recomendações de carácter obrigatório</b>	Não	Não
<b>Especialidade alvo</b>	Oncologia	Oncologia
<b>Abrangência geográfica</b>	Europa	EUA
<b>Avaliação da implementação da <i>guideline</i></b>	Questionários e <i>downloads</i> no <i>website</i> .	Publicações NCCN e <i>downloads</i> no <i>website</i> .
<b>Avaliação dos resultados para o doente/sistema de saúde</b>	Relatórios (ocasionalmente)	Não

### 6.1.1. Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células

Em 2008, o cancro do pulmão foi a doença oncológica mais comumente diagnosticada, e a primeira causa de morte em doentes do sexo masculino. Nas mulheres representa o quarto tipo de cancro mais diagnosticado e a segunda causa de morte por doença oncológica.<sup>(99)</sup> O cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) corresponde a 80-85% do total de casos de cancro do pulmão.<sup>(135)</sup> O cancro do pulmão representa um peso significativo a nível hospitalar. Grande maioria dos doentes com CPNPC avançado ou metastático progride após o tratamento com quimioterapia de primeira linha, sendo o prognóstico desses doentes muito delicado, frequentemente sofrem de doença sintomática e com uma sobrevida média de 4 a 5 meses, se não receberem tratamento. A cirurgia, radioterapia, quimioterapia, bem como as novas terapêuticas biológicas, ou qualquer uma destas intervenções associadas entre si, ou melhor terapêutica de suporte (BSC), constituem as principais armas terapêuticas no tratamento do cancro do pulmão.<sup>(135)</sup> Os objetivos terapêuticos para a abordagem do CPNPC, na doença avançada, são o aumento da sobrevida e a melhoria da

qualidade de vida dos doentes, com melhoria dos sintomas. No contexto da terapêutica do CPNPC avançado é de particular interesse a análise das recomendações relativas às terapêuticas sistémicas, uma área que nos últimos anos tem vindo a revolucionar-se, com novos fármacos a ser incluídos no arsenal terapêutico e a valorização da informação histológica como apoio à decisão clínica.

**Quadro 6 - Aspectos comparativos das Recomendações no tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células avançado entre as *guidelines* ESMO e NCCN.**

Recomendações relativas a terapêutica sistémica	ESMO <sup>(135)</sup>	NCCN <sup>(136)</sup>
- A estratégia de tratamento depende do tipo histológico.	✓	✓
<b>Tratamento de 1ª linha:</b>		
- Quimioterapia baseada em sais de platina, em combinação com um fármaco de 3ª geração (docetaxel, paclitaxel, gemcitabina ou vinorelbina), em doentes com bom <i>performance status</i> .	✓	✓
- Doentes com PS 3 ou 4 não beneficiam de uma abordagem baseada em quimioterapia.	✓	✓
- Pemetrexedo é preferível a gemcitabina em doentes com histologia não escamosa.	✓	✓
- Bevacizumab em combinação com um regime de quimioterapia composto por paclitaxel-carboplatina, em doentes com tumores não escamosos e PS 0-1 (excepto se contraindicado).	✓	✓
- Regimes quimioterapêuticos sem derivados da platina devem ser considerados apenas se estes agentes forem contraindicados.	✓	✓
- Cetuximab + vinorelbina/cisplatina são opção em doentes com PS 0-1.	x	✓
- Erlotinib (ou gefitinib) é considerado em primeira linha em doentes com mutação EGFR.	✓	✓
- Crizotinib é um agente de primeira linha em doentes com mutação ALK.	✓	✓
- Doentes idosos com várias comorbilidades e PS 2 - a monoterapia com um fármaco de 3ª geração, será uma opção razoável, com menos efeitos iatrogénicos.	✓	✓
<b>Terapêutica de Manutenção:</b>		
- <u>“Continuação”</u>		
• Terapêutica de manutenção de continuação com pemetrexedo após completar o regime de primeira linha com cisplatina e pemetrexedo, em doentes com histologia não escamosa.	✓	✓
• Terapêutica de manutenção de continuação com bevacizumab após completar 4-6 ciclos de quimioterapia com um derivado de platina e bevacizumab.	x	✓
• Terapêutica de manutenção de continuação com cetuximab após completar 4-6 ciclos de quimioterapia com cisplatina, vinorelbina e cetuximab.	x	✓
- <u>“Switch”</u>		
• Terapêutica de manutenção de “switch” com erlotinib, após 4 a 6 ciclos de quimioterapia.	✓	✓
• Terapêutica de manutenção de “switch” com pemetrexedo após 4 a 6 ciclos de quimioterapia, em doentes com histologia não escamosa.	✓	✓
• Terapêutica de manutenção de “switch” com docetaxel após 4 a 6 ciclos de quimioterapia de primeira linha com derivados de platina, em doentes com histologia escamosa.	x	✓

(continuação)		
<b>Tratamento de 2ª linha:</b>		
- Doentes com PS 0-2 que progridem durante ou após quimioterapia de primeira linha devem ser tratados a quimioterapia de segunda linha.	✓	✓
- Erlotinib é opção adicional em doentes com PS 0-3 com EGFR <i>wild-type</i> .	✓	✓
- Qualquer doente com mutação EGFR, deve ser tratado com um inibidor de tirosinacina (erlotinib ou gefitinib) em segunda linha, se não previamente instituído.	✓	✓
<b>Tratamento de 3ª linha e subsequentes:</b>		
- Erlotinib está indicado em doentes EGFR <i>wild-type</i> que não tenham sido previamente tratados com um inibidor da tirosinacina, com PS 0-3.	✓	✓
- Qualquer doente com mutação EGFR, deve ser tratado com um inibidor da tirosinacina (erlotinib ou gefitinib) em qualquer linha de tratamento, se não previamente instituído.	✓	✓

### 6.1.2. Cancro da Mama metastático

Globalmente, o cancro da mama é a doença oncológica mais frequentemente diagnosticada e a primeira causa da morte por cancro na mulher, correspondendo a 23% do total de novos casos de cancro e 14% do total de mortes por cancro, em 2008.<sup>(99,100)</sup> Aproximadamente 5-10% dos casos de cancro de mama são metastáticos no momento do diagnóstico; destes, cerca de um quinto irá sobreviver cinco anos. Dependendo dos factores de prognóstico, até 30% casos de cancro da mama metastático com gânglios linfáticos negativos e até 70% casos de cancro de mama metastático com gânglios linfáticos positivos irá desenvolver recidivas. A prevalência do cancro da mama metastático é muito elevada uma vez que muitas doentes vivem com a doença durante vários anos.<sup>(137)</sup>

**Quadro 7 – Aspectos comparativos das recomendações no tratamento do cancro da mama metastático entre as *guidelines* ESMO e NCCN.**

Recomendações	ESMO <sup>(137)</sup>	NCCN <sup>(138)</sup>
Abordagem multidisciplinar.	✓	✓
Os doentes devem dispor de cuidados de suporte, meios orientados ao controlo dos sintomas, apoio psicossocial e acesso a cuidados paliativos.	✓	✓
Hormonoterapia 1ª linha em doentes com receptores hormonais positivos.	✓	✓
Terapêutica anti-HER2 deve ser precocemente instituída em doentes com HER2 positivo.	✓	✓
Em doentes pré-menopausa é recomendada ablação ovárica.	✓	✓
Em doentes pós-menopausa é recomendada hormonoterapia com um inibidor da aromatase.	✓	✓

(continuação)		
Em doentes em que a quimioterapia está indicada, a opção preferencial é a monoterapia em sequência.	✓	✓
As associações de citostáticos devem ser utilizadas sobretudo no caso de doença rapidamente progressiva ou muito sintomática.	✓	✓
Em doentes com HER2 positivo deve ser utilizado um agente anti-HER2, em associação com hormonoterapia, com quimioterapia ou em monoterapia (excepto se contraindicado).	✓	✓
Agentes anti-HER2 recomendados são trastuzumab e lapatinib.	✓	✓
Avaliação da resposta à terapêutica (clínica, bioquímica e imagiológica).	✓	✓

### 6.1.3. Cancro da Próstata

Foram comparadas as recomendações das *guidelines* ESMO e NCCN para a abordagem do cancro da próstata. Após comparação de determinadas intervenções compreendidas nestas *guidelines*, verifica-se que as suas recomendações são muito similares.

**Quadro 8- Aspectos comparativos das recomendações no tratamento do cancro da próstata entre as *guidelines* ESMO e NCCN.**

Recomendações	ESMO <sup>(139)</sup>	NCCN <sup>(140)</sup>
<b>Rastreio do cancro da próstata</b>	- O rastreio de base populacional reduz a mortalidade por cancro da próstata, graças a uma maior taxa de tratamento.	- NA
<b>Imagiologia Óssea</b>	- Não é recomendado por rotina em doentes de baixo risco, mas sim em doentes de risco intermédio.	- Apenas recomendado em doentes sintomáticos ou se expectativa média de vida > 5 anos.
<b>Prostatectomia Radical</b>	- Apenas em doentes de risco intermédio.	- Em qualquer doente com cancro da próstata localizado que seja cirurgicamente ressecável (e expectativa média de vida ≥ 10 anos).
<b>Braquiterapia</b>	- Opção apenas em doentes de risco intermédio na abordagem da doença loco-regional.	- Opção em casos de baixo risco (cT1c-T2a, Gleason 2-6 e PSA <10 ng/ml).

<p>(continuação)</p> <p><b>Terapêutica do CPRCm</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manter ADT e considerar hormonoterapia adicional.</li> <li>- A quimioterapia é preferencial em doentes com fraca resposta à hormonoterapia ou sintomas graves.</li> <li>- Abiraterona ou enzalutamida em doentes com CPRCm em progressão durante ou após quimioterapia com docetaxel.</li> <li>- Cabazitaxel em doentes com CPRCm em progressão durante ou após quimioterapia com docetaxel.</li> <li>- Radioterapia de feixe externo em doentes com metástases ósseas.</li> <li>- Terapêutica dirigida ao osso com radionuclídeos emissores de partículas beta devem ser considerados em doentes com metástases dolorosas.</li> <li>- Doentes com elevado risco de desenvolver um acontecimento músculo-esquelético considerar denosumab ou ácido zoledrónico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ADT + Denosumab ou Ácido zoledrónico (metástases ósseas)</li> <li>- Em doentes com metástases não sintomáticos: Sipuleucel-T, Hormonoterapia secundária (antiandrogénio, abiraterona, enzalutamida, cetozonazol, esteróides, estrogénios), docetaxel ou ensaio clínico.</li> <li>Em doentes com metástases sintomáticos: docetaxel, rádio-223, mitoxantrona, abiraterona, enzalutamida, radioterapia paliativa. Em doentes que progridem após a 1ª linha terapêutica, considerar enzalutamida ou abiraterona, cabazitaxel, radio-223, quimioterapia de salvamento, docetaxel <i>rechallange</i>, outras opções de hormonoterapia, Sipuleucel-T ou ensaio clínico.</li> </ul>
---	---	---

#### 6.1.4. Cancro Colorectal metastático

O cancro colorectal é atualmente o terceiro cancro mais comum a nível global.<sup>(99,141)</sup> Cerca de 20-25% dos doentes com cancro coloretal têm metástases na altura do diagnóstico e cerca de 50-60% dos restantes irá desenvolver metástases, contribuindo para a elevada taxa de mortalidade associada ao cancro colorectal.<sup>(142)</sup> Para a maioria dos doentes com cancro coloretal metastático (CCRm), o tratamento é predominantemente paliativo e não curativo, tendo como objetivo o aumento da sobrevida e manter a qualidade de vida durante o período mais longo possível.

**Quadro 9 - Aspectos comparativos das recomendações no tratamento do cancro colorectal metastático entre as guidelines ESMO e NCCN.**

Recomendações	ESMO <sup>(142,143)</sup>	NCCN <sup>(144,145)</sup>
O tratamento ótimo deve ser discutido em equipa multidisciplinar.	✓	✓
<b>TRATAMENTO CCRM IRRESSECÁVEL</b>		
- Regime de quimioterapia paliativa de primeira linha deve incluir uma fluoropirimidina (5-fluorouracilo iv ou capecitabina oral em alternativa).	✓	✓
- Os anticorpos anti-EGFR não devem ser combinados com bevacizumab (anti-VEGF).	✓	✓
- Cetuximab e panitumumab são ativos em monoterapia em doentes refractários a quimioterapia, no entanto a sua atividade restringe-se a tumores <i>KRAS wild-type</i> .	✓	✓
<b><u>Terapêutica de 1ª linha:</u></b>		
- FOLFOX (5-fluorouracilo/ácido folínico/oxaliplatina) ou FOLFIRI (5-fluorouracilo/ácido folínico/irinotecano) proporcionam elevada taxa de resposta e PFS comparativamente a 5-fluorouracilo/ácido folínico.	✓	✓
- O regime CAPOX (capecitabina/oxaliplatina) é uma alternativa a 5-FU e oxaliplatina.	✓	✓
- Bevacizumab adicionado ao regime de quimioterapia aumenta a actividade do regime citotóxico.	✓	✓
- Bevacizumab aumenta a PFS e taxa de resposta no tratamento de 1ª linha combinado com FOLFIRI e em combinação com 5-FU/ácido folínico ou capecitabina em monoterapia.	✓	✓
- Bevacizumab aumenta a PFS e a sobrevida em tratamento de 1ª linha em combinação com uma fluoropirimidina/oxaliplatina.	✓	✓
- Cetuximab aumenta a actividade dos dubletos citotóxicos em 1ª linha de tratamento, em tumores <i>KRAS wild-type</i>	✓	✓
- Aumento da PFS e taxa de resposta com os regimes cetuximab/FOLFIRI comparativamente a FOLFIRI, em <i>KRAS wild-type</i> .	✓	✓
- Aumento da PFS e taxa de resposta com panitumumab/FOLFOX em terapêutica de 2ª linha.	✓	✓
<b><u>Terapêutica de 2ª linha:</u></b>		
- Em doentes refratários a fluoropirimidinas em monoterapia, o tratamento de 2ª linha deve consistir em combinação de oxaliplatina ou irinotecano.	✓	✓
- Em doentes refratários a FOLFOX ou CAPOX, deve ser proposto um regime baseado em irinotecano: irinotecano em monoterapia ou FOLFIRI.	✓	✓
- Em doentes refratários a FOLFIRI, FOLFOX ou CAPOX são alternativa para tratamento de segunda linha, e vice-versa.	✓	✓
- Bevacizumab aumenta a sobrevida e a PFS em combinação com FOLFOX, em tratamento de 2ª linha.	✓	✓

(continuação)		
- Aumento da PFS e taxa de resposta com a combinação cetuximab/irinotecano comparativamente a irinotecano em monoterapia, em tumores <i>KRAS wild-type</i> .	✓	✓
- Aumento da PFS com panitumumab/FOLFOX em terapêutica de 1ª linha.	✓	✓
<b>Terapêutica após progressão:</b>		
- Afibercept em combinação com FOLFIRI ou irinotecano, em doentes naive a FOLFIRI, que progrediram com terapêutica prévia.	x	✓
- Regorafenib em doentes que progrediram sob as terapêuticas <i>standard</i> .	x	✓
<b>TRATAMENTO CCRM RESSECÁVEL</b>		
- A ressecção cirúrgica deve considerada para metástases confinadas ao fígado.	✓	✓
- Em doentes com metástases hepáticas ressecáveis, quimioterapia perioperatória com FOLFOX aumenta a PFS.	✓	✓
- Metástases hepáticas inicialmente irressecáveis podem ser convertidas em ressecáveis após a redução com quimioterapia, e se ocorrer conversão, a ressecção deve ser discutida em equipa multidisciplinar.	✓	✓
- Regimes de quimioterapia em combinação incluem: 5-FU/ácido folínico/irinotecano (FOLFIRI), ou oxaliplatina (FOLFOX).	✓	✓
- A adição de um agente biológico como bevacizumab ou cetuximab aumenta a taxa de resposta:		
• Taxas de conversão superiores em tumores <i>KRAS wild-type</i> com os regimes FOLFOX/cetuximab ou FOLFIRI/cetuximab.	✓	✓
• A combinação de fluoropirimidina/oxaliplatina/bevacizumab levou a resultados não significativos na taxa de ressecção comparativamente a quimioterapia.	✓	✓

### 6.1.5. Melanoma

A incidência mundial do melanoma tem aumentado ao longo das últimas décadas, com mais de 132.000 doentes diagnosticados por ano,<sup>(146)</sup> e a taxa de mortalidade continua a aumentar mais rapidamente que a taxa de mortalidade para outros tipos de cancro.<sup>(147)</sup> A OMS estima que anualmente morrem 66.000 doentes devido a cancro cutâneo, aproximadamente 80% desses doentes com melanoma.<sup>(147)</sup>

A cirurgia continua a ser a pedra basilar no tratamento da doença localizada.<sup>(146,148,149)</sup> Historicamente, as terapêuticas sistémicas têm sido largamente ineficazes, porque o melanoma é geralmente resistente à quimioterapia citotóxica.<sup>(109,146)</sup> A dacarbazina foi a terapêutica citotóxica *standard* para o tratamento do melanoma avançado, apesar das taxas

de resposta serem aproximadamente de 15%.<sup>(146,150,151)</sup> No entanto, durante os últimos anos, várias terapias alvo provaram ser eficazes neste *setting* de doentes com necessidades clínicas por responder. Assim, nos últimos dois anos, o tratamento do melanoma tem tido algum desenvolvimento com a disponibilização de novos fármacos (ipilimumab e vemurafenib) que demonstraram aumentar a sobrevida em doentes com doença avançada.<sup>(146,150)</sup>

**Quadro 10- Aspectos comparativos das recomendações no tratamento do melanoma entre as *guidelines* ESMO e NCCN.**

Recomendações	ESMO <sup>(148)</sup>	NCCN <sup>(149)</sup>
Diagnóstico por biopsia excisional	✓	✓
Biopsia gânglio sentinela	✓	✓
Terapêutica sistémica no melanoma metastático:		
• Ipilimumab em terapêutica de 1ª linha.	x	✓
• Ipilimumab em terapêutica de 2ª linha.	✓	✓
• Vemurafenib em doentes com mutação BRAF V600, desde a 1ª linha terapêutica.	✓	✓
• Dabrafenib em doentes com mutação BRAF V600, desde a 1ª linha terapêutica.	x	✓
• Trametinib em doentes com mutação BRAF V600, desde a 1ª linha terapêutica.	x	✓
• Quimioterapia com dacarbazina, temozolomida, taxanos ou derivados de platina ou IL-2 em elevadas doses podem ser considerados como terapêuticas alternativas.	✓	✓

## 6.2. Discussão

Após a análise comparativa das características gerais das *guidelines* europeias (ESMO) e as *guidelines* americanas (NCCN), é possível reconhecer várias diferenças mas também algumas semelhanças entre as *guidelines* desenvolvidas por estas as organizações.

