

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA**

Erica Aranha Suzumura

**Efetividade e custo-efetividade da braquiterapia guiada por imagem 3D *versus*
braquiterapia convencional (2D) em pacientes com câncer do colo uterino**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Saúde Coletiva

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Coelho de Soárez
Coorientadora: Profa. Dra. Heloisa de Andrade
Carvalho

**São Paulo
2022**

Erica Aranha Suzumura

**Efetividade e custo-efetividade da braquiterapia guiada por imagem 3D *versus*
braquiterapia convencional (2D) em pacientes com câncer do colo uterino**

(Versão Corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Saúde Coletiva

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Coelho de Soárez
Coorientadora: Profa. Dra. Heloisa de Andrade
Carvalho

**São Paulo
2022**

Reprodução e divulgação autorizada pelo autor, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Suzumura, Erica Aranha
Efetividade e custo-efetividade da braquiterapia
guiada por imagem 3D versus braquiterapia
convencional (2D) em pacientes com câncer do colo
uterino / Erica Aranha Suzumura. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Saúde Coletiva.
Orientadora: Patrícia Coelho de Soárez.
Coorientadora: Heloisa de Andrade Carvalho.

Descritores: 1.Braquiterapia 2.Neoplasias do
colo do útero 3.Revisão sistemática 4.Técnicas de
apoio para a decisão 5.Análise custo-benefício

USP/FM/DBD-494/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*À querida amiga e inspiradora cientista
Profa. Dra. Regina El Dib
(in memoriam)*

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Patrícia Coelho de Soárez, Professora Associada do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, pela sua orientação científica durante o doutorado, seu constante incentivo para a edificação da minha carreira acadêmica e, principalmente, por sua amizade e carinho – presentes que conservarei para a vida.

À Profa. Dra. Heloisa de Andrade Carvalho, Professora Associada do Departamento de Radioterapia da FMUSP, por sua disponibilidade, paciência, carinho e suas valiosas contribuições como coorientadora e especialista em braquiterapia, sem as quais este trabalho não seria possível.

Ao Prof. Dr. Uwe Siebert, *Chair of the Department of Public Health, Health Services Research and Health Technology Assessment* da *UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology* e Professor Adjunto de *Health Policy & Management* da *Harvard University*, pela oportunidade de realizar o doutorado sanduíche na UMIT, Hall in Tirol, Áustria, pela parceria institucional, pelo acolhimento e por seus generosos ensinamentos como coorientador.

À Profa. Dra. Beate Jahn, Professora Associada do *Department of Public Health, Health Services Research and Health Technology Assessment* da *UMIT*, pela sua disponibilidade como coorientadora e preciosos direcionamentos durante a elaboração do modelo de análise de decisão, fundamentais para a execução do plano de trabalho.

Aos colegas da FMUSP MSc. Layse Martins Gama, Dr. Fernando Albuquerque Maia e Dr. Geovanne Pedro Mauro, pelo auxílio em diferentes etapas da coleta de dados para este trabalho e pelos momentos de troca de experiências durante a pós-graduação.

Aos professores, pesquisadores e funcionários da UMIT, especialmente Dra. Silke Siebert, MSc. Igor Stojkov, MSc. Júlia Santamaria Navarro e Elisabeth Havasi, pela acolhida, apoio e amizade durante o período de doutorado sanduíche em Hall in Tirol, Áustria.

À Profa. Dra. Gaby Sroczynski, Professora Associada do *Department of Public Health, Health Services Research and Health Technology Assessment* da UMIT e Dra. Lara Hallsson, Pesquisadora Sênior do mesmo departamento, pela validação do modelo de análise de decisão e contribuições para a melhoria do modelo.

Aos autores dos estudos elegíveis para a revisão sistemática de estudos clínicos que esclareceram dúvidas acerca de seus estudos e/ou forneceram dados inéditos: Dr. Jacob Christian Lindegaard (*Aarhus University Hospital, Dinamarca*), Dr. Joo-Young Kim (*National Cancer Center, Coreia do Sul*), Dra. Ivone Ribeiro (*University Hospitals Leuven, Bélgica*), Dr. Christian Kirisits (*Medical University of Vienna, Áustria*), Dr. Umesh Mahantshetty e Dr. Santam Chakraborty (*Tata Memorial Hospital, Índia*).

À Rossana Mendoza López, estatística do Centro de Pesquisa Translacional do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, pelo auxílio na compreensão dos métodos para a extração de dados das curvas de sobrevida para as meta-análises de desfechos de eficácia.

Ao querido Martin Goger, pela parceria e auxílio na formatação das tabelas da tese.

Aos meus pais e familiares, pelo apoio.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro (Coordenadora); Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso - 3.ed. Revisada, ampliada e modificada. São Paulo 2016. DOI: [10.11606/9788573140569](https://doi.org/10.11606/9788573140569)

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| RESUMO | I |
| ABSTRACT | III |
| LISTA DE FIGURAS | V |
| LISTA DE TABELAS | VI |
| LISTA DE QUADROS..... | IX |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS..... | X |
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1. Conceito e epidemiologia do câncer do colo uterino | 1 |
| 1.2. Tratamento do câncer do colo uterino | 2 |
| 1.3. Braquiterapia no manejo do câncer do colo uterino..... | 3 |
| 1.4. Braquiterapia guiada por imagem tridimensional | 4 |
| 1.5. Estudos de avaliação econômica em saúde..... | 7 |
| 1.6. Modelos de análise de decisão | 9 |
| 1.6.1. Árvores de decisão | 10 |
| 1.6.2. Modelos de transição de estados de saúde | 11 |
| 1.6.3. Modelos de simulação de eventos discretos..... | 12 |
| 1.6.4. Modelos de transmissão dinâmica | 13 |
| 1.7. Justificativa | 13 |
| 2. OBJETIVOS..... | 15 |
| 3. ESTUDO 1 | 16 |
| Revisão sistemática sobre efeitos clínicos da BT 3D versus BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino..... | 16 |
| 3.1. Objetivos do estudo | 16 |
| 3.1.1. Objetivo geral | 16 |
| 3.1.2. Objetivos específicos | 16 |
| 3.2. Métodos | 16 |
| 3.2.1. Questão de pesquisa no formato PICOS..... | 17 |
| 3.2.2. Critérios de elegibilidade | 17 |
| 3.2.2.1. Tipos de estudos..... | 17 |
| 3.2.2.2. Tipos de participantes..... | 18 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2.2.3. Tipos de intervenções..... | 18 |
| 3.2.3. Composição do time de revisores | 18 |
| 3.2.4. Fontes de dados e estratégia de busca..... | 18 |
| 3.2.5. Gerenciamento dos estudos..... | 19 |
| 3.2.6. Seleção dos estudos | 19 |
| 3.2.7. Extração de dados..... | 20 |
| 3.2.8. Avaliação do risco de viés | 21 |
| 3.2.8.1. Risco de viés de estudos randomizados..... | 21 |
| 3.2.8.2. Risco de viés de estudos observacionais..... | 22 |
| 3.2.9. Medidas de desfechos | 23 |
| 3.2.10. Análise estatística | 24 |
| 3.2.11. Avaliação da certeza da evidência | 26 |
| 3.3. Resultados | 27 |
| 3.3.1. Características dos estudos incluídos | 29 |
| 3.3.2. Características das participantes | 29 |
| 3.3.3. Características das intervenções | 44 |
| 3.3.4. Risco de viés..... | 54 |
| 3.3.5. Desfechos clínicos..... | 57 |
| 3.3.5.1. Desfechos de eficácia..... | 57 |
| 3.3.5.2. Desfechos de segurança | 62 |
| 3.3.5.3. Qualidade de vida | 62 |
| 3.3.6. Viés de publicação | 67 |
| 3.3.7. Certeza da evidência..... | 69 |
| 4. ESTUDO 2 | 72 |
| Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica sobre BT 3D e BT 2D em | |
| pacientes com câncer do colo uterino..... | 72 |
| 4.1. Objetivos do estudo | 72 |
| 4.1.1. Objetivo geral | 72 |
| 4.1.2. Objetivos específicos | 72 |
| 4.2. Métodos | 72 |
| 4.2.1. Questão de pesquisa no formato PICOS..... | 73 |
| 4.2.2. Critérios de elegibilidade | 73 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 4.2.2.1. | <i>Tipos de estudos</i> | 73 |
| 4.2.3. | Composição do time de revisores | 74 |
| 4.2.4. | Fontes de dados e estratégia de busca..... | 74 |
| 4.2.5. | Gerenciamento dos estudos..... | 75 |
| 4.2.6. | Seleção de estudos | 75 |
| 4.2.7. | Extração de dados..... | 76 |
| 4.2.8. | Avaliação da qualidade metodológica | 77 |
| 4.2.9. | Síntese dos dados | 78 |
| 4.3. | Resultados | 79 |
| 4.3.1. | Características dos estudos incluídos | 79 |
| 4.3.2. | Metodologia de custeio, componentes de custo e custo médio da BT..... | 84 |
| 4.3.3. | Características dos modelos | 89 |
| 4.3.4. | Avaliação da qualidade metodológica | 92 |
| 5. | ESTUDO 3 | 97 |
| | Avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade da BT 3D guiada por RM comparada à BT 3D guiada por TC e à BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino | 97 |
| 5.1. | Objetivos do estudo | 97 |
| 5.1.1. | Objetivo geral | 97 |
| 5.1.2. | Objetivos específicos | 97 |
| 5.2. | Métodos | 98 |
| 5.2.1. | Questão de pesquisa no formato PICOS..... | 98 |
| 5.2.2. | População alvo..... | 99 |
| 5.2.3. | Tecnologias alternativas | 100 |
| 5.2.4. | Seleção e estrutura do modelo de análise de decisão | 101 |
| 5.2.4.1. | <i>Estados de saúde</i> | 101 |
| 5.2.4.2. | <i>Estrutura do modelo</i> | 103 |
| 5.2.5. | Parâmetros do modelo | 106 |
| 5.2.5.1. | <i>Dados clínicos e epidemiológicos</i> | 106 |
| 5.2.5.2. | <i>Medidas de utilidade em saúde (utilities)</i> | 108 |
| 5.2.5.3. | <i>Estimativas de custos</i> | 111 |
| 5.2.6. | Correção de meio de ciclo | 114 |
| 5.2.7. | Taxa de desconto | 114 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 5.2.8. | Desfechos..... | 115 |
| 5.2.9. | Análise do caso base e de subgrupos | 116 |
| 5.2.10. | Análises de sensibilidade | 117 |
| 5.2.10.1. | <i>Análise de sensibilidade determinística univariada.....</i> | <i>117</i> |
| 5.2.10.2. | <i>Análise de sensibilidade determinística multivariada</i> | <i>117</i> |
| 5.2.11. | Validação do modelo | 118 |
| 5.3. | Resultados | 118 |
| 5.3.1. | Validação do modelo | 118 |
| 5.3.2. | Parâmetros do modelo | 119 |
| 5.3.2.1. | <i>Dados clínicos e epidemiológicos</i> | <i>119</i> |
| 5.3.2.2. | <i>Medidas de utilidade em saúde (utilities)</i> | <i>155</i> |
| 5.3.2.3. | <i>Estimativas de custo</i> | <i>165</i> |
| 5.3.3. | Análise do caso base e análise de subgrupos..... | 180 |
| 5.3.3.1. | <i>Benefícios e danos</i> | <i>180</i> |
| 5.3.3.2. | <i>Resultados econômicos em saúde</i> | <i>184</i> |
| 5.3.4. | Análises de sensibilidade | 186 |
| 6. | DISCUSSÃO | 189 |
| 6.1. | Efeitos clínicos da BT 3D versus BT 2D..... | 189 |
| 6.2. | Estudos de avaliação econômica sobre BT | 192 |
| 6.3. | Modelo de análise de decisão sobre BT | 196 |
| 6.4. | Implicações para a prática clínica e elaboração de protocolos institucionais.. | 200 |
| 6.5. | Implicações para pesquisas futuras e formulação de políticas de saúde | 201 |
| 7. | CONCLUSÃO | 203 |
| 8. | REFERÊNCIAS..... | 204 |
| | ASPECTOS ÉTICOS E REGULATÓRIOS..... | 221 |
| | FONTES DE FINANCIAMENTO..... | 222 |
| | APÊNDICES | 223 |
| | ANEXOS..... | 242 |

RESUMO

Suzumura EA. Efetividade e custo-efetividade da braquiterapia guiada por imagem 3D *versus* braquiterapia convencional (2D) em pacientes com câncer do colo uterino [tese]. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Problema: Braquiterapia (BT) é parte do tratamento padrão de pacientes com câncer do colo uterino localmente avançado (PCCU). Embora a BT guiada por imagem tridimensional (BT3D) seja potencialmente mais efetiva que a BT convencional (BT2D), seu uso requer recursos adicionais. **Questões de pesquisa:** 1) Quais são os efeitos clínicos da BT3D *versus* BT2D em PCCU? 2) Quais são as metodologias de custeio, componentes de custo, características dos modelos (quando aplicável) em avaliações econômicas sobre BT em PCCU? 3) Quais são os benefícios, danos, custos, custo-utilidade e custo-efetividade da BT3D guiada por ressonância magnética (BT3D-RM) *versus* BT3D guiada por tomografia computadorizada (BT3D-TC) *versus* BT2D em PCCU? **Métodos:** Conduzimos três estudos: 1) Revisão sistemática (RS) sobre efeitos clínicos da BT3D *versus* BT2D em PCCU, com buscas em seis bases de dados, seleção e extração de dados por revisores independentes, e meta-análises utilizando os métodos inverso da variância e *Mantel-Haenszel* com modelos de efeitos aleatórios. 2) RS de estudos de avaliação econômica sobre BT em PCCU, com buscas em 17 bases de dados, seleção e extração de dados por revisores independentes. Os custos foram convertidos em dólares americanos (USD) de 2022. 3) Modelo de análise de decisão (Markov) comparando desfechos clínicos e econômicos da BT3D-RM, BT3D-TC, e BT2D em PCCU FIGO IB2-IVA, sob a perspectiva do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), em horizonte temporal de toda vida, com custos estimados por meio de microcusteio e macrocusteio, e taxa de desconto anual de 5%. Foram realizadas análises de sensibilidade determinística univariada e multivariada. **Resultados:** 1) Foram incluídos 20 estudos observacionais envolvendo 4.287 pacientes. As meta-análises demonstraram benefícios da BT3D comparada à BT2D na sobrevida global [*Hazard Ratio* (HR) 0,78; Intervalo de confiança (IC95%) 0,62-0,98], sobrevida livre de doença pélvica (HR 0,75; IC95% 0,62-0,90), controle local (HR 0,77; IC95% 0,59-0,99), toxicidade grau 3-4 global [diferença de risco (RD) -9%; IC95% -6% a -11%] e gastrointestinal (RD -5%; IC95% -2% a -8%). 2) Foram incluídos 11 estudos, sendo duas avaliações completas e nove parciais. As variabilidades dos custos médios da BT3D e BT2D por paciente, respectivamente USD\$ 238-

31.305 e USD\$ 467-28.558, foram direcionadas por diferentes metodologias de custeio e componentes de custo. A BT3D foi dominante ou custo-efetiva em ambas as avaliações completas. 3) A expectativa de vida remanescente foi de 12,2, 11,7 e 11,2 anos, e 10, 9,4 e 8,9 anos de vida ajustados pela qualidade para cada paciente tratada com BT3D-RM, BT3D-TC e BT2D, respectivamente. Para cada 100 pacientes tratadas com BT3D-RM espera-se reduções de oito complicações grau ≥ 3 , 13 doenças locais, e nove óbitos por câncer em comparação à BT2D. Espera-se uma economia de \$32.732 Reais ao longo da vida de cada paciente tratada com BT3D-RM comparada à BT2D. A BT3D-RM foi dominante em comparação às alternativas nas análises de custo-utilidade e custo-efetividade. As análises de sensibilidade indicaram robustez dos resultados. **Conclusão e aplicabilidade:** A BT3D é mais efetiva e economiza recursos em comparação à BT2D e sugere-se sua implementação como estratégia padrão no ICESP.

Palavras-chave: Braquiterapia. Neoplasias do colo do útero. Revisão sistemática. Técnicas de apoio para a decisão. Análise custo-benefício.

ABSTRACT

Suzumura EA. Effectiveness and cost-effectiveness of 3D image-guided brachytherapy *versus* conventional (2D) brachytherapy in patients with cervical cancer [thesis]. “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Research problem: Brachytherapy (BT) is part of the usual care of patients with locally advanced cervical cancer (PCC). Although three-dimensional image-guided BT (3DBT) is potentially more effective than conventional (BT2D), its use requires additional resources.

Research questions: 1) What are the clinical effects of 3DBT *versus* 2DBT in PCC? 2) What are the costing methodologies, cost components, model characteristics (when applicable) in economic evaluations on BT for PCC? 3) What are the benefits, harms, costs, cost-utility and cost-effectiveness of magnetic resonance-guided 3DBT (MR-3DBT) *versus* computed tomography-guided (CT-3DBT) *versus* 2DBT in PCC?

Methods: We conducted three studies: 1) Systematic review comparing the clinical effects of 3DBT *versus* 2DBT in PCC, with searches in six databases, selection and data extraction by two independent reviewers, and meta-analyses using the inverse of variance and Mantel-Haenszel methods with random effects models. 2) Systematic review of economic evaluation studies on BT in PCC, with searches in 17 databases, selection and data extraction by two independent reviewers. Cost estimates were converted to US dollars (USD) in 2022. 3) Decision analytic model (Markov) comparing clinical and economic expected values of MR-3DBT, CT-3DBT, and 2DBT in FIGO IB2-IVA PCC, from the perspective of the *Instituto do Câncer do Estado de São Paulo* (ICESP), in a lifetime horizon, micro-costing and macro-costing approaches to estimate costs, and annual discount rate of 5%. We performed univariate and multivariate deterministic sensitivity analyses. **Results:** 1) We included 20 observational studies involving 4.287 patients. Meta-analyses showed benefits of 3DBT over 2DBT on overall survival [Hazard Ratio (HR) 0.78; 95% confidence interval (CI) 0.62-0.98], pelvic disease-free survival (HR 0.75; 95%CI 0.62-0.90), local control (HR 0.77; 95%CI 0.59-0.99), grade 3-4 global toxicity [risk difference (RD) -9%; 95%CI -6% to -11%] and gastrointestinal toxicity (RD -5%; 95%CI -2% to -8%). 2) From the 11 included studies, two were cost-utility analyses comparing 3DBT *versus* 2DBT, and nine partial evaluations. The ranges in the mean cost of 3DBT and 2DBT per patient, respectively USD\$ 238-31,305 and USD\$ 467-28,558, were driven by different costing methodologies and cost components. 3DBT was

dominant or cost-effective in both full economic evaluations. 3) The simulation resulted in a remaining life expectancy of 12.2, 11.7 and 11.2 years, and 10, 9.4 and 8.9 quality-adjusted life years for each patient treated with MR-3DBT, CT-3DBT and 2DBT, respectively. For every 100 patients treated with MR-3DBT, reductions of eight grade ≥ 3 toxicities events, 13 local diseases, and nine cancer-related deaths are expected compared to 2DBT. MR-3DBT is expected to save \$32,732 Brazilian Reais compared to 2DBT during the lifetime for each patient treated. MR-3DBT was dominant compared to the other two alternatives in the cost-utility and cost-effectiveness analyses. Sensitivity analyses showed robustness of our results. **Conclusion and applicability:** 3DBT is more effective and cost-saving compared to 2DBT and its implementation is suggested as the standard strategy at ICESP.

Keywords: Brachytherapy. Uterine cervical neoplasms. Systematic review. Decision support techniques. Cost-benefit analysis.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|--|-----|
| Figura 1 | Fluxograma de busca e seleção de estudos (revisão sistemática de estudos clínicos)..... | 28 |
| Figura 2 | Risco de viés dos estudos incluídos (revisão sistemática de estudos clínicos)..... | 56 |
| Figura 3 | Meta-análises avaliando os efeitos da BT 3D <i>versus</i> BT 2D nos desfechos de eficácia..... | 58 |
| Figura 4 | Meta-análises avaliando os efeitos da BT 3D <i>versus</i> BT 2D nos desfechos de segurança..... | 63 |
| Figura 5 | Gráfico de funil para avaliação do viés de publicação..... | 68 |
| Figura 6 | Fluxograma de busca e seleção de estudos (revisão sistemática de estudos de avaliação econômica) | 80 |
| Figura 7 | Componentes de custos nos estudos de avaliação econômica..... | 88 |
| Figura 8 | Avaliação da qualidade metodológica dos estudos de avaliação econômica..... | 93 |
| Figura 9 | Estados de saúde de Markov e transições de estado para estado..... | 102 |
| Figura 10 | Árvore de Markov do modelo de análise de decisão..... | 105 |
| Figura 11 | Fluxograma de busca e seleção de estudos de <i>utilities</i> | 157 |
| Figura 12 | Protocolo de acompanhamento do ICESP após BT..... | 169 |
| Figura 13 | Diagramas de tornado para análise de sensibilidade univariada..... | 187 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------|--|-----|
| Tabela 1 | Características dos estudos clínicos incluídos..... | 30 |
| Tabela 2 | Características das participantes incluídas nos estudos clínicos..... | 34 |
| Tabela 3 | Características das intervenções dos estudos clínicos..... | 46 |
| Tabela 4 | Taxas atuariais dos desfechos clínicos de eficácia, conforme relatado nos estudos..... | 59 |
| Tabela 5 | Tempo da sobrevida global, livre de doença pélvica e livre de doença metastática, conforme relatado nos estudos..... | 61 |
| Tabela 6 | Toxicidades graus 3-4, conforme relatado nos estudos..... | 64 |
| Tabela 7 | Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE..... | 70 |
| Tabela 8 | Características dos estudos de avaliação econômica incluídos, população e tecnologias alternativas..... | 82 |
| Tabela 9 | Metodologias de custeio e custo médio da BT dos estudos incluídos na revisão sistemática de estudos de avaliação econômica..... | 86 |
| Tabela 10 | Características dos estudos baseados em modelos incluídos na revisão sistemática de estudos de avaliação econômica..... | 91 |
| Tabela 11 | Avaliação da qualidade metodológica dos modelos utilizados nas avaliações econômicas completas..... | 94 |
| Tabela 12 | Tecnologias alternativas comparadas no modelo de análise de decisão..... | 100 |
| Tabela 13 | Taxa de desconto aplicada aos custos e desfechos em saúde do modelo de análise de decisão..... | 115 |
| Tabela 14 | Idade de início das coortes do modelo de análise de decisão..... | 119 |
| Tabela 15 | Prevalência de doença de baixo risco (IB2-IIB) na população alvo..... | 119 |
| Tabela 16 | Estimativas de controle local/resposta completa identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas..... | 122 |
| Tabela 17 | Distribuição inicial das pacientes no estado de saúde ausência de doença utilizada no modelo de análise de decisão..... | 124 |
| Tabela 18 | Distribuição inicial das pacientes no estado de saúde metástase à distância utilizada no modelo de análise de decisão..... | 125 |
| Tabela 19 | Estimativas de recorrências locais/pélvicas identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas..... | 127 |
| Tabela 20 | Probabilidades anuais de recorrência de doença local após BT utilizadas no modelo de análise de decisão..... | 128 |
| Tabela 21 | Estimativas de metástase à distância entre pacientes sem doença identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas..... | 132 |
| Tabela 22 | Probabilidades anuais de metástase à distância entre pacientes com ausência de doença após BT utilizadas no modelo de análise de decisão.... | 133 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| Tabela 23 | Estimativas de progressão de doença local para metástase à distância identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas..... | 135 |
| Tabela 24 | Probabilidades anuais de progressão de doença local para metástase à distância utilizadas no modelo de análise de decisão..... | 136 |
| Tabela 25 | Prevalências de pacientes elegíveis para cirurgia de resgate e distribuição em subgrupos de baixo e alto risco identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas..... | 138 |
| Tabela 26 | Prevalências de pacientes elegíveis para cirurgia de resgate na população de baixo e alto risco utilizadas no modelo de análise de decisão..... | 139 |
| Tabela 27 | Estimativas de sucesso (ausência de doença) após cirurgia de resgate e óbito relacionado à cirurgia de resgate identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas..... | 140 |
| Tabela 28 | Estimativas de recorrência local e progressão para metástases à distância após cirurgia de resgate identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas..... | 141 |
| Tabela 29 | Probabilidades de sucesso (ausência de doença) após cirurgia de resgate, óbito relacionado à cirurgia de resgate, recorrência local e metástase à distância após cirurgia de resgate utilizadas no modelo de análise de decisão..... | 143 |
| Tabela 30 | Estimativas de toxicidade global grau ≥ 3 identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas..... | 147 |
| Tabela 31 | Probabilidades anuais de toxicidade global grau ≥ 3 utilizadas no modelo de análise de decisão..... | 149 |
| Tabela 32 | Probabilidade de óbito por toxicidade utilizada no modelo de análise de decisão..... | 150 |
| Tabela 33 | Sobrevida após diagnóstico de doença local persistente/recorrente e metástase à distância identificadas da literatura e intervalos validados por especialistas..... | 150 |
| Tabela 34 | Probabilidades anuais de óbito por doença local e metástase à distância utilizadas no modelo de análise de decisão..... | 151 |
| Tabela 35 | Probabilidades de óbito por todas as causas, por câncer do colo uterino e por outras causas na população feminina brasileira..... | 153 |
| Tabela 36 | Medidas de <i>utilities</i> obtidas de pacientes com câncer do colo uterino após tratamento com BT no ICESP..... | 156 |
| Tabela 37 | Medidas de <i>utilities</i> identificadas da literatura..... | 162 |
| Tabela 38 | Medidas de <i>utilities</i> sumarizadas utilizadas no modelo de análise de decisão..... | 165 |
| Tabela 39 | Custos dos componentes da BT no ICESP..... | 167 |
| Tabela 40 | Parâmetros de custos da BT utilizados no modelo de análise de decisão.... | 168 |
| Tabela 41 | Custos dos componentes de acompanhamento..... | 170 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| Tabela 42 | Custos anuais de acompanhamento de pacientes após tratamento bem-sucedido no ICESP..... | 170 |
| Tabela 43 | Parâmetros de custos anuais de acompanhamento de pacientes após tratamento bem-sucedido utilizados no modelo de análise de decisão..... | 171 |
| Tabela 44 | Componentes do custo da cirurgia de resgate | 172 |
| Tabela 45 | Custo por tipo de cirurgia de resgate no ICESP..... | 172 |
| Tabela 46 | Parâmetros de custo da cirurgia de resgate utilizados no modelo de análise de decisão..... | 173 |
| Tabela 47 | Componentes do custo do tratamento de toxicidades grau ≥ 3 | 173 |
| Tabela 48 | Custo do tratamento de complicações no ICESP, por tipo de toxicidade.... | 174 |
| Tabela 49 | Parâmetros de custo do tratamento de toxicidades grau ≥ 3 utilizados no modelo de análise de decisão..... | 174 |
| Tabela 50 | Componentes do custo do manejo de doença local..... | 175 |
| Tabela 51 | Custos anuais do manejo de doença local persistente ou recorrente no ICESP..... | 176 |
| Tabela 52 | Parâmetros de custo do manejo de doença local persistente ou recorrente utilizados no modelo de análise de decisão..... | 176 |
| Tabela 53 | Componentes do custo do manejo de metástase à distância..... | 177 |
| Tabela 54 | Custo total de manejo de doença local e metástase à distância concomitante ou apenas metástase à distância no ICESP..... | 178 |
| Tabela 55 | Custos anuais do manejo de metástase à distância no ICESP..... | 179 |
| Tabela 56 | Parâmetros de custo do manejo de doença metastática utilizados no modelo de análise de decisão..... | 180 |
| Tabela 57 | Análise de benefícios e danos médios esperados por paciente tratada (caso base e subgrupos)..... | 182 |
| Tabela 58 | Análise de benefícios e danos médios esperados por 100 pacientes tratadas (caso base e subgrupos)..... | 183 |
| Tabela 59 | Análise dos resultados econômicos esperados por paciente tratada (caso base e subgrupos)..... | 185 |
| Tabela 60 | Resultados da análise de sensibilidade determinística de cenário multivariado da comparação de BT 3D (1 fração de BT 3D guiada por RM e 3 frações de BT 3D guiadas por TC) <i>versus</i> BT 2D..... | 188 |