A ESMO desenvolve normas de orientação clínica direcionadas a todos os oncologistas na Europa (e mesmo fora da Europa). As *guidelines* da ESMO têm como objetivo desenvolver a oncologia médica a nível europeu, permitindo alcançar padrões de tratamento baseados na melhor evidência, com aplicação na prática clínica a todos os doentes oncológicos, em todos os países da Europa. As *guidelines* americanas desenvolvidas pelo NCCN para a prática clínica em Oncologia constituem um “mapa” de intervenções integradas ao longo do tempo e de acordo com a progressão da doença. O NCCN desenvolve *guidelines* no tratamento do cancro, as quais são elaboradas por local do tumor. Das recomendações desenvolvidas incluem-se *guidelines* para deteção, prevenção e redução de risco, *guidelines* para cuidados de suporte, *guidelines* com recomendações específicas relativamente à idade e *guidelines*

dirigidas ao doente. Ambas as organizações desenvolvem *guidelines* utilizando o próprio financiamento e possuem independência editorial.

Relativamente à composição dos grupos de trabalho que desenvolvem estas *guidelines*, e ainda que sejam grupos multidisciplinares em ambos os casos, nenhuma das organizações inclui nos seus grupos de trabalho peritos em metodologias de desenvolvimento. No grupo de trabalho das *guidelines* ESMO não estão incluídos representantes dos doentes; no grupo de desenvolvimento das *guidelines* NCCN por vezes é contemplada a participação de representantes de doentes. Representantes da Indústria Farmacêutica também não são incluídos nos grupos de trabalho em nenhuma das organizações, de modo a salvaguardar a integridade das recomendações elaboradas. Ambas as organizações incluem nas suas *guidelines* a respetiva declaração de conflito de interesses. A pesquisa da literatura científica é efetuada de forma cuidadosa (não preenchendo os requisitos de uma revisão sistemática) pelos grupos de desenvolvimento das *guidelines* ESMO e NCCN. O processo de revisão da *guidelines* elaborada é efetuado através de um sistema de *peer review*, em ambas as situações. As decisões são tomadas por consenso informal em ambos os grupos de desenvolvimento.

Relativamente à sua estrutura e características, as *guidelines* desenvolvidas pela ESMO são orientadas para a patologia (por tipo de tumor), e idealmente, têm uma atualização anual. Cada uma das *guidelines* emitidas encontra-se estruturada de modo a incluir informação baseada na evidência sobre os seguintes itens: incidência da patologia, critérios de diagnóstico, estadiamento da doença, avaliação de risco, plano de tratamento e *follow-up*. De acordo com a perceção do próprio ESMO *Guidelines Working Group*, as suas recomendações são largamente aceites pela comunidade oncológica. As *guidelines* NCCN compreendem uma coordenação de cuidados de modo contínuo, contendo a discussão das recomendações e as respetivas referências. Estes documentos são muito abrangentes e são preparados tendo por base evidência de elevado nível, sempre que disponível. As lacunas da evidência são suplementadas com pareceres de consenso do conjunto de peritos, de modo a cobrir a continuidade dos cuidados. Estas características são diferenciadoras face a outras *guidelines* as quais são mais objectivas, constituindo uma visão para uma questão clínica muito específica (apenas elaboram recomendações para uma determinada intervenção ou circunstância clínica). Relativamente à sua apresentação, as *guidelines* emitidas pelo NCCN caracterizam-se por conter a informação sob a forma de *flowcharts*, permitindo uma consulta rápida e prática de acordo com a patologia ou as características dos doentes. Para complementar estes diagramas, incorporam ainda uma narrativa de suporte e que contem toda a informação com as respetivas referências. As *guidelines* NCCN cobrem quase a

totalidade de neoplasias malignas que afetam os doentes oncológicos, com milhares de pontos de decisão e que são atualizados de uma forma constante (as versões de cada *guideline* vão sendo disponibilizadas sucessivamente ao longo do ano), de acordo com comentários que surgem, se um novo fármaco é aprovado pela FDA ou novas informações importantes que surgem em conferências e que devam ser refletidas na prática clínica mais atual. Em termos de dimensão, e relativamente às *guidelines* analisadas, observa-se também uma variação significativa, que vai de uma média de 8 páginas no caso das *guidelines* ESMO e 415 páginas no caso das *guidelines* NCCN. As *guidelines* ESMO são muito sumárias enquanto as *guidelines* NCCN são documentos de grandes dimensões e que citam grande número de referências. Os sistemas utilizados por estas organizações para a atribuição dos níveis de evidência científica das suas recomendações (nível da evidência e força de recomendação) são diferentes, não permitindo que, face a uma determinada recomendação, se proceda a uma comparação direta do nível de recomendação. As *guidelines* ESMO e NCCN analisadas não contem informação sobre dados económicos. De um modo geral, as *guidelines* relevantes para fins de participação, como as *guidelines* do NICE e outras produzidas por órgãos governamentais, contem dados económicos mais detalhados, pesando os custos e benefícios das intervenções recomendadas.

As *guidelines* desenvolvidas pelas duas organizações estão disponíveis através dos respetivos *websites*, são disseminadas através de reuniões, simpósios e outras iniciativas por parte das organizações. As *guidelines* ESMO são ainda alvo de publicação na revista médica *Annals of Oncology*.

A adesão às *guidelines* ESMO e NCCN não é obrigatória por parte dos profissionais de saúde. No entanto, reconhecendo que as *guidelines* não pretendem ultrapassar o julgamento clínico do profissional de saúde na tomada de decisão mais adequada para cada circunstância e cada doente individual, por exemplo, no caso das *guidelines* emitidas pelo NICE determina-se que nas instituições prestadoras de cuidados de saúde no âmbito do NHS é exetável que se cumpra com as *guidelines*, sendo solicitado que o profissional de saúde justifique os casos “especiais” em que não prescreve em *compliance* com a *guideline*. Os profissionais de saúde alvo das *guidelines* desenvolvidas pela ESMO e NCCN são profissionais especializados, concentrando-se nos oncologistas e todos os clínicos de outras especialidades que tratam doentes com cancro. Esta diferenciação contrasta com as *guidelines* publicadas pelo NICE, por exemplo, ou mesmo em Portugal pela DGS, as quais são dirigidas a todos os médicos do Serviço Nacional de Saúde.

A heterogeneidade nas *guidelines* desenvolvidas pelas organizações a nível mundial tem vindo a realçar a importância de uma colaboração internacional de modo a evitar a duplicação de esforços, minimizar os custos e otimizar a qualidade do trabalho desenvolvido.<sup>(42,152,153)</sup> No entanto, existem diferentes necessidades a ser atendidas com a criação de *guidelines* nos vários sistemas de saúde, profissionais de saúde, doentes e sociedade em geral. A chave é definir claramente o objetivo da *guidelines*, a quem se destinam e em que circunstâncias específicas. Os padrões metodológicos devem ser cumpridos garantindo a elevada qualidade e a heterogeneidade em aspectos de desenvolvimento podem ser imprescindíveis para atender às necessidades que levam à criação da *guideline*.

No que respeita às comparações das *guidelines* por patologia, de um modo geral, as recomendações que constam das *guidelines* em oncologia clínica são homogéneas. Os avanços científicos em oncologia são globalmente disponíveis e as principais recomendações emitidas por estas *guidelines* devem portanto ser sobreponíveis, quer a nível da Europa (ESMO) quer da América (NCCN). As *guidelines* relativas às patologias analisadas (cancro do pulmão de não pequenas células avançado ou metastático, cancro colorectal metastático, cancro da mama metastático, cancro da próstata, melanoma metastático) não apresentam diferenças muito relevantes. Destacam-se pequenas diferenças que estão possivelmente relacionadas com os tempos de aprovação regulamentar de certos fármacos pelas Agências Reguladoras FDA e EMA, que conduzem a uma diferente disponibilidade dos mesmos; ou provavelmente devido à diferente periodicidade de atualização das *guidelines* para permitir incorporar a evidência mais recente.

Um aspecto não analisado nestas *guidelines* foi a sua qualidade, pela impossibilidade de aplicação da metodologia apropriada. Neste sentido, e recorrendo a estudos publicados na literatura, a qualidade das *guidelines* produzidas por diferentes organizações a nível internacional é variável. Hogeveen *et al.* avaliou a qualidade de *guidelines* para o tratamento do cancro da mama, com recurso ao instrumento AGREE.<sup>(154)</sup> Este estudo permitiu demonstrar que, ainda que as recomendações chave apresentadas por cada uma das *guidelines* acerca do mesmo tópico sejam consistentes, a qualidade era bastante variável nos seis domínios do AGREE. As recomendações chave não foram o único factor de apreciação. Os processos através dos quais as *guidelines* são criadas, a sua clareza e apresentação, e a sua aplicabilidade aos profissionais de saúde alvo são factores chave não menos importantes. A apresentação pode afetar em muito a adopção das recomendações, pois se a *guideline* tem uma fraca apresentação e é difícil de utilizar e de seguir, o clínico é desencorajado a utilizá-la.

### • Cancro do pulmão de não pequenas células avançado

A necessidade de refinar cada vez mais o diagnóstico do cancro do pulmão permite a eleição de terapêuticas que oferecem a maior probabilidade de resposta, e por conseguinte, aumento da sobrevida. Na terapêutica do cancro do pulmão de não pequenas células têm sido definidas novas estratégias terapêuticas sistêmicas em função das características histológicas e moleculares de cada tumor.

As *guidelines* elaboradas pelo NCCN e ESMO estão em concordância no que se refere ao papel da quimioterapia na doença avançada. Com base em múltiplos estudos aleatorizados e várias meta-análises é demonstrado o benefício na sobrevida associada a terapêutica sistémica baseada em quimioterapia com derivados de platina comparativamente a melhor terapêutica de suporte, em doentes com bom *performance status*.<sup>(135,136)</sup> Em ambas as *guidelines* analisadas se reafirma a importância do tipo histológico de CPNPC para a decisão terapêutica.<sup>(135,136)</sup>

Relativamente ao tratamento de primeira linha, ambas as *guidelines* recomendam regimes de quimioterapia, baseada num sal de platina (carboplatina ou cisplatina) em combinação com fármacos de 3ª geração (docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina), em doentes com bom estado geral (PS). Os doentes com PS 3-4 não beneficiam de quimioterapia. Regimes quimioterapêuticos que não incluam um derivado de platina apenas devem ser considerados em doentes com contraindicação para estes agentes.<sup>(135)</sup> Alternativamente esses doentes devem ser tratados com regimes de quimioterapia contendo um dos fármacos de terceira geração.<sup>(135,136)</sup> Pemetrexedo é preferível a gemcitabina em doentes com tumores de histologia não escamosa.<sup>(135,136)</sup> Pemetrexedo é um agente antineoplásico antifolato com afinidade para vários alvos enzimáticos e que atua causando a disrupção de processos metabólicos vitais folato-dependentes essenciais para a replicação celular.<sup>(155)</sup> Está aprovado para utilização em combinação com cisplatina no tratamento de primeira linha de doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático, com histologia celular que não predominantemente escamosa; em monoterapia no tratamento de manutenção do CPNPC localmente avançado ou metastático, com histologia celular que não predominantemente escamosa, em doentes cuja doença não progrediu imediatamente após quimioterapia à base de platina. Pemetrexedo está ainda indicado em monoterapia de segunda linha, no tratamento de doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático, com histologia celular que não predominantemente escamosa.<sup>(155)</sup> A terapêutica *standard* do CPNPC avançado tem-se baseado num regime duplo com platina.<sup>(156)</sup> O ensaio clínico publicado por Scagliotti *et al.*, envolvendo doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático, comparou o regime cisplatina + pemetrexedo (CP) vs.

cisplatina + gemcitabina (CG). De acordo com os resultados deste estudo, não foram observadas diferenças na sobrevida global entre os dois grupos de tratamento, e o perfil de segurança foi mais favorável no grupo de doentes tratados com cisplatina e pemetrexedo. Contudo, este foi o primeiro ensaio clínico em CPNPC que demonstrou diferenças na sobrevida global segundo o tipo histológico, após uma análise estratificada. Em doentes com histologia não escamosa a vantagem do regime CP vs. CG traduziu-se num aumento de 1,4 meses na sobrevida global, e a análise de subgrupos histológicos permitiu demonstrar para o regime CP, se verificou um aumento de 1,7 meses na sobrevida global no adenoma e 3,7 meses no carcinoma de grandes células, comparativamente ao regime CG.<sup>(156)</sup>

O anticorpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab está indicado em associação a quimioterapia contendo compostos de platina no tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC, irressecável, avançado, metastizado ou recidivado.<sup>(157)</sup> Tanto as *guidelines* NCCN como as *guidelines* ESMO recomendam a adição de bevacizumab em combinação com um regime contendo paclitaxel e carboplatina em doentes com tumores de células não escamosas, tendo demonstrado vantagem na sobrevida global.<sup>(135,136)</sup> Os doentes devem ser selecionados, após exclusão de contraindicação para este regime terapêutico. As *guidelines* NCCN recomendam que a utilização de bevacizumab deve anteceder a progressão da doença.<sup>(136)</sup>

A utilização de cetuximab no tratamento de doentes com CPNPC avançado é uma opção recomendada pelas *guidelines* NCCN.<sup>(136)</sup> Cetuximab é um anticorpo IgG<sub>1</sub> monoclonal quimérico direcionado especificamente contra o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).<sup>(158)</sup> Este fármaco não tem indicação aprovada na Europa no tratamento do CPNPC e deste modo, não faz parte das recomendações da ESMO. Cetuximab demonstrou um ligeiro aumento na sobrevida livre de progressão, num ensaio clínico de fase III, em combinação com vinorelbina/cisplatina em doentes com CPNPC com mutação EGFR e PS 0-2, independentemente da histologia do tumor.<sup>(135,136,159)</sup> A recomendação efectuada nas *guidelines* NCCN é apenas de categoria 2B, uma vez que a vantagem na sobrevida global é muito ligeira, num regime terapêutico tão complexo e com um perfil de tolerabilidade desfavorável quando comparado a outras opções disponíveis.<sup>(136)</sup>

O tratamento de primeira linha com inibidores de tirosinacina (erlotinib ou gefitinib) é indicado em doentes com CPNPC metastático positivos para a mutação EGFR. Em doentes com *performance status* de 3-4 e mutação EGFR são elegíveis para tratamento com estes agentes.<sup>(135,136)</sup> Os inibidores de tirosinacina demonstraram aumentar significativamente a sobrevida livre de progressão, comparativamente a quimioterapia. Erlotinib está indicado no tratamento de primeira linha em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastizado

com mutações ativadoras do EGFR. Está também indicado, em monoterapia, no tratamento de manutenção de doentes com CPCNP, localmente avançado ou metastizado, com doença estável, após 4 ciclos de uma primeira linha de quimioterapia baseada em platina e no tratamento de doentes com CPNPC após falência de pelo menos um regime de quimioterapia.<sup>(160)</sup> A eficácia de erlotinib no tratamento de primeira linha de doentes com mutações ativadoras do EGFR no CPCNP foi demonstrada num ensaio clínico de fase III, aleatorizado, aberto. Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber tratamento com erlotinib 150 mg ou até 4 ciclos de quimioterapia baseada em dupletos de platina. Foi observado um benefício significativo na sobrevida livre de progressão nos doentes tratados com erlotinib: a PFS mediana dos doentes submetidos a quimioterapia foi de 5,2 meses vs. 9,7 meses nos doentes tratados com erlotinib.<sup>(160,161)</sup>

Gefitinib foi o primeiro inibidor do EGFR oral a ficar disponível no mercado e está indicado no tratamento de doentes adultos com CPCNC localmente avançado ou metastático com mutações de ativação do EGFR-TK (tirosinacinase do recetor do fator de crescimento epidérmico).<sup>(162)</sup> O estudo IPASS foi um ensaio clínico aberto, multicêntrico, aleatorizados, de fase III com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de gefitinib vs. carboplatina/paclitaxel como primeira linha no tratamento de doentes com CPNPC avançado. Gefitinib demonstrou superioridade na sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e qualidade de vida superior e alívio de sintomas, sem diferença significativa na sobrevida global, comparativamente a carboplatina/paclitaxel em doentes com CPNPC avançado ou metastático com mutação EGFR, não previamente tratados.<sup>(162,163)</sup> A evidência sugere que a os inibidores de tirosinacinase EGFR são a terapêutica mais efetiva em doentes com CPNPC avançado com mutação EGFR.<sup>(164-166)</sup> Assim sendo, ambos os fármacos, erlotinib e gefitinib, poderão constituir a terapêutica de eleição em primeira linha para estes doentes. Na ausência de comparações diretas entre erlotinib e gefitinib, existe a necessidade de efetuar comparações indiretas entre os dois tratamentos disponíveis. Um estudo publicado por Schwander *et al.* (2011) comparou a sobrevida livre de progressão de erlotinib e gefitinib, baseando-se nos resultados dos ensaios clínicos OPTIMAL e IPASS. De acordo com os resultados desta comparação indireta existe uma diferença significativa na sobrevida livre de progressão: erlotinib é o inibidor do EGFR mais eficaz em primeira linha em doentes com CPNPC avançado com mutação EGFR.<sup>(167)</sup>

Doentes com CPNPC avançado com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo são elegíveis para tratamento com crizotinib, tal como é recomendação por parte de ambas as *guidelines*.<sup>(135,136)</sup> Crizotinib é uma pequena molécula seletiva inibidora do recetor da tirosina cinase do ALK e das suas variantes oncogénicas, disponível por via oral. Tem indicação

aprovada no tratamento de adultos com CPNPC avançado com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo previamente tratados. Para a seleção dos doentes elegíveis para receber tratamento com crizotinib é necessária a realização de um teste de ALK preciso e validado.<sup>(168)</sup> A translocação ALK corresponde a 5% dos casos de CPNPC e define um subtipo molecular distinto de cancro do pulmão. Até à data não existiam terapêuticas específicas para o tratamento do CPNPC avançado com mutação ALK, pelo que crizotinib veio preencher essa lacuna. A sua eficácia foi avaliada em termos de taxa de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão em dois estudos não controlados. As taxas de resposta (60% e 53% para doentes com CPNPC avançado ALK-positivo, previamente tratados) e a sobrevida livre de progressão (48,1 semanas e 42,9 semanas) foram concordantes entre os estudos A8081001 e A8081005, respetivamente.<sup>(168)</sup> Num ensaio clínico aberto, aleatorizado, de fase III, foi comparada a terapêutica com crizotinib vs. quimioterapia (com pemetrexedo ou docetaxel) em 347 doentes com CPNPC avançado ou metastático positivo para a translocação do ALK, previamente submetidos a um regime de quimioterapia baseado em platina. A sobrevida mediana livre de progressão (o *endpoint* primário) foi de 7,7 meses no grupo de doentes tratados com crizotinib e 3,0 meses no grupo de doentes tratados com quimioterapia. As taxas de resposta foram 65% com crizotinib, comparativamente a 20% com quimioterapia ( $p < 0,001$ ). De acordo com uma análise interina do estudo, não foi observada melhoria significativa na sobrevida global. Os resultados da qualidade de vida foram superiores no grupo de doentes tratados com crizotinib comparativamente a quimioterapia. Crizotinib foi superior à quimioterapia *standard* em doentes com CPNPC avançado com mutação ALK.<sup>(169)</sup>