LISTA DE QUADROS

| | | |
|----------|---|-----|
| Quadro 1 | Componentes da questão de pesquisa no formato PICOS (revisão sistemática de estudos clínicos) | 17 |
| Quadro 2 | Componentes da questão de pesquisa no formato PICOS (revisão sistemática de estudos de avaliação econômica) | 73 |
| Quadro 3 | Componentes da questão de pesquisa no formato PICOS (avaliação econômica completa)..... | 99 |
| Quadro 4 | Recursos identificados utilizando abordagens de microcusteio e macrocusteio..... | 113 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----------|--|
| 2D | Bidimensional |
| 3D | Tridimensional |
| 3D-CRT | Radioterapia conformada tridimensional |
| AdC | Adenocarcinoma |
| AdSCC | Carcinoma adenoescamoso |
| ASD | Análise de sensibilidade determinística |
| ASP | Análise de sensibilidade probabilística |
| ATS | Avaliação de tecnologias em saúde |
| BRISA | Base regional de informes de avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas |
| BT | Braquiterapia |
| BVS ECOS | Biblioteca Virtual em Saúde – Economia da Saúde |
| CAD | Dólares canadenses |
| CADHT | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> |
| CAPES | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior |
| CEA | <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> |
| CENTRAL | <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> |
| CINAHL | <i>Cumulative Index to Nursing & Allied Health</i> |
| CHEC-list | <i>Consensus on Health Economic Criteria list</i> |
| CHEERS | <i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i> |
| CI 95% | Intervalo de confiança de 95%, do inglês <i>95% confidence interval</i> |
| CONITEC | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde |
| CRD | <i>Centre for Review and Dissemination</i> |
| CTV | Volume-alvo clínico, do inglês <i>clinical target volume</i> |
| DALY | Ano de vida ajustado pela incapacidade, do inglês <i>disability-adjusted life year</i> |
| DD | Metástase à distância, do inglês <i>distant disease</i> |
| DM | Diferenças de médias |
| DP | Desvio padrão |
| EBRT | Radioterapia de feixe externo, do inglês <i>external beam radiation therapy</i> |
| EconLit | <i>Economics Literature</i> |
| EMBASE | <i>Excerpta Medica dataBASE</i> |

| | |
|-----------|--|
| EMBRACE | <i>Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and Mri based adaptive BRachytherapy in locally advanced Cervical cancer</i> |
| EMTREE | <i>Excerpta Medica dataBASE Subject Headings</i> |
| EQ-5D | <i>European Quality of Life Five Dimension</i> |
| EQ-5D-3L | <i>European Quality of Life Five Dimension Three Level</i> |
| EQ-5D-5L | <i>European Quality of Life Five Dimension Five Level</i> |
| EUA | Estados Unidos da América |
| EVA | Escala visual analógica |
| FIGO | Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia |
| GEC-ESTRO | Comitê formado pelo <i>Groupe Européen de Curiethérapie e European Society for Radiotherapy & Oncology</i> |
| GRADE | <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> |
| Gy | Grays |
| Gy/h | Grays por hora |
| HDR | Alta taxa de dose, do inglês <i>high dose rate</i> |
| HERC | <i>Health Economics Research Centre</i> |
| HPV | Papiloma vírus humano |
| HR | <i>Hazard Ratio</i> |
| HR-CTV | Volume-alvo clínico de alto risco, do inglês <i>high risk clinical target volume</i> |
| HTA | <i>Health Technology Assessment</i> |
| HUI2 | <i>Health Utilities Index Mark 2</i> |
| HUI3 | <i>Health Utilities Index Mark 3</i> |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IC | Intracavitário |
| IC 95% | Intervalo de Confiança de 95% |
| ICESP | Instituto do Câncer do Estado de São Paulo |
| IIQ | Intervalo interquartil |
| IMRT | Radioterapia de intensidade modulada, do inglês <i>intensity-modulated radiation therapy</i> |
| INCA | Instituto Nacional de Câncer |
| IR-CTV | Volume-alvo clínico de risco intermediário, do inglês <i>intermediate risk clinical target volume</i> |
| IS | Intersticial |
| ISPOR | <i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> |

| | |
|----------|--|
| IV | Inverso da variância |
| KM | <i>Kaplan–Meier</i> |
| LD | Doença local, do inglês <i>local disease</i> |
| LDpe | Doença local persistente, do inglês <i>persistent local disease</i> |
| LDR | Baixa taxa de dose, do inglês <i>low dose rate</i> |
| LILACS | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde |
| LN | Linfonodo |
| LNP | Linfonodo pélvico |
| LNPA | Linfonodo para-aórtico |
| MDR | Média taxa de dose, do inglês <i>medium dose rate</i> |
| MeSH | <i>Medical Subject Headings</i> |
| N | Número de participantes |
| NA | Não aplicável |
| ND | Ausência de doença, do inglês <i>no disease</i> |
| NDss | Ausência de doença após cirurgia de resgate, do inglês <i>no disease after salvage surgery</i> |
| NHS EED | <i>National Health Service Economic Evaluation Database</i> |
| NICE | <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NR | Não relatado |
| OAR | Órgão em risco, do inglês <i>organ at risk</i> |
| PDR | Taxa de dose pulsada, do inglês <i>pulsed dose rate</i> |
| PET-CT | Tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada |
| PIB | Produto Interno Bruto |
| PPC | Paridades de Poder de Compra |
| PRISMA | <i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i> |
| PRISMA-P | <i>Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses Protocols</i> |
| PROSPERO | <i>International prospective register of systematic reviews</i> |
| QALY | Ano de vida ajustado pela qualidade, do inglês <i>quality-adjusted life year</i> |
| R\$ | Reais |
| RCEI | Razão de custo-efetividade incremental |
| RCUI | Razão de custo-utilidade incremental |
| RD | Diferenças de riscos absolutos, do inglês <i>risk difference</i> |
| RM | Ressonância magnética |

| | |
|-----------|--|
| ROBINS-I | <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions</i> |
| RT | Radioterapia |
| RX | Raios-X |
| SCC | Carcinoma de células escamosas |
| ScHARRHUD | Base de dados da <i>School of Health and Related Research, University of Sheffield</i> , Reino Unido |
| SE | Erro padrão, do inglês <i>standard error</i> |
| SF-6D | <i>Short-Form Six-Dimension</i> |
| SG | <i>Standard gamble</i> |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TC | Tomografia computadorizada |
| TTO | <i>Time trade-off</i> |
| US | Ultrassonografia |
| USD | Dólares americanos |
| VMAT | Terapia de arco volumétrico modulado, do inglês <i>volumetric modulated arc therapy</i> |

1. INTRODUÇÃO

1.1. Conceito e epidemiologia do câncer do colo uterino

O câncer do colo uterino é uma neoplasia caracterizada pela replicação desordenada do epitélio de revestimento do útero, afetando o estroma, que consiste no tecido subjacente, podendo invadir outros órgãos ou estruturas pélvicas adjacentes, ou ainda, à distância.¹

Existem duas principais categorias de câncer do colo uterino invasivo, definidas a partir da origem do epitélio comprometido: o carcinoma epidermoide, tipo mais incidente e que acomete o epitélio escamoso (representa cerca de 90% dos casos), e o adenocarcinoma, tipo mais raro e que acomete o epitélio glandular (cerca de 10% dos casos). Ambos são causados por uma infecção persistente por tipos oncogênicos do Papiloma Vírus Humano (HPV).¹

O câncer do colo uterino é uma neoplasia de desenvolvimento lento, que pode cursar sem sintomas em fase inicial e evoluir para quadros de sangramento vaginal intermitente ou após a relação sexual, secreção vaginal anormal e dor abdominal associada com queixas urinárias ou intestinais nos casos mais avançados.¹ Apesar de sua apresentação oligossintomática, se não diagnosticado precocemente e adequadamente tratado, o câncer do colo uterino pode levar ao óbito por doença localmente avançada ou por progressão para metástases à distância.²

As estratégias de prevenção primária e secundária do câncer do colo uterino reduziram com sucesso a incidência e mortalidade por este tipo de câncer em muitos países de alta renda. No entanto, muitas mulheres ainda desenvolvem câncer do colo uterino com necessidade de tratamento, especialmente em países de baixa e média renda onde as estratégias preventivas apresentam menos impacto.³ Nas Américas, por exemplo, as taxas de cobertura vacinal com as duas doses contra o HPV ainda não chegam a 80% das meninas.² Além disso, a cobertura limitada das estratégias de rastreamento de lesões pré-cancerosas, o baixo desempenho do exame Papanicolau, o acesso irregular e a qualidade do tratamento recebido também contribuem para a maior incidência da doença e letalidade em países de baixa e média renda.³

O câncer do colo uterino é o quarto câncer mais frequente na população feminina

globalmente. Em 2020, foram estimados 604.000 novos casos e 342.000 óbitos decorrentes da doença, sendo 90% dos óbitos contabilizados em países de média e baixa renda.⁴

A Sociedade Americana do Câncer estima que durante o ano de 2022 cerca de 14.100 novos casos de câncer do colo uterino invasivo serão diagnosticados e mais de 4.200 mulheres morrerão devido ao câncer nos Estados Unidos.⁵ Apesar da redução da incidência de óbitos por este tipo de câncer ter sido observada naquele país, sobretudo devido ao aumento do rastreamento da doença com o exame de Papanicolau, não houve redução na letalidade nos últimos 10 anos.⁵

O câncer do colo uterino é a principal causa de morte entre mulheres na América Latina e no Caribe. A doença mata 35,7 mil mulheres anualmente nas Américas, 80% dessas mortes ocorre em mulheres na América Latina e Caribe.² A Organização Pan-Americana da Saúde estima que, se as tendências atuais continuarem, as mortes por câncer do colo uterino nas Américas aumentarão para mais de 51,5 mil em 2030 devido ao crescimento da população e ao aumento na expectativa de vida, sendo 89% dessas mortes esperadas em mulheres da América Latina e Caribe.²

No Brasil, o câncer do colo uterino é a terceira neoplasia mais incidente na população feminina. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), foram estimados 17.010 casos novos para o ano de 2023, representando um risco de 13,25 eventos para cada 100 mil mulheres.⁶ Em 2020, quase 7.000 mulheres morreram em decorrência do câncer do colo uterino em nosso país, representando uma taxa ajustada de mortalidade por este câncer de 4,60/100 mil mulheres.¹

1.2. Tratamento do câncer do colo uterino

A radioterapia é considerada uma ótima modalidade para o tratamento do câncer do colo uterino localmente avançado por causa da tolerância do órgão à alta dose de radiação. A radioterapia convencional utilizada no tratamento clínico é uma combinação da radioterapia de feixe externo (*external beam radiation therapy*, EBRT) da pelve seguida de braquiterapia (BT) intracavitária.⁷

Ao contrário da EBRT, em que o tumor recebe a radiação de uma fonte localizada no exterior do corpo, a BT implica a colocação precisa de fontes de radiação diretamente no local

do tumor ou em sua adjacência. A maior eficácia da BT em comparação à EBRT, inclusive no desfecho sobrevida, é atribuída à habilidade de prover altas doses concentradas e mais precisas ao tecido-alvo, promovendo maior controle local e aumentando a segurança dos tecidos saudáveis no entorno.⁸ Em contrapartida, a BT é invasiva e requer a inserção de aplicadores específicos, geralmente sob sedação ou anestesia.⁹

Em pacientes com doença em estágio inicial, a redução do tumor durante a radiação pélvica permite um bom controle local. No entanto, para pacientes com tumores de grande volume ou doença local em estágios avançados, as recorrências locais continuam sendo significativas, levando a taxas de sobrevida modestas.⁷

A combinação da quimioterapia e radioterapia melhorou o prognóstico dessas pacientes, no entanto, a toxicidade da modalidade combinada permanece alta. Toxicidade hematológica grau 3-4, enterite e cistite frequentemente são os fatores mais limitantes e podem comprometer a eficácia do tratamento por baixa adesão, o que permite o crescimento do tumor.⁷ Assim, sempre que possível é importante optar por uma técnica de radioterapia que poupe os órgãos pélvicos saudáveis da toxicidade excessiva, a fim de reduzir os efeitos colaterais agudos e complicações tardias da radioterapia e, potencialmente, melhorar o controle local do tumor.⁷

1.3. Braquiterapia no manejo do câncer do colo uterino

A BT, como definição, é derivada da do grego antigo "curta distância" (*brachios*) e "tratamento" (*terapia*), e refere-se ao uso terapêutico de radionuclídeos encapsulados dentro ou perto de um tumor. Também é conhecida por Curiterapia, em homenagem ao seu inventor francês Pierre Curie.⁹ Desde de 1900 a BT tem sido utilizada no tratamento do câncer e é considerada um componente essencial no manejo da doença.¹⁰

A radiação interna por meio de BT pode ser aplicada de forma permanente ou temporária. Na BT permanente, "sementes" contendo material radioativo são implantadas no local-alvo e mantidas no corpo da(o) paciente, e a meia-vida do isótopo radioativo determina o tempo de duração do efeito terapêutico. A BT temporária é realizada por meio da inserção de aplicadores pelos quais as fontes radioativas são posicionadas e depois de um determinado tempo para administração da dose, os aplicadores são retirados.⁹

A BT pode ser caracterizada em dois tipos de acordo com o posicionamento dos radionuclídeos: 1) BT intersticial, na qual a fonte radioativa é posicionada dentro do tumor; e 2) BT de contato, na qual a fonte radioativa é posicionada próxima ao tumor, podendo ser subdividida em intracavitária, intraluminal, endovascular e de superfície, sendo a BT intracavitária a utilizada tradicionalmente no tratamento do câncer do colo uterino.⁹

A BT também pode ser dividida de acordo com a taxa de dose fornecida, expressa em Grays por hora (Gy/h), em: 1) taxa de dose ultra baixa: entre 0,01-0,3 Gy/h, geralmente aplicada por meio das “sementes” em BT permanente; 2) baixa taxa de dose (*Low Dose Rate*, LDR): entre 0,4 e 2 Gy/h; 3) taxa de dose pulsada (*Pulsed Dose Rate*, PDR): envolve pulsos de radiação, normalmente uma vez por hora, entre 0,5 e 1,0 Gy/h; 4) média taxa de dose (*Medium Dose Rate*, MDR): entre 2 e 12 Gy/h; e 4) alta taxa de dose (*High Dose Rate*, HDR): acima de 12 Gy/h. A BT de LDR geralmente requer a hospitalização da(o) paciente para tratamento por horas a dias. Na BT de HDR, a(o) paciente é submetido a algumas sessões de BT que duram minutos, geralmente em ambiente ambulatorial, sendo este o tipo mais comumente utilizado nos dias atuais.⁹

O volume do tumor é um dos fatores prognósticos mais importantes para o controle local. Portanto, a determinação acurada do volume do tumor, bem como do volume-alvo clínico (*Clinical Target Volume*, CTV), envolvendo o volume de tumor e margens de segurança, são cruciais para melhores desfechos clínicos. Além disso, a dose ofertada diminui à medida que a distância do aplicador aumenta.¹⁰ Isso enfatiza a importância da colocação adequada dos aplicadores orientada por algum exame de imagem. Na BT convencional o planejamento do tratamento é geralmente realizado por meio de imagem bidimensional (2D), sendo a imagem de raios-X (RX) mais comumente utilizada para visualização das estruturas pélvicas e aplicadores.

1.4. Braquiterapia guiada por imagem tridimensional

Por muitas décadas, o tratamento do câncer do colo uterino com BT foi limitado à abordagem convencional 2D, que se baseia em pontos de referência pélvicos para a prescrição e entrega da dose de radiação, sem conformar o formato e volume do tumor. A falta de visualização da anatomia do tumor pode levar à entrega de subdoses ao alvo clínico, podendo

resultar em baixa resposta ao tratamento, recorrência do tumor ou progressão da doença. Além disso, a visualização limitada pode levar à radiação excessiva dos órgãos pélvicos saudáveis como bexiga e reto, também denominados órgãos em risco (*Organs at Risk, OAR*), aumentando o risco de complicações.⁷

Mudanças na prática clínica têm sido observadas com a introdução de técnicas avançadas de imagem tridimensional (3D) no planejamento da BT, pois essas técnicas permitem a reconstrução do formato e do volume do tumor e dos órgãos adjacentes, o que permite a otimização da entrega da radiação com maiores doses ao tumor e redução das doses aos órgãos saudáveis, podendo levar a melhores desfechos clínicos.¹¹ O planejamento por imagem 3D pode ser realizado por meio de tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), ultrassonografia (US) e tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada (PET-CT).¹²

D'Sousa et al. conduziram uma revisão sistemática incluindo 12 estudos publicados em inglês até 2008, comparando a dosimetria da BT planejada por imagem 3D *versus* convencional, guiada por RX. Os autores demonstraram superioridade técnica da BT 3D na conformação do volume-alvo e dosimetria pré-BT.¹³ Outra revisão sistemática indicou que a PET-CT no planejamento da BT permite otimização da distribuição de dose para o tumor e aumenta a segurança devido a melhor visualização dos órgãos adjacentes.¹⁴

Os efeitos clínicos da BT 3D também parecem superiores aos da BT 2D. Em 2010, Kang et al. avaliaram os efeitos da BT de HDR guiada por TC em 97 pacientes *versus* uma coorte histórica de 133 pacientes tratadas com BT convencional. A taxa de sangramento retal tardio em três anos foi semelhante entre os grupos (44% no grupo BT 2D *versus* 42% no grupo BT 3D), no entanto, a taxa de sangramento retal tardio grave foi maior no grupo tratado com BT 2D (13% *versus* 2%; $p=0,02$). A taxa de controle local em três anos foi de 91% e 97% nos grupos tratados com BT 2D e BT 3D, respectivamente ($p=0,14$), enquanto a sobrevida livre de progressão da doença em três anos foi de 80% em ambos os grupos.¹⁵

Charra-Brunaud et al. publicaram em 2012 resultados de um estudo multicêntrico observacional avaliando o impacto clínico da BT 2D *versus* BT 3D (guiada por TC ou RM), selecionada de acordo com a disponibilidade da técnica nos centros. Após 24 meses de seguimento, a sobrevida livre de recidiva local nas pacientes tratadas com quimioterapia, EBRT e BT foi de 73,9% no grupo tratado com BT convencional *versus* 78,5% no grupo que recebeu

BT 3D, enquanto a incidência de toxicidade graus 3-4 foi de 22,7% e 2,6%, respectivamente.¹⁶

Mais recentemente, Derks et al. fizeram uma análise retrospectiva de 126 pacientes com câncer do colo uterino tratadas em sua instituição entre 1997 e 2016 com EBRT, com ou sem quimioterapia, seguida de três frações de BT. As pacientes foram divididas em três coortes de acordo com o tipo de BT recebida, sendo: 1) BT convencional (pacientes tratadas entre 1997 e 2009); 2) BT guiada por RM (pacientes tratadas entre 2009 e 2012); e 3) BT guiada por RM com inserção de agulhas intersticiais (pacientes tratadas entre 2012 e 2016).¹⁷ A sobrevida em três anos no grupo tratado com BT convencional foi de 57%, enquanto no grupo tratado com BT 3D foi de 65% no grupo sem agulhas e de 77% no grupo que recebeu agulhas. Não houve diferença no controle local entre os grupos ($p=0,75$), porém tendência a maior incidência de eventos adversos no grupo tratado com BT convencional em comparação aos grupos tratados com BT guiada por RM (17% *versus* 12%, $p=0,31$).¹⁷ Por tratar-se de estudo retrospectivo, no qual as coortes aderiram a diferentes protocolos de tratamento, as diferenças observadas nos desfechos podem ter sido decorrentes das cointervenções recebidas e outros fatores de confusão podem estar presentes.

O estudo multicêntrico observacional, não controlado e prospectivo EMBRACE-I (intitulado "*Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and Mri based adaptive BRachytherapy in locally advanced CErvical cancer*") apresentou resultados de 1.341 pacientes com câncer do colo uterino tratadas com BT 3D guiada por RM. A taxa atuarial de controle local em cinco anos foi de 92% e a incidência de toxicidade em cinco anos foi de 6,8% para eventos no sistema genitourinário e 8,5% no sistema gastrointestinal, o que é considerado um resultado superior aos historicamente observados com BT 2D.

Apesar das vantagens técnicas do planejamento 3D e dos potenciais benefícios clínicos, a BT 3D requer recursos adicionais aos utilizados na BT convencional. São necessários equipamentos de imagem 3D, treinamento da equipe médica de radioterapia e física médica, aplicadores compatíveis com TC e RM, *softwares* específicos para o contorno dos órgãos pélvicos e planejamento da radiação, além de tempo adicional para a aquisição das imagens e planejamento da BT.¹⁸ Nesse sentido, a BT 3D pode estar associada a custos adicionais.

1.5. Estudos de avaliação econômica em saúde

Atualmente, há uma tendência crescente de utilização de estudos de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) no processo de tomada de decisão quanto à incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde. ATS é um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia em saúde em diferentes etapas do seu ciclo de vida e seu propósito é fornecer informações para subsidiar processos de tomada de decisão a fim de promover sistemas de saúde de alta qualidade, equitativos e eficientes.¹⁹

O processo de ATS procura determinar se uma determinada tecnologia é eficaz, efetiva e segura para uma indicação específica em comparação a tecnologias alternativas.²⁰ Contudo, a avaliação da efetividade e segurança de uma tecnologia em saúde é apenas um dos componentes do processo de tomada de decisão relativo às políticas de incorporação de tecnologias em saúde. Sabe-se que os recursos financeiros no setor de saúde são finitos e o emprego de recursos em uma nova tecnologia determina a realocação de recursos oriundos de outra área, seguindo os pressupostos do custo de oportunidade.²¹ Desta forma, não só os benefícios esperados, mas também os custos envolvidos são itens cada vez mais importantes na análise de incorporação de medicamentos, produtos, procedimentos médicos e programas no setor de saúde.

Várias agências e órgãos governamentais internacionais têm adotado avaliações econômicas para complementar o processo de tomada de decisão em relação às políticas de saúde, como forma de racionalizar os recursos existentes.^{20,22,23} Dados de efetividade ou eficácia de determinada intervenção são mais facilmente “transferíveis” de uma região geográfica para outra, entretanto, há inúmeras razões que dificultam a generalização de resultados de avaliações econômicas em saúde.²¹ Por exemplo, a eficácia da BT 3D no tratamento de pacientes com câncer do colo uterino pode ser a mesma em pacientes tratadas na Europa ou em pacientes tratadas no Brasil. Porém, uma análise de custo-efetividade sobre a mesma questão de pesquisa tem sua aplicabilidade reduzida quando analisada em diferentes países em virtude, principalmente, das características dos sistemas de saúde, da oferta de serviços e, especialmente, dos custos em saúde. Logo, torna-se necessária a existência de informações confiáveis localmente produzidas e contextualizadas para a realidade brasileira.

No Brasil, em 2011 foi instituída a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

em Saúde (CONITEC) para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos no rol disponibilizado no sistema público de saúde.²¹ A apreciação de tecnologias com intuito de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) passou a ser embasada não apenas por estudos de eficácia, efetividade e segurança, mas também por avaliações econômicas em saúde, o que ressalta a importância deste campo no Brasil.²¹

Existem dois tipos de avaliações econômicas: as completas e as parciais. Avaliações econômicas completas precisam atender dois requisitos: 1) comparar duas ou mais tecnologias alternativas, e 2) considerar na análise tanto os custos quanto as consequências em saúde (benefícios e danos) das tecnologias sob comparação.²⁴ Avaliações econômicas parciais não atendem ambos os requisitos e, geralmente, apenas os custos das tecnologias são apresentados.²⁴

Quatro tipos de avaliações econômicas completas podem ser conduzidos: análise de custo-efetividade, análise de custo-utilidade, análise de custo-benefício, e análise de custo-minimização. Em todos os quatro tipos, os custos são apresentados em valores monetários (Reais, Dólares, Euros, etc.). Na análise de custo-efetividade, as consequências em saúde são apresentadas em sua unidade natural, por exemplo, anos de vida, número de complicações, casos evitados, etc. A análise de custo-utilidade é um tipo especial de custo-efetividade, em que as consequências em saúde são apresentadas como anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life years*, QALYs) ou anos de vida ajustados pela incapacidade (*disability-adjusted life years*, DALYs).²⁴ Na análise de custo-benefício, as consequências em saúde são apresentadas em unidades monetárias, assim como os custos. Na análise de custo-minimização, as tecnologias alternativas são consideradas equivalentes em termos de efetividade, então a comparação é realizada para determinar qual das alternativas está associada a menores custos.²⁴

No Brasil, os tipos de avaliações econômicas completas utilizadas para embasar as decisões da CONITEC sobre incorporações são a análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade.²¹ As medidas sumárias dessas análises podem ser apresentadas como uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definidas como a diferença entre os custos esperados das duas tecnologias dividida pela diferença de consequências em saúde esperadas.^{22,24} A RCEI e a RCUI representam o

custo médio incremental esperado para uma unidade adicional de efeito em saúde (por exemplo, um ano de vida ganho no caso da RCEI, ou um QALY ganho no caso da RCUI).

1.6. Modelos de análise de decisão em saúde

O processo de tomada de decisão é parte essencial tanto da prática clínica em saúde, quanto da formulação de políticas públicas e deve ser feito tanto nas circunstâncias óbvias quanto nas complexas. A decisão envolve a escolha de uma ação após pesar os riscos, benefícios e custos das opções disponíveis para o indivíduo ou para a população, e é tomada, geralmente, sob condições de incerteza.²⁵

A modelagem analítica de decisão é uma abordagem sistemática para a tomada de decisão sob incerteza que é amplamente utilizada em avaliações econômicas de produtos farmacêuticos e outras tecnologias em saúde. Um modelo de análise de decisão usa relações matemáticas para sintetizar uma série de possíveis consequências decorrentes de tecnologias alternativas sendo avaliadas.²⁶ Além da sua aplicabilidade em avaliações econômicas, a modelagem permite a avaliação de benefícios e danos ao longo de um horizonte temporal que pode ultrapassar os períodos de seguimento utilizados nos estudos clínicos podendo, inclusive, ter a duração de toda a vida.²⁵

O uso de modelagem permite combinar evidências provenientes de estudos clínicos de curta duração, estudos epidemiológicos de longa duração e evidências de mundo real em uma estrutura que se aproxima, simplificadamente, do curso real da doença ou da condição de saúde em estudo.²⁵ As medidas sumárias decorrentes da análise facilitam a interpretação do desempenho das tecnologias sob avaliação, pois conectam as medidas de efetividade às consequências em saúde para o indivíduo, apresentando de forma transparente os pressupostos e levando em conta as incertezas.²⁷ Por fim, a possibilidade de realização de extensas análises de sensibilidade permite lidar com as incertezas dos parâmetros utilizados no modelo e/ou da sua estrutura, sendo uma vantagem adicional em relação às metodologias disponíveis para avaliar a certeza das evidências sumarizadas por meio de outros métodos, como revisões sistemáticas.

Existem vários tipos de modelos que podem ser utilizados para análise tanto de benefícios e danos quanto de custo-efetividade de intervenções alternativas preventivas ou

terapêuticas, em doenças agudas ou crônicas. A seleção do tipo de modelo depende das características da condição de saúde ou doença em estudo^{28,29} e, frequentemente, mais de um tipo de modelo pode ser utilizado para a mesma situação.³⁰

Algumas doenças ou condições de saúde podem ser representadas para um conjunto de indivíduos. Em outras situações, é necessário que os indivíduos sejam representados de forma singular no modelo, devido a características particulares que não podem ser extrapoladas para toda a população. Também deve ser levado em conta se é possível ocorrer interação entre a dinâmica individual e a dinâmica populacional da doença,²⁹ por exemplo, em modelos de doenças infecciosas. Além disso, o horizonte temporal também influencia na escolha do modelo.²⁶ A seguir, seguem de forma resumida os principais tipos de modelos que podem ser utilizados em análise de decisão em ATS.

1.6.1. Árvores de decisão

A árvore de decisão é o tipo de modelo com estrutura mais simples e compreensível. Todos os caminhos possíveis dos indivíduos ou pacientes são apresentados explicitamente na árvore até os possíveis desfechos finais, assim como as probabilidades associadas e consequências em saúde. A árvore de decisão simulada apresenta as tecnologias alternativas em comparação e permite estimar, no final do horizonte temporal considerado, as consequências em saúde, como anos de vida, QALYs, danos acumulados com cada tecnologia, além do cálculo da RCEI ou RCUI.^{31,32}

Em geral, árvores de decisão são apropriadas quando o horizonte temporal analítico for curto, especialmente nas doenças agudas, se a mortalidade dos pacientes não for diferente entre as tecnologias alternativas em comparação. Porém, seu uso é limitado em situações em que seja necessário avaliar um horizonte temporal longo ou em situações em que a repetição de eventos é possível.²⁶

1.6.2. Modelos de transição de estados de saúde

Modelos de transição de estados de saúde podem ser subdivididos em dois tipos: com transição de coortes (também conhecidos como modelos de Markov) e com microssimulação, em que a modelagem se dá em nível individual. Modelos de transição de estados de saúde são interessantes para horizontes de tempo maiores e quando as probabilidades no modelo variam ao longo do tempo.³³

No modelo de Markov, os sujeitos não são representados de forma individual, mas sim como uma fração de uma coorte homogênea, e não é permitida interação entre os indivíduos.^{26,31} Os elementos de um modelo de Markov são estados de saúde e definição de fração de início em cada estado, transições e suas probabilidades, duração de ciclo, as consequências em saúde associadas a cada estado, testes lógicos realizados no início de cada ciclo para determinar transições e condição de término.

Uma matriz de transição de Markov baseada em coorte usa uma probabilidade de transição por unidade de tempo (ciclos) para determinar as transições dos indivíduos de um estado para outro estado.³⁴ Conforme os indivíduos transitam pela matriz, as consequências em saúde associadas a cada estado, que correspondem aos benefícios e danos (por exemplo, anos de vida, QALYs, eventos adversos associados às tecnologias comparadas), são computadas.³²

Os estados de saúde, representam as possíveis situações em que os sujeitos se encontram, por exemplo: sem doença, com doença leve, com doença grave, morte. Esses estados de saúde devem ser finitos, exaustivos (representar todas as possibilidades clínicas), e mutuamente exclusivos, isto é, os pacientes só podem estar em um estado a cada momento do tempo.^{33,34} Uma outra característica do modelo de Markov com simulação de coortes é a ausência de memória, condição conhecida como *memoryless*, isto é, a história pregressa dos indivíduos não afeta seu futuro.³⁴ Esse tipo de modelo é interessante quando a condição em saúde pode ser representada por um número gerenciável de estados de saúde. Além disso, é um modelo mais popular entre os leitores, além de tecnicamente mais fácil para depuração e para realização de análises de sensibilidade. Caso o número de estados de saúde necessários seja muito grande, deve-se preferir modelos de microssimulação.²⁸

Nos modelos de microssimulação a modelagem ocorre em nível individual. Nível

individual significa que as características dos sujeitos podem ser heterogêneas, e que a história pregressa pode ser rastreada para cada indivíduo na população, sendo essa sua principal vantagem em relação aos modelos de Markov tradicionais.³² Por outro lado, a construção do modelo é mais complexa e requer um número grande de indivíduos para que se consiga estabilidade nas estimativas. Como análises de sensibilidade são fundamentais em qualquer modelo, a condução de análises de sensibilidade probabilísticas, com milhares de conjuntos de combinações de parâmetros e indivíduos, pode ser bastante desafiadora.³⁵

1.6.3. Modelos de simulação de eventos discretos

A simulação de eventos discretos no tempo contínuo descreve o progresso dos indivíduos, que passam por vários processos ou eventos que afetam suas características e resultados ou atributos ao longo do tempo.³² Esta técnica representa um ambiente ou um sistema, que pode ser um local específico ou uma doença em uma população alvo. São modelos úteis quando a condição em saúde envolver recursos limitados, porém também podem ser usados em cenários de recursos não limitados quando existir alguma interação entre indivíduos.²⁸ Os principais elementos em uma simulação de eventos discretos são entidades, atributos, eventos, recursos, filas e tempo.²⁸

As entidades são objetos no sistema, usualmente parte da população alvo (podendo ser outros tipos, tais como cuidadores ou órgãos para doação) que possuem atributos, sofrem eventos, consomem recursos e entram em filas, durante determinado período. Atributos são características específicas de cada entidade que as permite carregar informações, tais como idade, sexo ou história de saúde pregressa, que podem influenciar a maneira como as entidades respondem a certas circunstâncias, podendo variar ao longo do tempo.³¹ Um recurso é um objeto que presta algum tipo de serviço para uma entidade. Estes recursos podem ter uma disponibilidade finita (por exemplo, equipamentos de BT, leitos em um hospital ou órgãos para transplante). Caso um recurso não esteja disponível quando uma entidade o necessita, a entidade entrará em uma fila de espera. Outro conceito importante na simulação de eventos discretos é a interação, que pode ocorrer quando entidades competem por recursos finitos.²⁸

1.6.4. Modelos de transmissão dinâmica

Quando o efeito dos indivíduos nos demais indivíduos ao seu redor e no próprio ambiente precisa ser incorporado no modelo, por exemplo no caso de doenças infecciosas, os modelos de transmissão dinâmica são indicados.²⁶ Se uma vacina estiver disponível para a população alvo, é necessário incorporar o elemento da imunidade de rebanho ao modelo.³⁶ Dependendo do nível de cobertura vacinal, é possível que mesmo indivíduos não vacinados tenham redução da probabilidade de aquisição da doença. A característica que distingue os modelos dinâmicos dos demais é a capacidade de reproduzir os efeitos diretos e indiretos que podem surgir de um programa de controle de doenças transmissíveis.²¹ Outra característica levada em consideração é a imunidade natural que pode ocorrer nos indivíduos que se recuperam de infecções, deixando-os por um período em um estado imune, durante o qual eles perdem a susceptibilidade à infecção³⁶ ou quando intervenções podem alterar a distribuição de frequência de cepas.²⁸

Existem dois tipos principais de modelos dinâmicos e sua escolha deve ser baseada na complexidade das interações, bem como no tamanho da população de interesse e o papel do acaso. Eles podem ser de base populacional ou individual. Os modelos de base populacional são úteis para modelar o comportamento usual de epidemias em populações grandes, enquanto os modelos baseados em agentes consideram o comportamento de cada indivíduo.²⁸ Os modelos baseados em agentes são mais flexíveis do que outros métodos de modelagem comumente usados, e podem fornecer *insights* sobre interações dinâmicas entre fenômenos do mundo real.³⁷

1.7. Justificativa

O câncer do colo uterino é um problema de saúde pública e está associado à alta morbidade e mortalidade. A BT é um tratamento eficaz para o controle local do câncer do colo uterino localmente avançado, porém está associado à toxicidade em órgãos adjacentes. A BT com planejamento 3D permite melhor visualização da anatomia do tumor e das estruturas pélvicas, possibilitando o uso de doses de radiação otimizadas concentradas na lesão alvo e limitadas aos órgãos adjacentes, o que, em teoria, aumenta a eficácia do tratamento e reduz

seus efeitos colaterais. Contudo, pesquisas avaliando os efeitos clínicos da BT 3D em comparação à BT convencional apresentam limitações metodológicas inerentes à natureza observacional dos estudos e baixo poder estatístico e, portanto, existe incerteza quanto à magnitude dos efeitos clínicos em pacientes com câncer do colo uterino. Além disso, a BT 3D potencialmente está associada a maior custo em comparação à BT convencional, devido à necessidade de recursos adicionais, tais como aquisição das imagens 3D, *software* para planejamento, além do tempo adicional e treinamento para a execução do planejamento baseado em volume.³⁸

Para esclarecer esses aspectos, conduzimos uma revisão sistemática com meta-análises de estudos comparativos avaliando os efeitos da BT 3D *versus* BT convencional 2D em desfechos clinicamente relevantes, uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica sobre BT para o tratamento do câncer de colo uterino, a fim de embasar a elaboração de um modelo de análise de decisão e, por fim, o modelo propriamente dito com análises de benefícios, danos, custos, custo-efetividade e custo-utilidade dos diferentes tipos de planejamento de BT para o tratamento do câncer do colo uterino.

2. OBJETIVOS

Esta tese apresenta três objetivos gerais:

- 1) Revisar sistematicamente os efeitos clínicos da BT 3D *versus* BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino;
- 2) Revisar sistematicamente avaliações econômicas sobre BT em pacientes com câncer do colo uterino a fim de identificar: a) as metodologias de custeio e componentes de custo; e b) os desfechos em saúde, as características dos modelos (quando aplicável) e principais resultados de avaliações econômicas completas comparando BT 3D *versus* BT 2D;
- 3) Avaliar os benefícios, danos, custos, custo-efetividade e custo-utilidade da BT 3D guiada por RM comparada à BT 3D guiada por TC e à BT 2D em pacientes com câncer de colo uterino na perspectiva do ICESP.

Para atingir os objetivos propostos, foram realizados três estudos:

- 1) Revisão sistemática sobre efeitos clínicos da BT 3D *versus* BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino;
- 2) Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica sobre BT 3D e BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino;
- 3) Avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade da BT 3D guiada por RM comparada à BT 3D guiada por TC e à BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino.

3. ESTUDO 1

Revisão sistemática sobre efeitos clínicos da BT 3D *versus* BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino

3.1. Objetivos do estudo

3.1.1. Objetivo geral

Revisar sistematicamente os efeitos clínicos da BT 3D *versus* BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino.

3.1.2. Objetivos específicos

- Descrever os estudos clínicos caracterizando-os frente às variáveis: local do estudo, delineamento, detalhes da BT 3D, detalhes da BT 2D, cointervenções e tempo de seguimento;
- Descrever desfechos clinicamente relevantes e suas medidas de frequência (incluindo sobrevida, eventos adversos e qualidade de vida) em pacientes tratadas com BT 3D e naquelas tratadas com BT 2D;
- Avaliar qualidade metodológica dos estudos incluídos (risco de viés);
- Sumarizar os efeitos do tratamento com BT 3D *versus* 2D por meio de meta-análises;
- Avaliar a qualidade da evidência gerada pelas meta-análises para cada desfecho.

3.2. Métodos

O protocolo desta revisão sistemática foi redigido de acordo com o *The Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P) statement*³⁹ e registrado na base de dados *International prospective register of systematic reviews*

(PROSPERO) sob o número CRD42018100707. Os resultados desta revisão foram apresentados de acordo com as normas propostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).⁴⁰ Este estudo foi publicado no periódico científico *Brachytherapy* em 2021.⁴¹

3.2.1. Questão de pesquisa no formato PICOS

PICOS é o acrônimo derivado dos elementos “População”, “Intervenção”, “Comparador”, “Desfecho” (do inglês *Outcome*) e “Tipo de Estudo” (do inglês *Study Design*), que auxiliam na elaboração de uma questão de pesquisa estruturada, completa e objetiva. A questão de pesquisa desta revisão e seus componentes encontram-se a seguir (Quadro 1):

“Quais os efeitos da BT 3D *versus* BT 2D sobre desfechos clinicamente relevantes em pacientes com câncer do colo uterino?”

Quadro 1 – Componentes da questão de pesquisa no formato PICOS (revisão sistemática de estudos clínicos)

| | |
|------------------------------|--|
| População (P) | Pacientes com câncer do colo uterino |
| Intervenção (I) | Braquiterapia 3D |
| Comparador (C) | Braquiterapia 2D |
| Desfechos (O) | Desfechos clinicamente relevantes de eficácia, segurança e qualidade de vida |
| Desenho de estudo (S) | Estudos comparativos (observacionais ou experimentais) |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional

3.2.2. Critérios de elegibilidade

3.2.2.1. Tipos de estudos

Foram incluídos estudos comparativos observacionais (prospectivos ou retrospectivos) ou randomizados com grupos paralelos. Estudos comparativos do tipo “antes e depois” ou com *cross-over* de pacientes não foram incluídos devido ao risco de *carry-over effects*.

3.2.2.2. *Tipos de participantes*

Foram incluídos estudos envolvendo mulheres adultas, com idade ≥ 18 anos, diagnosticadas com câncer do colo uterino. Foram excluídos estudos envolvendo participantes gestantes, lactantes, ou com cânceres em outros órgãos.

3.2.2.3. *Tipos de intervenções*

Foram incluídos estudos avaliando o efeito da BT 3D, guiada por TC, RM, PET-CT ou US, como terapia única ou complementar a outras intervenções. O tratamento controle deve ter envolvido BT convencional com prescrição da radiação baseada em ponto (não volumétrica), podendo ter sido complementar a outras intervenções.

3.2.3. **Composição do time de revisores**

O time de revisores foi composto por profissionais com experiência em ATS, experiência em métodos de revisões sistemáticas e métodos quantitativos, experiência em sistemas de informação (busca na literatura), e experiência em radioterapia.

3.2.4. **Fontes de dados e estratégia de busca**

A busca por estudos foi realizada em 09 de abril de 2020 nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE via PubMed,⁴² *Excerpta Medica dataBASE* (EMBASE),⁴³ *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL),⁴⁴ Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS),⁴⁵ Scopus⁴⁶ e *Web of Science*.⁴⁷ Para a construção da estratégia de busca foi utilizado vocabulário controlado, que corresponde ao descritor de assunto oficialmente registrado em cada base, sempre que possível [*Medical Subject Headings* (MeSH) para PubMed e CENTRAL, e *EMBASE Subject Headings* (EMTREE) na EMBASE]. Para sensibilizar a estratégia, foram utilizadas palavras-chave e seus sinônimos. Não foram utilizados limite de data de publicação ou idioma. Apesar de existir filtro validado para recuperação de ensaios clínicos randomizados⁴⁸ alguns autores consideram que o uso de filtros restritivos para estudos não randomizados ou observacionais possa comprometer a recuperação deste tipo de evidência, visto que nem sempre os estudos descrevem adequadamente o desenho utilizado.

Assim, mesmo resultando em uma estratégia de busca menos específica, não foram utilizados termos específicos para captura dos desenhos de estudo, a fim de sensibilizar a busca quanto aos delineamentos de interesse. Adicionalmente, realizamos busca manual pela leitura da lista de referências dos estudos elegíveis, além de contato com especialistas na área de radioterapia. A estratégia de busca completa encontra-se no Apêndice 1.

3.2.5. Gerenciamento dos estudos

As referências recuperadas foram importadas para o *software online* de gerenciamento de revisões sistemáticas Rayyan,⁴⁹ que permite a triagem e seleção dos estudos elegíveis por dois revisores independentes, identificando os conflitos existentes. Após, os dados extraídos e a avaliação do risco de viés dos estudos elegíveis foram registrados em planilhas de Excel independentes. A fusão das planilhas foi realizada após finalização da extração de dados e avaliação do risco de viés por ambos os revisores, para identificação de respostas conflitantes.

3.2.6. Seleção dos estudos

Dois revisores independentes realizaram a triagem das referências recuperadas por meio da leitura de título e resumo. Nesta fase foram selecionados estudos com potencial de responder à questão de pesquisa desta revisão. Em caso de dúvida, a publicação completa do estudo foi obtida para confirmação da elegibilidade. Se pelo menos um dos revisores considerou a referência potencialmente elegível nesta fase, a publicação completa do estudo foi obtida para posterior confirmação da elegibilidade.

Após essa etapa, dois revisores independentes avaliaram a publicação completa dos estudos considerados potencialmente elegíveis a fim de confirmar sua elegibilidade. Foi utilizado um formulário padronizado para registro das razões de exclusão de estudos. Estudos publicados em mais de um periódico ou subestudos de estudos incluídos foram listados como publicações múltiplas e arroladas ao estudo principal. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão e consenso. Quando não foi possível atingir consenso, um terceiro revisor arbitrou sobre a elegibilidade do estudo.

3.2.7. Extração de dados

Foi elaborado um formulário padronizado para a coleta das variáveis de interesse da revisão acompanhado de um dicionário de variáveis e instruções para coleta de dados. Foi conduzida uma fase piloto da extração de dados de três estudos elegíveis, a fim de uniformizar o conhecimento sobre os termos comumente utilizados, treinar os revisores e validar o formulário. Então, dois revisores independentes realizaram a extração de dados dos estudos elegíveis utilizando o formulário.

Foram coletadas informações sobre a identificação do estudo, detalhes sobre o delineamento do estudo, características de base da população, detalhes das intervenções e cointervenções, tempo de seguimento, e informações sobre os desfechos de interesse. Especificamente foram coletadas as seguintes variáveis:

- Autor;
- Ano de publicação;
- Revista de publicação do estudo;
- Número de registro do estudo;
- Fontes de financiamento;
- Delineamento do estudo;
- Local do estudo;
- Objetivo do estudo;
- Período do estudo;
- Tempo de seguimento;
- População incluída e suas características:
 - Número de pacientes;
 - Média de idade;
 - Estadiamento da doença;
 - Histologia;
 - Envolvimento de linfonodos;
- Detalhes da BT 3D e 2D:
 - Método de definição da imagem;
 - Tipo de aplicador (intracavitário, intersticial);

- Tipo de BT (taxa de dose);
- Dose total e fracionamento;
- Cointervenções em ambos os grupos:
 - Radioterapia externa (tipo, dose total e fracionamento);
 - Quimioterapia;
 - Outros tratamentos;
- Desfechos clinicamente relevantes de eficácia, segurança e qualidade de vida.

As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão e consenso. Quando não foi possível atingir consenso, um terceiro revisor arbitrou sobre o dado coletado.

3.2.8. Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés, realizada de forma independente por dois revisores, foi baseada nos critérios de ferramentas distintas, a depender do delineamento do estudo. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão e consenso. Quando não foi possível atingir consenso, um terceiro revisor arbitrou sobre a avaliação do risco de viés.

3.2.8.1. Risco de viés de estudos randomizados

Foi utilizada a ferramenta proposta pela Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados.⁵⁰ A avaliação consiste na indicação de risco de viés “baixo” ou “alto” para cada domínio importante do estudo. Quando o estudo não apresentou informações suficientes para permitir o julgamento do risco de viés para determinado domínio foi indicado “não está claro”. Os seguintes domínios foram avaliados:

- Geração da sequência de alocação (randomização): refere-se ao viés de seleção devido à geração inadequada da sequência de alocação (viés na alocação das intervenções);
- Manutenção do sigilo da lista de alocação: refere-se ao viés de seleção devido ao sigilo da sequência de alocação inadequado, o que permite a previsão de qual intervenção será alocada a cada participante;
- Cegamento de pacientes: refere-se ao viés de performance devido ao

conhecimento dos participantes sobre a intervenção recebida;

- Cegamento de pesquisadores e equipe assistencial: refere-se ao viés de performance devido ao conhecimento dos profissionais sobre a intervenção fornecida a cada participante;
- Cegamento dos avaliadores de desfecho: refere-se ao viés de detecção devido ao conhecimento dos avaliadores sobre a intervenção fornecida a cada participante;
- Dados incompletos de desfechos: refere-se ao viés relacionado à perda de seguimento ou não completude de dados relacionados ao desfecho;
- Publicação seletiva de desfechos: refere-se ao viés devido à publicação seletiva dos resultados, geralmente ocultando desfechos com resultados desfavoráveis ou não significativos;
- Outras fontes de viés que possam comprometer os resultados do estudo, como, suspeita de fraude ou interrupção precoce por benefício.⁵¹

3.2.8.2. *Risco de viés de estudos observacionais*

Estudos observacionais foram avaliados por meio do *Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I) desenvolvido para avaliar o risco de viés sobre as estimativas de efeitos de intervenções (eficácia e segurança) de estudos nos quais não foi utilizado processo de randomização para alocação das intervenções.⁵² Ao contrário das ferramentas utilizadas para avaliação do risco de viés de estudos observacionais sobre fatores de risco e prognóstico, o ROBINS-I foi elaborado para avaliação do risco de viés de estudos observacionais sobre intervenção, visto que, não raro, as evidências sobre efeitos de tratamentos ou intervenções preventivas são originadas por estudos não randomizados.

A avaliação consiste na indicação de “baixo”, “moderado”, “grave” ou “crítico” para cada domínio importante do estudo, de acordo com as características apresentadas. Baixo risco de viés indica que o estudo é comparável a um ensaio clínico randomizado bem delineado e conduzido em relação ao domínio avaliado. Moderado risco de viés indica que o estudo está adequado para um estudo observacional sobre intervenções, porém, não pode ser comparado a um ensaio clínico randomizado bem delineado e conduzido. Risco de viés grave indica que o estudo apresenta importantes limitações, enquanto risco de viés crítico sugere que há muitos problemas no estudo em relação ao domínio avaliado, de forma que a evidência sobre o efeito

da intervenção é limitada (não útil). Os seguintes domínios foram avaliados:

- Confundimento: refere-se às distorções ocasionadas pela presença de uma ou mais variáveis de confusão (preditores do desfecho de interesse);
- Seleção das participantes: refere-se ao viés de seleção de participantes devido à exclusão de participantes elegíveis ou ao tempo de início do seguimento diferentes entre os participantes;
- Classificação das intervenções: também denominado viés de informação, viés de mensuração, viés de observação ou *recall bias*, refere-se ao viés de definição, mensuração ou classificação incorreta da exposição;
- Desvios de protocolo (adesão às intervenções e cointervenções): também denominado viés de performance, refere-se a vieses que surgem quando há diferenças sistemáticas entre os cuidados prestados aos grupos expostos à intervenção experimental e comparador;
- Dados incompletos: refere-se ao viés de atrito, que ocorre quando há dados incompletos, perdas de seguimento, não comparecimento às visitas do estudo, e exclusão de pacientes das análises;
- Avaliação de desfechos: refere-se ao viés de deteção, viés de informação, viés de observador, *recall bias*, que pode ser introduzido devido a erros na mensuração ou avaliação dos desfechos de forma diferencial entre os grupos tratados;
- Publicação seletiva de desfechos: refere-se ao viés devido à publicação seletiva dos resultados, geralmente ocultando desfechos com resultados desfavoráveis ou não significativos.

3.2.9. Medidas de desfechos

Foram avaliados os seguintes desfechos:

- Sobrevida global: avaliada como tempo até o evento [*Hazard Ratio* (HR) e respectivo Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) ou medida de variância];
- Sobrevida livre de doença pélvica: avaliada como tempo até o evento (HR e respectivo IC 95% ou medida de variância);
- Sobrevida livre de doença metastática: avaliada como tempo até o evento (HR e

respectivo IC 95% ou medida de variância);

- Controle local, definido como ausência de doença no colo uterino, vagina e paramétrios ao exame clínico, exame de imagem ou biópsia (se realizada): avaliada como tempo até o evento (HR e respectivo IC 95% ou medida de variância);
- Tempo de sobrevida global: avaliado como tempo médio de sobrevida (acompanhado de respectivo desvio padrão) ou tempo mediano (acompanhado de respectivo intervalo) em cada grupo tratado;
- Tempo de sobrevida livre de doença pélvica: avaliado como tempo médio de sobrevida sem recorrência de doença pélvica (acompanhado de respectivo desvio padrão) ou tempo mediano (acompanhado de respectivo intervalo) em cada grupo tratado;
- Tempo de sobrevida livre de doença metastática: avaliado como tempo médio de sobrevida sem ocorrência de metástase (acompanhado de respectivo desvio padrão) ou tempo mediano (acompanhado de respectivo intervalo) em cada grupo tratado;
- Toxicidades (eventos adversos) graus 3-4: avaliadas como incidência de eventos por grupo tratado (ou outra métrica, conforme apresentação dos estudos primários);
- Qualidade de vida: avaliada como escore médio (acompanhado de respectivo desvio padrão) em cada grupo tratado, de acordo o instrumento de avaliação utilizado nos estudos primários.

3.2.10. Análise estatística

Foram calculadas meta-análises de HR para desfechos do tipo “tempo até o evento”, que levam em consideração o número de eventos, o tempo até a ocorrência dos eventos, e o tempo até o último seguimento para cada paciente que não tenha experimentado um evento (ou seja, tempo até censura). Quando as medidas de HR e seus IC 95% não estavam disponíveis, as medidas foram estimadas a partir das curvas de *Kaplan–Meier* (KM) ou curvas atuariais, de acordo com as recomendações descritas por Tierney et al.⁵³ Resumidamente, este método envolve a digitalização das curvas de KM publicadas para extrair probabilidades de

sobrevida em intervalos de tempo específicos, estimando assim o número de eventos e número de pacientes sob risco de sofrer o evento. Essa abordagem pressupõe censura uniforme entre o período de seguimento mínimo e máximo.⁵³ As meta-análises então foram conduzidas utilizando o método do inverso da variância com modelo de efeitos aleatórios.⁵⁴ Os resultados das meta-análises foram apresentados como HR e seus respectivos IC 95%.

Para desfechos contínuos foram calculadas as diferenças de médias finais em relação às iniciais (Δ = média final – média inicial) e então as diferenças de médias entre grupos (DM = Δ não exposto – Δ exposto) e respectivos IC 95% para cada estudo em cada análise de interesse. As meta-análises foram conduzidas utilizando o método do inverso da variância com modelo de efeitos aleatórios. Os resultados das meta-análises foram apresentados como DM e seus respectivos IC 95%.

Para desfechos dicotômicos foram calculadas as diferenças de riscos absolutos (*risk difference*, RD) e respectivos IC 95% para cada estudo em cada análise de interesse. As meta-análises foram conduzidas utilizando o método de *Mantel-Haenszel* com modelo de efeitos aleatórios. Os resultados das meta-análises foram apresentados como RD e seus respectivos IC 95%.

Desfechos que não foram incluídos nas meta-análises foram apresentados conforme relatados nos estudos primários.

Para avaliar a heterogeneidade entre os estudos foram utilizados o teste Chi^2 de Cochrane e a estatística I^2 de *Higgins* para quantificar a proporção de variabilidade nas estimativas de efeito atribuída à heterogeneidade entre os estudos ao invés do acaso.^{54,55}

A fim de explorar a possibilidade de viés de publicação, foram construídos gráficos de funil (*funnel plots*) para cada meta-análise envolvendo mais de 10 estudos. A presença de assimetria visual nos gráficos foi considerada como sugestiva de viés de publicação.⁵⁴

As meta-análises, avaliação da heterogeneidade, e a construção dos gráficos de funil para inspeção visual do viés de publicação foram realizadas utilizando-se o *software* Review Manager Versão 5.3 (Cochrane IMS, Oxford, UK).

3.2.11. Avaliação da certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Certeza da evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter sobre a evidência gerada por uma meta-análise para cada desfecho. Ou seja, se determinada evidência é classificada como de “alta certeza”, há muita confiança de que o verdadeiro efeito está próximo ao da estimativa do efeito resultante.⁵⁶

Inicialmente, a certeza da evidência foi classificada como alta, se proveniente de estudos randomizados, ou baixa, se proveniente de estudos observacionais.⁵⁷ Após, a depender da presença dos aspectos descritos a seguir, e do potencial impacto desses aspectos sobre o conjunto da evidência, a certeza da evidência pode ter sido rebaixada (de alta para moderada, baixa ou muito baixa) ou elevada (de baixa, para moderada ou alta).

- Fatores que rebaixaram a certeza da evidência:
 - Risco de viés nos estudos incluídos;⁵⁸
 - Inconsistência observada por diferenças importantes nas estimativas de efeito ou ausência de sobreposição dos intervalos de confiança em torno das estimativas de efeito dos estudos individuais, ou teste para heterogeneidade ou estatística I^2 ;⁵⁹
 - Imprecisão em torno da estimativa de efeito da meta-análise;⁶⁰
 - Evidência indireta;⁶¹
 - Suspeita de viés de publicação;⁶²
- Fatores que elevaram a certeza da evidência:
 - Grande magnitude de efeito;⁶³
 - Presença de gradiente dose-resposta;⁶³
 - Fatores de confusão residuais não considerados em análises ajustadas em estudos observacionais adequadamente delineados e conduzidos, resultando em subestimação da estimativa de efeito.⁶³

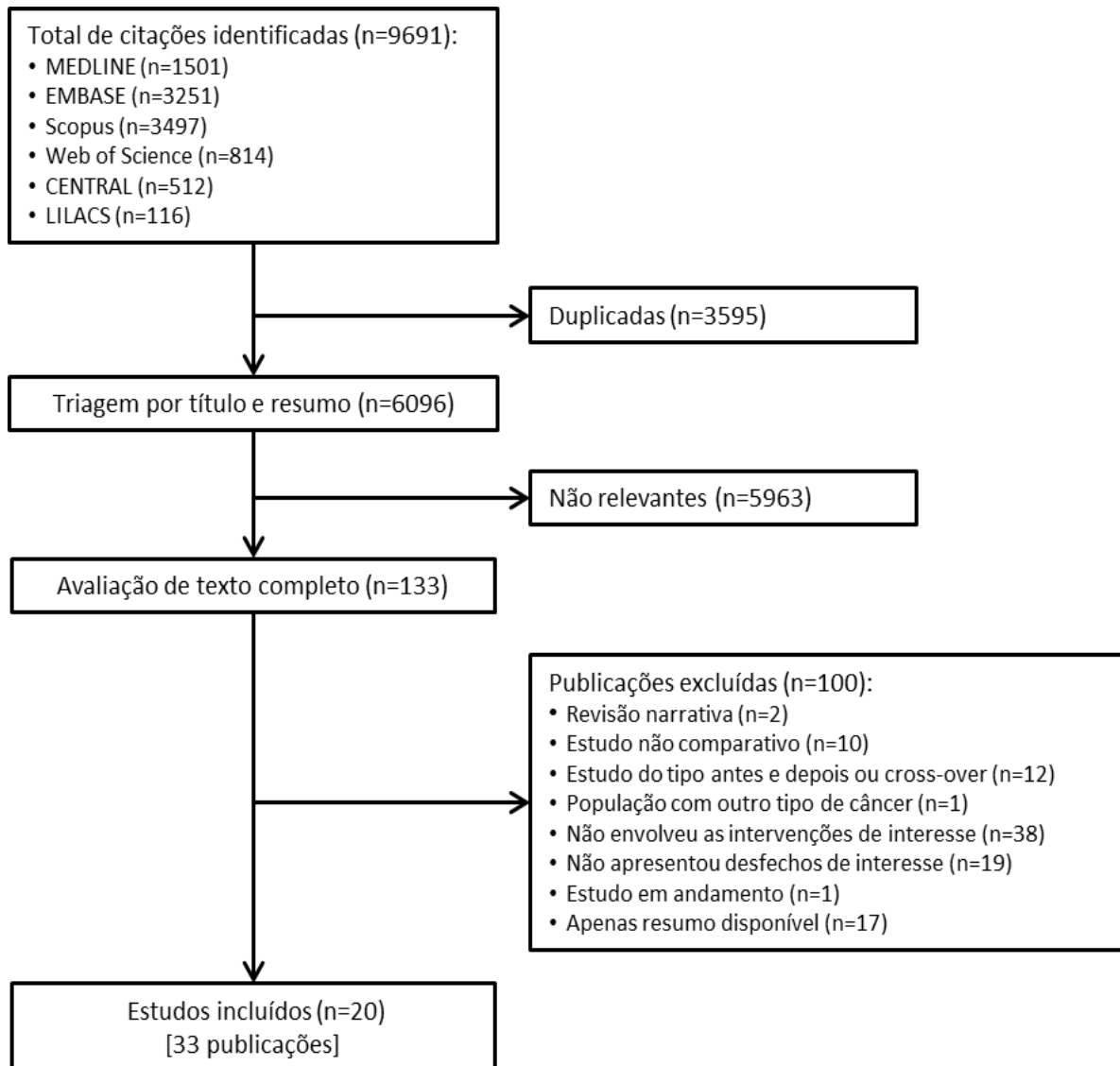
3.3. Resultados

A estratégia de busca identificou 9.691 citações, das quais 3.595 foram excluídas por estarem duplicadas. Realizamos a triagem de 6.096 citações únicas pela leitura dos títulos e resumos. Selecionamos 133 citações relevantes para uma análise mais aprofundada, por meio de leitura do artigo completo. Em seguida, foram excluídas 100 publicações por não apresentarem todos os critérios de elegibilidade desta revisão sistemática. As razões para exclusão das publicações encontram-se na Figura 1 e no Apêndice 2. Por fim, foram incluídas 33 publicações compreendendo 20 estudos, totalizando 4.287 pacientes.^{15-17,64-70,72-93}

O fluxograma de busca e seleção de estudos encontra-se na Figura 1.

Entramos em contato com os autores correspondentes de todos os estudos elegíveis para confirmar dados e/ou fornecer informações adicionais não disponíveis nas publicações. Oito autores responderam esclarecendo dúvidas e/ou fornecendo dados inéditos.^{15,67,68,72,74,78-82,84,85}

Figura 1 – Fluxograma de busca e seleção de estudos (revisão sistemática de estudos clínicos)



Fonte: Elaboração própria.

3.3.1. Características dos estudos incluídos

Nenhum estudo randomizado ou quase randomizado com resultados disponíveis foi identificado pela nossa estratégia de busca. A maioria dos estudos incluídos compreendeu coortes retrospectivas, com exposição determinada pela disponibilidade das intervenções.^{15,17,72-93} Nesses estudos, as instituições trataram suas pacientes com BT 2D rotineiramente até a transição para BT 3D, quando esta tecnologia se tornou disponível. Em apenas um estudo prospectivo os tratamentos foram realizados com BT 3D sempre que possível, exceto em situações determinadas por restrição de recursos e questões organizacionais.^{16,69,70} O tamanho da amostra dos estudos variou entre 20⁹³ e 705 participantes.^{16,69,70} Dois estudos foram publicados em francês^{73,93} e os demais em inglês.

Um estudo objetivou estimar a renda gerada se todas as pacientes com câncer do colo uterino fossem tratadas na instituição com BT 3D guiada por RM em vez de BT 2D convencional durante um período de cinco anos. Os dados clínicos de 463 mulheres tratadas com BT foram usados nesta revisão.^{67,68} As características dos estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 1.