A terapêutica de manutenção é uma estratégia contemplada em ambas as *guidelines* comparadas. Estudos publicados evidenciam os benefícios potenciais de um tratamento “fronteira” entre a primeira linha e a segunda linha terapêutica. Este tratamento baseia-se no pressuposto de que após quatro a seis ciclos de tratamento de primeira linha, os doentes têm a possibilidade de continuar o tratamento com um dos agentes usados na primeira linha (manutenção com continuação) ou alternativamente iniciar outro fármaco ainda não utilizado (manutenção com *switch*), administrado até progressão da doença, altura em que se prossegue com terapêutica de segunda linha.<sup>(135,136)</sup> As *guidelines* ESMO não procedem à recomendação de bevacizumab e cetuximab na terapêutica de manutenção, por não existir evidência suficiente neste *setting* de doentes.<sup>(135)</sup> As *guidelines* NCCN posicionam em categoria 1 a terapêutica de manutenção com cetuximab e bevacizumab em doentes que em primeira linha foram submetidos a terapêutica com um regime contendo um destes fármacos.<sup>(136)</sup> No contexto de terapêutica de manutenção de continuação é recomendada a continuação de pemetrexedo após completar o regime de primeira linha com cisplatina e

pemetrexedo, em doentes com histologia não escamosa. Nestes doentes, pemetrexedo demonstrou também melhoria na sobrevida global e sobrevida livre de progressão como terapêutica de manutenção em “switch”.<sup>(136)</sup>

Finalmente, em segunda linha terapêutica, em doentes com progressão durante ou após terapêutica de primeira linha, ambas as *guidelines* recomendam terapêutica com docetaxel, pemetrexedo ou erlotinib.<sup>(135,136)</sup> Em terceira linha terapêutica, as *guidelines* NCCN recomendam terapêutica com erlotinib.<sup>(136)</sup> À semelhança do NCCN, a ESMO recomenda tratamento com erlotinib em linhas de tratamento subsequentes em doentes com EGFR *wild-type* que não tenham recebido tratamento com inibidores da tirosinacina assim como para qualquer doente com mutação EGFR que ainda não tenha recebido tratamento prévio com inibidores da tirosinacina.<sup>(135)</sup> As *guidelines* NCCN recomendam que um doente que progrediu sob terapêutica com erlotinib deverá continuar o tratamento com erlotinib; por outro lado, as *guidelines* ESMO assumem que a continuação do tratamento após progressão é uma questão atualmente por definir.<sup>(135,136)</sup>

As recomendações americanas e europeias para o tratamento do CPNPC metastático são essencialmente consistentes entre si, não existindo discrepância ao nível das abordagens em cada uma das linhas terapêuticas. O melhor cuidado do doente com cancro do pulmão deve basear-se na utilização da terapêutica mais adequada, à luz da evidência científica mais atual, tal como é o pressuposto da utilização das normas orientadoras clínicas. Com a proliferação da produção de *guidelines* acerca do diagnóstico e tratamento do cancro do pulmão, surgem muitas questões relativamente a variações nas recomendações efetuadas e da qualidade das mesmas. Neste sentido, Harpole *et al.* (2003) concluíram, após avaliação do âmbito e da qualidade das *guidelines* direcionadas para o tratamento do cancro do pulmão, que a maioria dos tópicos na abordagem do cancro do pulmão estava incluída em pelo menos uma das *guidelines* estudadas, mas não existia uma única *guideline* que cobrisse todos os tópicos relevantes. Além disso, ao avaliar a qualidade das *guidelines* conforme os critérios AGREE, obtiveram, de um modo geral, uma fraca qualidade, o que destaca a necessidade de esforços ulteriores no sentido de melhorar a qualidade das *guidelines* disponíveis.<sup>(170)</sup>

#### • Cancro da mama metastático

O cancro da mama metastático é incurável na maioria dos casos, e o seu tratamento tem como objetivo a palição dos sintomas, manutenção ou melhoria da qualidade de vida do doente e aumento da sua sobrevida.<sup>(124,137,138,171)</sup> Ainda assim, o tratamento do cancro da mama metastático tem mudado bastante nas últimas décadas.<sup>(172,173)</sup> A disponibilização de

novas terapêuticas citotóxicas, terapêuticas dirigidas a alvos específicos, bem como a utilização de novas abordagens de tratamento permitiu uma melhoria significativa na sobrevida dos doentes e com qualidade de vida superior. A abordagem multidisciplinar, terapêuticas personalizadas de acordo com as características do tumor, do doente e da história clínica, assim como a redefinição de objetivos terapêuticos com vista a minimizar o impacto na vida do doente, com substituição dos regimes quimioterapêuticos combinados por quimioterapia em monoterapia ou terapêutica hormonal em combinação ou não com terapêuticas dirigidas, constituem um novo paradigma no tratamento destes doentes.<sup>(173)</sup> O desenvolvimento de *guidelines* para o tratamento de doentes com cancro da mama metastático deu seguramente um forte contributo para a melhoria dos cuidados de saúde neste contexto.

A ESMO publicou em 2012 as *guidelines* para o diagnóstico, tratamento e *follow-up* do cancro da mama metastático ou localmente recorrente. Estas *guidelines* recomendam como opções de tratamento do cancro da mama metastático as terapêuticas sistémicas, como hormonoterapia, quimioterapia, agentes dirigidos ao osso (tais como bifosfonatos ou denosumab) e terapêutica biológica dirigida, como trastuzumab e lapatinib. Nas *guidelines* desenvolvidas pelo NCCN, publicadas em 2013, são incluídas as mesmas recomendações de abordagens sistémicas para os doentes com cancro da mama metastático ou localmente recorrente. Estas recomendações estratificam os doentes em função da presença ou ausência de metastases ósseas, e nestes dois subgrupos de doentes, estratificam os doentes de acordo com a expressão de recetores hormonais e HER2.<sup>(137,138)</sup>

Em termos de terapêutica sistémica e especificamente no que concerne à quimioterapia, para a maioria das doentes, a sobrevida global é semelhante com a utilização de regimes em monoterapia em sequência comparativamente ao uso de agentes quimioterapêuticos em combinação. A seleção entre as duas opções deve ter em conta a necessidade de obter resposta significativa rapidamente, bem como a qualidade de vida. A quimioterapia deve ser opção sobretudo em caso de doença rapidamente progressiva ou muito sintomática.<sup>(137,138)</sup>

A hormonoterapia deve constituir o tratamento preferencial do cancro da mama metastático em doentes com recetores hormonais positivos (exceção: na presença de doença rapidamente progressiva, doença visceral extensa ou suspeita de resistência à hormonoterapia). A hormonoterapia nunca deve ser coadministrada com quimioterapia. Doentes com HER2 positivo devem ser tratados precocemente com um agente que tenha este recetor como alvo. A hormonoterapia é selecionada de acordo com o estado menopausico, comorbilidades da doente, fármacos utilizados previamente em terapêutica

adjuvante e o perfil de segurança do fármaco. Em doentes pré-menopausa, sem terapêutica adjuvante prévia com tamoxifeno ou caso a tenha descontinuado há mais de 12 meses, tamoxifeno com ablação ovárica (através de um análogo da LHRH, cirurgia ou irradiação ovárica) constitui a opção preferencial. Em doentes pós-menopausa, sem terapêutica adjuvante prévia com inibidores da aromatase ou cuja descontinuação ocorreu há mais de 12 meses, um inibidor da aromatase (anastrozol, letrozol ou exemestano) é opção preferencial com resultados superiores a tamoxifeno e letrozol.<sup>(137,138)</sup> Tamoxifeno continua a constituir opção de primeira linha aceitável. Fulvestrant é um antagonista competitivo do recetor de estrogénio é indicado no tratamento de mulheres pós-menopausicas com carcinoma da mama, localmente avançado ou metastático, positivo para o recetor de estrogénio, na doença recidivada durante ou após terapêutica anti-estrogénica adjuvante ou em progressão com terapêutica com um anti-estrogénio.<sup>(174)</sup> Ambas as *guidelines* posicionam fulvestrant como alternativa aos inibidores da aromatase, tendo a terapêutica de primeira linha com fulvestrant na dose de 500 mg mensalmente demonstrado superioridade comparativamente a anastrozol.<sup>(137,138)</sup> As *guidelines* recomendam que doentes com resistência evidente à terapêutica hormonal devem ser tratadas com quimioterapia, assim como em doentes com recetores hormonais negativos e HER2 negativo. A seleção do regime de quimioterapia/agente mais adequado deve ter em consideração as características individuais do doente e da doença. Existem vários agentes citotóxicos que podem ser utilizados em monoterapia ou em regimes combinados.<sup>(137,138)</sup> Infelizmente, não existem estudos que comparem diretamente as várias estratégias em primeira linha e as diferenças nas populações de doentes não permitem o estabelecimento de comparações. Os regimes com base em taxanos são o único padrão de cuidado de primeira linha em doentes que não progrediram após terapêutica adjuvante com um regime contendo antraciclinas e sem taxanos. Não existe nenhuma abordagem *standard* para doentes que necessitam de uma segunda ou subseqüentes linhas terapêuticas. Por vezes, a presença de doença visceral, o curso agressivo e a rápida deterioração do doente, exigem o recurso a regimes quimioterapêuticos em combinação. A duração do regime e o número de regimes devem ser baseadas no doente a nível individual. A continuação de quimioterapia após a terceira linha apenas se justifica em doentes com bom *performance status* e com resposta a quimioterapia prévia.<sup>(137,138)</sup> Bevacizumab, anticorpo monoclonal anti-VEGF, em associação com paclitaxel, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro da mama metastizado.<sup>(157)</sup> As *guidelines* ESMO apenas recomendam a utilização de bevacizumab em doentes cuidadosamente selecionados, cujas opções terapêuticas são limitadas, e com uma análise cuidada do benefício, risco e custos do tratamento.<sup>(137)</sup> As *guidelines* NCCN também

consideram a utilização de bevacizumab, incluído nas opções de quimioterapia em combinação. Em ensaios clínicos aleatorizados, os quais incluíram doentes com cancro da mama metastático, a terapêutica com bevacizumab em combinação com agentes citotóxicos em primeira ou segunda linha terapêutica demonstraram modesta melhoria no tempo até progressão e na taxa de resposta e não foi observada melhoria na sobrevida global.<sup>(138)</sup> O tempo até à progressão pode variar de acordo com o agente citotóxico e parece ser superior com bevacizumab em combinação com paclitaxel.<sup>(138,175)</sup>

Ambas as *guidelines* recomendam que doentes com HER2 positivo sejam tratados com um agente anti-HER2, sendo as opções disponíveis trastuzumab ou lapatinib. Devem ser prescritos precocemente a todas os doentes com HER2 positivo, excepto em caso de contraindicação para a sua utilização. O bloqueio HER2 poderá ser utilizado em monoterapia, ou em combinação com hormonoterapia ou quimioterapia, e deve ser mantido mesmo após progressão tumoral.<sup>(137,138)</sup> Lapatinib é um inibidor de tirosinacinaze indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama, cujos tumores sobreexpressem HER2. A sua indicação inclui a associação com capecitabina para tratamento de doentes com cancro da mama avançado ou metastático, que deve ter incluído antraciclina e taxanos e terapêutica com trastuzumab, em contexto metastático; em associação com trastuzumab em doentes com recetores hormonais negativos na doença metastizada que progrediu com terapêutica(s) prévia(s) com trastuzumab em associação com quimioterapia e em associação com um inibidor da aromatase para mulheres pós-menopausicas com doença metastizada e recetores hormonais positivos, não elegíveis para quimioterapia.<sup>(176)</sup> Lapatinib em combinação com capecitabina, comparativamente a monoterapia com capecitabina proporciona um aumento do tempo até progressão em doentes que progrediram durante ou após terapêutica com trastuzumab, antraciclina ou taxanos. A combinação de lapatinib e trastuzumab demonstrou ser superior em termos da sobrevida global comparativamente a monoterapia com lapatinib em doentes que progridem durante ou após terapêutica com antraciclina, taxanos ou trastuzumab.<sup>(137,138)</sup>

O anticorpo monoclonal pertuzumab está indicado para utilização, em associação com trastuzumab e docetaxel, em doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido tratamento prévio com anti-HER2 ou quimioterapia para a sua doença metastática.<sup>(177)</sup> A adição de pertuzumab em associação com um regime de trastuzumab e docetaxel demonstrou melhorar a taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e uma tendência para melhoria da sobrevida global, num ensaio clínico de fase III. Assim, as *guidelines* ESMO consideram que o valor acrescentado e o seu custo-efetividade devem ainda ser analisados.<sup>(137)</sup> As

*guidelines* NCCN recomendam a terapêutica com pertuzumab e trastuzumab em combinação com um taxano como primeira linha preferencial em doentes com HER2 positivo, posicionando o esquema terapêutico pertuzumab+trastuzumab+docetaxel em categoria 1, e pertuzumab+trastuzumab+paclitaxel em categoria 2A.<sup>(138)</sup>

Trastuzumab emtansina (T-DM1) é um conjugado anticorpo-fármaco que incorpora as propriedades antitumorais anti-HER2 de trastuzumab com a atividade citotóxica do agente antineoplásico DM1, um inibidor dos microtúbulos.<sup>(178)</sup> Os benefícios de T-DM1 foram demonstrados num ensaio clínico de fase III (EMILIA), um estudo aberto, internacional, multicêntrico e aleatorizado. Neste estudo, a eficácia foi demonstrada em termos de aumento na sobrevida global dos doentes que receberam o tratamento com T-DM1 comparativamente a doentes tratados com lapatinib e capecitabina (30,9 meses *vs.* 25,2 meses, respetivamente) e aumento da sobrevida livre de progressão (9,6 meses *versus* 6,4 meses, respetivamente). Com um perfil de segurança favorável, T-DM1 proporciona um aumento do índice terapêutico de trastuzumab com exposição mínima dos tecidos saudáveis.<sup>(178)</sup> Este fármaco foi recentemente aprovado na Europa no tratamento de doentes adultos com HER2-positivo, com cancro de mama metastático ou localmente avançado não ressecável, que receberam terapêutica prévia com trastuzumab e um taxano, separadamente ou em combinação.<sup>(179,180)</sup> As *guidelines* NCCN recomendam este fármaco como terapêutica preferencial em doentes HER2-positivo previamente expostos a trastuzumab,<sup>(138)</sup> as *guidelines* ESMO embora mencionem o seu papel na terapêutica não procedem a qualquer recomendação uma vez que à data da elaboração do documento o fármaco não se encontrava disponível.<sup>(137)</sup>

A radioterapia paliativa é muitas vezes requerida em situações de metástases ósseas e cerebrais. A cirurgia ou radioterapia radical podem ser consideradas em situações em que as metástases são limitadas.<sup>(137)</sup> Os agentes dirigidos ao osso - bifosfonatos e denosumab - são recomendados quando existe evidência clínica de metástases ósseas, para palição dos sintomas e diminuição do risco de eventos esqueléticos.<sup>(137,138)</sup>

As *guidelines* ESMO recomendam que a avaliação da resposta à terapêutica seja efetuada, por rotina, a cada 2-4 meses de hormonoterapia ou a cada 2-4 ciclos de quimioterapia, ou após suspeita de progressão, através de exame clínico, bioquímico e imagiológico. A presente *guideline* ressalva que a alteração dos marcadores tumorais não deve ser usada isoladamente como factor determinante para alteração terapêutica.<sup>(137)</sup> As *guidelines* NCCN contemplam recomendações no que se refere à fertilidade e concepção, a considerar em doentes pré-menopausa,<sup>(138)</sup> as *guidelines* ESMO não fazem qualquer referência a esta situação particular. Nenhuma das *guidelines* inclui recomendações para o

tratamento do cancro da mama em doentes do sexo masculino. O cancro da mama em doentes do sexo masculino representa menos de 0,5-1,0% de todos os cancros de mama, sendo a idade média de diagnóstico destes doentes de 64 anos.<sup>(181)</sup> Os ensaios clínicos são escassos devido à raridade com que a doença ocorre. As recomendações do NCCN sugerem que estes doentes sejam tratados de acordo com as recomendações aplicáveis no caso da mulher pós-menopausa.<sup>(181,182)</sup>

Por fim, em Portugal, a norma emitida pela DGS para a abordagem do cancro da mama metastático encontra-se em linha com as recomendações emitidas pelas normas orientadoras da ESMO. Mais ainda, e de acordo com a presente norma, existe alguma variação da prática clínica em Portugal, assim como uma disponibilidade irregular de certos procedimentos e tratamentos a doentes com cancro da mama metastático.<sup>(124)</sup> Pretende-se que o recurso a normas orientadoras terapêuticas de elevada qualidade e desenvolvidas a nível local conduza o mais possível à eliminação da variação injustificada na prática clínica.