3.3.2. Características das participantes

A maioria dos estudos incluiu pacientes com câncer do colo uterino em estágio IB-IVA. Dois estudos incluíram apenas mulheres com doença em estágio inicial.^{64-66,93} Dois estudos excluíram pacientes com tipo histológico diferente de carcinoma espinocelular.^{72,75} Kobayashi et al. incluíram apenas pacientes idosas, com 70 anos ou mais.⁷⁵ Charra-Brunaud et al. estratificaram as pacientes em três subgrupos, de acordo com o estágio do tumor: 1) estágio inicial (principalmente IB1); 2) estágio intermediário (IB2-IIB); 3) estágio avançado (principalmente IIB-IIIIB).^{16,69-71} As características das pacientes são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 1 - Características dos estudos clínicos incluídos

| Autor, ano | Desenho | N | Local do Estudo | População incluída | Período | Tempo de seguimento, meses Mediana (intervalo) | |
|--------------------------|----------------------|-----|--|---|---|---|-----------------|
| | | | | | | Grupo BT 3D | Grupo BT 2D |
| Bataille, 2019 | Coorte bidirecional | 80 | <i>Centre Oscar Lambret, Lille, França</i> | Pacientes consecutivas com câncer do colo uterino IB1-IIIB com nódulo negativo tratadas com BT pré-operatória e histerectomia | Janeiro de 2000 a dezembro de 2013 | 80,4 (64,8-102) [†] | |
| Chakraborty, 2017 | Coorte bidirecional | 463 | <i>Tata Memorial Hospital, Parel, Mumbai, Índia</i> | Pacientes com câncer do colo uterino | Coorte BT 3D: agosto de 2009 a dezembro de 2013 (Coorte BT 2D: NR) | 39 (IIQ 26-50) | 74 (NR) |
| Charra-Brunaud, 2012 | Coorte prospectiva | 705 | 20 centros franceses. Centro do autor correspondente: <i>Centre Alexis-Vautrin, Vandoeuvre-lès-Nancy, França</i> | Três subgrupos de pacientes com câncer do colo uterino: 1) estágio inicial tratadas com BT pré-operatória e cirurgia; 2) estágio intermediário tratadas com EBRT + quimioterapia, BT e cirurgia; 3) estágio avançado tratadas com EBRT + quimioterapia e BT (sem cirurgia) | Março de 2005 a junho de 2007 | 24,3 (5,3-49,5) | 24,3 (5,3-49,5) |
| Chen, 2019 | Coorte retrospectiva | 253 | <i>China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan, China</i> | Pacientes com câncer do colo uterino IB2-IVA de células escamosas | Janeiro de 2007 a dezembro de 2016 | 47 (6-66) | 60 (5-120) |
| Derks, 2018 [‡] | Coorte retrospectiva | 126 | <i>Catharina Hospital, Eindhoven, Holanda</i> | Pacientes com câncer do colo uterino IB-IVA tratadas com RT, com ou sem quimioterapia ou hipertermia | Janeiro de 1997 a julho de 2016 | 1) 50 (7-97) 2) 20 (5-56) | 44 (6-166) |

(continua)

Tabela 1 - Características dos estudos clínicos incluídos
(continuação)

| Autor, ano | Desenho | N | Local do Estudo | População incluída | Período | Tempo de seguimento, meses | |
|-----------------|----------------------|-----|---|---|------------------------------------|----------------------------|-------------------|
| | | | | | | Mediana (intervalo) | |
| | | | | | | Grupo BT 3D | Grupo BT 2D |
| Diakité, 2014 | Coorte retrospectiva | 105 | <i>Rabat National Institute of Oncology, Marrocos</i> | Pacientes com câncer do colo uterino com resíduo após EBRT limitado ao colo do útero ou não mais de um terço da vagina | Janeiro de 2007 a outubro de 2012 | 23 (NR) [†] | |
| Imano, 2019 | Coorte retrospectiva | 58 | <i>Hiroshima University, Hiroshima, Japão</i> | Pacientes com câncer do colo uterino IB-IVA, sem metástases | Abril de 2008 a abril de 2014 | 49,2 (7,8-64,8) | 70,8 (12,8-117,1) |
| Kang, 2010 | Coorte retrospectiva | 230 | <i>Research Institute and Hospital, National Cancer Center, República da Coreia</i> | Pacientes consecutivas com câncer do colo uterino IB-IVB tratadas com RT curativa | Julho de 2001 a dezembro de 2005 | 41 (8-60) | 56 (7-76) |
| Kobayashi, 2019 | Coorte retrospectiva | 105 | <i>National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Japão</i> | Pacientes idosas (≥ 70 anos) com câncer do colo uterino IB1-IVA de células escamosas tratadas com RT curativa (sem quimioterapia) | Janeiro de 2001 a setembro de 2014 | 31 (6-114) | 63 (6-203) |
| Kroesen, 2019 | Coorte retrospectiva | 227 | <i>Erasmus MC Cancer Institute, Holanda</i> | Pacientes com câncer do colo uterino tratadas com RT e termoterapia | Julho de 2005 a dezembro de 2016 | NR | NR |
| Lin, 2018 | Coorte retrospectiva | 600 | <i>Washington University School of Medicine, St. Louis, EUA</i> | Pacientes consecutivas com câncer do colo uterino IB1-IVA tratadas com RT curativa | Junho de 1997 a junho de 2013 | 84 (60-148,8) | 183,6 (129,6-246) |

(continua)

Tabela 1 - Características dos estudos clínicos incluídos
(continuação)

| Autor, ano | Desenho | N | Local do Estudo | População incluída | Período | Tempo de seguimento, meses | |
|------------------|----------------------|-----|---|---|---------------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| | | | | | | Mediana (intervalo) | |
| | | | | | | Grupo BT 3D | Grupo BT 2D |
| Lindegaard, 2013 | Coorte retrospectiva | 229 | <i>Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca</i> | Pacientes consecutivas com câncer do colo uterino localmente avançado | Fevereiro de 1994 a fevereiro de 2011 | 36 (6-78) | 34,8 (1,2-64,8) |
| Narayan, 2009 | Coorte retrospectiva | 217 | <i>Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Austrália</i> | Pacientes com câncer do colo uterino IB-IVA de células escamosas ou adenocarcinoma tratadas com RT curativa | Janeiro de 1996 e maio de 2006 | 49,2 (1,2-136,8) [†] | |
| Pötter, 2007 | Coorte retrospectiva | 145 | <i>Medical University of Vienna, Áustria</i> | Pacientes com câncer do colo uterino IB-IVA tratadas com RT curativa | 1998 a 2003 | 40 (NR) | 39 (NR) |
| Ribeiro, 2016 | Coorte retrospectiva | 170 | <i>University Hospitals Leuven, Bélgica</i> | Pacientes consecutivas com câncer do colo uterino IB-IVB, sem metástases além de nodos para-aórticos | 2002 a 2012 | 36,95 (110,24-2,30) | 37,74 (19,43-136,21) |
| Rijkmans, 2014 | Coorte retrospectiva | 126 | <i>Leiden University Medical Center, Leiden, Holanda</i> | Pacientes com câncer do colo uterino IB-IVA tratadas com RT e quimioterapia primária | Janeiro de 2000 a dezembro de 2012 | 42,3 (6,3-81,1) | 121,8 (82,6-159,1) |
| Romano, 2017 | Coorte retrospectiva | 258 | <i>University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, EUA</i> | Pacientes com câncer do colo uterino IA-IVB | 2004 a 2014 | 42,3 (NR) | 12 (NR) |
| Tan, 2009 | Coorte retrospectiva | 99 | <i>Addenbrookes's Hospital, Cambridge University Hospitals, Reino Unido</i> | Pacientes com câncer do colo uterino tratadas com RT e quimioterapia | Mai de 1999 a dezembro de 2007 | 23 (10-44) | 64 (19-104) |

(continua)

Tabela 1 - Características dos estudos clínicos incluídos
(conclusão)

| Autor, ano | Desenho | N | Local do Estudo | População incluída | Período | Tempo de seguimento, meses | |
|---------------|----------------------|----|---|---|---------------------------------|----------------------------|-------------|
| | | | | | | Mediana (intervalo) | |
| | | | | | | Grupo BT 3D | Grupo BT 2D |
| Thomas, 2017 | Coorte retrospectiva | 71 | <i>University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, EUA</i> | Pacientes consecutivas com câncer do colo uterino sem metástase tratadas com RT e quimioterapia | 2009 a 2014 | NR | NR |
| Tournat, 2007 | Coorte retrospectiva | 20 | <i>Centre Alexis-Vautrin, Vandoeuvre-lès-Nancy, França</i> | Pacientes com câncer do colo uterino IB1 (<4 cm) | Janeiro de 2004 a março de 2005 | 22 (8-31) [†] | |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BT: braquiterapia; EBRT: radioterapia de feixe externo, do inglês *external beam radiation therapy*; EUA: Estados Unidos da América; IIQ: intervalo interquartil; N: número de participantes; NR: não relatado; RT: radioterapia.

*Salvo indicação em contrário.

[†]Refere-se a ambos os grupos.

[‡]Derks et al.: 1) pacientes tratadas com BT intracavitária; 2) pacientes tratadas com BT intracavitária, com opção de uso de agulhas intersticiais.

Tabela 2 - Características das participantes incluídas nos estudos clínicos

| Autor, ano | Grupo | N | Idade, anos Mediana (intervalo) | Estadiamento FIGO n/N (%) | Histologia n/N (%) | Envolvimento de LN n/N (%) |
|-----------------------------------|-------|--|--|--|--|---|
| Bataille, 2019 | 3D | 47 | 45 (25–75)* | IB1: 72/80 (90)* | SCC: 64/80 (80)* | 8/80 (10)* |
| | 2D | 33 | | IIB: 6/80 (8)* IIA: 2/80 (3)* | AdC: 13/80 (16)* Ambos: 3/80 (4)* | |
| Chakraborty, 2017 | 3D | 94 | 49 (IIQ 42-55) Média 48,2 (DP 8,2) | IB: 0 IIA: 0 IIB: 31/94 (33) IIIA: 0 IIIB: 55/94 (59) IVA: 8/94 (9) | SCC: 81/94 (86) AdC: 9/94 (10) AdSCC e outros: 4/94 (4) | NR |
| | 2D | 369 | Média 49,3 (DP 9,2) | IB: 8/369 (2) IIA: 18/369 (5) IIB: 138/369 (37) IIIA: 1/369 (0,3) IIIB: 204/369 (55) IVA: 0 | NR | NR |
| Charra-Brunaud, 2012 [†] | 3D | Total: 369 1) 89 2) 163 3) 117 | 1) 46,6 (NR) 2) 47,6 (NR) 3) 53,4 (NR) | 1) IB1: 83/89 (93) IB2, IIA, IIB: 6/89 (7) IIIA, IIIB: 0 2) IB1: 16/163 (10) IB2, IIA, IIB: 127/163 (78) IIIA, IIIB: 20/163 (12) 3) IB1: 11/117 (9) IB2, IIA, IIB: 77/117 (66) IIIA, IIIB: 29/117 (25) | 1) SCC: 60/89 (67) AdC: 26/89 (29) Outros: 3/89 (4) 2) SCC: 123/163 (75) AdC: 38/163 (23) Outros: 2/163 (2) 3) SCC: 99/117 (85) AdC: 17/117 (14) Outros: 1/117 (1) | 1) LNP: 2/89 (2) LNPA: 0 2) LNP: 63/163 (39) LNPA: 16/163 (10) 3) LNP: 54/117 (46) LNPA: 17/117 (15) |

(continua)

Tabela 2 - Características das participantes incluídas nos estudos clínicos
(continuação)

| Autor, ano | Grupo | N | Idade, anos Mediana (intervalo) | Estadiamento FIGO n/N (%) | Histologia n/N (%) | Envolvimento de LN n/N (%) |
|--------------------------------------|-------|------------|------------------------------------|---|--|---------------------------------------|
| Charra-Brunaud, 2012 [†] | 2D | Total: 336 | 1) 47,6 (NR) | 1) IB1: 66/76 (87) | 1) SCC: 50/76 (66) | 1) LNP: 3/76 (4) |
| | | 1) 76 | 2) 49 (NR) | IB2, IIA, IIB: 10/76 (13) | AdC: 22/76 (29) | LNPA: 0 |
| | | 2) 142 | 3) 56,1 (NR) | IIIA, IIIB: 0 | Outros: 4/76 (5) | 2) LNP: 45/142 (32) |
| | | 3) 118 | 2) IB1: 13/142 (9) | 2) SCC: 120/142 (84) | LNPA: 16/142 (11) | |
| | | | IB2, IIA, IIB: 118/142 (83) | AdC: 21/142 (15) | 3) LNP: 52/118 (44) | LNPA: 22/118 (19) |
| | | | IIIA, IIIB: 11/142 (8) | Outros: 1/142 (1) | | |
| | | | 3) IB1: 6/118 (5) | 3) SCC: 106/118 (90) | | |
| | | | IB2, IIA, IIB: 70/118 (59) | AdC: 12/118 (10) | | |
| | | | IIIA, IIIB: 42/118 (36) | Outros: 0 | | |
| Chen, 2019 | 3D | 117 | 59 (28-78) | IB2: 23/117 (20) II: 61/117 (52) III-IVA: 33/117 (28) | SCC: 117/117 (100) | LNP: 57/117 (49) LNPA: 16/117 (14) |
| | 2D | 136 | 57 (31-79) | IB2: 23/136 (12) II: 70/136 (51) III-IVA: 43/136 (32) | SCC: 136/136 (100) | LNP: 59/136 (43) LNPA: 18/136 (13) |
| Derks, 2018 [†] | 3D | 1) 31 | 1) 50 (28-77) | 1) I: 5/31 (16) | 1) SCC: 25/31 (81) | 1) 16/31 (52) |
| | | 2) 60 | 2) 57 (37-83) | II: 19/31 (61) III-IV: 7/31 (23) | AdC: 6/31 (19) Não especificado: 0 | 2) 27/60 (45) |
| | | | | 2) I: 13/60 (22) II: 26/60 (43) III-IV: 21/60 (35) | 2) SCC: 53/60 (88) AdC: 6/60 (10) Não especificado: 1/60 (2) | |
| | 2D | 35 | 68 (28-91) | I: 12/35 (34) II: 16/35 (46) III-IV: 7/35 (20) | SCC: 31/35 (89) AdC: 4/35 (11) Não especificado: 0 | 10/35 (29) |

(continua)

Tabela 2 - Características das participantes incluídas nos estudos clínicos
(continuação)

| Autor, ano | Grupo | N | Idade, anos Mediana (intervalo) | Estadiamento FIGO n/N (%) | Histologia n/N (%) | Envolvimento de LN n/N (%) |
|---------------|-------|----|------------------------------------|--|---|-------------------------------------|
| Diakité, 2014 | 3D | 22 | Média 51,7 (DP 12,7)* | IB1: 26/105 (25)* | SCC: 99/105 (94)* | NR |
| | 2D | 83 | | IB2: 4/105 (4)* II: 55/105 (52)* III: 20/105 (19)* | AdC: 6/105 (6)* | NR |
| Imano, 2019 | 3D | 20 | 65 (35–87) | IB: 2/20 (10) IIA: 1/20 (10) IIB: 12/20 (60) IIIA: 1/20 (5) IIIB: 3/20 (15) IVA: 1/20 (5) | SCC: 18/20 (90) AdC: 1/20 (5) AdSCC: 1/20 (5) | 8/20 (40) |
| | 2D | 38 | 62 (36–92) | IB: 5/38 (13) IIA: 1/38 (3) IIB: 17/38 (45) IIIA: 1/38 (3) IIIB: 10/38 (26) IVA: 4/38 (11) | SCC: 36/38 (95) AdC: 2/38 (5) AdSCC: 0 | 16/38 (42) |
| Kang, 2010 | 3D | 97 | 57 (23-80) | IB1: 15/97 (15) IB2: 8/97 (8) IIA: 15/97 (16) IIB: 40/97 (41) IIIA: 2/97 (2) IIIB: 11/97 (11) IVA: 2/97 (2) IVB: 4/97 (4) | SCC: 88/97 (90.7) AdC: 9/97 (9.3) AdSCC: 0 | LNP: 49/97 (50) LNPA: 13/97 (13) |

(continua)

Tabela 2 - Características das participantes incluídas nos estudos clínicos
(continuação)

| Autor, ano | Grupo | N | Idade, anos Mediana (intervalo) | Estadiamento FIGO n/N (%) | Histologia n/N (%) | Envolvimento de LN n/N (%) |
|-----------------|-------|-----|------------------------------------|--|---|--|
| Kang, 2010 | 2D | 133 | 61 (22-88) | IB1: 9/133 (7) IB2: 5/133 (4) IIA: 13/133 (10) IIB: 78/133 (59) IIIA: 2/133 (1) IIIB: 21/133 (16) IVA: 4/133 (3) IVB: 1/133 (1) | SCC: 118/133 (89) AdC: 9/133 (7) AdSCC: 6/133 (5) | LNP: 58/133 (44) LNPA: 6/133 (5) |
| Kobayashi, 2019 | 3D | 34 | 75 (70-89) | IB: 12/34 (35) II: 9/34 (26) III: 10/34 (29) IVA: 3/34 (9) | SCC: 34/34 (100) | LNP: 7/34 (21) LNPA: 2/34 (6) |
| | 2D | 71 | 77 (70-89) | IB: 11/71 (15) II: 33/71 (46) III: 17/71 (24) IVA: 10/71 (14) | SCC: 71/71 (100) | LNP: 17/71 (24) LNPA: 1/71 (1) |
| Kroesen, 2019 | 3D | 66% | 52,0 (IIQ 40,5 – 68,3) | IB:7/66 (11) IIA: 2/66 (3) IIB: 37/66 (56) IIIA: 4/66 (6) IIIB: 9/66 (14) IVA: 5/66 (8) IVB: 2/66 (3) | AdC: 6/66 (9) SCC: 57/66 (86) Outros: 3/66 (5) | Ilíaco: 37/66 (56) LNPA: 10/66 (15) |

(continua)

Tabela 2 - Características das participantes incluídas nos estudos clínicos
(continuação)

| Autor, ano | Grupo | N | Idade, anos Mediana (intervalo) | Estadiamento FIGO n/N (%) | Histologia n/N (%) | Envolvimento de LN n/N (%) |
|------------------|-------|------------------|------------------------------------|---|--|---|
| Kroesen, 2019 | 2D | 161 [§] | 54,0 (IIQ 43,0 – 66,0) | IB:23/142 (16) IIA: 8/142 (6) IIB: 68/142 (48) IIIA: 6/142 (4) IIIB: 26/142 (18) IVA: 8/142 (6) IVB: 3/142 (2) | AdC: 19/142 (13) SCC: 118/142 (83) Outros: 5/142 (4) | Íliaco: 50/142 (35) LNPA: 29/142 (20) |
| Lin, 2018 | 3D | 300 | 50 (24-88) | IB1: 40/300 (13) IB2: 73/300 (24) IIA: 6/300 (2) IIB: 110/300 (37) IIIA: 8/300 (3) IIIB: 59/300 (20) IVA: 4/300 (1) | SCC: 245/300 (82) Não SCC: 55/300 (18) | LNP: 112/300 (37) LNP e LNPA: 46/300 (15) LNP, LNPA e supraclavicular: 3/300 (1) |
| | 2D | 300 | 49 (23-88) | IB1: 33/300 (11) IB2: 54/300 (18) IIA: 6/300 (2) IIB: 124/300 (41) IIIA: 2/300 (1) IIIB: 78/300 (26) IVA: 3/300 (1) | SCC: 270/300 (90) Não SCC: 30/300 (10) | LNP: 137/300 (46) LNP e LNPA: 34/300 (11) LNP, LNPA e supraclavicular: 9/300 (3) |
| Lindegaard, 2013 | 3D | 140 | 56 (27-84) | IB: 14/140 (10) IIA: 6/140 (4) IIB: 79/140 (56) IIIA: 8/140 (6) IIIB: 27/140 (19) IVA: 6/140 (4) | SCC: 116/140 (83) AdC: 17/140 (12) AdSCC: 7/140 (5) | LNP: 58/140 (41) LNPA: 12/140 (9) |

(continua)

Tabela 2 - Características das participantes incluídas nos estudos clínicos
(continuação)

| Autor, ano | Grupo | N | Idade, anos Mediana (intervalo) | Estadiamento FIGO n/N (%) | Histologia n/N (%) | Envolvimento de LN n/N (%) |
|------------------|-------|-----|------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| Lindegaard, 2013 | 2D | 89 | 60 (28-80) | IB: 0 IIA: 0 IIB: 52/89 (58) IIIA: 1/89 (1) IIIB: 36/89 (40) IVA: 0 | SCC: 78/89 (88) AdC: 9/89 (10) AdSCC: 2/89 (2) | LNP: NR LNPA: 0 |
| Narayan, 2009 | 3D | 127 | 55 (27-86) | IB: 41/127 (32) IIA: 20/127 (16) IIB: 42/127 (33) IIIA: 1/127 (0,8) IIIB: 22/127 (17) IVA: 1/127 (0,8) | SCC: 112/127 (88) AdC: 15/127 (12) | NR |
| | 2D | 90 | 60 (22-87) | IB: 19/90 (21) IIA: 23/90 (26) IIB: 29/90 (32) IIIA: 3/90 (3) IIIB: 14/90 (16) IVA: 2/90 (2) | SCC: 85/90 (94) AdC: 5/90 (6) | NR |
| Pötter, 2007 | 3D | 72 | 60 (26-92)* | IB: 14* | SCC: 120/145 (83)* AdC: 16/145 (11)* Outros: 9/145 (6)* | 57/145 (39)* |
| | 2D | 73 | | IIA: 6* IIB: 81* IIIA: 4* IIIB: 33* IVA: 7* | | |

(continua)

Tabela 2 - Características das participantes incluídas nos estudos clínicos
(continuação)

| Autor, ano | Grupo | N | Idade, anos Mediana (intervalo) | Estadiamento FIGO n/N (%) | Histologia n/N (%) | Envolvimento de LN n/N (%) |
|----------------|-------|-----|---|--|--|---|
| Ribeiro, 2016 | 3D | 154 | 55,0 (IIQ 46-66) Média 55,8 (14,39) | IB1: 3/154 (2) IB2: 16/154 (10) IIA: 10/154 (6) IIB: 65/154 (42) IIIA: 4/154 (3) IIIB: 20/154 (13) IVA: 10/154 (6) IVB: 26/154 (17) | SCC: 127/154 (82) AdC: 17/154 (11) AdSCC: 5/154 (3) Outros: 5/154 (3) | LNP: 62/170 (36)* LNP e LNPA: 19/170 (16)* |
| | 2D | 16 | 49 (IIQ 42,5-60,5) Média 53,0 (14,9) | IB1: 0 IB2: 1/16 (6) IIA: 1/16 (6) IIB: 5/16 (31) IIIA: 0 IIIB: 6/16 (38) IVA: 0 IVB: 3/16 (19) | SCC: 12/16 (75) AdC: 2/16 (13) AdSCC: 0 Outro: 2/16 (13) | |
| Rijkmans, 2014 | 3D | 83 | Média 55 (26-92) | IB: 16/83 (19) IIA: 13/83 (16) IIB: 37/83 (45) IIIA-IV: 17/83 (20) | SCC: 68/83 (82) AdC: 10/83 (12) AdSCC: 4/83 (5) Outros: 1/83 (1) | 27/83 (33) |
| | 2D | 43 | Média 57 (33-85) | IB: 8/43 (18.6) IIA: 5/43 (12) IIB: 18/43 (42) IIIA-IV: 12/43 (28) | SCC: 33/43 (76.7) AdC: 6/43 (14) AdSCC: 2/43 (5) Outros: 2/43 (5) | 12/43 (28) |

(continua)

Tabela 2 - Características das participantes incluídas nos estudos clínicos
(continuação)

| Autor, ano | Grupo | N | Idade, anos Mediana (intervalo) | Estadiamento FIGO n/N (%) | Histologia n/N (%) | Envolvimento de LN n/N (%) |
|--------------|-------|-----|------------------------------------|--|--|---|
| Romano, 2017 | 3D | 74 | 47,7 (NR) | IA: 0 IB: 36/74 (49) IIA: 1/74 (1) IIB: 18/74 (24) IIIA: 0 IIIB: 17/74 (23) IVA: 1/74 (1) IVB: 1/74 (1) Desconhecido: 0 | SCC: 60/74 (81) AdC: 10/74 (14) AdSCC: 4/74 (5) Outros: 0 | 47/74 (64) |
| | 2D | 184 | 54,1 (NR) | IA: 2/184 (1) IB: 65/184 (35) IIA: 10/184 (5) IIB: 43/184 (23) IIIA: 3/184 (2) IIIB: 30/184 (16) IVA: 3/184 (2) IVB: 1/184 (0,5) Desconhecido: 26/184 (14) | SCC: 124/184 (67) AdC: 40/184 (22) AdSCC: 9/184 (5) Outros: 7/184 (4) | 53/184 (29) |
| Tan, 2009 | 3D | 28 | 49 (24-76) | IB1: 7/28 (25) IB2: 3/28 (11) IIA: 2/28 (7) IIB: 28/12 (43) IIIB: 4/28 (14) | SCC: 21/28 (75) AdC: 7/28 (25) | LNP: 10/28 (36) LNP e LNPA: 1/28 (4) |

(continua)

Tabela 2 - Características das participantes incluídas nos estudos clínicos
(continuação)

| Autor, ano | Grupo | N | Idade, anos Mediana (intervalo) | Estadiamento FIGO n/N (%) | Histologia n/N (%) | Envolvimento de LN n/N (%) |
|--------------|-------|----|------------------------------------|---|------------------------------------|---|
| Tan, 2009 | 2D | 74 | 43 (22-79) | IB1: 5/71 (7) IB2: 12/71 (17) IIA: 5/71 (7) IIB: 20/71 (28) IIIB: 12/71 (17) IVA: 2/71 (3) P1B1: 6/71 (8) P1B2: 1/71 (1) P2B: 3/71 (4) Recorrência: 5/71 (7) | SCC: 47/71 (66) AdC: 24/71 (34) | LNP: 25/71 (35) LNP e LNPA: 5/71 (7) |
| Thomas, 2017 | 3D | 34 | NR | IB1: 1/34 (3) IB2: 11/34 (32) IIA: 0 IIB: 13/34 (38) IIIB: 8/34 (24) IVA: 1/34 (3) IVB: 0 | NR | NR |
| | 2D | 37 | NR | IB1: 0 IB2: 11/37 (30) IIA: 2/37 (5) IIB: 14/37 (38) IIIB: 9/37 (24) IVA: 1/37 (3) IVB: 0 | NR | NR |

(continua)

Tabela 2 - Características das participantes incluídas nos estudos clínicos
(conclusão)

| Autor, ano | Grupo | N | Idade, anos Mediana (intervalo) | Estadiamento FIGO n/N (%) | Histologia n/N (%) | Envolvimento de LN n/N (%) |
|---------------|-------|----|------------------------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Tournat, 2007 | 3D | 11 | 46 (26-77)* | IB1: 20/20 (100)* | SCC: 17/20 (85)* | NR |
| | 2D | 9 | | | AdC: 3/20 (15)* | |

3D: tridimensional; 2D: bidimensional; AdC: adenocarcinoma; AdSCC: carcinoma adenoescamoso; DP: desvio padrão; FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; IIQ: intervalo interquartil; LN: linfonodo; LNPA: linfonodo para-aórtico; LNP: linfonodo pélvico; N: número de participantes; NR: não relatado; SCC: Carcinoma de células escamosas.

Os números são expressos em mediana (intervalo mínimo-máximo) ou n/N (%), exceto se indicado de outra forma.

*Refere-se a ambos os grupos.

†Charra-Brunaud et al.: Três subgrupos definidos de acordo com as cointervenções: 1) BT pré-operatória sem radioterapia de feixe externo (*external beam radiation therapy*, EBRT), seguida de cirurgia; 2) EBRT + quimioterapia, BT e cirurgia; 3) EBRT + quimioterapia e BT sem cirurgia.

‡Derks et al.: 1) pacientes tratadas com BT intracavitária; 2) pacientes tratadas com BT intracavitária, com opção de uso de agulhas intersticiais.

§Kroesen et al. apresentaram características basais para apenas 142 de 161 participantes.

3.3.3. Características das intervenções

Todos os estudos incluíram pacientes tratadas com radioterapia com objetivo curativo. Os três subgrupos de pacientes incluídos no estudo conduzido por Charra-Brunaud et al. receberam cointervenções distintas: 1) pacientes em estágio inicial receberam BT pré-operatória (3D ou 2D), sem EBRT, seguida de cirurgia; 2) pacientes em estágio intermediário receberam EBRT + quimioterapia, BT (3D ou 2D) e cirurgia; 3) pacientes em estágio avançado receberam EBRT + quimioterapia e BT sem cirurgia.^{16,69-71}

No estudo publicado por Lindegaard et al., o grupo controle foi composto por uma coorte de pacientes que receberam EBRT 3D conformada guiada por TC + BT 2D. No entanto, 10 das 99 pacientes desta coorte não receberam BT 2D. Os autores forneceram dados inéditos das 89 pacientes que receberam BT 2D.⁸²

Derks et al. dividiram as participantes em três coortes, de acordo com a técnica de BT recebida: 1) pacientes tratadas com BT intracavitária guiada por RM; 2) pacientes tratadas com BT guiada por RM, com ou sem agulhas intersticiais (49 de 60 pacientes as receberam); e 3) pacientes tratadas com BT intracavitária 2D. Para esta revisão, o grupo 3D compreende as coortes 1 e 2.¹⁷ No estudo publicado por Lin et al., o grupo BT 3D compreende pacientes que receberam a combinação de radioterapia externa de intensidade modulada (*intensity-modulated radiation therapy, IMRT*) + BT 3D.⁷⁸⁻⁸¹

Em sete estudos, a TC e a RM foram usadas para planejar diferentes frações de BT 3D ou para planejar todas as frações para diferentes pacientes no grupo de pacientes tratadas com BT 3D.^{15,16,80,81,85-88,64-66,69-71,78,79} Narayan et al. usaram a ultrassonografia (US) para planejar a primeira fração 3D da BT e as frações subsequentes foram realizadas usando o planejamento com RM.⁸³ Em cinco estudos, as participantes tratadas com BT 2D foram submetidas à imagem de TC ou RM, no entanto, o planejamento da BT não foi tridimensional e as doses de radiação foram prescritas em pontos padronizados da BT 2D.^{74,75,84,85,91-93} Em sete estudos, a BT 3D foi realizada por meio de agulhas intersticiais ou pelo combinado de agulhas intersticiais e aplicadores intracavitários.^{17,67,68,76,77,82,84-86} A BT 2D foi realizada por meio de aplicadores intracavitários em todas as pacientes.