A observação de que as diversas *guidelines* contemplam recomendações similares no tratamento do cancro da mama metastático está de acordo com outros estudos publicados na literatura. De acordo com um estudo de Hogeveen *et al.* (2012) realizado com o intuito de comparar várias *guidelines* na abordagem do cancro da mama emitidas por diferentes organizações a nível mundial, os autores concluíram que as recomendações chave eram consistentes entre as diferentes *guidelines*, apresentando, contudo, uma enorme variabilidade no que respeita à qualidade das mesmas.<sup>(154)</sup> Mais tarde, Wolters *et al.* (2012) publicou um outro estudo desenvolvido com o objetivo de comparar as recomendações constantes em diferentes *guidelines* a nível mundial orientadas para o tratamento do cancro da mama, veio confirmar as conclusões do primeiro estudo. Apesar das pequenas diferenças pontuais identificadas pelos autores, as recomendações das diferentes *guidelines* são concordantes entre si. A maioria das *guidelines* é, naturalmente, elaborada tendo como base a mesma evidência científica, além de que muitas *guidelines* existentes a nível nacional ou local são geralmente adaptadas a partir de outras *guidelines*. Deste modo, são geradas recomendações para as mesmas questões clínicas apenas com diferenças marginais.<sup>(183)</sup>

#### • Cancro da próstata

Foram comparadas as recomendações das *guidelines* europeias e americanas para a abordagem do cancro da próstata. Em relação ao rastreio do cancro da próstata existe muita discussão sobre o eventual benefício na sua realização. Este é um tema controverso, pelo que é interessante verificar quais as recomendações das organizações internacionais acerca deste tópico. Vários estudos prospetivos, aleatorizados contemplaram o potencial benefício

da realização do rastreio na redução da mortalidade específica por cancro da próstata. No estudo ERSPC (*European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer*), cerca de 160.000 homens foram aleatorizados para realização de rastreio ou não, em intervalos de 2-4 anos, por determinação do PSA. Cerca de 80% dos homens com PSA aumentado foram submetidos a biopsia. Os homens rastreados tinham 40% menos casos de cancro da próstata avançado no diagnóstico e uma taxa de mortalidade por cancro da próstata cerca de 20% inferior. O benefício foi largamente demonstrado em doentes abaixo dos 70 anos de idade. O estudo *PLCO Cancer Screening Trial* aleatorizou 76.000 homens para a execução de toque retal anualmente e teste de PSA, comparativamente aos cuidados padrão na comunidade. Foram observadas taxas de mortalidade similares em ambos os grupos em estudo. Os estudos ERSPC e PLCO são referidos com tendo tido resultados contraditórios. A aparente falta de acordo entre os estudos europeus e americanos acerca do rastreio do cancro da próstata gerou confusão acerca dos benefícios do mesmo.<sup>(184)</sup> O rastreio do cancro da próstata está associado a uma redução da mortalidade, embora à custa da sujeição de um grande número de doentes a medidas de diagnóstico, com muitos casos de cancro da próstata serem inutilmente diagnosticados e de muitos virem a ser tratados sem benefício. Atualmente a maioria das organizações médicas recomenda que o rastreio seja realizado em regime de rastreio oportunístico, após devida explicação ao doente dos seus potenciais benefícios e efeitos laterais, mas não existe uma recomendação consensual acerca deste tópico, daí a importância da uniformização que poderá ser oferecida através da elaboração de *guidelines* consistentes a nível internacional.

No que respeita à imagiologia óssea, as *guidelines* ESMO não fazem recomendação destes exames por rotina, em doentes de baixo risco, mas sim em doentes com risco intermédio;<sup>(139)</sup> as *guidelines* NCCN determinam a realização de exames de imagiologia óssea apenas em doentes sintomáticos e com expectativa média de vida superior a 5 anos.<sup>(140)</sup> Relativamente à realização de prostatectomia radical, as *guidelines* ESMO apenas recomendam esta intervenção em doentes de risco intermédio;<sup>(139)</sup> as *guidelines* NCCN recomendam esta terapêutica para qualquer doente com cancro da próstata localizado e que seja completamente ressecável por cirurgia (em doentes com expectativa média de vida  $\geq$  10 anos).<sup>(140)</sup> A braquiterapia, segundo as recomendações da ESMO, é uma intervenção apenas referida como opção em doentes de risco intermédio na abordagem da doença loco-regional.<sup>(139)</sup> O NCCN faz recomendações mais concretas acerca da braquiterapia, estando indicada em casos de baixo risco, uma vez que os estudos demonstram que é menos efetiva que a radioterapia de feixe externo (cT1c-T2a, Gleason 2-6 e PSA < 10 ng/ml).<sup>(140)</sup>

Historicamente, o tratamento do CPRCm tem constituído um desafio significativo em termos clínicos com poucas opções terapêuticas. Relativamente à abordagem do cancro da próstata resistente à castração (CPRCm), novas opções terapêuticas têm surgido, num *setting* de doentes onde até há poucos anos não existiam alternativas para além do melhor cuidado de suporte. Até 2010, nenhum tratamento conferia um benefício em termos de sobrevida global em doentes com CPRCm cuja doença tinha progredido durante ou após terapêutica com docetaxel. Na Europa, estão agora aprovadas cinco terapêuticas inovadoras (cabazitaxel, abiraterona, enzalutamida e mais recentemente, sipuleucel-T e rádio-223).

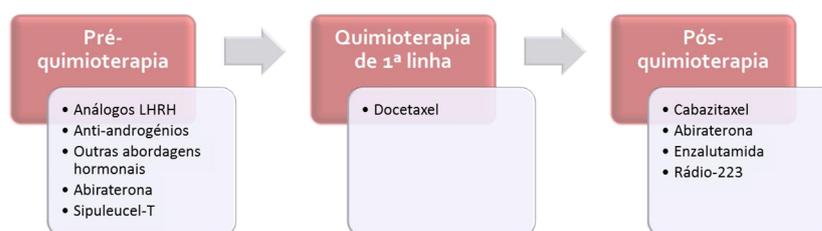


Figura 7- Abordagem terapêutica do CPRCm. <sup>(139,140,185)</sup>

Antes da aprovação de docetaxel, as opções terapêuticas eram limitadas e os doentes com CPRCm progressivo eram geralmente tratados recorrendo a estratégias paliativas. As *guidelines* recomendam que os doentes com CPRCm, candidatos a quimioterapia, devem ser tratados com um regime contendo docetaxel, de acordo com o benefício na sobrevida demonstrado por este agente comparativamente a mitoxantrona. <sup>(139,140)</sup>

O agente citotóxico cabazitaxel, pertencente à classe dos taxanos, encontra-se aprovado no tratamento de doentes com carcinoma da próstata hormono-refratário metastizado, previamente tratados com um regime contendo docetaxel. <sup>(186,187)</sup> A sua aprovação teve como base o ensaio clínico TROPIC, um estudo aberto de fase III, multicêntrico, multinacional, aleatorizado, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de cabazitaxel com prednisona *versus* mitoxantrona com prednisona em doentes com CPRCm cuja doença progrediu durante ou após terapêutica com docetaxel. Cabazitaxel demonstrou benefício significativo em termos de sobrevida global em comparação com mitoxantrona em doentes com CPRCm, previamente submetidos a terapêutica com docetaxel (15,1 vs. 12,7 meses, respetivamente;  $p < 0,0001$ ). <sup>(186,188,189)</sup> As reações de hipersensibilidade e risco de neutropenia são os efeitos adversos mais graves associados a cabazitaxel. <sup>(186,188)</sup> Cabazitaxel foi assim o primeiro agente a melhorar a sobrevida global em doentes com CPRCm em progressão sob docetaxel, sendo recomendado neste *setting* de doentes por ambas as *guidelines* analisadas. <sup>(139,140)</sup> Para além das preocupações relativamente à toxicidade, cabazitaxel possui

também requisitos específicos de pré-medicação, com administração prévia de um antihistamínico, corticosteroide, antagonista H2 e profilaxia com anti-emético. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em termos de reações de hipersensibilidade, neutropenia e efeitos adversos gastrointestinais que podem originar um desequilíbrio electrolítico fatal.<sup>(186,189)</sup> O benefício na sobrevida global com cabazitaxel é modesto, comparativamente com os fármacos que surgiram posteriormente, com indicação no *setting* de doentes com CPRCm que progridiram após quimioterapia com docetaxel: abiraterona e enzalutamida. A eficácia comparativa de cabazitaxel *versus* docetaxel no tratamento de primeira linha encontra-se em estudo (FIRSTANA),<sup>(190)</sup> assim como a utilização de cabazitaxel em terapêutica combinada com outros fármacos, como abiraterona.<sup>(187)</sup>

Sipuleucel-T é uma imunoterapia celular autóloga concebida para induzir uma resposta imune dirigida contra a fosfatase ácida prostática (PAP), um antigénio expresso na maioria dos cancros da próstata. Está indicado no tratamento do CPRCm, assintomático ou minimamente sintomático (não visceral), em doentes adultos do sexo masculino para quem a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada.<sup>(191)</sup> Esta terapêutica não é recomendada pelas *guidelines* ESMO (a terapêutica ainda não se encontrava disponível na Europa à data de elaboração destas orientações) e apresenta categoria 1 de recomendação pelo NCCN.<sup>(139,140)</sup> O ensaio clínico de fase III (IMPACT) incluiu doentes com CPRCm, assintomáticos ou minimamente sintomáticos, sem metastização visceral, que foram aleatorizados para tratamento com sipuleucel-T vs. placebo. Os resultados revelaram impacto na sobrevida global (*endpoint* primário) de 25,8 meses vs. 21,7 meses ( $p=0,03$ ). Não foi observada diferença estatisticamente significativa na taxa de resposta do PSA ou no tempo para a progressão nos doentes tratados com sipuleucel-T.<sup>(191-193)</sup>

Relativamente às diferenças verificadas nas recomendações de tratamento em doentes com CPRCm no que respeita a terapêuticas hormonais, a enzalutamida é considerada no tratamento de doentes *naïve* a quimioterapia pelas *guidelines* americanas, ainda que à data esta indicação não se encontre aprovada. A utilização deste fármaco neste *setting* de doentes terá um forte impacto nos custos do tratamento. Neste sentido, parece existir uma abordagem mais conservadora por parte das *guidelines* europeias que não produzem recomendações em doentes com CPRCm não submetidos a quimioterapia prévia. Abiraterona e enzalutamida são dois fármacos, com diferentes mecanismos de ação, aprovados para o tratamento do CRPCm, baseado nos ensaios clínicos de fase III COU-11-301 (abiraterona) e AFFIRM (enzalutamida), ambos os estudos realizados contra placebo, em doentes submetidos a quimioterapia prévia com docetaxel.<sup>(194,195)</sup> Não existem portanto ensaios clínicos que comparem diretamente os dois fármacos, o que introduz um dilema na

prática clínica acerca da sua eficácia comparativa. A abiraterona é um inibidor da biossíntese de androgénios, que atua por inibição seletiva da enzima 17 $\alpha$ -hidroxilase-C17, 20-liase (CYP17). Esta enzima é expressa e necessária para a biossíntese androgénica nos tecidos testicular, suprarrenal e tumoral prostático. A inibição da CYP17 também resulta no aumento da produção de mineralocorticoides pelas glândulas suprarrenais. O carcinoma prostático sensível aos androgénios responde ao tratamento que reduz os níveis de androgénios. O tratamento com abiraterona reduz a testosterona sérica para níveis indetetáveis quando administrado com análogos da LHRH (ou orquiectomia).<sup>(194,196)</sup> Abiraterona foi a primeira terapêutica hormonal a demonstrar benefício em termos de sobrevida global em doentes aparentemente hormono-refratários permitindo alterar significativamente a compreensão acerca do CPRCm. O ensaio clínico de fase III que levou à aprovação da abiraterona, COU-AA-301, incluiu 1195 doentes que progrediram após um ou dois regimes de quimioterapia contendo docetaxel. A dose de acetato de abiraterona foi de 1000 mg/dia em associação com prednisolona 5 mg duas vezes por dia *versus* placebo em associação com prednisolona. A abiraterona prolongou a sobrevida global dos doentes quando comparado com placebo (14,8 meses vs. 10,9 meses). Os doentes tratados com abiraterona mostraram também superioridade em todos os *endpoints* secundários comparativamente a placebo: tempo até à progressão do PSA (10,2 vs. 6,6 meses,  $p < 0,001$ ), sobrevida livre de progressão (5,6 vs. 3,6 meses,  $p < 0,001$ ) e taxa de resposta do PSA (29% vs. 6%,  $p < 0,001$ ).<sup>(194,196,197)</sup> Posteriormente, os resultados do ensaio clínico de fase III COU-AA-302 permitiram a aprovação do fármaco em doentes com CPRCm sem quimioterapia prévia com docetaxel. Os *endpoints* coprimários deste ensaio clínico foram a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão. A PFS radiográfica foi significativamente mais longa com a abiraterona *versus* placebo (16,5 vs. 8,3 meses,  $p < 0,001$ ) e a sobrevida global mediana não foi atingida no grupo de doentes tratados com abiraterona e foi de 27,2 meses (IC 95%; 26,0 até não atingida) no grupo placebo.<sup>(194,196,198)</sup>

A enzalutamida é um inibidor potente da via de sinalização do recetor androgénico que bloqueia várias etapas da via de sinalização destes recetores. A enzalutamida inibe de forma competitiva a ligação dos androgénios aos respetivos recetores, inibe a translocação nuclear dos recetores ativados e inibe a associação dos recetores de androgénios ativados ao DNA, mesmo em caso de sobre-expressão dos recetores de androgénios e nas células cancerosas prostáticas resistentes aos antiandrogénios. Os resultados do ensaio clínico de fase III AFFIRM demonstram a eficácia do tratamento com enzalutamida, com efeito na sobrevida global (*endpoint* primário), a qual é consistente em todos os subgrupos de doentes analisados (18,4 meses com enzalutamida vs. 13,6 meses com placebo,  $p < 0,001$ ). Os

resultados para todos os *endpoints* secundários suportam também a eficácia de enzalutamida, com benefício estatisticamente significativo no tempo até progressão do PSA (8,3 meses com enzalutamida vs. 3,0 meses com placebo), declínio do PSA superior a 50% em 54,0% dos doentes tratados com enzalutamida vs. 1,5% dos doentes tratados com placebo ( $p < 0,0001$ ), PFS de 8,3 meses com enzalutamida vs. 2,9 meses no grupo placebo. O perfil de segurança de enzalutamida foi comparável a placebo.<sup>(195,199)</sup> Encontra-se a decorrer o ensaio clínico PREVAIL, o qual tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de enzalutamida no tratamento de doentes com CPRCm não submetidos a quimioterapia prévia.<sup>(200)</sup>

Os resultados dos ensaios clínicos mencionados anteriormente mostram resultados impressionantes no aumento da sobrevida global e na sobrevida livre de progressão, com abiraterona (tanto em doentes com ou sem quimioterapia prévia com docetaxel) e com enzalutamida (até à data apenas disponíveis dados clínicos em doentes submetidos a quimioterapia prévia com docetaxel). Adicionalmente, estes fármacos apresentam ainda a vantagem do seu perfil de segurança favorável. Estes resultados vieram mudar por completo a abordagem dos doentes com CPRCm. Assim, com o advento destas novas terapêuticas é importante definir a sequência ótima de utilização e as potenciais combinações dos novos agentes no CPRCm, encontrando-se já estudos clínicos a decorrer os quais virão clarificar o posicionamento destes fármacos na terapêutica do CPRCm. A abiraterona e a enzalutamida apresentam as suas vantagens e limitações e uma vez que possuem o mesmo posicionamento ao nível das *guidelines*, cabe ao clínico a decisão de selecionar abiraterona ou enzalutamida. Estes fármacos apresentam mecanismos de ação bastante distintos: a enzalutamida inibe de forma direta e potente a via de sinalização dos receptores de androgénio, inibindo esta via em três etapas distintas; a abiraterona atua de forma indireta inibindo a síntese de androgénios. Em ensaios clínicos envolvendo doentes com CPRCm previamente tratados com docetaxel, a enzalutamida demonstrou um benefício de 4,8 meses na sobrevida global mediana vs. placebo, com 37% de redução do risco de morte; a terapêutica com abiraterona+prednisona demonstrou um benefício de 4,6 meses na sobrevida global mediana e uma redução de 26% no risco de morte. Em termos de tolerabilidade, a enzalutamida teve um perfil de segurança similar a placebo, com fadiga, diarreia e afrontamentos como efeitos adversos mais comuns. Com abiraterona, os principais efeitos adversos são relativos ao excesso mineralocorticoide (efeitos adversos cardiovasculares) e função hepática, pelo que requer monitorização regular da hipertensão, hipocaliemia, retenção de fluídos e hepatotoxicidade. A abiraterona requer administração de corticosteroides concomitante, e a sua administração requer que o doente esteja em jejum.

A enzalutamida não tem quaisquer requisitos em termos de administração nem monitorização adicional.

Com a aprovação na Europa do rádio-223, previamente aprovado pela FDA, existe mais um fármaco disponível que vem complementar o arsenal terapêutico do CPRCm. O rádio-223 mimetiza o cálcio na sua ação. As partículas alfa induzem uma dupla rotura na cadeia de DNA nas células adjacentes ao tumor. O baixo poder de penetração dos emissores alfa - equivalente ao diâmetro de 2 a 10 células, focaliza a eficácia na morte das células tumorais, com lesões mínimas nos tecidos adjacentes.<sup>(201,202)</sup> No estudo de fase III, ALSYMPCA, verificou-se que o tratamento com rádio-223 esteve associado a um aumento na sobrevida global mediana de 3,6 meses, para além de atrasar a ocorrência de eventos esqueléticos. Registou-se diminuição nos marcadores de doença (ALP e PSA) e o tratamento foi bem tolerado. Estes resultados altamente favoráveis, revelando aumento da sobrevida e involução das lesões e/ou dos parâmetros marcadores da atividade tumoral indicativo de efeito terapêutico efetivo, deixam a expectativa otimista para a sua utilização na prática clínica.<sup>(203)</sup> Este fármaco tem indicação aprovada para o tratamento de adultos com CPRCm, com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conhecidas.<sup>(202)</sup>

A inclusão de todos os novos fármacos atualmente disponíveis na prática clínica coloca grandes desafios e encontra-se ainda numa fase precoce, requerendo maior investigação clínica, mas também aquisição de maior experiência por parte dos clínicos. Espera-se que nos próximos anos novos estudos possam vir a clarificar quais as opções mais racionais para sequenciação terapêutica e estratégias de terapêutica combinada com estes agentes. As características individuais do doente vão ser decisivas para a seleção da terapêutica. Será desejável também que a investigação e utilização de biomarcadores preditores da resposta venha permitir melhorar a seleção dos doentes e qual a melhor abordagem terapêutica. É também extremamente relevante que se discuta o impacto económico destas abordagens, considerando que se pode intervir mais precocemente com fármacos como a abiraterona, por exemplo, aprovada em doentes *naïve* a quimioterapia. Como princípio geral, as pressões seletivas devido à terapêutica oncológica podem conduzir a resistências e aquisição de características mais agressivas da doença. De momento ainda não existe conhecimento acerca dos fenótipos de CPRCm que podem emergir após a utilização precoce destes fármacos em termos de agressividade, progressão da doença e a resposta à quimioterapia.

- **Cancro colorectal metastático**

Enquanto a cirurgia e a radioterapia são as abordagens normalmente utilizadas para o tratamento do tumor isolado, a quimioterapia é a abordagem mais útil em doentes com

cancro colorectal metastático, e é a opção preferencial no CCRm irreseccável. A ressecção cirúrgica completa pode ser possível em doentes com CCRm com metástases limitadas a nível hepático, pulmonar, abdominal ou cerebral.<sup>(142,144)</sup>

Na terapêutica do CCRm, ambas as *guidelines* analisadas recomendam quimioterapia em regimes de combinação, aos quais é possível adicionar um anticorpo monoclonal em primeira linha terapêutica do CCRm. Como segunda linha terapêutica, a seleção do tratamento depende do regime utilizado previamente no tratamento inicial. Em doentes com CCRm refratário a quimioterapia pode considerar-se monoterapia com cetuximab ou panitumumab em tumores *KRAS wild-type*. Os anticorpos disponíveis na terapêutica do CCRm são bevacizumab (anti-VEGF), cetuximab e panitumumab (ambos os anticorpos são anti-EGFR com efetividade em tumores sem mutação no gene *KRAS*).<sup>(142,144)</sup> A indicação aprovada para estes anticorpos não é idêntica na Europa e na América (Quadro 11).

**Quadro 11-Indicações aprovadas para cada anticorpo no tratamento do cancro colorectal metastático, por Agência Reguladora.**

Fármaco	EMA	FDA
<b>Bevacizumab</b>	Bevacizumab, em associação com quimioterapia contendo fluoropirimidinas, está indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma metastizado do cólon ou do recto. <sup>(157)</sup>	Bevacizumab está indicado no tratamento de primeira ou segunda linha do cancro colorectal metastático, com quimioterapia intravenosa contendo 5-fluoruracilo. <sup>(204)</sup>
<b>Cetuximab</b>	Cetuximab está indicado no tratamento de doentes com cancro colorrectal metastático <i>KRAS</i> não mutado, e com expressão do recetor do EGFR: <ul style="list-style-type: none"> <li>- em associação a quimioterapia à base de irinotecano;</li> <li>- em primeira linha em associação com FOLFOX;</li> <li>- em monoterapia em doentes que não responderam a tratamentos que incluíram irinotecano e/ou oxaliplatina e em intolerantes ao irinotecano.<sup>(158)</sup></li> </ul>	Cetuximab está indicado em monoterapia em doentes com cancro colorectal metastático com expressão EGFR após faha de regimes de quimioterapia contendo irinotecano e oxaliplatina ou em doentes intolerantes a regimes contendo irinotecano. Em combinação com irinotecano em doentes com cancro colorectal metastático com expressão EGFR refratários a quimioterapia. Cetuximab apenas está indicado em doentes com cancro colorectal sem mutação <i>KRAS</i> . <sup>(205)</sup>
<b>Panitumumab</b>	Panitumumab está indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma colorectal metastizado, sem mutação de <i>KRAS</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- em primeira linha em combinação com quimioterapia com FOLFOX;</li> <li>- em segunda linha em combinação com quimioterapia com FOLFIRI para doentes que receberam em primeira linha quimioterapia baseada em fluoropirimidina (excluindo irinotecano);</li> <li>- em monoterapia após insucesso terapêutico com regimes de quimioterapia contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano.<sup>(206)</sup></li> </ul>	Panitumumab está indicado em monoterapia no tratamento do cancro colorectal metastático com progressão da doença durante ou após regimes de quimioterapia com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano. Panitumumab apenas está indicado em doentes com cancro colorectal sem mutação <i>KRAS</i> . <sup>(207)</sup>

A primeira linha de quimioterapia paliativa consiste em várias combinações de 5-fluorouracilo/ácido folínico com oxaliplatina ou irinotecano, com ou sem bevacizumab ou cetuximab, devem ser consideradas precocemente em doentes com CCRm cujos tumores são *KRAS wild-type*. Relativamente a terapêuticas dirigidas, as *guidelines* preconizam a utilização de um regime que combine dois agentes citotóxicos com bevacizumab ou cetuximab. Bevacizumab deve ser considerado uma vez que aumenta a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão quando administrado em várias combinações, tanto em primeira como em segunda linha terapêuticas. Cetuximab e panitumumab são ativos como agentes em monoterapia em doentes com CCRm quimioresistentes. A atividade destes anticorpos é restrita a tumores *KRAS wild-type*, tal como é recomendado por ambas as *guidelines*. De acordo com as *guidelines* ESMO, cetuximab em associação com irinotecano tornaram-se o tratamento de referência em doentes com tumores *KRAS wild-type*.<sup>(142)</sup> As *guidelines* ESMO reconhecem o papel de bevacizumab e cetuximab (em tumores *KRAS wild-type*), no tratamento de primeira linha de doentes com CCRm, assim como cetuximab ou panitumumab em monoterapia em doentes quimiorrefratários cujos tumores são *KRAS wild-type*.<sup>(142)</sup> As recomendações da ESMO estão alinhadas com as indicações aprovadas na Europa para os três anticorpos.<sup>(142,157,158,206)</sup>

As *guidelines* NCCN reconhecem o papel dos três anticorpos monoclonais em linhas precoces no tratamento de doentes com CCRm.<sup>(144)</sup> Estas *guidelines* recomendam que o tratamento inicial do CCRm deve consistir num regime de quimioterapia FOLFOX (oxaliplatina/5-fluorouracilo/ácido folínico), CAPOX (capecitabina/oxaliplatina), FOLFIRI (irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico), 5-fluorouracilo/ácido folínico, FOLFOXIRI (5-fluorouracilo/ácido folínico/oxaliplatina/irinotecano) ou capecitabina, podendo os anticorpos bevacizumab, cetuximab ou panitumumab ser adicionados a FOLFIRI ou FOLFOX (em tumores *KRAS wild-type* especificamente no caso de cetuximab e panitumumab), e bevacizumab adicionado a CAPOX, 5-FU/ácido folínico ou capecitabina. As *guidelines* NCCN reconhecem a evidência clínica mais recente acerca de cetuximab e panitumumab em combinação com quimioterapia *standard* em primeira e segunda linha terapêutica no tratamento de CCRm *KRAS wild-type*, apesar da indicação de cetuximab aprovada pela FDA ser apenas em combinação com irinotecano em doentes refratários a irinotecano ou em monoterapia em doentes quimiorrefratários; e panitumumab com indicação aprovada pela FDA apenas como monoterapia em doentes CCRm *KRAS wild-type*.<sup>(144,205,207)</sup>

Em segunda linha terapêutica, as *guidelines* NCCN recomendam como possíveis opções terapêuticas após progressão, em doentes com CCRm com *KRAS wild-type*, FOLFIRI + cetuximab ou panitumumab; cetuximab + irinotecano; ou cetuximab ou panitumumab em

monoterapia. As opções terapêuticas após segunda progressão em doentes com CCRm *KRAS wild-type* incluem cetuximab + irinotecano, ou cetuximab ou panitumumab em monoterapia. Caso bevacizumab tenha sido incluído no regime terapêutico de primeira linha, não é recomendado para segunda linha ou subseqüentes linhas terapêuticas. Se cetuximab ou panitumumab foram utilizados como parte do regime terapêutico inicial, nenhum agente é recomendado em segunda ou subseqüentes linhas terapêuticas, de acordo com as recomendações das *guidelines* ESMO e NCCN.<sup>(142,144,145)</sup> Em doentes com CCRm quimioresistentes, as *guidelines* ESMO também reconhecem a efetividade de cetuximab ou panitumumab em monoterapia, ou irinotecano mais cetuximab, em doentes com tumores *KRAS wild-type*.<sup>(142)</sup> Não existem ensaios clínicos aleatorizados comparativos entre os três anticorpos.

Relativamente a fármacos mais recentemente aprovados, as *guidelines* NCCN contemplam a utilização de aflibercept e regorafenib, os quais não são contemplados nas *guidelines* ESMO. Aflibercept e regorafenib são fármacos que obtiveram aprovação na Europa no decorrer de 2013, posterior à elaboração das *guidelines* ESMO para o tratamento do CCRm.<sup>(142,143)</sup>

Aflibercept é uma proteína de fusão recombinante que consiste em porções ligantes ao VEGF dos domínios extracelulares dos recetores VEGF humanos 1 e 2 fundidos com a porção Fc da IgG1 humana. Aflibercept bloqueia a ativação dos recetores VEGF e a proliferação das células endoteliais, inibindo assim a angiogénese.<sup>(208)</sup> Está aprovado, pela FDA e EMA, em associação com quimioterapia com FOLFIRI em adultos com CCRm resistente a ou tem progredido após um regime terapêutico contendo oxaliplatina.<sup>(208,209)</sup> A eficácia e segurança de aflibercept foram avaliadas num ensaio clínico de fase III (VELOUR), em dupla ocultação, controlado com placebo, em doentes com CCRm submetidos a terapêutica prévia com um regime contendo oxaliplatina, com ou sem bevacizumab. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber tratamento com aflibercept ou placebo, em associação com FOLFIRI. O tratamento com aflibercept+FOLFIRI aumentou significativamente a sobrevida global comparativamente a placebo+FOLFIRI, com sobrevida global mediana de 13,5 meses vs. 12,6 meses, respetivamente. Aflibercept aumentou também a sobrevida livre de progressão (6,90 vs. 4,67 meses). Estes benefícios foram consistentes ao longo de todos os subgrupos de doentes, incluindo os doentes pré-tratados com bevacizumab.<sup>(210,211)</sup> Apesar destes resultados em doentes tratados com aflibercept, o benefício foi pequeno e o papel de aflibercept na terapêutica continua por estabelecer. Aflibercept apenas demonstrou atividade quando administrado em conjunto com FOLFIRI em doentes *naïve* a FOLFIRI. Não existem dados que sugerem atividade de FOLFIRI-aflibercept em doentes que progrediram

com FOLFORI-bevacizumab ou vice-versa, nem dados que suportem a utilização de aflibercept em monoterapia. As *guidelines* NCCN apenas recomendam aflibercept como opção terapêutica de segunda linha em combinação com FOLFIRI ou irinotecano, ou após progressão sob um regime terapêutico não contendo irinotecano.<sup>(144,145)</sup>

Regorafenib, um fármaco oral que potencialmente bloqueia as múltiplas proteínas cinases, incluindo as cinases envolvidas na angiogénese tumoral (VEGFR1,-2,-3, TIE2), oncogénese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF V600E) e no microambiente tumoral (PDGFR, FGFR).<sup>(212)</sup> Encontra-se aprovado no tratamento de doentes com CCRm que foram previamente tratados com, ou não são considerados elegíveis para as terapêuticas disponíveis, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidinas, uma terapêutica anti-VEGF e uma terapêutica anti-EGFR.<sup>(212,213)</sup> Até à data não estavam disponíveis opções de tratamento para doentes com CCRm que progrediam durante ou após tratamento com as terapêuticas *standard* para além da inclusão em ensaio clínico ou melhor cuidado de suporte. No entanto muitos doentes mantinham um bom *performance status*, podendo ser elegíveis para linhas terapêuticas subsequentes. Regorafenib foi avaliado em doentes com CCRm submetidos a terapêutica *standard* em cuja doença progrediu, num ensaio clínico internacional, de fase III (CORRECT) controlado com placebo, demonstrando benefício na sobrevida global mediana de 6,4 meses vs. 5,0 meses, com uma redução do risco de morte de 23% e com 51% dos doentes tratados com regorafenib sem progressão da doença. O benefício de regorafenib foi transversal a todos os subgrupos de doentes, incluindo os doentes com tumores com mutações no gene *KRAS*, possibilitando uma nova arma terapêutica neste *setting* de doentes.<sup>(212,214,215)</sup> A atividade de regorafenib apenas se encontra demonstrada em doentes que progrediram durante ou após terapêutica *standard*, pelo que as *guidelines* NCCN o posicionam como uma linha terapêutica adicional em doentes com CCRm refratários à quimioterapia. Em doentes com mutação no gene *KRAS*, regorafenib pode ser utilizado em terceira linha terapêutica; doentes com *KRAS wild-type* podem ser tratados com regorafenib em terceira ou quarta linha terapêutica.<sup>(144,145)</sup> As *guidelines* ESMO não incluem este fármaco nas suas recomendações para a abordagem do cancro colorectal metastático, dado que a sua publicação foi anterior à aprovação do fármaco.<sup>(142)</sup> As *guidelines* ESMO para a abordagem do cancro rectal, apesar da sua recente publicação em outubro de 2013, também não incluem este fármaco.<sup>(143)</sup>

#### • Melanoma

A terapêutica do melanoma, especificamente a terapêutica do melanoma irressecável ou metastático, é um exemplo ilustrativo onde possíveis variações nas recomendações das

*guidelines* podem ocorrer devido a diferenças no período de aprovação regulamentar dos fármacos e do tempo até que novos fármacos aprovados sejam igualmente incorporados nas recomendações das *guidelines*. A aprovação de novos fármacos - ipilimumab e vemurafenib - veio alterar completamente o panorama da abordagem terapêutica inicial dos doentes com melanoma metastático. Ambos os fármacos demonstraram aumentar a sobrevida global em doentes com doença avançada, sendo que cada um dos fármacos possui as suas vantagens e limitações. Estas novas opções de tratamento já foram reconhecidas e incorporadas nas normas orientadoras terapêuticas da ESMO e do NCCN. A utilização das *guidelines* é claramente importante para garantir recomendações de tratamento baseadas na evidência científica numa área tão complexa e com rápidos desenvolvimentos, do qual é exemplo a terapêutica do melanoma não ressecável ou metastático.

Ipilimumab é um potenciador das células T que bloqueia especificamente o sinal inibitório do CTLA-4 (antigénio 4 do linfócito T citotóxico), resultando na ativação das células T, proliferação e infiltração dos linfócitos nos tumores, causando a morte das células tumorais. O mecanismo de ação de ipilimumab é indireto, por potenciação da resposta imunitária mediada pelas células T.<sup>(216)</sup> Foi o primeiro fármaco a proporcionar uma vantagem na sobrevida em doentes com melanoma em estadio IV. Mais ainda, muitos doentes tratados com ipilimumab obtiveram uma resposta duradoura. Deste modo, ipilimumab obteve aprovação pela FDA para qualquer linha terapêutica no tratamento do melanoma metastático, sendo que as *guidelines* NCCN também recomendam este fármaco independentemente da linha terapêutica nos doentes com melanoma irressecável ou metastático.<sup>(149)</sup> A aprovação de ipilimumab foi suportada pelo ensaio clínico MDX010-20, um estudo de fase III, controlado, internacional, multicêntrico e em dupla ocultação, que incluiu doentes com melanoma irressecável ou metastático, submetidos a terapêutica prévia, aleatorizados em três braços de tratamento: 403 doentes no grupo tratado com ipilimumab 3 mg/kg em combinação com gp100, 137 doentes tratados com ipilimumab 3 mg/kg com placebo e 136 doentes no grupo gp100 com placebo, a cada 3 semanas por 4 ciclos. Ipilimumab conduziu a um ganho na sobrevida global mediana (*endpoint* primário) de 3,7 meses (HR 0,66; 95% IC 0,51 – 0,87; p= 0,0026) comparativamente ao grupo de doentes tratados com gp100. Todos os *endpoints* secundários (incluindo a melhor taxa de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão) demonstraram resultados positivos em doentes que receberam um regime terapêutico com ipilimumab *versus* doentes tratados com gp100 em monoterapia. No ensaio clínico MDX010-20, os benefícios de ipilimumab foram transversais a todos os subgrupos de doentes. Os benefícios a longo prazo não estão adequadamente determinados, mas de acordo com o estudo, 10% dos doentes beneficiam de resposta a

longo prazo.<sup>(147)</sup> Assim sendo, ipilimumab é reconhecido como uma inovação significativa numa patologia em que existem necessidades clínicas não satisfeitas. É o primeiro fármaco a surgir em 30 anos que pode oferecer benefício clínico e ganhos na sobrevida a longo prazo de doentes com melanoma avançado em progressão após uma primeira linha terapêutica. Relativamente ao perfil de segurança, a maioria dos efeitos adversos no ensaio clínico são considerados controláveis e passíveis de ser geridos com maior efetividade assim que os clínicos adquiram maior experiência com o perfil de toxicidade do ipilimumab.<sup>(147,216)</sup>

O segundo fármaco a surgir para o tratamento do melanoma irressecável ou metastático foi vemurafenib, um inibidor de baixo peso molecular, disponível por via oral, da quinase serina-treonina do BRAF. Tem indicação aprovada em doentes com melanoma metastático ou irressecável com mutação BRAF V600, desde a primeira linha terapêutica. Antes de iniciar o tratamento com vemurafenib, os doentes devem ter confirmação que o seu tumor é positivo para a mutação BRAF V600 através de um teste validado. A evidência clínica chave é proveniente de resultados de um ensaio clínico de fase III (BRIM 3), aberto, multicêntrico, aleatorizado e com controlo ativo, que comparou o tratamento com vemurafenib (na dose de 960 mg, a cada 12 horas) *versus* dacarbazina (1000 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, por perfusão intravenosa, a cada 3 semanas) em doentes com melanoma avançado e positivos para a mutação BRAF V600, sem tratamento prévio.<sup>(217)</sup> Os objetivos coprimários de eficácia do estudo BRIM 3 foram a sobrevida global (OS) e a sobrevida livre de progressão (PFS). Vemurafenib demonstrou uma taxa de resposta objetiva de 59% em doentes com melanoma avançado com mutação BRAF V600E. Vemurafenib demonstrou melhoria na sobrevida global a 6 meses comparativamente a dacarbazina (84% vs. 64%, respetivamente), com uma sobrevida global mediana de 13,6 meses para o grupo tratado com vemurafenib e 9,7 meses para o grupo de doentes tratados com quimioterapia. A sobrevida livre de progressão também melhorou nos doentes tratados com vemurafenib 5,9 meses vs. 1,6 meses nos doentes tratados com dacarbazina.<sup>(150,217,218)</sup> Relativamente ao perfil de segurança, embora vemurafenib seja geralmente bem tolerado, os efeitos adversos incluem fadiga, artralgia, edema, náuseas e prolongamento do intervalo QT. Têm sido notificados casos de carcinoma espinhocelular cutâneo (CEC) em doentes tratados com vemurafenib. A incidência de CEC em doentes tratados com vemurafenib em ensaios clínicos foi de aproximadamente 20%.<sup>(218)</sup> Mais de 50% dos doentes com mutação BRAF demonstram resposta ao fármaco, contudo a duração da resposta é tipicamente 6 meses, devido ao desenvolvimento de resistências.<sup>(149,218-220)</sup> A dacarbazina constituiu nos últimos 30 anos o regime terapêutico *standard* em doentes com melanoma metastático, e embora bem tolerada, exige administração intravenosa a nível hospitalar e a sua efectividade é limitada. O

vemurafenib apresenta elevada taxa de resposta comparativamente a dacarbazina e a melhoria sintomática é por vezes rápida, mesmo em doentes com doença muito avançada.<sup>(217)</sup> A sua formulação oral também apresenta vantagem, que juntamente com a melhoria na qualidade de vida dos doentes lhes permite a oportunidade de regressar à sua vida normal.<sup>(218)</sup>

As novas terapêuticas, ipilimumab e vemurafenib, apresentam as suas limitações. O papel da utilização destes fármacos como terapêutica adjuvante, aumentando a resposta à terapêutica por combinação destes fármacos com quimioterapia é ainda desconhecido.<sup>(149)</sup> No caso de ipilimumab, colocam-se problemas de toxicidade autoimune, para além de que poderá demorar meses até a resposta à terapêutica ser evidente e a taxa de resposta global é inferior a 20%. A resposta obtida com ipilimumab é duradoura. Por sua vez, vemurafenib está associado a taxas de resposta de 40-50% em doentes com mutação BRAF V600. As respostas podem ser aparentes dentro de dias ou semanas após o início da terapêutica com o fármaco, contudo, a duração mediana de resposta é de 5-6 meses.<sup>(149)</sup> Em doentes com melanoma metastático ou irressecável com mutação BRAF V600, não está definida qual a abordagem terapêutica preferencial, entre a imunoterapia ou um inibidor da BRAF. Nos casos em que existe a necessidade de uma rápida resposta (presença de metástases sintomáticas) a opção de utilizar um inibidor da BRAF em primeira linha é preferível. Em doentes relativamente assintomáticos, a imunoterapia deve ser considerada, dado o benefício de efeitos mais duradouros. O melanoma com mutação *NRAS* continua a não ter uma terapêutica alvo efetiva, havendo necessidade de agentes terapêuticos para esta população de doentes.