No estudo de Bataille et al., todas as pacientes foram tratadas com BT pré-operatória e histerectomia, assim como a maioria das participantes incluídas no estudo conduzido por

Tournat et al.⁶⁴⁻⁶⁶ Nesses estudos, as mulheres submetidas à cirurgia não receberam quimioterapia. Kobayashi et al. também trataram as pacientes idosas em seu estudo sem quimioterapia.⁷⁵ Em um estudo, apenas as pacientes submetidas à BT 3D receberam quimioterapia.⁸² Kroesen et al. trataram todas as pacientes com hipertermia após EBRT.^{76,77} As características das intervenções estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Características das intervenções dos estudos clínicos

| Autor, ano | Grupo | Método de imagem | N | Tipo de aplicador | Tipo de BT | Dose e fracionamento de BT | EBRT | Quimioterapia | Outros tratamentos |
|-----------------------|-------|-------------------------------------|---------------------------|-------------------|------------|--|---|---|---|
| Bataille, 2019 | 3D | TC e RM | 47 | IC | PDR | 60 Gy em 120 pulsos (0,5 Gy/pulso) em CTV | Nenhum | Nenhum | Cirurgia |
| | 2D | NR | 33 | IC | PDR | 60 Gy em 120 pulsos (0,5 Gy/pulso) no ponto A | Nenhum | Nenhum | Cirurgia |
| Chakraborty, 2017 | 3D | RM | 94 | IC ou IC/IS | HDR | 4 fx de 7 Gy | 3D-CRT 45 Gy em 25 fx | Cisplatina: 94/94 (100) | NR |
| | 2D | RX | 369 | IC | HDR | NR | NR | Quimioterapia: 143/369 (39) | NR |
| Charra-Brunaud, 2012* | 3D | TC: 302/369 (82) RM: 67/369 (18) | 1) 89 2) 163 3) 117 | IC | PDR | Recomendado dose total (incluindo EBRT) de 60 Gy em IR-CTV, limitando dose em OARs | 1) Nenhum 2) EBRT 45 Gy em 25 fx 3) EBRT 45 Gy em 25 fx | 1) Nenhum 2) Quimioterapia (maioria cisplatina): 94% 3) Quimioterapia (maioria cisplatina): 83% | 1) Cirurgia 2) Cirurgia 3) Nenhum |
| | 2D | RX | 1) 76 2) 142 3) 118 | IC | LDR ou PDR | Recomendado dose total (incluindo EBRT) de 60 Gy no ponto A | Mesmo protocolo do grupo 3D | 1) Nenhum 2) Quimioterapia (maioria cisplatina): 94% 3) Quimioterapia (maioria cisplatina): 83% | 1) Cirurgia 2) Cirurgia 3) Nenhum |
| Chen, 2019 | 3D | RM na primeira fx e TC nos demais | 117 | IC | HDR | Planejamento de acordo com diretrizes GEC-ESTRO, doses adaptadas visando dose equivalente >80 Gy em HR-CTV | IMRT 45 Gy em 25 fx, com reforço em paramétrios (50-54 Gy), e reforço adicional se LN+ (60-64 Gy) | Cisplatina | NR |

(continua)

Tabela 3 - Características das intervenções dos estudos clínicos
(continuação)

| Autor, ano | Grupo | Método de imagem | N | Tipo de aplicador | Tipo de BT | Dose e fracionamento de BT | EBRT | Quimioterapia | Outros tratamentos |
|--------------------------|-------|------------------|----------------|-------------------|------------|--|--|--|---|
| Chen, 2019 | 2D | RX | 136 | IC | HDR | 4 fx de 6 Gy (5 Gy quando dose em reto ou bexiga estivesse alta, ou pacientes >70 anos) no ponto A | Mesmo protocolo do grupo 3D | Cisplatina | NR |
| Derks, 2018 [†] | 3D | RM | 1) 31 2) 60 | 1) IC 2) IC/IS | HDR | HR-CTV, IR-CTV e OAR foram contornados e distribuições de dose foram otimizadas de acordo com as diretrizes do GEC-ESTRO em 3 fx | 1) 3D-CRT 45 Gy em 25 fx: 19/31 (61) IMRT 50 Gy em 25 fx: 23/60 (39) Reforço em LN+ de 8-16 Gy 2) IMRT 50 Gy em 25 fx: 60/60 (100) Reforço em LN+ de 8-16 Gy | Cisplatina ou carboplatina em: 1) 28/31 (90) 2) 57/60 (95) | Hipertermia: 1) 31/01 (3) 2) 1/60 (2) |
| | 2D | RX | 35 | IC | HDR | Distribuições de dose com base na carga padrão do aplicador em 3 fx | 3D-CRT 45 Gy em 25 fx Reforço em LN+ de 8-16 Gy | Cisplatina ou carboplatina: 20/35 (57) | Hipertermia: 1/35 (3) |
| Diakité, 2014 | 3D | TC | 22 | IC | HDR | 4 fx de 7 Gy para HR-CTV, limitando a dose total (EBRT+BT) na bexiga ≤ 90 Gy e reto ≤ 75 Gy | EBRT 46 Gy em 23 fx | Cisplatina: 86/105 (82) [‡] | NR |
| | 2D | RX | 83 | IC | HDR | 4 fx de 7 Gy no ponto A, limitando dose total na bexiga 120 Gy e reto 115 Gy | Mesmo protocolo do grupo 3D | | NR |

(continua)

Tabela 3 - Características das intervenções dos estudos clínicos
(continuação)

| Autor, ano | Grupo | Método de imagem | N | Tipo de aplicador | Tipo de BT | Dose e fracionamento de BT | EBRT | Quimioterapia | Outros tratamentos |
|-------------|-------|--------------------------------------|-----|-------------------|------------|--|---|--|--------------------|
| Imano, 2019 | 3D | TC | 20 | IC | HDR | 2 fx de 6 Gy em CTV com restrição de dose em reto 5,7 Gy | 3D-CRT 40 Gy em 20 fx | | NR |
| | 2D | TC com prescrição em pontos (não 3D) | 38 | IC | HDR | 2 fx de 6 Gy no ponto A | Mesmo protocolo do grupo 3D | Cisplatina: 30/58 (52) [‡] Nedaplatina ou paclitaxel: 9/58 (16) [‡] | NR |
| Kang, 2010 | 3D | TC e RM | 97 | IC | HDR | 30 Gy em 6-7 fx: 51/97 (53) 24–28 Gy em 6–7 fx devido à alta dose de OAR e/ou tumor pequeno: 46/97 (47) | 3D-CRT, doses: <ul style="list-style-type: none"> • Tumores ≤4 cm: 36-39,6 Gy • Estágio IB1/IIA: 36 Gy • Estágio IB1/IIA: 39,6 Gy • estágio IB1/IIA: 45 Gy • Reforço parametrial: 55,8-61,2 Gy • Reforço de 6-10 Gy em 3-5 fx para LN>1,5 cm | Quimioterapia: 83/97 (86) | NR |
| | 2D | RX | 133 | IC | HDR | 24 Gy em 6 fx no ponto A: 94/133 (71) 30 Gy em 6 fx no ponto A: 39/133 (29) | EBRT ortogonal: 45 Gy em 25 fx + reforço conformal de 10 Gy | Quimioterapia: 114/133 (86) | NR |

(continua)

Tabela 3 - Características das intervenções dos estudos clínicos
(continuação)

| Autor, ano | Grupo | Método de imagem | N | Tipo de aplicador | Tipo de BT | Dose e fracionamento de BT | EBRT | Quimioterapia | Outros tratamentos |
|-----------------|-------|--------------------------------------|-----|-----------------------------------|------------|---|--|--|--------------------|
| Kobayashi, 2019 | 3D | TC | 34 | IC: 32/34 (94) IC/IS: 2/34 (6) | HDR | 4 fx de 6 Gy no ponto A, com otimização para entregar >6 Gy em HR-CTV | EBRT 50 Gy (dose diária de 1,8-2,0 Gy) <ul style="list-style-type: none"> Estágio I-II e tumor ≤4cm: 19,8 Gy em 11 fx + blindagem central 30,0 Gy em 15 fx Estágio III-IVA ou tumor >4cm: 30,6 Gy em 17 fx + blindagem central 20,0 Gy em 10 fx LN+: reforço 8-10 Gy em 4-5fx | Nenhum | NR |
| | 2D | TC com prescrição em pontos (não 3D) | 71 | IC | HDR | 4 fx de 6 Gy no ponto A | Mesmo protocolo do grupo 3D | Nenhum | NR |
| Kroesen, 2019 | 3D | RM | 66 | IC/IS | HDR | 3 ou 4 fx de ≥ 7 Gy em HR-CTV | 3D-CRT 46 Gy em 23 fx ou 50,4 Gy em 28 fx se LNPA: 2/66 (3) IMRT ou VMAT 46 Gy em 23 fx ou 50,4 Gy em 28 fx se LNPA: 64/66 (97) | Cisplatina e taxol em pacientes com tumor >6cm e/ou LN>2cm: 33/66 (50) | Hipertermia |
| | 2D | NR | 161 | IC | HDR | 2 fx de 8,5 Gy no ponto A | 3D-CRT 46 Gy em 23 fx ou 50,4 Gy em 28 fx LNPA: 133/161 (83) IMRT ou VMAT 46 Gy em 23 fx ou 50,4 Gy em 28 fx se LNPA: 28/161 (17) | Cisplatina e taxol em pacientes com tumor >6cm e/ou LN>2cm: 47/142 (33) [§] | Hipertermia |
| Lin, 2018 | 3D | TC: 55/300 (18) RM: 221/300 (74) | 300 | IC | HDR | 6 fx de 6,5 Gy com otimização para maximizar a dose no colo do útero, limitando dose em OAR | IMRT 50,4 Gy em 28 fx | Cisplatina: 282/300 (94) | NR |

(continua)

Tabela 3 - Características das intervenções dos estudos clínicos
(continuação)

| Autor, ano | Grupo | Método de imagem | N | Tipo de aplicador | Tipo de BT | Dose e fracionamento de BT | EBRT | Quimioterapia | Outros tratamentos |
|------------------|-------|----------------------------------|-----|---|--|--|--|--|--------------------|
| Lin, 2018 | 2D | NR | 300 | IC | HDR: 181/300 (60) LDR: 119/300 (40) | 6 fx de 6,5 Gy no ponto A | EBRT 50,4 Gy em 28 fx | Cisplatina: 291/300 (97) | NR |
| Lindegaard, 2013 | 3D | RM | 140 | IC: 80/140 (57) IC/IS: 60/140 (43) | PDR | Dose alvo de >85 Gy em HR-CTV e 60 Gy para IR-CTV, limitando a dose para OAR <ul style="list-style-type: none"> • Tumor < 8 cm: 3 fx de 10 Gy • Tumor ≥ 8 cm: 2 fx de 10 Gy | 3D-CRT: 86/140 (61) IMRT: 54/140 (39) <ul style="list-style-type: none"> • 45-50 Gy em 25 fx (tumor <8cm): 44/140 (31) • 45-50 Gy em 25 fx + boost 10 Gy em 5 fx (tumor ≥ 8 cm): 10/140 (7,2) • 45 Gy em 25 fx (sem LN): 40/140 (29) • 50 Gy em 30 fx (LN+): 46/140 (33) | Cisplatina: 110/140 (79) Neoadjuvante: 10/140 (7) | NR |
| | 2D | RX | 89 | IC | PDR: 46/89 (52) MDR: 43/89 (48) | <ul style="list-style-type: none"> • Tumor <8 cm: 3 fx de 10 Gy em ponto A • Tumor ≥ 8 cm: 2 fx de 10 Gy em ponto A | 3D-CRT (todos os pacientes): <ul style="list-style-type: none"> • 45-50 Gy em 25 fx (tumor <8cm): 47/89 (53) • 45-50 Gy em 25 fx + boost 10 Gy em 5 fx (tumor ≥ 8 cm): 42/89 (47) | Nenhum | NR |
| Narayan, 2009 | 3D | US na primeira fx, RM nas demais | 127 | IC | HDR | 28-30 Gy em 4-5 fx administradas duas vezes por semana | EBRT 40 Gy em 20 fx ou 45 Gy em 25 fx se LNP ou LNPA | Cisplatina em pacientes com LN+ | Não |

(continua)

Tabela 3 - Características das intervenções dos estudos clínicos
(continuação)

| Autor, ano | Grupo | Método de imagem | N | Tipo de aplicador | Tipo de BT | Dose e fracionamento de BT | EBRT | Quimioterapia | Outros tratamentos |
|----------------|-------|---|-----|--|-------------------------------------|---|---|---|-------------------------|
| Narayan, 2009 | 2D | RX | 90 | IC | LDR | 40–45 Gy em 2 fx | Mesmo protocolo do grupo 3D | Cisplatina em pacientes com LN+ | Não |
| Pötter, 2007 | 3D | RM | 72 | IC: 116/145 (80) [‡] | HDR | 5-6 fx de 7 Gy (doença limitada) ou 4 fx de 7 Gy (doença avançada), visando dose total de 80–85 Gy [‡] | 3D-CRT: [‡] • Pacientes em quimioterapia: 45 Gy em 25 fx: 80/145 (55) [‡] • Pacientes sem quimioterapia: 50,4 Gy em 28 fx: 65/145 (45) [‡] | Cisplatina: 80/145 (55) [‡] | NR |
| | 2D | RM com prescrição em pontos (não 3D) | 73 | IC/IS: 29/145 (20) | HDR | | | | NR |
| Ribeiro, 2016 | 3D | RM: 145/154 (94) TC: 9/154 (6) | 154 | IC: 122/154 (83) IC/IS: 27/154 (17) | PDR: 145/154 (94) LDR: 9/154 (6) | Dose total média administrada (EBRT+BT): 85,8 Gy (DP 8) em HR-CTV | 3D-CRT: • 45 Gy em 25 fx: 130/154 (84) • 50 Gy em 25 fx sem TC: 4/154 (9) • 50,4 Gy em 28 fx (doença volumosa): 7/154 (4,5) • Boost por LN+: 89/154 (58) | Cisplatina: 132/154 (86) Taxol + cisplatina: 7/154 (5) Taxol + carboplatina: 12/154 (8) Taxol + ifosfamida + cisplatina: 5/154 (3) | NR |
| | 2D | RX com otimização limitada em RM | 16 | IC | PDR | Dose total média administrada (EBRT+BT): 75,8 Gy (DP 9) | 3D-CRT: • 45 Gy em 25 fx: 13/16 (81) • 50 Gy em 25 fx sem TC: 2/16 (12) • 50,4 Gy em 28 fx (doença volumosa): 1/16 (6) • Boost por LN+: 11/16 (69) | Cisplatina: 11/16 (69) Taxol + ifosfamida + cisplatina: 1/16 (6) | NR |
| Rijkmans, 2014 | 3D | RM: 40/83 (48) TC: 11/83 (13) RM e TC: 32/83 (39) | 83 | IC: 72/83 (87) IC/IS: 11/83 (13) | HDR | 21 Gy em 3 fx em HR-CTV | 3D-CRT 46 Gy em 23 fx ou 45-50,4 Gy em 25–28 fx Boost em LN+ ou paramétrios 18/83 (22) | Cisplatina | Hipertermia: 20/83 (24) |

(continua)

Tabela 3 - Características das intervenções dos estudos clínicos
(continuação)

| Autor, ano | Grupo | Método de imagem | N | Tipo de aplicador | Tipo de BT | Dose e fracionamento de BT | EBRT | Quimioterapia | Outros tratamentos |
|----------------|-------|------------------|-----|-------------------|---|---|--|--------------------------|-------------------------|
| Rijkmans, 2014 | 2D | NR | 43 | IC | LDR: 34/43 (79) HDR: 9/43 (21) | <ul style="list-style-type: none"> LDR: 30 Gy em 2 fx ou 15-25 Gy em uma fx (se o reforço de EBRT foi dado) no ponto A: 34/43 (79) HDR: 21 Gy em 3 fx no ponto A: 9/43 (21) | 3D-CRT 46 Gy em 23 fx ou 45-50,4 Gy em 25-28 fx <ul style="list-style-type: none"> Boost em LN+ ou paramétrios: 9/43 (21) | Cisplatina | Hipertermia: 15/43 (35) |
| Romano, 2017 | 3D | TC e RM | 74 | IC | HDR | 20-30 Gy em 3-6 fx em HR-CTV limitando dose para OAR | EBRT 45-50,4 Gy em 25-28 fx: 72/74 (97) <ul style="list-style-type: none"> Boost de 10-20 Gy em LN e/ou paramétrios Campo estendido: 31/74 (42) | Cisplatina: 68/74 (92) | Não |
| | 2D | RX | 184 | IC | LDR | 1-2 fx de 15-40 Gy no ponto A, à uma taxa média de 40-80 cGy/h | EBRT 45-50,4 Gy em 25-28 fx: 165/184 (90) <ul style="list-style-type: none"> Boost de 10-20 Gy em LN e/ou paramétrios Campo estendido: 58/184 (31) | Cisplatina: 147/184 (80) | Não |
| Tan, 2009 | 3D | TC | 28 | IC | HDR | 3 fx de 7 Gy no ponto A otimizada para cobrir o colo do útero, limitando dose em reto a 5 Gy | EBRT 45 Gy em 25 fx Campo estendido se LN+: 4/28 (14) | Cisplatina: 27/28 (96) | Não |
| | 2D | RX | 71 | IC | LDR | 1 fx de 20-30 Gy no ponto A, taxa de dose mediana de 1,34 Gy/h (intervalo de 1,08-1,48 Gy/h): | EBRT 45-50 Gy em 25-28 fx Campo estendido se LN+: 5/71 (7) | Cisplatina: 71/71 (100) | Cirurgia: 15/71 (21) |

(continua)

Tabela 3 - Características das intervenções dos estudos clínicos
(conclusão)

| Autor, ano | Grupo | Método de imagem | N | Tipo de aplicador | Tipo de BT | Dose e fracionamento de BT | EBRT | Quimioterapia | Outros tratamentos |
|---------------|-------|---|----|-------------------|------------|--|---|---|-----------------------|
| Thomas, 2017 | 3D | TC | 34 | IC | HDR | Dose prescrita em HR-CTV para fornecer uma cobertura aceitável em 3-5 fx, limitando dose em OAR | IMRT ou 3D-CRT (principalmente IMRT) | Cisplatina | NR |
| | 2D | TC com prescrição em pontos (não 3D) | 37 | IC | HDR | 90 Gy em 3-5 fx no ponto A | IMRT ou 3D-CRT (principalmente 3D-CRT) | Cisplatina | NR |
| Tournat, 2007 | 3D | TC | 11 | IC | PDR | Contorno e dosagem de acordo com as recomendações do GEC-ESTRO | Nenhum | Nenhum | Cirurgia: 11/11 (100) |
| | 2D | Baseada em RX e relatada em imagens de TC | 9 | IC | PDR | Dose prescrita ao ponto A para obter a dose mais alta possível (80-100 Gy), limitando dose em bexiga <65 Gy e reto <60-65 Gy | EBRT nas pacientes não operadas: 2/9 (22) | Cisplatina nas pacientes não operadas: 2/9 (22) | Cirurgia: 7/9 (78) |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; 3D-CRT: radioterapia conformada 3D; CTV: volume-alvo clínico, do inglês *clinical target volume*; DP: desvio padrão; EBRT: radioterapia de feixe externo, do inglês *external beam radiation therapy*; fx: fração; GEC-ESTRO: Comitê formado pelo *Groupe Européen de Curiethérapie e European Society for Radiotherapy & Oncology*; HDR: alta taxa de dose, do inglês *high dose rate*; HR-CTV: volume-alvo clínico de alto risco, do inglês *high risk clinical target volume*; IC: intracavitário; IMRT: radioterapia de intensidade modulada, do inglês *intensity-modulated radiation therapy*; IR-CTV: volume-alvo clínico de risco intermediário, do inglês *intermediate risk clinical target volume*; IS: intersticial; LDR: baixa taxa de dose, do inglês *low dose rate*; LN: linfonodo; LNPA: linfonodo para-aórtico; LNP: linfonodo pélvico; MDR: média taxa de dose, do inglês *medium dose rate*; NR: não relatado; OAR: órgão em risco, do inglês *organ at risk*; PDR: taxa de dose pulsada, do inglês *pulsed dose rate*; RM: ressonância magnética; RX: raios-X; TC: tomografia computadorizada; US: ultrassonografia; VMAT: terapia de arco volumétrico modulado, do inglês *volumetric modulated arc therapy*. Os números são expressos em n/N (%), exceto se indicado de outra forma.

*Charra-Brunaud et al.: Três subgrupos definidos de acordo com as cointervenções: 1) BT pré-operatória sem EBRT, seguida de cirurgia; 2) EBRT + quimioterapia, BT e cirurgia; 3) EBRT + quimioterapia e BT sem cirurgia.

†Derks et al.: 1) pacientes tratadas com BT intracavitária; 2) pacientes tratadas com BT intracavitária, com opção de uso de agulhas intersticiais.

‡Refere-se a ambos os grupos.

§Kroesen et al. apresentaram características para apenas 142 de 161 participantes.

3.3.4. Risco de viés

A maioria dos estudos apresentou risco de viés principalmente devido a variáveis prognósticas distribuídas de forma não equilibrada entre os grupos comparados, o que nos levou a classificar vários domínios como risco de viés “grave” ou “crítico”.

Variáveis de confusão provavelmente foram introduzidas de forma diferencial devido à falta de randomização, e variáveis prognósticas podem estar desequilibradas, mesmo em estudos que apresentaram características clínicas basais equilibradas entre os grupos de pacientes. Como a randomização é a abordagem metodológica mais adequada para gerar grupos verdadeiramente comparáveis, em termos de variáveis prognósticas conhecidas e desconhecidas, não classificamos nenhum dos estudos incluídos como “baixo risco de viés” para o domínio confundimento. Além disso, nenhum dos estudos utilizou métodos apropriados para controlar os fatores de confusão mensurados, como estratificação, regressão, pareamento, padronização, ou escore de propensão. Estudos que mostraram grupos de pacientes virtualmente equilibrados foram classificados com risco de viés inferior a “crítico”.

O viés de seleção ocorre quando a exclusão de alguns participantes elegíveis ou o tempo de início de acompanhamento de alguns participantes ou a ocorrência de eventos estão relacionados tanto à intervenção quanto ao desfecho, levando a uma associação estatística entre essas duas variáveis. Classificamos um dos estudos incluídos como risco de viés “crítico”, pois, embora ambas as intervenções estivessem disponíveis, a BT 3D foi a intervenção realizada sempre que possível, exceto quando houve limitação de recursos e questões organizacionais.^{16,69,70} Outros dois estudos foram classificados como risco de viés “crítico” porque os dados basais não foram detalhados para todas as pacientes incluídas na coorte tratada com BT 2D^{76,77} ou porque não foi esclarecido o motivo de incluir apenas parte das pacientes de uma coorte maior tratadas com BT 2D na instituição.^{67,68} Classificamos cinco estudos como risco de viés “grave” pois 1) embora tenham afirmado que as pacientes sem dados completos não foram incluídas na análise, os autores não relataram o número de exclusões por grupo e 2) alguns estudos não relataram se todas as pacientes elegíveis foram incluídas, portanto, parte dos dados não estavam completos nas análises.^{17,78–80,86,89,90,93} Oito estudos afirmaram que pacientes consecutivas foram incluídas nas análises, o que

consideramos como um fator de mitigação.^{15,64–66,72,74,75,82–85,87,88,91,92} Quando este foi o caso, os estudos foram considerados com menor risco de viés do que os demais estudos para este domínio.

Assumimos que o viés devido à classificação incorreta das intervenções ou à mensuração dos resultados não seria um problema maior. Quase todos os estudos foram retrospectivos, portanto, as sessões de BT e os desfechos de interesse foram avaliados e registrados nos prontuários das pacientes pela equipe médica assistente. Assim, é improvável que os prontuários médicos tenham sido adulterados e os avaliadores de desfechos provavelmente não foram influenciados pelo conhecimento da intervenção recebida pelas participantes do estudo.

Vieses decorrentes de desvios nas intervenções previstas podem surgir quando há diferenças sistemáticas entre os cuidados prestados às pacientes submetidas à BT 3D e 2D, além das intervenções em estudo. Assim, classificamos a maioria dos estudos como sob risco de viés “grave” ou “crítico”, pois cointervenções importantes, como taxa de dose BT (alta taxa de dose, taxa de dose pulsada), uso de agulhas intersticiais, quimioterapia, tipo de EBRT ou cirurgia, não foram equilibradas entre os grupos de BT 3D e 2D, e essas cointervenções não foram ajustadas nas análises.

Em seis estudos, a proporção de participantes excluídas ou com perda de seguimento foi alta e considerada “crítica”.^{16,69,84,86,70,71,76–81} Em quatro estudos consideramos que a proporção de participantes excluídas foi considerada pequena para causar desequilíbrio importante entre os grupos.^{17,82,83,89,90} Em um estudo não foi possível a avaliação do risco de viés devido à falta de dados devido à alta proporção de participantes excluídas e informações insuficientes para subsidiar a avaliação.^{67,68} Nos demais estudos, os autores relataram dados completos de desfechos.

Não foi possível avaliar o risco de viés por relato seletivo de desfecho, uma vez que nenhum dos estudos disponibilizou o protocolo de pesquisa ou plano de análise estatística. Não há indícios de relato seletivo de desfechos com base nos resultados obtidos (por exemplo, apenas dos desfechos com resultados estatisticamente significativos). No entanto, não é possível descartar risco de viés nesse domínio. A Figura 2 apresenta a avaliação do risco de viés para todos os domínios avaliados.

Figura 2 – Risco de viés dos estudos incluídos (revisão sistemática de estudos clínicos)

| Autor, ano | Confundimento | Seleção das participantes | Classificação das intervenções | Desvios de protocolo | Dados incompletos | Avaliação de desfechos | Publicação seletiva de desfechos |
|----------------------|---------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------|-------------------|------------------------|----------------------------------|
| Bataille, 2019 | NC | Moderado | Baixo | Moderado | Baixo | Baixo | NC |
| Chakraborty, 2017 | Crítico | Crítico | Baixo | Crítico | NC | Baixo | NC |
| Charra-Brunaud, 2012 | Moderado | Crítico | Baixo | Grave | Crítico | Baixo | NC |
| Chen, 2019 | Moderado | Moderado | Baixo | Moderado | Baixo | Baixo | NC |
| Derks, 2018 | Grave | Grave | Baixo | Grave | Moderado | Baixo | NC |
| Diakité, 2014 | NC | Crítico | Baixo | Grave | Baixo | Baixo | NC |
| Imano, 2019 | Grave | Moderado | Baixo | Grave | Baixo | Baixo | NC |
| Kang, 2010 | Grave | Moderado | Baixo | Grave | Crítico | Baixo | NC |
| Kobayashi, 2019 | Grave | Moderado | Baixo | Moderado | Baixo | Baixo | NC |
| Kroesen, 2019 | Grave | Crítico | Baixo | Grave | Crítico | Baixo | NC |
| Lin, 2018 | Crítico | Grave | Baixo | Crítico | Crítico | Baixo | NC |
| Lindegaard, 2013 | Crítico | Moderado | Baixo | Crítico | Moderado | Baixo | NC |
| Narayan, 2009 | Grave | Moderado | Baixo | Grave | Moderado | Baixo | NC |
| P tter, 2007 | NC | Moderado | Baixo | NC | Crítico | Baixo | NC |
| Ribeiro, 2016 | Crítico | Moderado | Baixo | Crítico | Baixo | Baixo | NC |
| Rijkmans, 2014 | Crítico | Grave | Baixo | Crítico | Crítico | Baixo | NC |
| Romano, 2017 | Crítico | Moderado | Baixo | Grave | Baixo | Baixo | NC |
| Tan, 2009 | Crítico | Grave | Baixo | Crítico | Moderado | Baixo | NC |
| Thomas, 2017 | Crítico | Moderado | Baixo | Moderado | Baixo | Baixo | NC |
| Tournat, 2007 | NC | Grave | Baixo | Grave | Baixo | Baixo | NC |

NC: n o está claro.