Nas *guidelines* NCCN são considerados os novos fármacos dabrafenib e trametinib, os quais não constam das *guidelines* da ESMO. Ambos os fármacos foram aprovados pela FDA no tratamento do melanoma irressecável ou metastático.<sup>(221,222)</sup> Na Europa, dabrafenib obteve aprovação em agosto de 2013, indicado no tratamento do melanoma irressecável ou metastático, em monoterapia, em doentes adultos cujos tumores expressem a mutação BRAF V600.<sup>(223)</sup> Trametinib encontra-se ainda em processo de avaliação para obter aprovação pela EMA, sendo que a indicação proposta é também o tratamento do melanoma irressecável ou metastático, em monoterapia, em doentes adultos cujos tumores expressem a mutação BRAF V600.

Dabrafenib também é um inibidor de BRAF. Este fármaco é considerado como um “sucessor” do vemurafenib, o primeiro da sua classe a ficar disponível no mercado.<sup>(224)</sup> A evidência que suportou a aprovação de dabrafenib decorre maioritariamente do ensaio clínico de fase III, BREAK-3, que comparou dabrafenib com dacarbazina em doentes com

melanoma metastático com mutação BRAF V600. Dabrafenib proporcionou uma melhoria nas taxas de resposta (53 % vs. 19 %) bem como a sobrevida livre de progressão (5,3 vs. 2,7 meses), no entanto, devido ao desenho do estudo, não foi possível determinar o benefício na sobrevida global. O perfil de efeitos adversos difere de vemurafenib, na medida em que a incidência de carcinoma das células espinhosas e queratoacantoma parece ser inferior à verificada em doentes tratados com vemurafenib.<sup>(150,151,223,224)</sup> Dabrafenib demonstrou ser um inibidor mais selectivo para o BRAF V600E que o vemurafenib. Vemurafenib apenas foi estudado em doentes com mutação BRAF V600E, pelo que não é possível concluir se o benefício obtido nestes doentes também se verifica em doentes com mutação BRAF V600K, dado o pequeno número de participantes nos ensaios clínicos. Dabrafenib foi prospetivamente estudado em ambos os genótipos e existe evidência da sua atividade no melanoma com mutação BRAF V600K. Não existem ensaios clínicos que comparem diretamente ambos os fármacos, pelo que é difícil efetuar comparações acerca da sua eficácia clínica. A partir dos dados disponíveis, os ensaios clínicos realizados com cada fármaco incluíram doentes com características basais semelhantes. As taxas de resposta foram semelhantes nos dois ensaios (cerca de 50%) em doentes com BRAF V600E. Nos ensaios clínicos de fase III envolvendo dabrafenib e vemurafenib reportaram também resultados similares na sobrevida livre de progressão (5,1 e 5,3 meses, respetivamente). No ensaio clínico com dabrafenib em doentes com metástases cerebrais, foi observada rápida resposta no parênquima cerebral. Com vemurafenib é exetável que também se verifique eficácia nas metástases cerebrais, no entanto, os dados disponíveis referem-se apenas a um estudo de fase I. As maiores diferenças entre os dois fármacos encontra-se ao nível do perfil de segurança: carcinoma das células espinhosas e queratoacantoma ocorrem em 19 % dos doentes tratados com vemurafenib e 5 % com dabrafenib; artralgia e fadiga são também efeitos adversos com maior incidência nos doentes tratados com vemurafenib. Apesar da taxa de resposta encorajadora e melhoria na sobrevida livre de progressão com dabrafenib, a aquisição de resistência é também muito rápida, à semelhança de vemurafenib. Atualmente, dabrafenib e vemurafenib encontram-se posicionados na mesma linha terapêutica e nas mesmas indicações, apresentando um perfil de eficácia muito semelhante. Apenas com novos dados de investigação subsequente será possível definir com maior clareza o posicionamento destes fármacos nas *guidelines*.

Trametinib é um inibidor altamente específico da MEK1 e 2. No ensaio clínico de fase III (METRIC), trametinib foi comparado com dacarbazina em doentes com mutação BRAF. A sobrevida livre de progressão aumentou com trametinib (4,8 vs. 1,5 meses), com uma taxa de resposta objetiva de 22%. A taxa de sobrevida global aos 6 meses foi de 81% no grupo

trametinib e 67% no grupo tratado com quimioterapia. Rash, diarreia e edema periférico foram os principais efeitos adversos no grupo de doentes tratados com trametinib, os quais foram geridos com interrupção do tratamento ou redução de dose. Toxicidade cutânea não foi observada, ao contrário do que ocorre com os inibidores da BRAF.<sup>(151,225)</sup> Os resultados do ensaio clínico sugerem que trametinib não é tão eficaz como dabrafenib (ou vemurafenib) embora tenha mostrado atividade em monoterapia. Trametinib em monoterapia pode ser uma alternativa nos doentes que não toleram dabrafenib devido aos efeitos adversos. Trametinib não é eficaz em doentes que progridem após terapêutica com um inibidor da BRAF. A sua utilização mais provável será em combinação com dabrafenib, contudo, os ensaios clínicos encontram-se actualmente a decorrer.<sup>(149,150)</sup> O papel de trametinib no melanoma com mutação BRAF requer mais investigação futura que clarifique também qual o posicionamento que este fármaco poderá vir a assumir nas normas orientadoras terapêuticas para a abordagem do melanoma metastático, seja em monoterapia ou em combinação com outros fármacos.

Após revisão da literatura na área conclui-se que o desenvolvimento de normas de orientação terapêutica tem tido um grande impulso nos últimos anos, acompanhado também de algum cepticismo acerca da sua eficácia. Mais ainda, verificam-se algumas dúvidas acerca das melhorias no desenvolvimento das normas de orientação terapêutica e se estarão a criar melhores ferramentas para a tomada de decisão, bem como se estão a conseguir obter o impacto que conduziu à sua criação. Persistem muitas diferenças entre aquilo que são as recomendações das *guidelines* e a prática clínica real. Do ponto de vista clínico, existe evidência de que as *guidelines* influenciam a prática clínica, mas o seu efeito nos padrões de prática e os resultados clínicos são modestos. A relação custo-efetividade inerente à própria *guideline* é posto em causa devido a estes resultados.<sup>(63,226)</sup> Apesar do investimento crescente na elaboração de *guidelines*, com um maior rigor de desenvolvimento, que constitui uma garantia da validade das recomendações baseadas na evidência, a sua adopção na prática é inferior à esperada. Em Portugal, até à data, não existem dados relativos à adopção das normas orientadoras terapêuticas desenvolvidas pela DGS.

São muitos os desafios do desenvolvimento e aplicação das *guidelines* descritos na literatura. Reconhecendo a importância de atender ao rigor científico na avaliação das *guidelines*, os responsáveis pela tomada de decisão devem ser incentivados a participar no desenvolvimento das mesmas. O desenvolvimento das *guidelines* deve por isso atender a valores de transparência, dentro de princípios éticos que distinguem as decisões de saúde

dos níveis da população e clínicos. Outro dos desafios à utilização de *guidelines* apontado na literatura corresponde às dificuldades na sua implementação. A implementação é um processo difícil e geralmente exige estratégias a nível organizacional. Do ponto de vista conceptual, parece errado atribuir a responsabilidade da implementação das *guidelines* aos grupos que as desenvolvem. As *guidelines* são ferramentas disponíveis para as organizações e será mais racional que quem vai beneficiar com a sua utilização assuma um papel ativo na implementação a nível local. A aplicação das normas orientadoras clínicas deverá ser acompanhada da quantificação dos resultados obtidos. Para poder aferir se os cuidados são adequados é necessário medir os resultados obtidos com a sua aplicação e ao longo do tempo, devendo associar-se à implementação das *guidelines* a medição de indicadores selecionados em função das prioridades clínicas. Alguns estudos na literatura analisaram a avaliação do impacto na prática real após implementação das normas orientadoras clínicas, contudo, apenas um terço das organizações envolvidas na elaboração de *guidelines* o faz com uma base regular.<sup>(29)</sup>

Enquanto o efeito das recomendações na prática clínica é de um modo geral modesto, as recomendações clínicas elaboradas no âmbito da Oncologia têm demonstrado ser capazes de proporcionar a melhoria dos resultados, sendo estes efeitos persistentes e sustentados ao longo do tempo desde a sua implementação. Na Europa, o estudo publicado por Ray-Coquard *et al.* (2002) que realizaram uma análise comparativa do impacto “antes e depois” da implementação de um conjunto de *guidelines* em oncologia a nível regional mostrou um aumento no número de decisões clínicas em *compliance* com as *guidelines* implementadas.<sup>(95)</sup> Mais tarde, em 2005, os mesmos autores avaliaram a *compliance* com essas *guidelines* através de um processo de auditoria, tendo confirmado a persistência dos resultados, com alterações na prática clínica de acordo com o conjunto de orientações clínicas.<sup>(227)</sup>

O rápido progresso nas áreas da biologia molecular, oncologia e cuidados de suporte têm tornado a terapêutica oncológica cada vez mais sofisticada e personalizada, proporcionando aos oncologistas o grande desafio de exercer um julgamento clínico individualizado sobre o melhor tratamento disponível, a fim de alcançar os melhores resultados em saúde, enquanto respeita as necessidades e preferências do doente. O papel de *guidelines* de elevada qualidade e baseadas na melhor evidência científica também adquire maior importância neste cenário, existindo maior necessidade de elaboração de *guidelines*, e aumentando a rapidez com que os profissionais de saúde anseiam por estas orientações.<sup>(94,119)</sup> As *guidelines* são uma ferramenta de apoio à disponibilização do melhor cuidado de saúde ao doente na prática clínica diária por parte do profissional de saúde mas a

sua utilidade não se esgota por aí, demonstrando também utilidade como ferramenta para políticos, administradores de saúde ou seguradoras, no sentido de apoio a sobre que níveis de cuidados devem ser prestados aos doentes oncológicos. As *guidelines* têm ainda um papel relevante no desenvolvimento futuro da oncologia médica como uma especialidade e para permitir alcançar um elevado nível uniformização no tratamento do doente oncológico. Para que as *guidelines* cumpram o seu objetivo de promover os melhores cuidados de saúde e mais acessíveis para indivíduos e populações, é necessário garantir que estas são utilizadas de forma adequada. Se as *guidelines* são promovidas como ferramenta auxiliar na tomada de decisão pelo médico e o doente, não se deve recorrer a estes documentos como uma ferramenta de controlo para legislar práticas ou definir políticas de controlo de custos. Se assim for, a confiança nas *guidelines* compromete os ganhos obtidos com a sua aplicação. Embora tendo em consideração que as *guidelines* estão direcionadas para a tomada de decisão clínica, é sempre difícil evitar a questão do balanço custo-efetividade, num contexto tão sensível, em que os recursos são limitados e a procura de cuidados é crescente. Por outro lado há que lembrar que para ser útil, a *guideline* deve informar o médico sobre a prática mais adequada à luz da evidência mais atual, não sendo considerada regra mas sim uma ferramenta clínica para a tomada de decisão, dotada da flexibilidade necessária e não sobreponível ao julgamento clínico.

Decorrente das preocupações significativas em relação ao conteúdo e confiabilidade nas *guidelines* em oncologia, Reames *et al.* analisaram um conjunto de *guidelines* recentes na área de oncologia (nomeadamente: cancro do pulmão, mama, próstata e cólon), elaboradas em linha com os padrões determinados pelo IOM: «*Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines*» publicados no «*Clinical Practice Guidelines We Can Trust*». A maioria das *guidelines* americanas na abordagem das doenças oncológicas falhou em não incluir os padrões de referência definidos pelo IOM. Com base nestes resultados, existe ainda muito por fazer para tornar as *guidelines* sólidas na sua metodologia e baseadas na evidência.<sup>(130,228)</sup> Estes resultados estão de acordo com o estudo anteriormente publicado por Kung *et al.*, relativamente à adesão das *guidelines* aos padrões do IOM.<sup>(229)</sup> Spinks *et al.*<sup>(131)</sup> publicaram uma análise de *follow-up* relativamente a recomendações para a melhoria do tratamento do cancro nos EUA. A utilização de *guidelines* baseadas na melhor evidência disponível para prevenção, diagnóstico, tratamento e cuidados paliativos em doentes com cancro foi uma das recomendações do *Institute of Medicine*. Apesar das tendências futuras de disponibilização de terapêutica personalizada em oncologia, a maioria dos cuidados prestados aos doentes oncológicos encontra-se estruturado de acordo com o

preconizado pelas *guidelines*. As *guidelines* NCCN foram largamente adoptadas pelas instituições a nível dos EUA e incluídas em compêndios utilizados pelos serviços Medicare e Medicaid para efeitos de comparticipação. Existem *guidelines* que cobrem todo o ciclo de cuidados em oncologia, contudo, apesar destes progressos, os investigadores identificaram variações na prática clínica, que atribuíram fundamentalmente a uma adesão diferencial por parte dos clínicos às *guidelines*, uma vez que esta adesão tem um carácter voluntário. Por outro lado, a correlação precisa entre a aplicação das *guidelines* e os resultados a longo prazo não foi estabelecida, existindo outros factores, tais como a existência de comorbilidades, que podem determinar os resultados a mais longo prazo, reconhecendo-se a necessidade de investigação adicional nesta área. Os autores explicam que outros factores fisiológicos ou comorbilidades preexistentes ao tratamento do cancro poderão determinar a adesão àquilo que são as recomendações das *guidelines* ou seleccionar opções alternativas às terapêuticas recomendadas, devido a especificidades do doente a nível individual que não cabem dentro das normas orientadoras.

As *guidelines* são uma fonte de informação importante não apenas para a decisão clínica mas também para os decisores políticos, seguradoras, mas também constituem informação de elevada qualidade para os doentes acerca do cuidado óptimo em linha com a evidência mais atual. A sua utilização permite promover a prática clínica baseada na evidência e por isso são uma ferramenta fundamental para a promoção do uso racional do medicamento: aumentam a eficiência e segurança dos cuidados prestados ao doente e permitem reduzir custos, ao promover a utilização de intervenções mais adequadas para a situação clínica específica.



## Capítulo 7

### Considerações Finais

---

## 7. Considerações finais

O uso do medicamento proporcionou que a esperança de vida à nascença quase triplicasse nos últimos 100 anos. Contudo, os medicamentos nem sempre são utilizados de modo racional, produzindo resultados clínicos negativos e elevados custos sociais. O impacto do uso irracional do medicamento tem vindo a merecer grande interesse por parte dos serviços de saúde e da sociedade em geral, constituindo um problema de saúde pública grave e a nível global. As consequências do uso inadequado do medicamento ultrapassam o desperdício do valor do medicamento em si e constituem frequentemente um risco e uma preocupação acrescida pelo seu impacto negativo para a saúde do doente. Não é racional que novas tecnologias que envolvem grande investimento em investigação e desenvolvimento sejam mal utilizadas, sem benefício para o doente ou que impliquem riscos desnecessários, com desperdício de recursos económicos. É necessária a implementação de políticas no sentido de melhorar o uso racional do medicamento. A monitorização da utilização de medicamentos, a adopção de normas orientadoras clínicas, a existência de formulários de medicamentos são exemplos de medidas que se centram numa melhoria da qualidade do uso do medicamento, com a utilização mais adequada dos recursos existentes face às necessidades em saúde e com o objetivo último centrado na melhoria da qualidade dos cuidados prestados ao doente.

A aplicação de normas orientadoras clínicas integra as estratégias para melhoria no uso racional do medicamento. As *guidelines* como recomendações desenvolvidas de forma sistematizada, e com o objetivo a que se propõem, são uma ferramenta de excelência para prestar apoio à decisão clínica baseada na melhor evidência científica. Desde que adequadamente desenvolvidas, incorporam recomendações válidas e de confiança, permitem introduzir reprodutibilidade, aplicabilidade clínica, clareza e flexibilidade. As *guidelines* permitem melhorar a acessibilidade do doente à abordagem terapêutica mais adequada à sua situação em particular e diminuir a variabilidade que existe atualmente ao nível dos cuidados prestados e que inevitavelmente conduzem a desigualdades de acesso ao tratamento e consequente desigualdade de resultados clínicos. As *guidelines* permitem também poupança de recursos na medida em que são recomendadas as abordagens mais custo-efetivas.

Os principais desafios identificados na utilização das *guidelines* residem no esforço e tempo a investir na elaboração de *guidelines* de elevada qualidade, esforço para a manutenção das *guidelines* atualizadas, as dúvidas relativamente à variabilidade existente entre diferentes *guidelines* desenvolvidas para o mesmo tema ou a falta de transparência no

processo de formulação das recomendações, o perigo de inadvertidamente se impedir a entrada da inovação ou o cuidado centrado no doente individual pela imposição de um padrão de tratamento que pode não ser adequado ao doente. No entanto, as *guidelines* são por definição linhas orientadoras, não são de modo algum substitutos do julgamento clínico e devem ser flexíveis. Reconhecido o papel das *guidelines* enquanto requisito para uma elevada qualidade de gestão da doença, é importante uma compreensão mais aprofundada dos factores que afetam a *compliance* com as *guidelines*, possibilitando trabalhar com vista à melhoria da adesão às *guidelines* na prática clínica. Os resultados decorrentes da aplicação das *guidelines* devem também ser avaliados.

Em Oncologia, as terapêuticas utilizadas são de um nível de complexidade crescente e os custos associados a estas terapêuticas são bastante elevados. No contexto atual em que a despesa em medicamentos continua a aumentar e os recursos disponíveis para financiar novas terapias são limitados, é essencial tomar decisões fundamentadas acerca do valor real dos tratamentos oncológicos em termos de benefícios para a saúde e os seus custos. Nesta área o recurso a *guidelines* reveste-se de importância crucial. As recomendações clínicas que constam das *guidelines* deverão permitir uma otimização da abordagem da doença oncológica, tendo sempre em conta as boas práticas médicas e a evidência científica mais atual, o que terá a sua repercussão muito favorável na qualidade global do cuidado dos doentes, bem como na uniformização de abordagens de diagnóstico e terapêutica. As *guidelines* deverão ser portanto um elemento fundamental no processo de decisão clínica, levando em consideração as preferências e valores do doente individual, experiência e valores dos clínicos e os recursos disponíveis. São por isso documentos essenciais que contribuem para o uso racional do medicamento, contribuindo para a seleção da terapêutica mais adequada ao doente a nível individual, de acordo com a situação clínica específica, tendo em conta a abordagem mais custo-efetiva e à luz da evidência mais atual.

Ao estabelecer comparações ao nível das *guidelines* para o tratamento de vários tipos de cancro a nível da Europa (*guidelines* ESMO) e EUA (*guidelines* NCCN) verifica-se que não existem diferenças significativas nas recomendações emitidas pelas duas organizações internacionais. Maioritariamente as diferenças apontadas são fruto de diferentes tempos de submissão e aprovação regulamentar dos novos fármacos pelas diferentes Agências Reguladoras, que levam a que o medicamento fique disponível primeiro numa região. As *guidelines* elaboradas pelo NCCN têm revisões e atualizações mais frequentes, sendo que a incorporação da nova evidência científica nas *guidelines* americanas parece ser mais rápida do que nas *guidelines* europeias. Apesar de não existirem muitas diferenças ao nível das recomendações veiculadas, as duas organizações desenvolvem *guidelines* com grandes

diferenças a nível da sua estrutura e apresentação. A própria dimensão dos documentos é muito diferente, e conseqüentemente o tipo de utilização que permitem também. A avaliação da qualidade das *guidelines* desenvolvidas por estas organizações poderá constituir um tópico de investigação ulterior.

Este trabalho contribuiu para uma visão abrangente do estado da arte em matéria de desenvolvimento de *guidelines* e a compreensão da real importância destas ferramentas no apoio à decisão clínica, as quais adquirem especial relevância no contexto de recursos limitados, em que a análise farmacoeconómica e a racionalização terapêutica necessitam de andar de mãos dadas.

Num país como Portugal, que se encontra agora em processo de desenvolvimento de *guidelines* a nível local, será interessante explorar esta realidade, através da prossecução de estudos comparativos antes e após a implementação das Normas emitidas pela Direção-Geral de Saúde, avaliando a qualidade das *guidelines* produzidas e avaliando o impacto das mesmas.

## Referências bibliográficas

1. World Health Organization. The Role of Education in the Rational Use of Medicines, WHO SEARO Technical Publication Series No.45. New Delhi: 2006.
2. World Health Organization. Promoting Rational Use of Medicines: Core Components. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh3011e/2.html>. (consultado em janeiro de 2013).
3. Burgers, J. S. Guideline quality and guideline content: are they related? *Clin. Chem.* **52**, 3–4 (2006).
4. Institute of Medicine (IOM). *Clinical Practice Guidelines. Direction for a new program*. (National Academy Press, 1990).
5. Vardy, J. & Tannock, I. F. Quality of cancer care. *Ann. Oncol.* **15**, 1001–6 (2004).
6. Chalker J. Chapter 27: Managing for rational medicine use. In: Management Sciences for Health 2012. MDS-3: Managing Access to Medicines and Health Technologies. Arlington, VA: Management Sciences for Health.
7. World Health Organization. Medicines: rational use of medicines. (2010). Disponível em : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/> D. (consultado em janeiro de 2013).
8. Holloway, K. & Dijk, L. van. *The World Medicines Situation 2011 - Rational Use of Medicines*. (World Health Organization, 2011).
9. Aaserud, M. *et al.* Pharmaceutical policies: effects on rational drug use (Protocol). *Cochrane Collab.* (2012).
10. Laing, R. O., Hogerzeil, H. V & Degnan-Ross D. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. *Heal. Policy Plan.* **16**, 13–20 (2001).
11. Hardon, A., Hodgkin, C., Fresle, D. How to investigate the use of medicines by consumers. World Health Organization and University of Amsterdam. Geneva, 2004.
12. Chumney, E. C. & Robinson, L. C. The effects of pharmacist interventions on patients with polypharmacy. *Pharm. Pract. (Granada)*. **4**, 103–109 (2006).
13. Brahma, D., Marak, M. & Wahlang, J. Rational Use of Drugs and Irrational Drug Combinations. *Internet J. Pharmacol.* **10**, (2012).
14. Luís Caldeira. Capítulo XI- Infecçologia. In: Pedro Ponce. Manual Terapêutica Médica - 2.<sup>a</sup> Edição. Lidel Edições Técnicas, Lda, 2010.
15. Ramalinho, I., Ribeirinho, M., Vieira, I. & Cabrita, J. A Evolução do Consumo de Antibióticos em Ambulatório em Portugal Continental. *Acta Med. Port.* **25**, 20–28 (2012).
16. Hoffmann, M. The right drug, but from whose perspective? A framework for analysing the structure and activities of drug and therapeutics committees. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **69**, S79–S87 (2013).
17. *World Health Organization Teacher's guide to good prescribing*. Geneva: WHO Press; 2001.
18. Tichelaar, J. *et al.* Do medical students copy the drug treatment choices of their teachers or do they think for themselves? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **66**, 407–12 (2010).
19. Chalker J. Chapter 29: Promoting rational prescribing. In: Management Sciences for Health 2012. MDS-3: Managing Access to Medicines and Health Technologies. Arlington,VA: Management Sciences for Health.
20. World Health Organization. How to develop and implement a national drug policy, 2<sup>a</sup> edição. Geneva, World Health Organization, 2001, pp. 59–68.
21. Sung, N. F. *et al.* Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA* **289**, 1278–87 (2003).
22. Grimshaw, J. M., Eccles, M. P., Lavis, J. N., Hill, S. J. & Squires, J. E. Knowledge translation of research findings. *Implement. Sci.* **7**, 50 (2012).
23. Curran, J. A., Grimshaw, J. M., Hayden, J. A. & Campbell, B. Knowledge Translation Research : The Science of Moving Research Into Policy and Practice. *J. Contin. Educ. Health Prof.* **31**, 174–180 (2011).
24. Darling, G. The impact of clinical practice guidelines and clinical trials on treatment decisions. *Surg. Oncol.* **11**, 255–62 (2002).

25. Furtado, C. & Pereira, J. A. Fontes de Informação e Prescrição Médica na Região de Lisboa. *Acta Med. Port.* **19**, 301–308 (2006).
26. Gronseth, G. S. From evidence to action. *NeuroRx* **1**, 331–40 (2004).
27. Grol, R. & Grimshaw, J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* **362**, 1225–30 (2003).
28. Graham, I. D. *et al.* Lost in knowledge translation: time for a map? *J. Contin. Educ. Health Prof.* **26**, 13–24 (2006).
29. Fervers, B., Carretier, J. & Bataillard, A. Clinical practice guidelines. *J. Visc. Surg.* **147**, e341–9 (2010).
30. Hewitt-Taylor, J. Clinical guidelines and care protocols. *Intensive Crit. Care Nurs.* **20**, 45–52 (2004).
31. Miller, M. & Kearney, N. Guidelines for clinical practice: development, dissemination and implementation. *Int. J. Nurs. Stud.* **41**, 813–21 (2004).
32. Roque, A., Bugalho, A. & Carneiro, A. V. *Manual de Elaboração, Disseminação e Implementação de Normas de Orientação Clínica*. 0–116 (CEMBE - Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência, 2007).
33. Rosenfeld, R. M., Shiffman, R. N. & Robertson, P. Clinical Practice Guideline Development Manual, Third Edition: a quality-driven approach for translating evidence into action. *Otolaryngol. Neck Surg.* **148**, S1–55 (2013).
34. Natsch, S. & van der Meer, J. The role of clinical guidelines, policies and stewardship. *J. Hosp. Infect.* **53**, 172–176 (2003).
35. Gupta, M. Improved health or improved decision making? The ethical goals of EBM. *J. Eval. Clin. Pract.* **17**, 957–63 (2011).
36. Timmermans, S. From autonomy to accountability: the role of clinical practice guidelines in professional power. *Perspect. Bol. Med.* **48**, 490–501 (2005).
37. Shekelle, P., Woolf, S., Grimshaw, J. M., Schünemann, H. J. & Eccles, M. P. Developing clinical practice guidelines: reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development. *Implement. Sci.* **7**, 62 (2012).
38. Boyd, C. M. *et al.* Clinical Practice Guidelines and Quality of Care for Older Patients with Multiple Comorbid Diseases. *JAMA* **294**, 716–724 (2005).
39. Eccles, M. & Mason, J. How to develop cost-conscious guidelines. *Health Technol. Assess.* **5**, 1–69 (2001).
40. Eccles, M. P., Grimshaw, J. M., Shekelle, P., Schünemann, H. J. & Woolf, S. Developing clinical practice guidelines: target audiences, identifying topics for guidelines, guideline group composition and functioning and conflicts of interest. *Implement. Sci.* **7**, 60 (2012).
41. Woolf, S., Schünemann, H. J., Eccles, M. P., Grimshaw, J. M. & Shekelle, P. Developing clinical practice guidelines: types of evidence and outcomes; values and economics, synthesis, grading, and presentation and deriving recommendations. *Implement. Sci.* **7**, 61 (2012).
42. Fervers, B., Philip, T., Haugh, M., Cluzeau, F. & Browman, G. Clinical practice guidelines in Europe: time for European co-operation for cancer guidelines. *Lancet Oncol.* **4**, 139–140 (2003).
43. Hewitt-Taylor, J. *Clinical guidelines and Care protocols. Chapter 1: Evidence-based Practice, Clinical Guidelines and Care Protocols.* *Intensive Crit. Care Nurs.* **20**, (John Wiley and Sons Ltd, 2006).
44. Krahn, M. & Naglie, G. The Next Step in Guideline Development: incorporating patient preferences. *JAMA* **300**, 436–438 (2008).
45. Hutchings, A. & Raine, R. A systematic review of factors affecting the judgments produced by formal consensus development methods in health care. *J. Heal. Serv Res Policy* **11**, 172–9 (2006).
46. Norris, S. L., Holmer, H. K., Ogden, L. A. & Burda, B. U. Conflict of interest in clinical practice guideline development: a systematic review. *PLoS One* **6**, e25153 (2011).
47. Choudhry, N. K., Stelfox, H. T. & Detsky, A. S. Relationships between authors of Clinical Practice Guidelines and the Pharmaceutical Industry. *JAMA* **287**, 1–6 (2002).
48. Shekelle, P., Woolf, S., Grimshaw, J. M., Schünemann, H. J. & Eccles, M. P. Developing clinical practice guidelines: reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and

- the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development. *Implement. Sci.* **7**, 62 (2012).
49. Djulbegovic, B., Trikalinos, T. a, Roback, J., Chen, R. & Guyatt, G. Impact of quality of evidence on the strength of recommendations: an empirical study. *BMC Health Serv. Res.* **9**, 120 (2009).
  50. Guyatt, G. *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J. Clin. Epidemiol.* **64**, 383–94 (2011).
  51. Knowledge base guideline development. Materials to support guideline development - Tool for cost-effectiveness in guidelines. Disponível em: <http://www.ha-ring.nl/en/tool-2> (consultado em março de 2013).
  52. Moreira, T., May, C., Mason, J. & Eccles, M. A new method of analysis enabled a better understanding of clinical practice guideline development processes. *J. Clin. Epidemiol.* **59**, 1199–206 (2006).
  53. Turner, T., Misso, M., Harris, C. & Green, S. Development of evidence-based clinical practice guidelines (CPGs): comparing approaches. *Implement. Sci.* **3**, 45 (2008).
  54. Burgers, J. S. *et al.* Characteristics of effective clinical guidelines for general practice. *Br. J. Gen. Pract.* **53**, 15–9 (2003).
  55. Francke, A. L., Smit, M. C., de Veer, A. J. E. & Mistiaen, P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* **8**, 38 (2008).
  56. Taba, P. *et al.* Barriers and facilitators to the implementation of clinical practice guidelines: a cross-sectional survey among physicians in Estonia. *BMC Health Serv. Res.* **12**, 455 (2012).
  57. Brusamento, S. *et al.* Assessing the effectiveness of strategies to implement clinical guidelines for the management of chronic diseases at primary care level in EU Member States: a systematic review. *Health Policy (New. York).* **107**, 168–83 (2012).
  58. Harrison, M. B., Légaré, F., Graham, I. D. & Fervers, B. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. *CMAJ* **182**, E78–84 (2010).
  59. Hakkennes, S. & Dodd, K. Guideline implementation in allied health professions: a systematic review of the literature. *Qual. Saf. Health Care* **17**, 296–300 (2008).
  60. Gagliardi, A. R., Brouwers, M. C., Palda, V. a, Lemieux-Charles, L. & Grimshaw, J. M. How can we improve guideline use? A conceptual framework of implementability. *Implement. Sci.* **6**, 26 (2011).
  61. Mazza, D. *et al.* Refining a taxonomy for guideline implementation: results of an exercise in abstract classification. *Implement. Sci.* **8**, 32 (2013).
  62. Gagliardi, A. R. “More bang for the buck”: exploring optimal approaches for guideline implementation through interviews with international developers. *BMC Health Serv. Res.* **12**, 404 (2012).
  63. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, Whitty P, Eccles MP, Matowe L, Shirran L, Wensing M, Dijkstra R, D. C. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol. Assess.* **8**, 1–72 (2004).
  64. Shiffman, R. N. *et al.* The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* **8**, 1–8 (2005).
  65. Francke, A. L., Smit, M. C., de Veer, A. J. E. & Mistiaen, P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* **8**, 38 (2008).
  66. Vlayen, J., Aertgeerts, B., Hannes, K., Sermeus, W. & Ramaekers, D. A systematic review of appraisal tools for clinical practice guidelines: multiple similarities and one common deficit. *Int. J. Qual. Heal. Care* **17**, 235–42 (2005).
  67. McAlister, F. A., van Diepen, S., Padwal, R. S., Johnson, J. a & Majumdar, S. R. How evidence-based are the recommendations in evidence-based guidelines? *PLoS Med.* **4**, e250 (2007).
  68. Shaneyfelt, T., Mayo-Smith, M. & Rothwangl, J. Are Guidelines Following Guidelines? *JAMA* **281**, 1900–5 (1999).
  69. Grilli, R., Magrini, N., Penna, a, Mura, G. & Liberati, a. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* **355**, 103–6 (2000).
  70. Burgers, J. S. *et al.* Inside Guidelines: Comparative analysis of recommendations and evidence in diabetes guidelines from 13 countries. *Diabetes Care* **25**, 1933–1939 (2002).

71. Consórcio AGREE. Instrumento para avaliação de diretrizes clínicas. Disponível em: [http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_Brazilian\\_Portuguese.pdf](http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Brazilian_Portuguese.pdf) (consultado em maio de 2013).
72. The AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual. Saf. Health Care* **12**, 18–23 (2003).
73. Jo, M.-W. *et al.* Assessment of the Quality of Clinical Practice Guidelines in Korea Using the AGREE Instrument. *J. Korean Med. Sci.* **28**, 357–65 (2013).
74. Esandi, M. E. *et al.* Production and quality of clinical practice guidelines in Argentina (1994–2004): a cross-sectional study. *Implement. Sci.* **3**, 43 (2008).
75. Burgers, J. S. *et al.* International Assessment of the Quality of Clinical Practice Guidelines in Oncology using the Appraisal of Guidelines and Research and Evaluation Instrument. *J. Clinical Oncol.* **22**, 2000–7 (2004).
76. Knai, C. *et al.* Systematic review of the methodological quality of clinical guideline development for the management of chronic disease in Europe. *Health Policy (New York)*. **107**, 157–67 (2012).
77. Oxman, A. D., Schünemann, H. J. & Fretheim, A. Improving the use of research evidence in guideline development: 16. Evaluation. *Health Res. Policy Syst.* **4**, 28 (2006).
78. Fervers, B. *et al.* Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int. J. Qual. Health Care* **18**, 167–76 (2006).
79. Muth, C., Gensichen, J., Beyer, M., Hutchinson, A. & Gerlach, F. M. The systematic guideline review: method, rationale, and test on chronic heart failure. *BMC Health Serv. Res.* **9**, 74 (2009).
80. The ADAPTE Collaboration. Disponível em: [www.adapte.org](http://www.adapte.org) (consultado em junho 2013).
81. Harrison, M. B. *et al.* Guideline adaptation and implementation planning: a prospective observational study. *Implement. Sci.* **8**, 49 (2013).
82. Guidelines International Network. Introduction — Guidelines International Network. Disponível em: <http://www.g-i-n.net/about-g-i-n>. (consultado em julho de 2013).
83. Institute of Medicine (IOM). *Knowing what works in health care: A roadmap for the nation. Washington, DC: The National Academies Press.* 5–1, 5–14 (2008).
84. Agency for Healthcare Research and Quality. The National Guideline Clearinghouse. Disponível em: [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov). (consultado em janeiro de 2013).
85. Wetterneck, T. B. & Pak, M. H. Using clinical practice guidelines to improve patient care. *Wis. Med. J.* **104**, 30–3 (2005).
86. Legido-Quigley, H. *et al.* Clinical guidelines in the European Union: mapping the regulatory basis, development, quality control, implementation and evaluation across member states. *Health Policy (New York)*. **107**, 146–56 (2012).
87. Direção-Geral de Saúde. Normas Clínicas da Direção-Geral de Saúde. Disponível em: [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt). (consultado em janeiro de 2013).
88. Legido-Quigley, H., Panteli, D., Car, J., McKee, M. & Busse, R. *Clinical Guidelines for Chronic Conditions in the European Union.* (European Observatory on Health Systems and Policies, 2013).
89. Granja, M. As normas da DGS – tempo de oportunidade e responsabilidade para os médicos de família. *Rev. Port. Clínica Geral* **27**, 417–418 (2011).
90. Diniz, J. A. Departamento da Qualidade na Saúde. Disponível em <http://www.dgs.pt/ms/8/default.aspx?pl=&id=5521&acess=0>, consultado em junho de 2013.
91. Ministério da Saúde. Despacho n° 12422/2011. Diário da República, 2.ª série — N.º 181 — 20 de Setembro de 2011.
92. Direção-Geral de Saúde - Departamento da Qualidade na Saúde. Orientação da Direção-Geral da Saúde: Processo de Emissão de Normas. **Nº027/2011**, (2011).
93. Philip, T., Fervers, B., Haugh, M., Otter, R. & Browman, G. European cooperation for clinical practice guidelines in cancer. *Br. J. Cancer* **89**, S1–3 (2003).
94. Dillmon, B. M., Goldberg, J. M., Ramalingam, S. S. & Mayer, R. J. Clinical Practice Guidelines for Cancer Care: Utilization and Expectations of the Practicing Oncologist. *J. Oncol. Pract.* **8**, 350–353 (2012).