Fonte: Baseado no instrumento ROBINS-I⁵²

3.3.5. Desfechos clínicos

3.3.5.1. Desfechos de eficácia

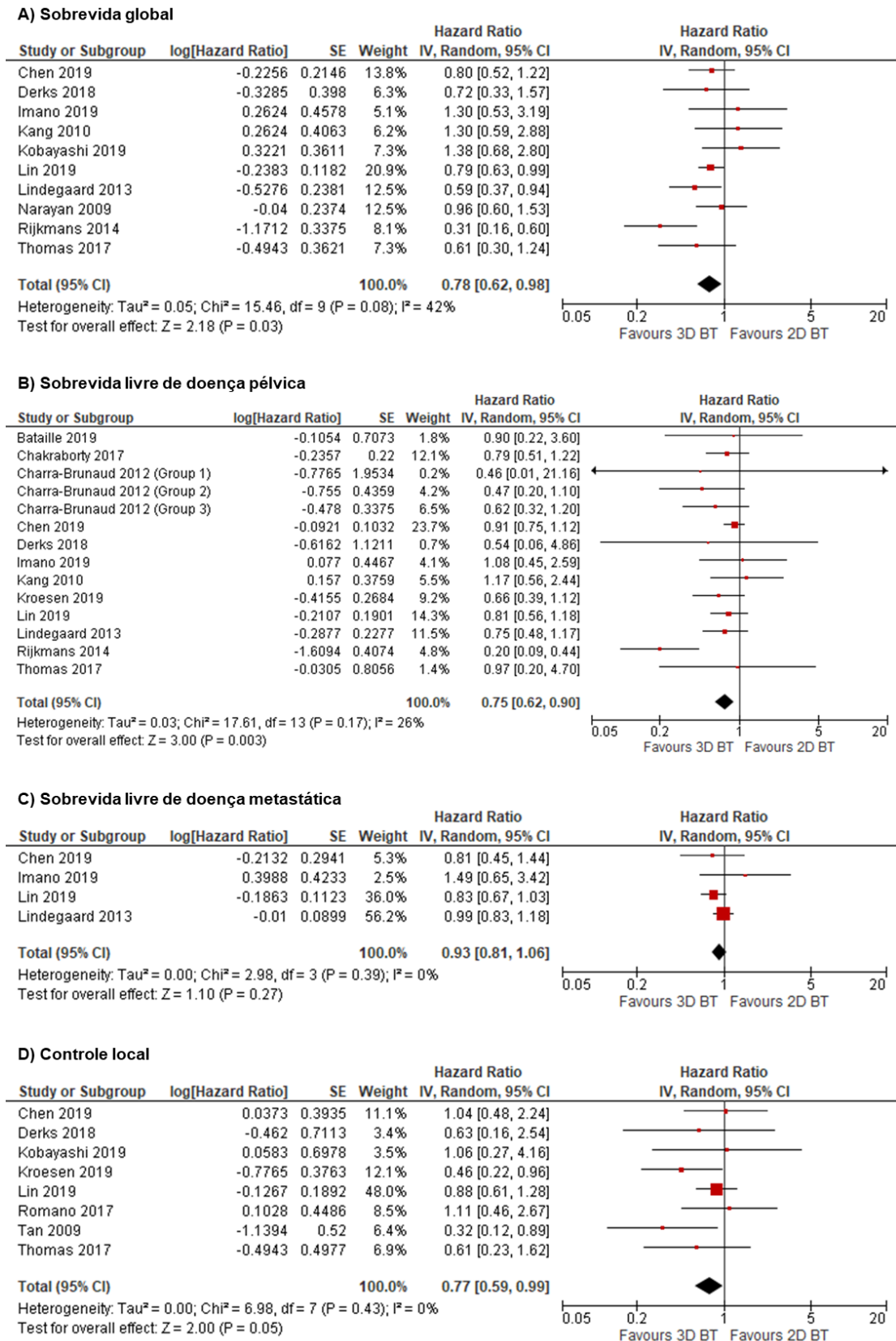
A meta-análise avaliando o efeito da BT na sobrevida global mostrou benefício em favor das pacientes tratadas com BT 3D (HR 0,78; IC 95% 0,62 a 0,98; $I^2=42\%$; 10 estudos; Figura 3A).

Charra-Brunaud et al. apresentaram curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de doença pélvica separadas para cada um dos três subgrupos avaliados.^{16,69-71} Esses subgrupos foram incluídos separadamente na meta-análise. A meta-análise avaliando o efeito da BT na sobrevida livre de doença pélvica incluindo 12 estudos resultou em benefício favorecendo o grupo tratado com BT 3D (HR 0,75; IC 95% 0,62 a 0,90; $I^2=26\%$; Figura 3B).

Quatro estudos foram incluídos na meta-análise avaliando o efeito da BT 3D *versus* BT 2D na sobrevida livre de doença metastática que não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (HR 0,93; IC 95% 0,81 a 1,06; $I^2=0\%$; Figura 3C).

A meta-análise avaliando o efeito da BT 3D *versus* BT 2D no controle local do tumor favoreceu a BT 3D quando comparada à BT 2D (HR 0,77; IC 95% 0,59 a 0,99; $I^2=0\%$; 8 estudos; Figura 3D). A fim de obter a HR a partir do estudo publicado por Derks et al., incluímos apenas as coortes que receberam BT intracavitária (sem agulhas intersticiais) para esta meta-análise.¹⁷

A Figura 3 apresenta as meta-análises avaliando os efeitos da BT 3D *versus* BT 2D nos desfechos de clínicos de eficácia. As taxas atuariais de sobrevida global, sobrevida livre de doença pélvica e metastática, e controle local, conforme apresentadas nos estudos primários para os grupos BT 3D e BT 2D, encontram-se na Tabela 4.

Figura 3 - Meta-análises avaliando os efeitos da BT 3D *versus* BT 2D nos desfechos de eficácia

2D: Bidimensional; 3D: Tridimensional; BT: Braquiterapia; IV: inverso da variância; SE: erro padrão; 95% CI: intervalo de confiança de 95%. Fonte: Elaboração própria.

Tabela 4 - Taxas atuariais dos desfechos clínicos de eficácia, conforme relatado nos estudos

| Autor, ano | Grupo | N | Sobrevida global | Sobrevida livre de doença pélvica | Sobrevida livre de doença pélvica metastática | Controle local |
|---------------------------------|-------|----------------|------------------|-----------------------------------|---|------------------|
| Taxa atuarial em 10 anos | | | | | | |
| Lin, 2018 | 3D | 300 | 57% | 62% | 70%* | 79% [†] |
| | 2D | 300 | 44% | 51% | 60%* | 75% [†] |
| Taxa atuarial em 5 anos | | | | | | |
| Imano, 2019 | 3D | 20 | NR | NR | NR | 100% |
| | 2D | 38 | NR | NR | NR | 83% |
| Kroesen, 2019 | 3D | 66 | NR | 66,8% | NR | 85% |
| | 2D | 142 | NR | 56,8% | NR | 67,7% |
| Lin, 2018 | 3D | 300 | 61% | 65% | 72%* | 81% [†] |
| | 2D | 300 | 57% | 57% | 65%* | 78% [†] |
| Taxa atuarial em 4 anos | | | | | | |
| Chen, 2019 | 3D | 117 | 76% | 87% | NR | NR |
| | 2D | 136 | 70% | 89% | NR | NR |
| Taxa atuarial em 3 anos | | | | | | |
| Derks, 2018 [‡] | 3D | 1) 31 2) 60 | 1) 65% 2) 77% | NR | NR | 1) 90% 2) 86% |
| | 2D | 35 | 57% | NR | NR | 84% |
| Kang, 2010 | 3D | 97 | NR | NR | NR | 97% |
| | 2D | 133 | NR | NR | NR | 91% |
| Kobayashi, 2019 | 3D | 34 | 66% | NR | NR | 90% |
| | 2D | 71 | 73% | NR | NR | 91% |
| Lindegaard, 2013 | 3D | 140 | 79% | 70% | 67% | 85% [§] |
| | 2D | 89 | 65% | 64% | 64% | 76% [§] |
| Pötter, 2007 | 3D | 72 | 64% | NR | NR | 93% |
| | 2D | 73 | 53% | NR | NR | 83% |
| Ribeiro, 2016 | 3D | 154 | NR | NR | NR | 97% |
| | 2D | 16 | NR | NR | NR | 88% |
| Rijkmans, 2014 | 3D | 83 | 86% | 83% | NR | 98.8% |
| | 2D | 43 | 51% | 49% | NR | 83.7% |
| Tan, 2009 | 3D | 28 | NR | NR | NR | 96% |
| | 2D | 71 | NR | NR | NR | 76% |

(continua)

Tabela 4 - Taxas atuariais dos desfechos clínicos de eficácia, conforme relatado nos estudos (conclusão)

| Autor, ano | Grupo | N | Sobrevida global | Sobrevida livre de doença pélvica | Sobrevida livre de doença pélvica metastática | Controle local |
|-----------------------------------|-------|--------|------------------|-----------------------------------|---|---------------------|
| Taxa atuarial em 2 anos | | | | | | |
| Charra-Brunaud, 2012 ^l | 3D | 1) 89 | 1) 96% | 1) 96,1% [¶] | NR | 1) 63% [#] |
| | | 2) 163 | 2) 86% | 2) 88,6% [¶] | | 2) 55% [#] |
| | | 3) 117 | 3) 74% | 3) 69,6% [¶] | | 3) NR [#] |
| | 2D | 1) 76 | 1) 95% | 1) 87,9% [¶] | NR | 1) 55% [#] |
| | | 2) 142 | 2) 85% | 2) 77,2% [¶] | | 2) 51% [#] |
| | | 3) 118 | 3) 65% | 3) 61,2% [¶] | | 3) NR [#] |
| Thomas, 2017 | 3D | 34 | 67,8% | NR | NR | 84,1% |
| | 2D | 37 | 52,7% | NR | NR | 65,3% |
| Tournat, 2007 | 3D | 11 | 100% | NR | NR | NR |
| | 2D | 9 | 80% | NR | NR | NR |
| Taxa atuarial em 1 ano | | | | | | |
| Derks, 2018 [‡] | 3D | 1) 31 | 1) 74% | NR | NR | 1) 94% |
| | | 2) 60 | 2) 87% | | | 2) 95% |
| | 2D | 35 | 63% | NR | NR | 88% |
| Romano, 2017 | 3D | 74 | 85% | NR | NR | 88% |
| | 2D | 184 | 75% | NR | NR | 89% |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; N: número de participantes; NR: não relatado.

*Controle de doença distante.

†Controle pélvico.

‡Derks et al.:¹⁷ 1) pacientes tratadas com BT intracavitária; 2) pacientes tratadas com BT intracavitária, com ou sem agulhas intersticiais.

^lCharra-Brunaud et al.:^{16,69-71} Três subgrupos definidos de acordo com as cointervenções: 1) BT pré-operatória sem radioterapia de feixe externo (*external beam radiation therapy*, EBRT), seguida de cirurgia; 2) EBRT + quimioterapia, BT e cirurgia; 3) EBRT + quimioterapia e BT sem cirurgia.

[¶]Sobrevida livre de recorrência loco-regional.

[#]Resposta completa com avaliação patológica em 6 semanas.

Apenas dois estudos relataram em suas publicações o tempo de sobrevida livre de doença pélvica. No estudo publicado por Narayan et al. a sobrevida mediana sem doença pélvica foi de seis meses no grupo tratado com BT 3D contra sete meses no grupo tratado com BT 2D.⁸³ No estudo publicado por Rijkmans et al. o tempo mediano foi de 14 meses (intervalo 7,5-17,5) e 12,4 meses (intervalo 5,8-40,6) nos grupos tratados com BT 3D e BT 2D, respectivamente.⁸⁶ Nesse estudo, o tempo de sobrevida livre de doença metastática foi menor no grupo tratado com BT 3D em comparação ao tratado com BT 2D (9,3 meses *versus* 24,5

meses).

Três autores forneceram por e-mail dados não publicados sobre o tempo de sobrevida. Nos estudos conduzidos por Chen et al. e Lin et al. os tempos de sobrevida global, livre de doença pélvica e livre de doença metastática foram superiores nos grupos tratados com BT 3D em comparação aos tratados com BT 2D.^{72,78-81} Por outro lado, no estudo conduzido por Kang et al. o grupo tratado com BT 2D apresentou maiores tempos de sobrevida em relação ao grupo BT 3D.¹⁵

Os dados de tempo da sobrevida global, livre de doença pélvica e livre de doença metastática, conforme relato dos autores dos estudos primários, encontram-se apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Tempo da sobrevida global, livre de doença pélvica e livre de doença metastática, conforme relatado nos estudos

| Autor, ano | Grupo | N | Tempo de sobrevida global | Tempo de sobrevida livre de doença pélvica | Tempo de sobrevida livre de doença metastática |
|----------------|-------|-----|---------------------------|--|--|
| Chen, 2019 | 3D | 117 | 41,8 (17)* | 11,6 (10,8)* | 17,64 (14,52)* |
| | 2D | 136 | 59,5 (32,2)* | 12,5 (10,8)* | 16,4 (14,4)* |
| Kang, 2010 | 3D | 97 | 45,6 (0,9)* | 44,1 (1,2)* | 42,7 (1,4)* |
| | 2D | 133 | 66,3 (1,6)* | 65,5 (1,6)* | 63 (2,1)* |
| Lin, 2018 | 3D | 300 | 46 (44)* 30 (2-210)* | 26 (39)* 12 (0-198)* | 24 (29)* 13 (0-164)* |
| | 2D | 300 | 29 (25)* 22 (3-123)* | 11 (17)* 7 (0-96)* | 16 (17)* 10 (0-81)* |
| Narayan, 2009 | 3D | 127 | NR | Mediana 6 (NR) | NR |
| | 2D | 90 | NR | Mediana 7 (NR) | NR |
| Rijkmans, 2014 | 3D | 83 | NR | 14 (7,5-17,5) | 9,3 (4,1-42) |
| | 2D | 43 | NR | 12,4 (5,8-40,6) | 24,5 (6-131,4) |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; N: número de participantes; NR: não reportado.

Os dados estão apresentados como média (desvio padrão) ou mediana (intervalo mínimo-máximo) em meses.

*Os autores forneceram dados inéditos por e-mail.

3.3.5.2. *Desfechos de segurança*

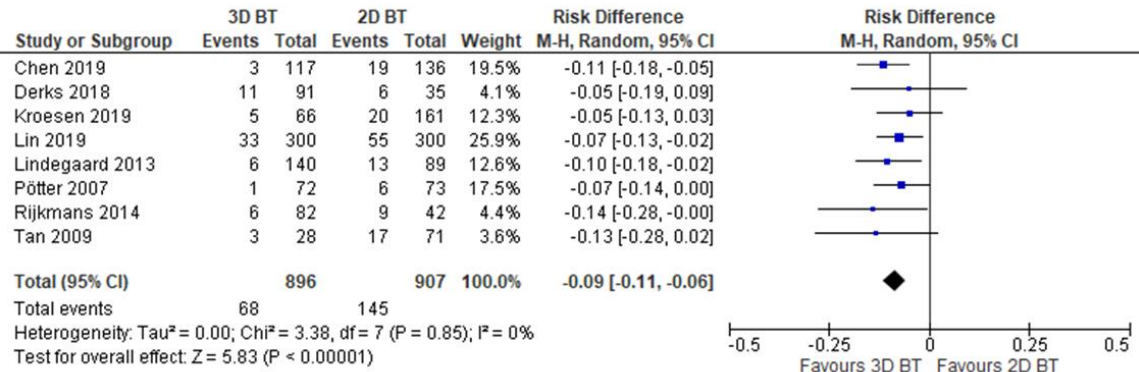
As meta-análises comparando o efeito de BT 3D *versus* BT 2D sobre desfechos de segurança resultaram em redução de risco na toxicidade global graus 3-4 (RD -0,09; IC 95% -0,11 a -0,06; $I^2=0\%$; 8 estudos; Figura 4A) e na toxicidade gastrointestinal graus 3-4 (RD -0,05; IC 95% -0,08 a -0,02; $I^2=20\%$; 6 estudos; Figura 4B). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no risco de toxicidade geniturinária graus 3-4 (RD -0,02; IC 95% -0,05 a 0,01; $I^2=16\%$; 5 estudos; Figura 4C). As meta-análises avaliando os efeitos da BT 3D *versus* BT 2D nos desfechos de clínicos de segurança encontram-se na Figura 4. As taxas atuariais ou incidências de toxicidades, conforme apresentadas nos estudos primários para os grupos tratados com BT 3D e BT 2D, encontram-se na Tabela 6.

3.3.5.3. *Qualidade de vida*

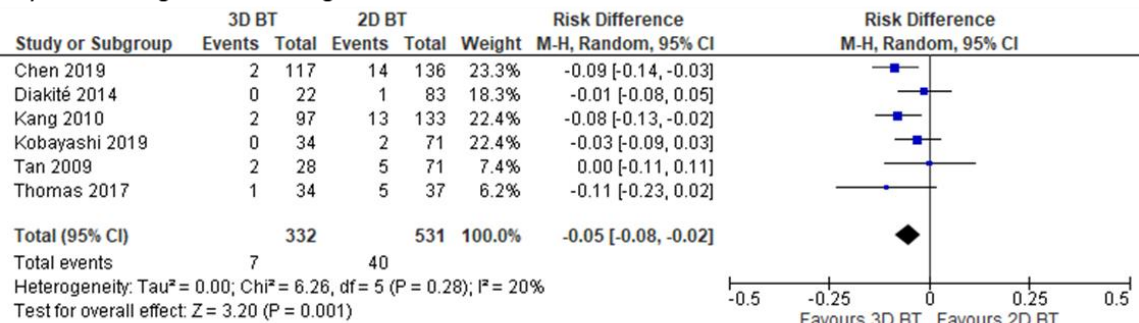
Nenhum dos estudos incluídos relatou dados sobre qualidade de vida.

Figura 4 - Meta-análises avaliando os efeitos da BT 3D versus BT 2D nos desfechos de segurança

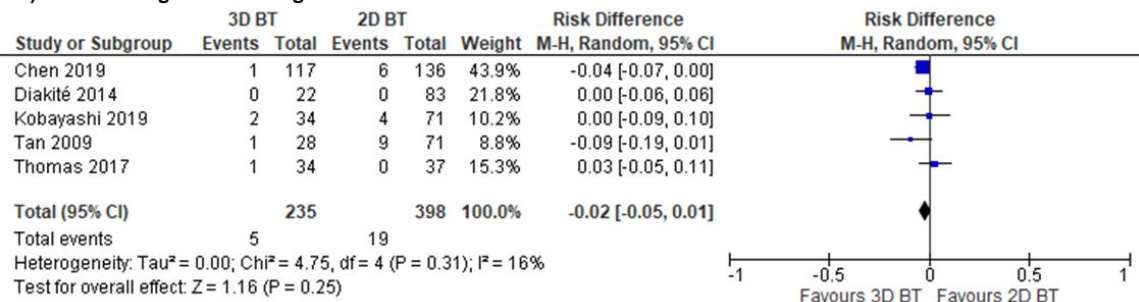
A) Toxicidade global graus 3-4



B) Toxicidade gastrointestinal graus 3-4



C) Toxicidade geniturinária graus 3-4



2D: Bidimensional; 3D: Tridimensional; BT: Braquiterapia; IV: inverso da variância; SE: erro padrão; 95% CI: intervalo de confiança de 95%. Fonte: Elabora o própria.

Tabela 6 – Toxicidades graus 3-4, conforme relatado nos estudos*

| Autor, ano | BT 3D | | BT 2D | |
|-----------------------------------|---|--|--|--|
| | Taxa bruta [n/N (%)] ou taxa atuarial | | Taxa bruta [n/N (%)] ou taxa atuarial | |
| Bataille, 2019 | Ambos os grupos Toxicidade global: 10/80 (12,5) Ginecológica: 3/80 (3,7) Gastrointestinal: 4/80 (5,0) | | | |
| Chakraborty, 2017 | Bexiga: 3% Reto: 9% | | NR | |
| Charra-Brunaud, 2012 [†] | <i>Taxa atuarial em 2 anos:</i> 1) Toxicidade global: 8,9% Urinária: 1,3% Gastrointestinal: 1,2% Urinária ou gastrointestinal: 2,5% Ginecológica: 7,5% | | <i>Taxa atuarial em 2 anos:</i> 1) Toxicidade global: 14,6% Urinária: 5,8% Gastrointestinal: 6,8% Urinária ou gastrointestinal: 9,9% Ginecológica: 5,7% | |
| | 2) Toxicidade global: 8,8% Urinária: 5,5% Gastrointestinal: 4,8% Urinária ou gastrointestinal: 9% Ginecológica: 2,8% | | 2) Toxicidade global: 12,5% Urinária: 7,6% Gastrointestinal: 0,9% Urinária ou gastrointestinal: 7,8% Ginecológica: 6,4% | |
| | 3) Toxicidade global: 2,6% Urinária: 1,2% Gastrointestinal: 0 Urinária ou gastrointestinal: 1,2% Ginecológica: 1,4% | | 3) Toxicidade global: 22,7% Urinária: 9,2% Gastrointestinal: 9% Urinária ou gastrointestinal: 13,8% Ginecológica: 15,4% | |
| Chen, 2019 | Gastrointestinal: 2/117 (1,7) Geniturinária: 1/117 (0,9) Gastrointestinal ou geniturinária: 3/117 (2,6) | | Gastrointestinal: 14/136 (10,3) Geniturinária: 6/136 (4,4) Gastrointestinal ou geniturinária: 19/136 (14) | |
| | <i>Taxa atuarial em 4 anos:</i> Grau ≥ 2 gastrointestinal: 10% Grau ≥ 2 geniturinário: 3% | | <i>Taxa atuarial em 4 anos:</i> Grau ≥ 2 gastrointestinal: 27% Grau ≥ 2 geniturinário: 17% | |
| Diakité, 2014 | Bexiga: 0/22 Reto: 0/22 | | Bexiga: 0/83 Reto: 1/83 (1,2) | |
| Derks, 2018 | Toxicidade global: 11/91 (12) Fístula retovaginal: 1/91 (1,1) Fístula vesicovaginal: 0 Incontinência urinária crônica: 1/91 (1,1) Hemorragia retal e vaginal crônica: 1/91 (1,1) Diarreia crônica: 0 Enterite por radiação: 3/91 (3,3) Proctite por radiação: 3/91 (3,3) Cistite por radiação: 2/91 (2,2) | | Toxicidade global: 6/35 (17) Fístula retovaginal: 1/35 (2,8) Fístula vesicovaginal: 1/35 (2,8) Incontinência urinária crônica: 1/35 (2,8) Hemorragia retal e vaginal crônica: 0 Diarreia crônica: 1/35 (2,8) Enterite por radiação: 1/35 (2,8) Proctite por radiação: 1/35 (2,8) Cistite por radiação: 0 | |
| | <i>Taxa atuarial em 5 anos:</i> Complicação retal: 11% | | <i>Taxa atuarial em 5 anos:</i> Complicação retal: 29% | |

(continua)

Tabela 6 – Toxicidades graus 3-4, conforme relatado nos estudos*
(continuação)

| Autor, ano | BT 3D | BT 2D |
|------------------|--|--|
| | Taxa bruta [n/N (%)] ou taxa atuarial | Taxa bruta [n/N (%)] ou taxa atuarial |
| Kang, 2010 | Sangramento retal: 2/97 (2) <i>Taxa atuarial em 3 anos:</i> Sangramento retal: 2% | Hemorragia retal: 13/133 (10) <i>Taxa atuarial em 3 anos:</i> Sangramento retal: 10% |
| Kobayashi, 2019 | Bexiga: 2/34 (5,9) Reto: 0 | Bexiga: 4/71 (5,6) Reto: 1/71 (2,8) |
| Kroesen, 2019 | Toxicidade global: 5/66 (7,6) | Toxicidade global: 20/161 (12,4) |
| Lin, 2018 | Toxicidade global: 33/300 (11) Fístula retovaginal: 12/300 (4) Fístula vesicovaginal: 7/300 (2,3) Obstrução do intestino delgado: 4/300 (1,3) Cistite: 3/300 (1) Obstrução do intestino grosso: 1/300 (0,33) Úlcera retal: 2/300 (0,67) Estenose retal: 3/300 (1) Estenose ureteral: 1/300 (0,33) Proctite: 0 | Toxicidade global: 55/300 (18,3) Fístula retovaginal: 12/300 (4) Fístula vesicovaginal: 12/300 (4) Obstrução do intestino delgado: 8/300 (2,7) Cistite: 5/300 (1,7) Obstrução do intestino grosso: 5/300 (1,7) Úlcera retal: 5/300 (1,7) Estenose retal: 2/300 (0,7) Estenose ureteral: 4/300 (1,3) Proctite: 2/300 (0,7) |
| Lindegaard, 2013 | Toxicidade global: 6/140 (4,3) <i>Taxa atuarial de 3 anos:</i> Toxicidade global: 7% Urológica: 1% Gastrointestinal: 3% Vaginal: 4% | Toxicidade global: 13/89 (14,6) <i>Taxa atuarial de 3 anos:</i> Toxicidade global: 15% [‡] Urológica: 2% [‡] Gastrointestinal: 8% [‡] Vaginal: 9% [‡] |
| Narayan, 2009 | HR (IC 95%) para toxicidades tardias graus 3-4: Bexiga: 0,62 (0,09-4,09) Intestino: 0,38 (0,07-2,08) Vagina: 0,33 (0,11-0,98) | |
| Pötter, 2007 | Gastrointestinal ou urinária: 1/72 (1,4) <i>Taxa atuarial de 3 anos:</i> Gastrointestinal ou urinária: 2% | Gastrointestinal ou urinária: 6/73 (8,2) <i>Taxa atuarial de 3 anos:</i> Gastrointestinal ou urinária: 10% |
| Ribeiro, 2016 | Ambos os grupos Toxicidade global: 21/170 (12,4) [§] Retal: 9/170 (5,3) [§] Urinária: 10/170 (5,9) [§] Sigmoide: 3/170 (1,8) [§] Vaginal: 8/170 (4,7) [§] | |

(continua)

Tabela 6 – Toxicidades graus 3-4, conforme relatado nos estudos*
(conclusão)

| Autor, ano | BT 3D | BT 2D |
|----------------|---|---|
| | Taxa bruta [n/N (%)] ou taxa atuarial | Taxa bruta [n/N (%)] ou taxa atuarial |
| Rijkmans, 2014 | Toxicidade global: 6/82 (7,3) Reto: 3/82 (3,7) Intestino delgado: 1/82 (1,2) Sigmoides: 1/82 (1,2) Bexiga: 0 Ureter: 0 Estenose vaginal: 0 Outras toxicidades: 2/82 (2,4) <i>Taxa atuarial em 3 anos:</i> Toxicidade global: 8,4% | Toxicidade global: 9/42 (21,4) Reto: 2/42 (4,8) Intestino delgado: 0 Sigmoides: 3/42 (7,1) Bexiga: 1/42 (2,4) Ureter: 2/42 (4,8) Estenose vaginal: 2/42 (4,8) Outras toxicidades: 2/42 (4,8) <i>Taxa atuarial em 3 anos:</i> Toxicidade global: 15,4% |
| Romano, 2017 | <i>Taxa atuarial em 3 anos:</i> Toxicidade global: 24% | <i>Taxa atuarial em 3 anos:</i> Toxicidade global: 10% |
| Tan, 2009 | Global: 3/28 (10,7) Gastrointestinal: 2/28 (7,2) Geniturinária: 1/28 (3,6) | Global: 17/71 (23,9) Gastrointestinal: 5/71 (7,0) Geniturinária: 9/71 (12,7) |
| Thomas, 2017 | Disúria: 0 Dispareunia: 0 Fístula: 0 Anemia: 0 Neutropenia: 1/34 (2,9) Trombocitopenia: 1/34 (2,9) Hematológica: 0 Dor: 0 Pele: 0 Geniturinária: 1/34 (2,9) Gastrointestinal: 1/34 (2,9) Vaginal grau ≥ 2: 0 Desidratação: 0 Náusea/vômito: 0 Fadiga: 0 | Disúria: 0 Dispareunia: 0 Fístula: 0 Anemia: 1/37 (2,7) Neutropenia: 0 Trombocitopenia: 0 Hematológica: 0 Dor: 0 Pele: 0 Geniturinário Gastrointestinal: 5/37 (13,5) Vaginal grau ≥ 2: 10/37 (27) Desidratação: 2/37 (5,4) Náusea/vômito: 0 Fadiga: 0 |
| Tournat, 2007 | Genitourinária grau 2: 3/11 (27,3) | Genitourinária grau 2: 3/9 (33,3) |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BT: braquiterapia; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; n: número de eventos; N: número de participantes.

Os números são expressos em n/N (%), exceto se indicado de outra forma.

*Exceto se indicado de outra forma.

[†]Charra-Brunaud et al.:^{16,69-71} Três subgrupos definidos de acordo com as co-intervenções: 1) BT pré-operatória sem radioterapia de feixe externo (*external beam radiation therapy*, EBRT), seguida de cirurgia; 2) EBRT + quimioterapia, BT e cirurgia; 3) EBRT + quimioterapia e BT sem cirurgia.

[‡]Dos 99 pacientes incluídos na análise, 10 não receberam BT 2D.

[§]Refere-se a ambos os grupos.

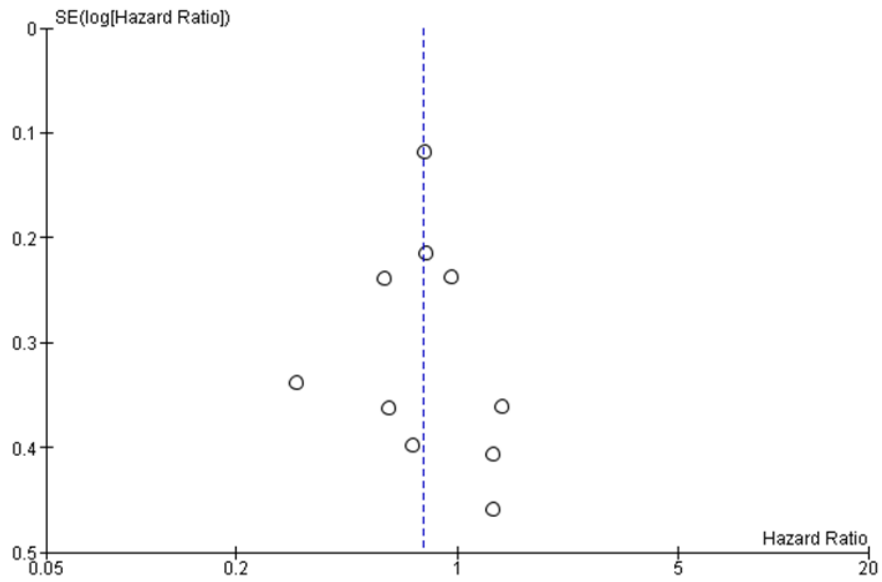
3.3.6. Viés de publicação

Foi possível avaliar o potencial viés de publicação para dois desfechos clínicos, cujas meta-análises incluíram ao menos 10 estudos. O gráfico de funil para a meta-análise avaliando o efeito da BT na sobrevida global incluindo 10 estudos foi visualmente simétrico, não evidenciando suspeita de viés de publicação (Figura 5A).