95. Ray-Coquard, I. *et al.* A controlled “ before-after ” study: impact of a clinical guidelines programme and regional cancer network organization on medical practice. *British J. Cancer* **86**, 313–321 (2002).
96. Browman, G. P., Makarski, J., Robinson, P. & Brouwers, M. Practitioners as experts: the influence of practicing oncologists “in-the-field” on evidence-based guideline development. *J. Clin. Oncol.* **23**, 113–9 (2005).
97. Graham, I. D., Brouwers, M., Davies, C. & Tetroe, J. Ontario doctors’ attitudes toward and use of clinical practice guidelines in oncology. *J. Eval. Clin. Pract.* **13**, 607–15 (2007).
98. WHO. World Health Organization – The Global Burden of Disease: 2004 Update. WHO, 2008. (2004).
99. Jemal, A., Bray, F., Ferlay, J., Ward, W. & Forman, D. Global Cancer Statistics. *CA. Cancer J. Clin.* **61**, 69–90 (2011).
100. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Disponível em <http://globocan.iarc.fr/>. (consultado em junho de 2013).
101. Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A. & Sullivan, R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* **14**, 1165–74 (2013).
102. Sullivan, R. *et al.* Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol.* **12**, 933–80 (2011).
103. Philipson, T. *et al.* An analysis of whether higher health care spending in the United States versus Europe is “worth it” in the case of cancer. *Heal. Aff* **31**, 1–14 (2012).
104. Furlow, B. Expensive US cancer care: value for money? *Lancet Oncol.* **13**, e193 (2012).
105. Ess, S. M., Schneeweiss, S. & Szucs, T. D. European Healthcare Policies for Controlling Drug Expenditure. *Pharmacoeconomics* **21**, 89–103 (2003).
106. Meropol, N. J. *et al.* American Society of Clinical Oncology Guidance Statement: The Cost of Cancer Care. *J. Clin. Oncol.* **27**, 3868–74 (2009).
107. Nadler, E., Eckert, B. & Neumann, J. Do Oncologists Believe New Cancer Drugs Offer Good Value? *Oncologist* **11**, 90–95 (2006).
108. Araújo, A. *et al.* Custo do tratamento do cancro em Portugal. *Acta Med. Port.* **22**, 525–536 (2009).
109. Palumbo, M. O. *et al.* Systemic cancer therapy: achievements and challenges that lie ahead. *Front. Pharmacol.* **4**, 57 (2013).
110. Mullins, C. D., Montgomery, R. & Tunis, S. Uncertainty in assessing value of oncology treatments. *Oncologist* **15**, 58–64 (2010).
111. Drummond, M. F. & Mason, A. R. European perspective on the costs and cost-effectiveness of cancer therapies. *J. Clin. Oncol.* **25**, 191–5 (2007).
112. De Magalhães, J. P. How ageing processes influence cancer. *Nat. Rev. Cancer* **13**, 357–65 (2013).
113. Aapro, M. S., Köhne, C.-H., Cohen, H. J. & Extermann, M. Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. *Oncologist* **10**, 198–204 (2005).
114. Wistuba, I. I., Gelovani, J. G., Jacoby, J. J., Davis, S. E. & Herbst, R. S. Methodological and practical challenges for personalized cancer therapies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **8**, 135–41 (2011).
115. Pearce, S., Kelly, D. & Stevens, W. “More than just money” - widening the understanding of the costs involved in cancer care. *J. Adv. Nurs.* **33**, 371–9 (2001).
116. Gutierrez, M. E., Kummar, S. & Giaccone, G. Next generation oncology drug development: opportunities and challenges. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **6**, 259–65 (2009).
117. Tursz, T., Andre, F., Lazar, V., Lacroix, L. & Soria, J.-C. Implications of personalized medicine - perspective from a cancer center. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **8**, 177–83 (2011).
118. Kalia, M. Personalized oncology: Recent advances and future challenges. *Metab. Clin. Exp.* **62**, S11–14 (2013).
119. Pentheroudakis, G., Stahel, R., Hansen, H. & Pavlidis, N. Heterogeneity in cancer guidelines: should we eradicate or tolerate? *Ann. Oncol.* **19**, 2067–78 (2008).
120. Dahm, P., Yeung, L. L., Chang, S. S. & Cookson, M. S. A critical review of clinical practice guidelines for the management of clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* **180**, 451–460 (2008).
121. Dahm, P., Kunz, R. & Schünemann, H. Evidence-based clinical practice guidelines for prostate cancer: the need for a unified approach. *Curr. Opin. Urol.* **17**, 200–7 (2007).

122. European Society of Medical Oncology. ESMO Clinical Practice Guidelines. Disponível em <http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines>. (consultado em julho de 2013).
123. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Guidance. Disponível em: <http://guidance.nice.org.uk/>. (consultado em março de 2013).
124. Direção-Geral de Saúde. Norma da Direção-Geral da Saúde para o Tratamento do Cancro da Mama Metastático. **Número 028**, 1–12 (2012).
125. Direção-Geral de Saúde. Norma da Direção-Geral da Saúde no Diagnóstico e Estadiamento do Cancro Invasivo do Colo do Útero. **Número 018**, 1–10 (2012).
126. Direção-Geral de Saúde. Norma da Direção-Geral da Saúde para o Seguimento das Doentes Tratadas por Cancro Invasivo do Colo do Útero. **Número 015**, 1–5 (2012).
127. Direção-Geral de Saúde. Norma da Direção-Geral de Saúde para o Tratamento Promário do Cancro Invasivo do Colo do Útero. **Número 039**, 1–14 (2012).
128. Direção-Geral de Saúde. Norma da Direção-Geral de Saúde para o Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento do Adenocarcinoma Colo-Rectal. **Número 025**, 1–10 (2012).
129. ASCO Clinical Practice Guidelines. Disponível em: <http://www.asco.org/institute-quality/guidelines>, consultado em julho 2013. (2013).
130. Institute of Medicine (IOM). Chapter 7: Translating Evidence into Practice, Measuring Quality, and Improving Performance. in “Delivering High-Quality Cancer Care: Charting a New Course for a System in Crisis.” in 213–240 (National Academy of Sciences, 2013).
131. Spinks, T. *et al.* Ensuring Quality Cancer Care: A Follow-up Review of the Institute of Medicine’s Ten Recommendations for Improving the Quality of Cancer Care in America. *Cancer* **118**, 2571–2582 (2012).
132. National Comprehensive Cancer Network. NCCN website. Disponível em: <http://www.nccn.org/about/default.aspx>. (consultado em julho de 2013).
133. Desch, C. E. *et al.* American Society of Clinical Oncology/National Comprehensive Cancer Network Quality Measures. *J. Clin. Oncol.* **26**, 3631–7 (2008).
134. Pavlidis, N., Hansen, H. & Stahel, R. ESMO clinical recommendations: using the easier and faster approach to oncology guidelines. *Ann. Oncol.* **20**, 7–9 (2009).
135. Peters, S. *et al.* Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **23**, vii56–64 (2012).
136. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Non-Small Cell Lung Cancer, version 2.2013. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf). (consultado em julho de 2013).
137. Cardoso, F., Harbeck, N., Fallowfield, L., Kyriakides, S. & Senkus, E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **23**, vii11–9 (2012).
138. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Breast Cancer, version 3.2013. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). (consultado em julho de 2013)
139. Horwich, A., Parker, C., de Reijke, T., Kataja, V. & Group, O. behalf of the E. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 1–9 (2013). doi:10.1093/annonc/mdt208
140. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prostate Cancer, version 4.2013. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf). (consultado em julho de 2013)
141. Ferlay, J. *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* **127**, 2893–917 (2010).
142. Van Cutsem, E., Nordlinger, B., Cervantes, A. & on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann. Oncol.* **21**, v93–7 (2010).
143. Glimelius, B., Tiret, E., Cervantes, A., Arnold, D. & on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **24**, vi81–8 (2013).

144. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Colon Cancer version 3.2013. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf). (consultado em julho de 2013).
145. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Rectal Cancer version 2.2014. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf). (consultado em novembro de 2013).
146. Kudchadkar, R. R., Gonzalez, R. & Lewis, K. New targeted therapies in melanoma. *Cancer Control* **20**, 282–8 (2013).
147. Hodi, F. S., O’Day, S., McDermott, D. F., Weber, R. W. & Sosman, J. A. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **363**, 711–723 (2010).
148. Dummer, R. *et al.* Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **23**, vii86–91 (2012).
149. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Melanoma, version 2.2014. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf). (consultado em novembro de 2013).
150. Johnson, D. B. & Sosman, J. A. Update on the Targeted Therapy of Melanoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* **14**, 280–92 (2013).
151. Menzies, A. M., Long, G. V & Murali, R. Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des. Devel. Ther.* **6**, 391–405 (2012).
152. Fervers, B. *et al.* Predictors of high quality clinical practice guidelines: examples in oncology. *Int. J. Qual. Heal. Care* **17**, 123–32 (2005).
153. Grol, R., Cluzeau, F. a & Burgers, J. S. Clinical practice guidelines: towards better quality guidelines and increased international collaboration. *Br. J. Cancer* **89 Suppl 1**, S4–8 (2003).
154. Hogeveen, S. E. *et al.* Comparison of international breast cancer guidelines: are we globally consistent? Cancer guideline AGREement. *Curr. Oncol.* **19**, e184–90 (2012).
155. EMA. Alimta (pemetrexed). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em novembro de 2012.
156. Scagliotti, G. *et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **26**, 3543–51 (2008).
157. EMA. Avastin (bevacizumab). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em novembro de 2013.
158. EMA. Erbitux (cetuximab). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em abril de 2013.
159. Pirker, R. *et al.* Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* **373**, 1525–31 (2009).
160. EMA. Tarceva (erlotinib). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em outubro de 2013.
161. Rosell, R. *et al.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **13**, 239–46 (2012).
162. EMA. Iressa (gefitinib). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em julho de 2013.
163. Wu, Y.-L. *et al.* Phase III, randomized, open-label, first-line study in Asia of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer: evaluation of patients recruited from mainland China. *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.* **8**, 232–43 (2012).
164. Paz-Ares, L. *et al.* Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis. *J. Cell. Mol. Med.* **14**, 51–69 (2010).
165. Bria, E. *et al.* Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. *Ann. Oncol.* **22**, 2277–85 (2011).
166. Comis, R. L. The Current Situation: Erlotinib (Tarceva) and Gefitinib (Iressa) in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* **10**, 467–70 (2005).

167. Schwander, B. *et al.* Comparative Effectiveness Assessment of Erlotinib vs. Gefitinib in first-line EGFR-activating mutation positive Non-Small Lung Cancer. In: *ISPOR 16th Annual International Meeting*. 2011, May 21-25. Baltimore, MD, USA.
168. EMA. Xalcori (crizotinib). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em julho de 2013.
169. Shaw, A. T. *et al.* Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **368**, 2385–94 (2013).
170. Harpole, L. H. *et al.* Assessment of the scope and quality of clinical practice guidelines in lung cancer. *Chest* **123**, 7S–20S (2003).
171. Perez, E. a & Spano, J.-P. Current and emerging targeted therapies for metastatic breast cancer. *Cancer* **118**, 3014–25 (2012).
172. Telli, M. L. & Carlson, R. W. First-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer* **9**, S66–72 (2009).
173. Senkus, E., Cardoso, F. & Pagani, O. Time for more optimism in metastatic breast cancer? *Cancer Treat. Rev.* (2013). doi:10.1016/j.ctrv.2013.09.015
174. EMA. Faslodex (fulvestrant). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em fevereiro de 2013.
175. Miller, K. *et al.* Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *Neth. J. Med.* **357**, 2666–76 (2007).
176. EMA. Tyverb (lapatinib). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em agosto de 2013.
177. EMA. Perjeta (pertuzumab). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em março de 2013.
178. Verma, S. *et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1783–91 (2012).
179. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion - Kadcylla (trastuzumab emtansine).
180. Infarmed. Infomed: Detalhes do Medicamento-Kadcylla (trastuzumab emtansina). Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>. (consultado em novembro de 2013).
181. Biganzoli, L. *et al.* Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol.* **13**, e148–60 (2012).
182. Korde, L. a *et al.* Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J. Clin. Oncol.* **28**, 2114–22 (2010).
183. Wolters, R. *et al.* A comparison of international breast cancer guidelines - do the national guidelines differ in treatment recommendations? *Eur. J. Cancer* **48**, 1–11 (2012).
184. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prostate Cancer Early Detection, version 2.2012. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_detection.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf). (Consultado em julho de 2013)
185. Shore, N., Mason, M. & de Reijke, T. M. New developments in castrate-resistant prostate cancer. *BJU Int.* **109**, 22–32 (2012).
186. EMA. Jevtana (cabazitaxel). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em julho de 2013.
187. Paller, C. J. & Antonarakis, E. S. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des. Devel. Ther.* **5**, 117–24 (2011).
188. de Bono, J. S. *et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* **376**, 1147–54 (2010).
189. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment Report For Jevtana (cabazitaxel).
190. ClinicalTrials.gov. Cabazitaxel Versus Docetaxel Both With Prednisone in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01308567> (consultado em outubro de 2013).
191. EMA. Provenge (sipuleucel-T). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em outubro de 2013.

192. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report for Provenge (sipuleucel-T).
193. Kantoff, P. W. *et al.* Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* **363**, 411–422 (2010).
194. EMA. Zytiga (acetato de abiraterona). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em outubro de 2013.
195. EMA. Xtandi (enzalutamida). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em julho de 2013.
196. Ryan, C. J. & Tindall, D. J. Androgen receptor rediscovered: the new biology and targeting the androgen receptor therapeutically. *J. Clin. Oncol.* **29**, 3651–8 (2011).
197. Fizazi, K. *et al.* Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* **13**, 983–92 (2012).
198. Ryan, C. J. *et al.* Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* **368**, 138–48 (2013).
199. Scher, H. I. *et al.* Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1187–97 (2012).
200. ClinicalTrials.gov. A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer. Disponível em : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212991> (consultado em outubro de 2013).
201. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use. *Summary of opinion for Xofigo (Radium-223 chloride)*. EMA/CHMP/511215/2013
202. EMA. Xofigo (rádio-223). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em novembro de 2013.
203. Parker, C. *et al.* Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* **369**, 213–23 (2013).
204. FDA. Full Prescribing Information Avastin (bevacizumab). Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/125085s225lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125085s225lbl.pdf) (consultado em agosto de 2013).
205. FDA. Full Prescribing Information Erbitux (cetuximab). Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125084s0228lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125084s0228lbl.pdf) (consultado em agosto de 2013).
206. EMA. Vectibix (Panitumumab). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em julho de 2013.
207. FDA. Full Prescribing Information Vectibix (panitumumab). Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/125147s080lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125147s080lbl.pdf) (consultado em agosto de 2013).
208. EMA. Zaltrap (aflibercept). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em março de 2013.
209. FDA. Full Prescribing Information Zaltrap (aflibercept). Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125418s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125418s000lbl.pdf). (consultado em agosto de 2013).
210. Van Cutsem, E. *et al.* Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a phase III Randomized Trial in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-based Regimen. *J. Clin. Oncol.* **30**, 3499–506 (2012).
211. Ciombor, K. K., Berlin, J. & Chan, E. Aflibercept. *Clin. Cancer Res.* **19**, 1920–1925 (2013).
212. EMA. Stivarga (regorafenib). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em setembro de 2013.
213. FDA. Full Information Prescribing Stivarga (regorafenib). Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/203085lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203085lbl.pdf). (consultado em agosto de 2013).
214. Festino, L. *et al.* Critical appraisal of the use of regorafenib in the management of colorectal cancer. *Cancer Manag. Res.* **5**, 49–55 (2013).
215. Grothey, A. *et al.* Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **381**, 303–12 (2013).

216. EMA. Yervoy (ipilimumab). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em maio de 2013.
217. Chapman, P. B. *et al.* Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2507–16 (2011).
218. EMA. Zelboraf (vemurafenib). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em junho de 2013.
219. FDA. Full Prescribing Information Zelboraf (vemurafenib). Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/202429s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202429s000lbl.pdf). (consultado em agosto de 2013).
220. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Melanoma. **Version 2**, (2013).
221. FDA. Highlights of Prescribing Information Tafinlar (dabrafenib). Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/202806s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202806s000lbl.pdf). (consultado em agosto 2013).
222. FDA. Full Prescribing Information Mekinist (trametinib). Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/204114s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204114s000lbl.pdf). (consultado em agosto de 2013).
223. EMA. Tafinlar (dabrafenib). EPAR - Public Assessment Report. Agência Europeia do Medicamento. Publicado em agosto de 2013.
224. Hauschild, A. *et al.* Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* **380**, 358–65 (2012).
225. Flaherty, K. T. *et al.* Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **367**, 107–14 (2012).
226. Wollersheim, H., Burgers, J. & Grol, R. Clinical guidelines to improve patient care. *Neth. J. Med.* **63**, 188–92 (2005).
227. Ray-Coquard, I., Philip, T. & Laroche, G. de. Persistence of medical change at implementation of clinical guidelines on medical practice: a controlled study in a cancer network. *J. Clinical Oncol.* **23**, 4414–23 (2005).
228. Reames, B., Krell, R., Ponto, S. & Wong., S. Critical evaluation of oncology clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* **31**, 2563–8. (2013).
229. Kung, J., Miller, R. R. & Mackowiak, P. A. Failure of clinical practice guidelines to meet institute of medicine standards: Two more decades of little, if any, progress. *Arch. Intern. Med.* **172**, 1628–33 (2012).