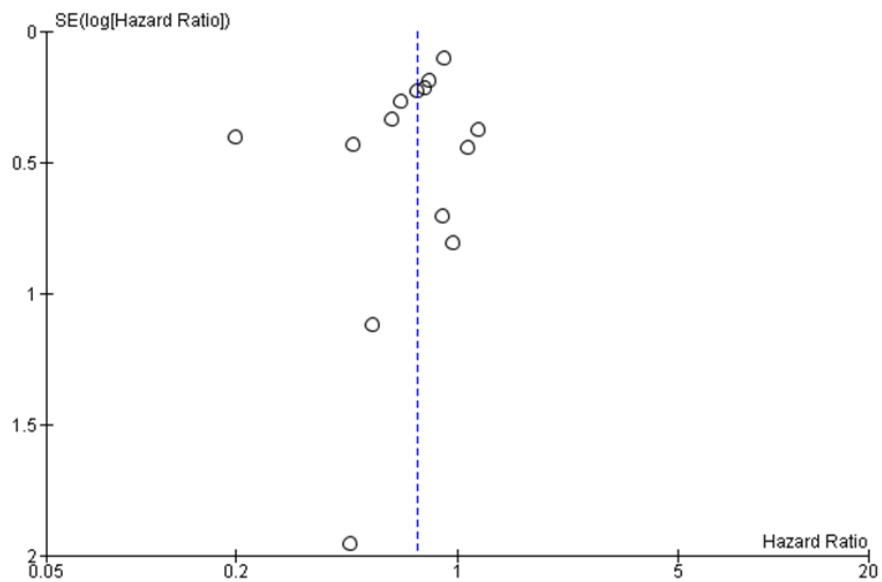
Para o desfecho sobrevida livre de doença pélvica, consideramos o gráfico de funil visualmente assimétrico (Figura 5B). No entanto, o ponto responsável pela assimetria, localizado no quadrante superior esquerdo, corresponde ao menor subgrupo do estudo publicado por Charra-Brunaud et al.^{16,69-71} Embora o viés de publicação não possa ser completamente descartado, consideramos que a assimetria do funil seja sugestiva de “efeito de pequeno estudo” ou “*small study effect*” em vez de viés de publicação. *Small study effect* pode ocorrer quando estudos de pequeno porte apresentam efeitos de tratamento diferentes, geralmente maiores, do que os maiores estudos, e uma das formas de avaliá-lo é por meio do gráfico de funil.⁵⁴ Provavelmente, esse efeito não seria observado se Charra-Brunaud et al.^{16,69-71} tivessem apresentado seus dados para toda a população tratada com cada tipo de BT em vez de subgrupos.

Figura 5 – Gráfico de funil para avaliação do viés de publicação

A) Sobrevida global



B) Sobrevida livre de doença pélvica



SE: erro padrão.

Fonte: Elaboração própria.

3.3.7. Certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos clínicos sumarizados por meio de meta-análises. Inicialmente, a certeza da evidência foi classificada como baixa devido ao delineamento dos estudos que geraram a evidência (observacional). Após, rebaixamos a certeza da evidência para muito baixa devido às limitações metodológicas (risco de viés) dos estudos primários, superior ao esperado para o delineamento observacional.

Além disso, apesar de a meta-análise avaliando a sobrevida global ter demonstrado benefício da BT 3D em comparação à BT 2D, consideramos que há inconsistência na direção dos efeitos nos estudos primários incluídos na meta-análise, o que é uma razão adicional para diminuir a certeza da evidência. Por fim, as meta-análises avaliando sobrevida livre de doença metastática e toxicidade genitourinária graus 3-4 foram imprecisas, e os intervalos de confiança de 95% incluíram tanto redução do risco do desfecho quanto aumento no risco do desfecho, que também reduz a certeza da evidência acerca dos efeitos sobre esses desfechos.

A avaliação da certeza da evidência, de acordo com o sistema GRADE, para todos os desfechos clínicos sumarizados por meio de meta-análises encontra-se na Tabela 7.

Tabela 7 – Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE

| N de estudos | Desenho | Risco de viés | Inconsistência | Critérios de avaliação | | | | | | | Estimativa de efeito (IC 95%) | Certeza da evidência |
|--|---------------|---------------|--------------------|------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----|-------------------------------|------------------------|
| | | | | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Grande magnitude de efeito | Gradiente dose-resposta | Fatores de confusão residuais | | | |
| Desfecho: Sobrevida global | | | | | | | | | | | | |
| 10 | Observacional | Grave* | Grave [†] | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | HR 0,78 (0,62 a 0,98) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |
| Desfecho: Sobrevida livre de doença pélvica | | | | | | | | | | | | |
| 12 | Observacional | Grave* | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | HR 0,75 (0,62 a 0,90) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |
| Desfecho: Sobrevida livre de doença metastática | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Observacional | Grave* | Não | Não | Grave [‡] | Não | Não | Não | Não | Não | HR 0,93 (0,81 a 1,06) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |
| Desfecho: Controle local | | | | | | | | | | | | |
| 8 | Observacional | Grave* | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | HR 0,77 (0,59 a 0,99) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |
| Desfecho: Toxicidade global graus 3-4 | | | | | | | | | | | | |
| 8 | Observacional | Grave* | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | RD -0,09 (-0,11 a -0,06) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |

(continua)

Tabela 7 – Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE
(conclusão)

| N de estudos | Desenho | Risco de viés | Inconsistência | Critérios de avaliação | | | | | | | Estimativa de efeito (IC 95%) | Certeza da evidência |
|--|---------------|---------------|----------------|------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----|-------------------------------|------------------------|
| | | | | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Grande magnitude de efeito | Gradiente dose-resposta | Fatores de confusão residuais | | | |
| Desfecho: Toxicidade gastrointestinal graus 3-4 | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Observacional | Grave* | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | RD -0,05 (-0,08 a -0,02) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |
| Desfecho: Toxicidade genitourinária graus 3-4 | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Observacional | Grave* | Não | Não | Grave [‡] | Não | Não | Não | Não | Não | RD -0,02 (-0,05 a 0,01) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |

IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; RD: diferença de risco absoluto (*risk difference*).

Razões para rebaixar a certeza da evidência:

*A maioria dos estudos apresentou limitações metodológicas maiores do que o esperado para o desenho observacional. Particularmente, os estudos apresentaram risco de viés moderado a crítico de viés devido ao viés de seleção das participantes e devido às cointervenções não equilibradas entre os grupos.

[†]Os estudos incluídos na meta-análise mostraram inconsistência na direção dos efeitos.

[‡]Embora a meta-análise tenha mostrado benefício, o intervalo de confiança de 95% incluiu uma redução do risco do desfecho ou um aumento no risco do desfecho.

4. ESTUDO 2

Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica sobre BT 3D e BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino

4.1. Objetivos do estudo

4.1.1. Objetivo geral

Revisar sistematicamente avaliações econômicas sobre BT em pacientes com câncer do colo uterino a fim de identificar: a) as metodologias de custeio e componentes de custo; e b) os desfechos em saúde, as características dos modelos (quando aplicável) e principais resultados de avaliações econômicas completas comparando BT 3D *versus* BT 2D.

4.1.2. Objetivos específicos

- Descrever as avaliações econômicas parciais e completas, caracterizando-as frente às variáveis: local do estudo, tipo de avaliação, perspectiva do estudo, metodologia de custeio, custo médio da BT por paciente;
- Descrever as avaliações econômicas completas, caracterizando-as frente às variáveis: tipo de modelo (quando aplicável), fonte de dados, resultados principais, análises utilizadas para avaliar incertezas;
- Identificar parâmetros e pressupostos que impactam os resultados das análises econômicas completas;
- Avaliar qualidade metodológica dos estudos.

4.2. Métodos

O protocolo desta revisão sistemática foi redigido de acordo com as diretrizes do *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,⁹⁴ e seguiu a abordagem proposta por van Mastrigt et al.,

Thielen et al., e Wijnen et al. em sua série de artigos sobre *How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions*.⁹⁵⁻⁹⁷ O protocolo foi registrado na base de dados PROSPERO sob o número CRD42021248497. Os resultados desta revisão foram apresentados de acordo com as normas propostas pelo PRISMA.⁴⁰

4.2.1. Questão de pesquisa no formato PICOS

As questões de pesquisa desta revisão encontram-se a seguir e seus componentes no Quadro 2:

“Quais são as metodologias de custeio e componentes de custo em avaliações econômicas sobre BT em pacientes com câncer do colo uterino? Quais são os desfechos em saúde, as características dos modelos (quando aplicável) e principais resultados de avaliações econômicas completas comparando BT 3D *versus* BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino?”

Quadro 2 – Componentes das questões de pesquisa no formato PICOS (revisão sistemática de estudos de avaliação econômica)

| | |
|------------------------------|---|
| População (P) | Pacientes com câncer do colo uterino |
| Intervenção (I) | Braquiterapia 3D |
| Comparador (C) | Braquiterapia 2D |
| Desfechos (O) | Metodologias de custeio, tipos e níveis de uso de recursos Em avaliações econômicas completas: desfechos em saúde, características dos modelos (quando aplicável), e principais resultados |
| Desenho de estudo (S) | Estudos de avaliação econômica (parcial ou completa) |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional

4.2.2. Critérios de elegibilidade

4.2.2.1. Tipos de estudos

Foram incluídos estudos envolvendo avaliações econômicas parciais descrevendo os custos da BT 3D ou BT 2D, ou de ambas, entre os recursos usados para tratar pacientes com

câncer do colo uterino, sendo elegíveis estudos de custo da doença, descrição de custo-consequência, análise de custo, e análise de impacto orçamentário. Também foram incluídas avaliações econômicas completas relatando os custos e as consequências em saúde da BT 3D em comparação à BT 2D no tratamento de pacientes com câncer do colo uterino, sendo elegíveis estudos com análise de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício e custo-minimização.

4.2.2.2. Tipos de participantes

Foram incluídos estudos envolvendo mulheres adultas, com idade ≥ 18 anos, diagnosticadas com câncer do colo uterino. Foram excluídos estudos envolvendo participantes gestantes, lactantes, com cânceres em outros órgãos, e pacientes exclusivamente sob cuidados paliativos.

4.2.2.3. Tipos de intervenções

Foram incluídos estudos avaliando os custos do tratamento do câncer do colo uterino com BT 3D, planejada por TC, RM, PET-CT ou US, ou BT convencional guiada por RX ou com prescrição da radiação baseada em ponto (não volumétrica), podendo ter sido complementar a outras intervenções.

4.2.3. Composição do time de revisores

O time de revisores foi composto por profissionais com experiência em ATS e avaliações econômicas em saúde, experiência em métodos de revisões sistemáticas e sistemas de informação (busca na literatura), e experiência em radioterapia.

4.2.4. Fontes de dados e estratégia de busca

A busca por estudos foi realizada em 09 de março de 2020 nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE via PubMed,⁴² EMBASE,⁴³ CENTRAL,⁴⁴ LILACS,⁴⁵ Scopus,⁴⁶ *Web of Science*,⁴⁷ *Cumulative Index to Nursing & Allied Health (CINAHL)*,⁹⁸ CRD – *National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED)* e *Health Technology Assessment (HTA)*

Database,⁹⁹ *Tufts Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry*,¹⁰⁰ Biblioteca Virtual em Saúde – Economia da Saúde (BVS ECOS),¹⁰¹ Base regional de informes de avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas (BRISA),¹⁰² EconStor,¹⁰³ EconPapers da *Örebro University*,¹⁰⁴ *Economics Literature (EconLit) Database*,¹⁰⁵ *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Evidence search (Economic Evaluations e HTA)*,¹⁰⁶ *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADHT)*¹⁰⁷ e CONITEC.¹⁰⁸ Para a construção da estratégia de busca foi utilizado vocabulário controlado, que corresponde ao descritor de assunto oficialmente registrado em cada base, sempre que possível (MeSH term para PubMed e CENTRAL, e Emtree na EMBASE). Para sensibilizar a estratégia, foram utilizadas palavras-chave e seus sinônimos. Não foram utilizados limite de data de publicação ou idioma. Adicionalmente foi realizada busca manual pela leitura da lista de referências dos estudos elegíveis e outros estudos relevantes, além de contato com especialistas na área de radioterapia e economia da saúde. A estratégia de busca completa encontra-se no Apêndice 3.

4.2.5. Gerenciamento dos estudos

As referências recuperadas foram importadas para o *software online* de gerenciamento de revisões sistemáticas Rayyan,⁴⁹ que permite a triagem e seleção dos estudos elegíveis por dois revisores independentes, identificando os conflitos existentes. Após, os dados extraídos dos estudos elegíveis foram registrados em planilhas de Excel independentes. A fusão das planilhas foi realizada após finalização da extração de dados por ambos os revisores, para identificação de respostas conflitantes.

4.2.6. Seleção de estudos

Dois revisores independentes realizaram a triagem das referências recuperadas por meio da leitura de título e resumo. Nesta fase foram selecionados estudos com potencial de responder à questão de pesquisa desta revisão. Em caso de dúvida, a publicação completa do estudo foi obtida para confirmação da elegibilidade. Se pelo menos um dos revisores considerou a referência potencialmente elegível nesta fase, a publicação completa do estudo foi obtida para posterior confirmação da elegibilidade.

Após essa etapa, dois revisores independentes avaliaram a publicação completa dos estudos considerados potencialmente elegíveis a fim de confirmar sua elegibilidade. Foi utilizado um formulário padronizado para registro das razões de exclusão de estudos. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão e consenso. Quando não foi possível atingir consenso, um terceiro revisor arbitrou sobre a elegibilidade do estudo.

4.2.7. Extração de dados

Foi elaborado um formulário padronizado para a coleta das variáveis de interesse da revisão acompanhado de um dicionário de variáveis e instruções para coleta de dados. Foi conduzida uma fase piloto da extração de dados de três estudos elegíveis, a fim de uniformizar o conhecimento sobre os termos comumente utilizados, treinar os revisores e validar o formulário. Então, dois revisores independentes realizaram a extração de dados dos estudos elegíveis utilizando o formulário.

Foram coletadas informações sobre a identificação do estudo, objetivos e população, tipo de avaliação econômica, perspectiva do estudo, custos das intervenções, fonte das informações, características dos modelos (quando aplicável) e resultados principais. Especificamente foram coletadas as seguintes variáveis:

- Autor;
- Ano de publicação;
- Revista de publicação do estudo;
- Local do estudo;
- Tipo de avaliação econômica:
 - Parcial;
 - Completa;
- Período do estudo;
- Fontes de financiamento;
- Conflito de interesse (se declarado e se presente);
- Objetivo do estudo;
- Características da população;
- Tecnologias alternativas;

- Perspectiva do estudo;
- Horizonte temporal;
- Metodologia de custeio;
- Taxa de desconto aplicada a custos;
- Tipos de custos;
- Componentes de custo;
- Custo médio da BT por paciente;
- Ano de valoração de recursos;
- Para avaliações econômicas completas (baseadas em modelo):
 - Técnica de modelagem;
 - Estados de saúde;
 - Fontes de dados de probabilidades de transição;
 - Taxa de desconto aplicada a desfechos em saúde;
 - Desfechos em saúde;
 - Aplicativo/software utilizado para análise;
 - Esforços para validação;
 - Resultados principais;
 - Método para avaliar heterogeneidade na população;
 - Métodos para avaliar incertezas (análises de sensibilidade);
 - Parâmetros que influenciaram os resultados (nas análises de sensibilidade);
 - Conclusões dos autores.

As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão e consenso. Quando não foi possível atingir consenso, um terceiro revisor arbitrou sobre o dado coletado.

4.2.8. Avaliação da qualidade metodológica

Existem mais de uma dezena de *checklists* desenvolvidos para guiar a avaliação da qualidade metodológica de estudos de avaliação econômica em saúde, a maioria desenvolvida para avaliar avaliações econômicas completas.¹⁰⁹ Até onde sabemos, nenhum dos *checklists* existentes é capaz de avaliar todos os tipos de estudos de avaliação econômica, e para alguns

tipos de estudos, como análise de custos, não existem *checklists* específicos para avaliação da qualidade. O *Consensus on Health Economic Criteria (CHEC)-list*¹¹⁰ é um dos instrumentos disponíveis que recebeu mais escrutínio do que a maioria.¹¹¹ Embora o CHEC-list seja adequado para revisões sistemáticas de avaliações econômicas completas, o instrumento pode ser utilizado para guiar a avaliação crítica de outros tipos de estudos de avaliações econômicas, por meio do emprego do subconjunto de itens aplicáveis.¹¹¹

O CHEC-list original consiste em 19 questões que aceitam as respostas “sim” ou “não”. O avaliador deve responder “sim” se concordar que o estudo prestou atenção suficiente a um determinado aspecto. Se as publicações não apresentarem informações suficientes no artigo principal ou em outro material suplementar disponível, os autores do instrumento orientam o avaliador a responder “não”. Para orientar o avaliador no preenchimento do CHEC-list, a publicação original apresenta uma explicação do significado de cada item do instrumento.¹¹⁰

Para as avaliações econômicas completas baseadas em modelos, utilizamos adicionalmente o *checklist* desenvolvido por Phillips et al.¹¹² para avaliação da qualidade metodológica, no intuito de apoiar o delineamento do modelo de análise de decisão descrito no Estudo 3 (seção 5).

A avaliação foi realizada de forma independente por dois avaliadores. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão e consenso. Quando não foi possível atingir consenso, um terceiro revisor arbitrou sobre a avaliação da qualidade metodológica.

4.2.9. Síntese dos dados

Conduzimos uma síntese narrativa dos resultados de acordo com as diretrizes do *European Social Research Council Guidance on the Conduct of Narrative Synthesis in Systematic Reviews*¹¹³ e apresentamos os achados principais em tabelas sumárias de evidência.

O custo médio da BT por paciente apresentado em cada estudo foi ajustado pela inflação para o ano-índice de 2022 e convertido para dólares americanos (USD) usando uma ferramenta baseada na *web* desenvolvida pela *University College London* (eppi.ioe.ac.uk/costconversion/).¹¹⁴ A ferramenta utiliza valores do índice deflator do Produto Interno Bruto (PIB) para correção da inflação, obtidos a partir do conjunto de dados do *World*

Economic Outlook Database 'GDP deflator index' do Fundo Monetário Internacional, e então realiza a conversão da estimativa de custo ajustado por ano de preço da moeda original para uma moeda de destino, usando taxas de conversão baseadas em Paridades de Poder de Compra para o PIB ('valores PPC'). Nos estudos que não descreveram claramente o ano de valoração dos custos, nós utilizamos o ano seguinte ao término de coleta de dados para correção da inflação.

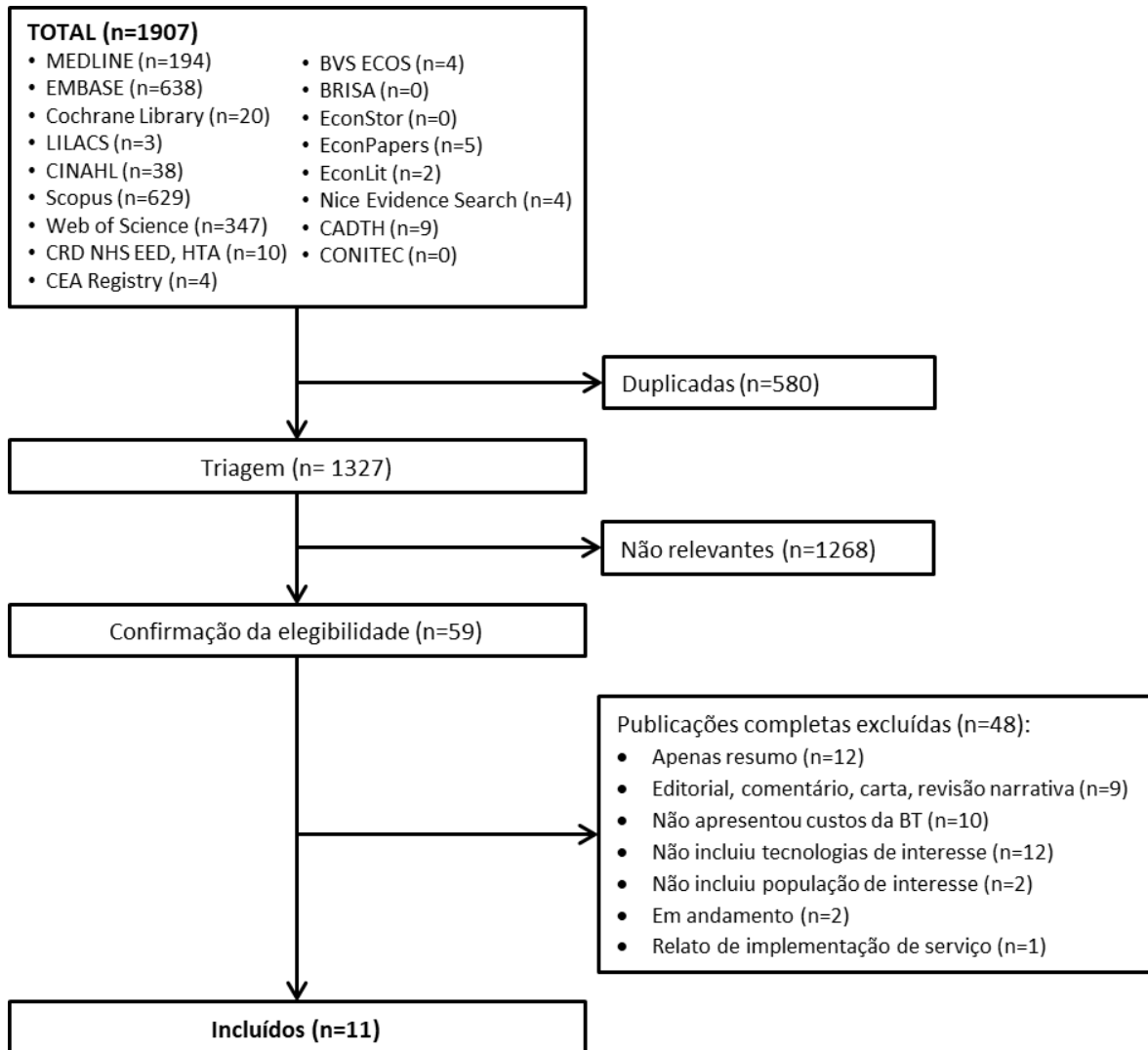
4.3. Resultados

A estratégia de busca recuperou 1.907 citações, das quais 580 foram excluídas por estarem duplicadas, resultando em 1.327 citações para triagem pela leitura dos títulos e resumos. Foram selecionadas 59 citações relevantes para uma análise mais aprofundada, por meio de leitura do artigo completo. Em seguida, foram excluídas 43 publicações por não apresentarem todos os critérios de elegibilidade desta revisão sistemática. As razões para exclusão após leitura das publicações completas encontram-se na Figura 6 e, em detalhe, no Apêndice 4. Por fim, foram incluídos 11 estudos, sendo nove estudos de avaliação econômica parcial^{67,115-122} e dois estudos de avaliação econômica completa.^{123,124} O fluxograma de busca e seleção de estudos encontra-se na Figura 6.

4.3.1. Características dos estudos incluídos

A maioria dos estudos foi conduzida na América do Norte,^{115-118,121,123,124} dois foram conduzidos na Europa,^{119,122} um na Índia⁶⁷ e um no Marrocos.¹²⁰ Nenhum dos estudos foi publicado em periódico científico de ATS ou de economia da saúde. Três estudos foram publicados em periódicos de oncologia,^{118,121,122} sete em periódicos de radiologia^{67,115-117,119,123,124} e um em uma revista médica geral local.¹²⁰ Apenas dois estudos relataram ter recebido financiamento.^{121,122}

Figura 6 – Fluxograma de busca e seleção de estudos (revisão sistemática de estudos de avaliação econômica)



BT: braquiterapia. Fonte: Elaboração própria.

Dos nove estudos de avaliação econômica parcial incluídos, cinco conduziram análise de custos, comparando os custos de diferentes tipos ou esquemas de BT, ou os custos da BT com outros tratamentos para pacientes com câncer do colo uterino.^{115–119} Apenas um estudo avaliou os custos da BT 3D *versus* 2D: Remonnay et al. comparam os custos da BT de PDR planejada com TC ou RM com distribuição de dose otimizada *versus* BT convencional 2D (fios de irídio de LDR, céσιο ou PDR não otimizada) em um estudo multicêntrico envolvendo 463 pacientes.¹¹⁹ Bajaj et al. compararam os custos médicos diretos da BT 3D de HDR planejada

por TC *versus* RM, com diferentes frações e esquemas de admissão hospitalar, em 40 pacientes com câncer do colo uterino.¹¹⁵ Um estudo foi publicado em 1994, antes da era da BT guiada por imagem 3D, portanto, a comparação foi entre BT com HDR e LDR, ambas utilizando planejamento 2D, sob suposições alternativas sobre o número de pacientes atendidos por ano, número de inserções por paciente e taxa de desconto em um estudo baseado em modelo.¹¹⁷ Lachance et al. compararam as diferenças de custo associadas a duas estratégias para tratamento do câncer do colo uterino em estágio FIGO IB2: 1) quimioterapia, EBRT e duas frações de BT convencional de LDR ou 2) quimioterapia, EBRT, uma fração de BT convencional de LDR seguida de histerectomia adjuvante.¹¹⁸ Bauer-Nilsen et al. avaliaram os custos da EBRT *versus* BT para tratamento do câncer do colo uterino.¹¹⁶

Chakraborty et al. conduziram um estudo de custo-consequência no qual os custos da BT foram utilizados para estimar a diferença na renda gerada se todas as pacientes admitidas na instituição fossem tratadas com BT 3D planejada com RM em vez de BT 2D planejada com RX.⁶⁷

As três demais avaliações parciais incluídas consistiram em estudos de custo da doença que explicitaram o uso de BT entre os recursos utilizados no tratamento de pacientes com câncer do colo uterino.¹²⁰⁻¹²² Cheikh et al. realizaram um estudo incluindo 550 pacientes com câncer de colo uterino tratadas no Instituto Nacional de Oncologia em Rabat, Marrocos.¹²⁰ Um estudo canadense teve como objetivo estimar a utilização de recursos e os custos associados ao tratamento de 563 pacientes com câncer do colo uterino na província de British Columbia.¹²¹ O terceiro estudo avaliou os custos do tratamento do câncer do colo uterino invasivo na Itália com base em uma incidência estimada da doença.¹²²

Ambos os estudos de avaliação econômica completa foram baseados em modelos e conduziram análises de custo-utilidade comparando BT 3D *versus* BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino.^{123,124}

As características gerais dos estudos de avaliação econômica, a população-alvo e as tecnologias alternativas estão apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8 - Características dos estudos de avaliação econômica incluídos, população e tecnologias alternativas

| Autor, ano | Local | Tipo de avaliação | Tipo de análise | População | Tecnologias alternativas | Conflito de interesse |
|--------------------|--------|-------------------|---|---|--|-----------------------|
| Bajaj, 2018 | EUA | Parcial | Análise de custos (baseado em <i>trial</i> , n=40) | Pacientes com câncer do colo uterino | (1) BT 3D guiada por RM: 4 fx HDR em 2 inserções sob anestesia geral com admissão hospitalar (2) BT 3D guiada por TC: 5 fx HDR ambulatorial com sedação consciente (3) BT 3D guiada por TC: 5 fx HDR ambulatorial com sedação profunda | Nenhum |
| Bauer-Nilsen, 2017 | EUA | Parcial | Análise de custos (baseada em modelo) | Pacientes com câncer do colo uterino FIGO IB2-IVA | (1) EBRT (25 fx) (2) BT 3D guiada por TC (5 fx) | Nenhum |
| Jones, 1994 | Canadá | Parcial | Análise de custos (baseada em modelo) | Pacientes com câncer do colo uterino de células escamosas | (1) BT 2D de HDR (2) BT 2D de LDR *Cenários de número de fx: 3 HDR vs 1 LDR, 3 HDR vs 2 LDR, 5 HDR vs 2 LDR | NR |
| Lachance, 2007 | EUA | Parcial | Análise de custos (baseada em modelo, n=46) | Pacientes com câncer do colo uterino FIGO IB2 | Após quimioterapia, EBRT e 1 fx de BT 2D de LDR: (1) BT 2D de LDR adicional (2) Histerectomia | NR |
| Remonnay, 2010 | França | Parcial | Análise de custos (baseada em <i>trial</i> , n=463) | Pacientes com câncer do colo uterino | (1) BT 3D de PDR guiada por RM ou TC (2) BT 2D de LDR guiada por RX | Nenhum |
| Chakraborty, 2017 | Índia | Parcial | Custo-consequência* | Pacientes com câncer do colo uterino | (1) BT 3D guiada por RM (2) BT 2D guiada por RX | NR |

(continua)

Tabela 8 - Características dos estudos de avaliação econômica incluídos, população e tecnologias alternativas (conclusão)

| Autor, ano | Local | Tipo de avaliação | Tipo de análise | População | Tecnologias alternativas | Conflito de interesse |
|-----------------|---------|-------------------|---|--|--|--|
| Cheikh, 2016 | Morocos | Parcial | Custo da doença (baseada em <i>trial</i> , n=550) | Pacientes com câncer do colo uterino | NA | NR |
| Cromwell, 2016 | Canadá | Parcial | Custo da doença (baseada em <i>trial</i> , n=563) | Pacientes com câncer do colo uterino invasivo | NA | Nenhum |
| Ricciardi, 2008 | Itália | Parcial | Custo da doença (baseada em modelo) | Pacientes com câncer do colo uterino invasivo | NA | Um dos autores é filiado à empresa financiadora |
| Kim, 2015 | EUA | Completa | Análise de custo-utilidade (baseada em modelo) | Pacientes com câncer do colo uterino FIGO IB2-IVA após EBRT | 5 fx de BT de HDR: (1) 3D guiada por RM (2) 3D guiada por TC (3) 2D guiada por RX | Nenhum |
| Perdrizet, 2020 | Canadá | Completa | Análise de custo-utilidade (baseada em modelo) | Pacientes com câncer do colo uterino FIGO IB-III B após quimioterapia e EBRT | 4 fx de BT de HDR: (1) 3D guiada por RM (2) 3D guiada por TC (3) 2D guiada por RX | Um dos autores recebeu honorários da Genentech; outro autor recebeu apoio da Varian Medical Systems e Elekta |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BT: braquiterapia; EBRT: radioterapia de feixe externo, do inglês *external beam radiation therapy*; EUA: Estados Unidos da América; FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; fx: fração; HDR: alta taxa de dose, do inglês *high dose rate*; LDR: baixa taxa de dose, do inglês *low dose rate*; NA: não se aplica; NR: não relatado; RM: ressonância magnética; RX: raios-X; TC: tomografia computadorizada.

*Estudo de custo-consequência: custos da BT foram calculados com base em *trial* (n=463). Os custos foram utilizados para estimar, com base em modelo, a diferença na renda gerada se todas as pacientes admitidas na instituição fossem tratadas com BT 3D planejada com RM em vez de BT 2D planejada com RX.⁶⁷

4.3.2. Metodologia de custeio, componentes de custo e custo médio da BT

Seis estudos conduziram suas análises sob a perspectiva do pagador,^{115,117,121-124} três estudos conduziram sob a perspectiva do provedor,¹¹⁸⁻¹²⁰ e um estudo utilizou ambas as perspectivas para comparar os custos exercidos pelo provedor com o reembolso praticado pelo pagador.¹¹⁶ Além disso, Chakraborty et al. calcularam os custos da BT sob a perspectiva do pagador e estimaram a renda gerada se as pacientes fossem tratadas com BT 3D planejada com RM sob a perspectiva da sociedade, com base na Renda Nacional Bruta (*Gross National Income*), definida como a soma dos valores produzidos por todos os residentes em uma nação, dos impostos sobre produto, dos rendimentos recebidos de propriedades e dos rendimentos recebidos do exterior.⁶⁷

Em quatro dos estudos, o horizonte temporal de análise foi limitado ao tempo do tratamento ou ao tempo do tratamento com pequeno tempo de acompanhamento adicional (três meses).^{115,116,118,119} Em cinco estudos a análise considerou o horizonte temporal entre um e cinco anos.^{60,103,104,106,107} Dois estudos conduziram suas análises considerando um período superior a cinco anos^{117,122} porém nenhum estudo utilizou o horizonte temporal de toda a vida. Nos quatro dos seis estudos em que o horizonte temporal foi superior a um ano, empregou-se taxas de desconto aplicadas aos custos em saúde.^{67,117,123,124}

Em relação aos tipos de custos incluídos nas análises, a maioria dos estudos incluiu apenas custos diretos médicos, referentes aos insumos usados para prover as intervenções sob análise, levando em consideração o ambiente médico-hospitalar, tais como recursos humanos, uso instalações físicas, medicamentos e intervenções.^{115,116,118-124}

Custo de capital, para a aquisição de equipamentos de BT e de exames de imagens, *softwares* e/ou reforma em estrutura física foram relatados por cinco estudos.^{67,116,117,119,124} O estudo conduzido por Chakraborty et al. apresentou ganhos indiretos, valorados a partir da renda gerada por mulheres sobreviventes e livres de doença após BT 3D, assumindo o pressuposto de que todas estariam aptas a retornar às suas atividades laborais prévias. No entanto, custos indiretos relacionados à perda de produtividade no mercado de trabalho não foram incluídos na valoração dos custos da BT no referido estudo.⁶⁷

Quanto aos métodos de valoração de custos, cinco estudos utilizaram a abordagem de microcusteio ou *bottom-up*,^{67,115,122-124} três estudos utilizaram a abordagem de macrocusteio

ou *top-down*,^{116,120,121} e dois estudos utilizaram abordagem mista, com ambos os métodos para valorar diferentes recursos.^{117,119} Lachance et al. não relataram claramente qual abordagem foi utilizada em seu estudo.¹¹⁸

O custo médio da BT 3D por paciente, ajustado pela inflação e convertido para dólares americanos, variou entre USD\$ 238,22⁶⁷ e USD\$ 31.305,33¹¹⁵, enquanto o custo médio da BT 2D convencional variou entre USD\$ 467,00¹¹⁹ e USD\$ 28.558,46.¹²⁴

A Tabela 9 apresenta as metodologias de custeio e custo médio da BT relatado pelos estudos. Os recursos ou componentes de custos utilizados em cada estudo estão apresentados na Figura 7.

Tabela 9 - Metodologias de custeio e custo médio da BT dos estudos incluídos na revisão sistemática de estudos de avaliação econômica

| Autor, ano | Perspectiva | Horizonte temporal | Taxa de desconto aplicada a custos | Tipo de custos | Método de valoração | Custo médio da BT/paciente (USD em 2022) |
|--------------------|--|---|---|-----------------------------|-----------------------------|--|
| Bajaj, 2018 | Pagador (Medicare) | Duração do tratamento | Não | Diretos (médicos) | Macrocusteio | (1) BT 3D guiada por RM: 15.764,81 (2) BT 3D guiada por TC (sedação consciente): 20.247,62 (3) BT 3D guiada por TC (sedação profunda): 31.305,33 |
| Bauer-Nilsen, 2017 | Provedor (<i>University of Virginia School of Medicine</i>) e pagador (Medicare) | Duração do tratamento + 3 meses de seguimento | Não | Diretos (médicos) | Microcusteio | BT 3D guiada por TC Perspectiva do provedor: 9.711,50 Perspectiva do pagador: 7.617,77 |
| Jones, 1994 | Pagador (<i>Ontario Ministry of Health</i>) | 8 anos | 5% | Diretos (médicos e capital) | Microcusteio e macrocusteio | Diferença de custo por paciente em cada cenário (BT 2D):* 3 HDR vs 1 LDR: -123,13 3 HDR vs 2 LDR: -2.120,02 4 HDR vs 1 LDR: +343,93 4 HDR vs 2 LDR: -1.653,02 5 HDR vs 2 LDR: -1.185,97 |
| Lachance, 2007 | Provedor (<i>University of Virginia Health System</i>) | Duração do tratamento | Não | Diretos (médicos) | Não está claro | BT 2D de LDR: 7.529,92 por fx |
| Remonnay, 2010 | Provedor (Hospital) | Duração do tratamento | Não | Diretos (médicos) | Microcusteio e macrocusteio | BT 3D de PDR: 3.751,45 BT 2D de LDR (fios de irídio): 467,00 BT 2D de LDR (césio): 721,12 BT 2D de PDR (não otimizada): 3.396,14 |

(continua)

Tabela 9 - Metodologias de custeio e custo médio da BT dos estudos incluídos na revisão sistemática de estudos de avaliação econômica (conclusão)

| Autor, ano | Perspectiva | Horizonte temporal | Taxa de desconto aplicada a custos | Tipo de custos | Método de valoração | Custo médio da BT/paciente (USD em 2022) |
|-------------------|---|--------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------------------|---|
| Chakraborty, 2017 | Pagador (sistema público de saúde) e sociedade (renda nacional bruta) | 5 anos | 6% | Diretos (médicos e capital) | Macrocusteio | BT 3D guiada por RM: 238,22 |
| Cheikh, 2016 | Provedor (<i>Rabat's National Institute of Oncology</i>) | 1 ano | Não | Diretos (médicos) | Microcusteio | 824,08 |
| Cromwell, 2016 | Pagador (<i>British Columbia Ministry of Health</i>) | 5 anos | Não | Diretos (médicos) | Microcusteio | 3.458,93 por inserção (média de 1,1 inserções por paciente) |
| Ricciardi, 2008 | Pagador (<i>Italian National Health Service</i>) | 10 anos | Não | Diretos (médicos) | Macrocusteio | 2.792,54 |
| Kim, 2015 | Pagador (Medicare) | 3 anos | 3% | Diretos (médicos) | Macrocusteio | (1) 3D guiada por RM: 27.354,37 (2) 3D guiada por TC: 25.624,53 (3) 2D guiada por RX: 22.097,93 |
| Perdrizet, 2020 | Pagador (<i>Ontario Ministry of Health</i>) | 5 anos | 1,5% | Diretos (médicos) | Macrocusteio | (1) 3D guiada por RM: 26.651,45 (2) 3D guiada por TC: 27.960,18 (3) 2D guiada por RX: 28.558,46 |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BT: braquiterapia; fx: fração; HDR: alta taxa de dose, do inglês *high dose rate*; LDR: baixa taxa de dose, do inglês *low dose rate*; RM: ressonância magnética; RX: raios-X; TC: tomografia computadorizada; USD: dólares americanos.

*Custo da BT não apresentado para cada opção.

Figura 7 - Componentes de custos nos estudos de avaliação econômica

| Categoria | Componente | Bajaj, 2018 | Bauer-Nilsen, 2017 (provider) | Bauer-Nilsen, 2017 (payer) | Jones, 1994 | Lachance, 2007 | Remonnay, 2010 | Chakraborty, 2017 | Cheikh, 2016 | Cromwell, 2016 | Ricciardi, 2008 | Kim, 2015 | Perdrizet, 2020 |
|---------------------------|---------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|------------------|------------------------|
| Custo de capital* | Equipamento de imagem | Não | Sim | Não | Não | Não | Sim | Sim | NC | Não | Não | Não | Não |
| | Software para planejamento da BT | Não | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Sim | NC | Não | Não | Não | Sim |
| | Equipamento de braquiterapia | Não | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Sim | NC | Não | Não | Não | Sim |
| | Fontes radioativas | Não | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Sim | NC | Não | Não | Não | Sim |
| | Reforma | Não | Não | Não | Não | Não | Sim | Não | Não | Não | Não | Não | Não |
| Honorários | Aquisição de imagem 3D | Sim | Sim | Sim | NA | NA | Sim | Sim | NC | Sim | NC | Sim | Sim |
| | Aquisição de imagem 2D | NA | NA | NA | Sim | NC | Sim | NA | NC | NC | NC | Sim | Não |
| | Planejamento BT | Sim | Sim | Sim | Sim | NC | Sim | Sim | NC | Sim | NC | Sim | Sim |
| | Inserção do aplicador | Sim | Sim | Sim | Sim | NC | Sim | Sim | NC | Sim | NC | Sim | Sim |
| | Supervisão da radiação | Sim | Sim | Sim | Sim | NC | Sim | Sim | NC | Sim | NC | Sim | Sim |
| | Enfermagem | Sim | Sim | Não | Sim | NC | Não | Não | NC | NC | NC | Não | Sim |
| | Anestesia | Sim | Sim | Não | Sim | NC | Não | Não | NC | NC | NC | Não | Sim |
| Aplicador | Aplicador intracavitário reutilizável | Sim | Sim | Sim | Sim | NC | Sim | Sim | NC | NC | NC | NC | Sim |
| | Agulhas intersticiais | NA | NA | NA | NA | NA | NA | Não | NC | NC | NC | NC | Sim |
| Consumíveis | Medicamentos, materiais hospitalares | Sim | Sim | Não | NC | Sim | Sim | Não | NC | Sim | NC | NC | Sim |
| Custos de operação | Aquisição de imagem 3D | Sim | Sim | Sim | NA | NA | Não | Não | NC | NC | NC | Sim | Sim |
| | Aquisição de imagem 2D | NA | NA | NA | Sim | Sim | Não | Não | NC | NC | NC | Sim | Não |
| | Planejamento BT | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Não | NC | NC | NC | Sim | Sim |
| | Radiação | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Não | NC | NC | NC | Sim | Sim |
| | Sala de radioterapia | Sim | Sim | Não | Sim | Sim | Não | Não | NC | NC | NC | NC | Sim |
| | Sala de recuperação anestésica | Sim | Sim | Não | Sim | Sim | Não | Não | NC | NC | NC | Não | Sim |
| | Hospitalização | Sim | Não | Não | Sim | Sim | Não | Não | NC | NC | NC | Não | Sim |
| Seguimento | Tratamento de complicação | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | NC | Não | Não | Sim | Sim |
| | Tratamento de recorrência | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | NC | Não | Não | Não | Sim |
| | Consultas e exames | Não | Sim | Não | Não | Não | Não | Não | NC | Não | Não | Não | Sim |
| | Cuidados paliativos | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | NC | Não | Não | Não | Sim |

2D: Bidimensional; 3D: Tridimensional; BT: braquiterapia. NA: não se aplica; NC: não está claro.

*Custo de capital: inclui aquisição de equipamentos, manutenção e reforma para proteção contra radiação.

Fonte: Elaboração própria.

4.3.3. Características dos modelos

Ambas as avaliações econômicas completas utilizaram modelo de análise de decisão com simulação de coortes (Markov). As durações dos ciclos de Markov foram de um¹²³ e seis meses.¹²⁴

Perdrizet et al. incluíram quatro possíveis estados de saúde pelos quais as coortes simuladas poderiam transitar e os apresentaram em um diagrama de bolhas: sem doença, com doença local/pélvica, com doença metastática, e óbito.¹²⁴ Kim et al. não apresentaram claramente quantos e quais estados de saúde foram considerados em seu estudo.¹²³

Para alimentar o modelo, Kim et al. utilizaram probabilidades de transição entre os estados de saúde derivados da literatura não sistematicamente revisada.¹²³ Perdrizet et al., apresentaram taxas de eventos clínicos em três ou cinco anos, em vez de probabilidades de transições. Os dados foram provenientes de uma revisão da literatura, que foram revisados por membros de um painel de especialistas que, por fim, definiu as estimativas finais.¹²⁴ As estimativas de utilidade foram derivadas de estudos publicados de pacientes com câncer do colo uterino e outros cânceres, como câncer de mama, anal e próstata. Ambos os estudos incluíram medidas de utilidade associadas à/ao: controle local do tumor, presença de doença, e presença de complicação.^{123,124}

Além de taxas de desconto aplicadas em desfechos econômicos, os estudos aplicaram taxas de desconto nos desfechos em saúde (QALYs). As análises foram executadas usando o software TreeAge em ambos os estudos.

Em ambos os modelos, os autores relataram calibração utilizando dados de sobrevivência de coortes de pacientes com câncer do colo uterino tratadas com BT, no entanto, nenhum dos estudos apresentou os resultados da calibração. Nenhum esforço adicional para validar os modelos foi mencionado.

A RCUI na análise do caso base realizada por Kim et al. foi de USD\$ 18.634 por QALY ganho na comparação BT 3D guiada por TC *versus* BT 2D convencional e USD\$ 27.774/QALY ganho na comparação BT 3D guiada por RM *versus* convencional.¹²³ Na análise do caso base realizada por Perdrizet et al. a BT 3D guiada por RM foi dominante quando comparada à BT 3D guiada por TC e à BT 2D.¹²⁴

Os estudos não utilizaram métodos para lidar com a incerteza na estrutura do modelo

ou nos pressupostos considerados. No entanto, os estudos realizaram análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas para avaliar a incerteza nos parâmetros. Os parâmetros que mais influenciaram o resultado na análise de sensibilidade determinística unidirecional no estudo de Kim et al. foram os custos da BT 3D e 2D, e sobrevida após BT. Na análise de sensibilidade probabilística, a BT 3D guiada por TC ou RM foi custo-efetiva em mais de 60% das simulações, considerando um limiar de disposição a pagar de USD\$ 50.000/QALY.¹²³ No segundo estudo, o parâmetro que influenciou o resultado do caso base na análise de sensibilidade determinística foi o custo do manejo de recorrência do câncer. Na análise de sensibilidade probabilística, a BT 3D guiada por RM foi dominante ou custo-efetiva em mais de 95% das simulações considerando um limiar de disposição a pagar de \$ 20.000 dólares canadenses (CAD) por QALY.¹²⁴

As características dos estudos baseados em modelos estão apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10 - Características dos estudos baseados em modelos incluídos na revisão sistemática de estudos de avaliação econômica

| Característica | Autor, ano | |
|--|---|--|
| | Kim, 2015 | Perdrizet, 2020 |
| Técnica de modelagem | Transição de coortes (Markov) | Transição de coortes (Markov) |
| Duração dos ciclos | 1 mês | 6 meses |
| Estados de saúde | NC | Sem doença, com doença local/pélvica, com doença metastática, óbito |
| Probabilidades de transição | <ul style="list-style-type: none"> • P de sangramento retal com BT 2D: 0,1 • P de sangramento retal com BT 3D: 0,05 • P de sobrevida com BT 2D: 0,65 • P de sobrevida com BT 3D: 0,7 • P de controle local com BT 2D: 0,8 • P de controle local com BT 3D: 0,9 • P de retratamento de complicação: 0,1 | Os autores apresentaram taxas |
| <i>Utilities</i> | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Disutility</i> de complicação aguda: -0,4 • Complicação: 0,6 • Controle local: 0,95 • Sem controle local: 0,65 • Após tratamento: 0,86 • Durante BT 2D: 0,8 • Durante BT 3D: 0,7 | Sem doença: 0,85 Com doença ou complicação: 0,55 |
| Custo da intervenção* | BT 2D: USD\$ 17.177 BT 3D guiada por TC: USD\$ 21.374 BT 3D guiada por RM: USD\$ 22.847 | BT 2D: CAD\$ 8.180 BT 3D guiada por TC: CAD\$ 8.180 BT 3D guiada por RM: CAD\$ 13.120 |
| Taxa de desconto [†] | 3% | 1,5% |
| Desfechos em saúde | QALY | QALY |
| Software | TreeAge | TreeAge |
| Validação | NR | NR |
| Resultados principais | BT 3D guiada por TC vs BT 2D: USD\$ 18.634/QALY BT 3D guiada por RM vs BT 2D: USD\$ 27.774/QALY | BT 3D guiada por RM vs guiada por TC: BT 3D guiada por RM é dominante BT 3D guiada por RM vs BT 2D: BT 3D guiada por RM é dominante |
| Limiar de disposição a pagar | USD\$ <50.000/QALY | CAD\$ 20.000 a 100.000/QALY |
| Método para avaliar heterogeneidade | NA | Análise de subgrupos (baixo risco FIGO IB-IIA, e alto risco FIGO IIB-IIIB) |
| Método para avaliar incerteza nos parâmetros | ASD uni e bidirecional ASP (Simulação de Monte Carlo) | ASD unidirecional ASP (Simulação de Monte Carlo) |
| Parâmetros que influenciaram os resultados | Custos da BT 3D e 2D, sobrevida após BT 3D e 2D, controle local do tumor com BT 2D, probabilidade de complicação com BT 2D | Custo do manejo de complicações |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; ASD: análise de sensibilidade determinística; ASP: análise de sensibilidade probabilística; BT: braquiterapia; CAD: dólares canadenses; FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; NC: não está claro; NR: não relatado; P: probabilidade; QALY: ano de vida ajustado pela qualidade, do inglês *quality-adjusted life year*; RM: ressonância magnética; RX: raios-X; TC: tomografia computadorizada; USD: dólares americanos.

*Conforme relatado na publicação (não ajustado)

[†]Taxa de desconto aplicada aos desfechos em saúde.

4.3.4. Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos incluídos, orientada pelo CHEC-list,¹¹⁰ encontra-se apresentada na Figura 8. Todos os estudos identificaram em suas publicações as populações para as quais as avaliações econômicas foram conduzidas. Todos os estudos utilizaram tipos de estudos adequados aos seus objetivos e, com exceção dos estudos de custo da doença,¹²⁰⁻¹²² todos os demais descreveram as tecnologias alternativas sob comparação.

Conforme mencionado nas seções prévias, nenhum dos estudos utilizou um horizonte temporal longo o suficiente para captar todos os custos e consequências em saúde após o tratamento do câncer do colo uterino com BT.

Segundo o CHEC-list,¹¹⁰ a perspectiva é considerada adequada quando o estudo for realizado a partir de uma perspectiva social, pois todos os custos e consequências relevantes de uma intervenção e doença são levados em consideração. Nesse sentido, nenhum estudo considerou a perspectiva adequada para mensurar e valorar custos e consequências em saúde.

Cinco estudos utilizaram métodos adequados para mensuração dos recursos, utilizando instrumentos válidos - por exemplo, entrevista, questionários, diário de custos - e claramente declarados na publicação.¹¹⁵⁻¹¹⁹

Ambas as avaliações econômicas completas especificaram as fontes de informação de de custo para valoração dos recursos, incluindo a informação sobre o ano de referência. Em três dos estudos de avaliação econômica parcial, a informação sobre ano de referência não foi clara,^{67,118,122} enquanto dois estudos não indicaram as fontes de custos.^{117,120}

Com relação às questões do CHEC-list¹¹⁰ aplicáveis apenas às avaliações econômicas completas, apenas QALYs foram incluídos como desfechos em saúde, e as medidas de utilidade usadas para seu cálculo foram provenientes da literatura, e as informações fornecidas foram insuficientes para avaliação. Ambos os estudos realizaram análise incremental de custos de uma intervenção em relação a outra, em comparação com os resultados em saúde que ela proporciona.^{123,124}

A avaliação da qualidade metodológica dos modelos utilizados nas avaliações econômicas completas, orientada pelo instrumento desenvolvido por Phillips et al.,¹¹² encontra-se na Tabela 11.

Figura 8 – Avaliação da qualidade metodológica dos estudos de avaliação econômica

| Item | Bajaj, 2018 | Bauer-Nilsen, 2017 | Jones, 1994 | Lachance, 2007 | Remonnay, 2010 | Chakraborty, 2017 | Cheikh, 2016 | Cromwell, 2016 | Ricciardi, 2008 | Kim, 2015 | Perdrizet, 2020 |
|--|-------------|--------------------|-------------|----------------|----------------|-------------------|--------------|----------------|-----------------|-----------|-----------------|
| A população do estudo foi claramente descrita? | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| As tecnologias alternativas foram claramente descritas? | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | NA | NA | NA | Sim | Sim |
| A questão de pesquisa foi bem definida e colocada de forma passível de resposta? | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Sim | Sim | Sim |
| O desenho do estudo foi adequado ao objetivo declarado? | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| O horizonte temporal escolhido foi apropriado para incluir custos e consequências relevantes? | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não |
| A perspectiva escolhida foi apropriada? | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não |
| Todos os recursos importantes e relevantes para cada alternativa foram identificados? | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Não |
| Todos os recursos foram mensurados adequadamente em unidades físicas? | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Não | Não | Não | Não | Não |
| Os recursos foram valorados adequadamente? | Sim | Sim | Não | Não | Sim | Não | Não | Sim | Não | Sim | Sim |
| Todos os desfechos em saúde importantes e relevantes para cada alternativa foram identificados? | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | Não | Não |
| Todos os desfechos em saúde foram medidos adequadamente? | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | Sim | Sim |
| Os desfechos em saúde foram avaliados/valorados adequadamente? | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | Não | Não |
| Foi realizada uma análise incremental dos custos e desfechos em saúde das alternativas? | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | Sim | Sim |
| Todos os custos e desfechos futuros foram descontados adequadamente? | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Não | Sim | Sim |
| Todas as variáveis importantes, cujos valores são incertos, foram adequadamente submetidas à análise de sensibilidade? | Não | Não | Sim | Não | Sim | Sim | Não | Não | Não | Sim | Sim |
| As conclusões decorrem dos dados relatados? | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Sim | Sim | Sim |
| O estudo discutiu a generalização dos resultados para outros contextos e grupos de pacientes? | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Sim | Sim | Sim |
| O estudo indicou que não há conflito de interesse potencial do(s) pesquisador(es) e financiador(es) do estudo? | Sim | Sim | Não | Não | Sim | Não | Não | Sim | Não | Sim | Não |
| As questões éticas e de equidade foram discutidas? | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |

NA: não se aplica. Fonte: Baseado no instrumento CHEC-list¹¹⁰

Tabela 11 – Avaliação da qualidade metodológica dos modelos utilizados nas avaliações econômicas completas

| Dimensão | Questões norteadoras | Kim, 2015 | Perdrizet, 2020 |
|---------------------------------------|--|-----------|-----------------|
| ESTRUTURA | | | |
| Problema de decisão | O problema de decisão foi claramente declarado? | Sim | Sim |
| | O objetivo da avaliação e do modelo foi especificado e é consistente com o problema de decisão? | Sim | Sim |
| | O principal tomador de decisão foi especificado? | Não | Sim |
| Declaração de escopo | A perspectiva do modelo foi declarada claramente? | Sim | Sim |
| | Os parâmetros que alimentaram o modelo são consistentes com a perspectiva declarada? | Sim | Sim |
| | O escopo do modelo foi declarado e justificado? | Não | Sim |
| Justificativa para a estrutura | Os desfechos do modelo são consistentes com a perspectiva, escopo e objetivo geral do modelo? | Sim | Sim |
| | As evidências sobre a estrutura do modelo foram descritas? | Não | Não |
| | A estrutura do modelo é consistente com uma teoria coerente da condição de saúde em avaliação? | Sim | Sim |
| | Alguma teoria concorrente sobre a estrutura do modelo foi considerada? | Não | Não |
| | As fontes de dados usadas para desenvolver a estrutura do modelo são especificadas? | Não | Não |
| Pressupostos estruturais | As relações causais descritas pela estrutura do modelo são justificadas adequadamente? | Não | Sim |
| | Os pressupostos estruturais são transparentes e foram justificados? | Não | Sim |
| | Os pressupostos estruturais são razoáveis, considerando o objetivo geral, a perspectiva e o escopo? | Não | Sim |
| Tecnologias | Existe uma definição clara das opções/alternativas em avaliação? | Sim | Sim |
| | Todas as alternativas viáveis e práticas foram avaliadas? | Sim | Sim |
| | Há justificativa para a exclusão de alternativas viáveis? | NA | NA |
| Tipo de modelo | O tipo de modelo escolhido é apropriado dado o problema de decisão? | Sim | Sim |
| Horizonte temporal | O horizonte temporal do modelo é suficiente para refletir as diferenças importantes entre as alternativas? | Não | Não |
| | O horizonte temporal, a duração do tratamento e o efeito do tratamento estão descritos e justificados? | Sim | Sim |
| | Foi utilizado um horizonte temporal de toda a vida? Se não, justificou-se um horizonte mais curto? | Sim | Não |

(continua)

Tabela 11 – Avaliação da qualidade metodológica dos modelos utilizados nas avaliações econômicas completas
(continuação)

| Dimensão | Questões norteadoras | Kim, 2015 | Perdrizet, 2020 |
|--------------------------------|--|-----------|-----------------|
| Estados de saúde | Os estados de saúde (modelo de transição de estados de saúde) ou os caminhos (modelo de árvore de decisão) refletem o processo biológico subjacente da doença em questão e o impacto das intervenções? | Não | Sim |
| Duração dos ciclos | A duração dos ciclos foi definida e justificada em termos da história natural da doença? | Não | Não |
| DADOS | | | |
| Identificação dos dados | Os métodos de identificação de dados foram transparentes e apropriados dados os objetivos do modelo? | Não | Parcialmente |
| | As escolhas entre fontes de dados, quando feitas, foram justificadas adequadamente? | Não | Não |
| | Foi dada atenção especial à identificação de dados para os parâmetros importantes no modelo? | Não | Não |
| | O processo de seleção de parâmetros-chave foi justificado e métodos sistemáticos foram utilizados? | Não | Sim |
| | A qualidade dos dados foi avaliada adequadamente? | Não | Não |
| | Os métodos para consideração da opinião de especialistas, quando usada, foram descritos e justificados? | Não | Não |
| Dados pré-modelo | A análise de dados pré-modelo foi baseada em técnicas estatísticas e epidemiológicas justificáveis? | NA | NA |
| Dados de base | A escolha dos dados de base foi descrita e justificada? | NA | NA |
| | As probabilidades de transição foram calculadas adequadamente? | Não | Não |
| | Foi aplicada correção de meio ciclo aos custos e aos resultados em saúde? Se não, houve justificativa? | Não | Não |
| Efeitos do tratamento | Se os efeitos do tratamento foram derivados de dados primários, a síntese dos dados foi apropriada? | NA | NA |
| | Os métodos e pressupostos usados para extrapolar resultados de curto prazo foram documentados e justificados? Os pressupostos alternativos foram explorados por meio da análise de sensibilidade? | NA | NA |
| | Os pressupostos sobre o efeito contínuo do tratamento, após sua conclusão, foram documentados e justificadas? Os pressupostos alternativos foram explorados por meio de análise de sensibilidade? | NA | NA |
| Medidas de utilidade | As medidas de utilidade incorporadas ao modelo foram adequadas? | Não | Não |
| | A fonte para os pesos atribuídos às medidas de utilizada foram referenciadas? | NA | NA |
| | Os métodos de derivação dos pesos atribuídos às medidas de utilizada foram justificados? | NA | NA |

(continua)

Tabela 11 – Avaliação da qualidade metodológica dos modelos utilizados nas avaliações econômicas completas (conclusão)

| Dimensão | Questões norteadoras | Kim, 2015 | Perdrizet, 2020 |
|---------------------------------|---|-----------|-----------------|
| Incorporação de dados | Todos os dados incorporados ao modelo foram descritos e referenciados com detalhes suficientes? | Sim | Sim |
| | O uso de dados mutuamente inconsistentes foi justificado (pressupostos e escolhas foram apropriados)? | Não | Não |
| | O processo de incorporação de dados foi transparente? | Sim | Sim |
| | Se os dados foram incorporados como distribuições, a escolha das distribuições foi descrita e justificada? | Não | Não |
| | Se os dados foram incorporados como distribuições, está claro que a incerteza de segunda ordem é refletida? | Sim | Sim |
| Avaliação das incertezas | Os quatro principais tipos de incerteza foram abordados? Se não, a omissão foi justificada? | Não | Não |
| | As incertezas metodológicas foram abordadas executando versões alternativas do modelo com diferentes pressupostos metodológicos? | Não | Não |
| | Há evidências de que as incertezas estruturais foram abordadas por meio de análise de sensibilidade? | Não | Não |
| | A heterogeneidade foi tratada executando o modelo separadamente para diferentes subgrupos? | Não | Sim |
| | Os métodos de avaliação da incerteza dos parâmetros foram apropriados? | Sim | Sim |
| | Foi realizada análise de sensibilidade probabilística? Se não, foi justificada? | Sim | Sim |
| | Se os dados foram incorporados como estimativas pontuais, os intervalos usados para análise de sensibilidade foram apresentados de forma clara e justificada? | Não | Sim |
| CONSISTÊNCIA | | | |
| Consistência interna | Existe evidência de que a lógica matemática do modelo foi testada exaustivamente antes do uso? | Não | Não |
| Consistência externa | As conclusões foram válidas frente os dados apresentados? | Sim | Sim |
| | Algum resultado contraintuitivo do modelo foi explicado e justificado? | NA | NA |
| | Se o modelo foi calibrado contra dados independentes, alguma diferença foi explicada e justificada? | Não | Não |
| | Os resultados do modelo foram comparados com os de modelos anteriores e as diferenças nos resultados foram explicadas? | NA | Não |

NA: não se aplica. Fonte: Baseado no instrumento publicado por Phillips et al.¹¹²

5. ESTUDO 3

Avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade da BT 3D guiada por RM comparada à BT 3D guiada por TC e à BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino

5.1. Objetivos do estudo

5.1.1. Objetivo geral

Avaliar os benefícios, danos, custos, custo-efetividade e custo-utilidade da BT 3D guiada por RM comparada à BT 3D guiada por TC e à BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino na perspectiva do ICESP.

5.1.2. Objetivos específicos

- Estimar os benefícios e danos esperados em um caso base de paciente com câncer do colo uterino tratada com BT 3D guiada por RM, BT 3D guiada por TC, e BT 2D;
- Estimar os benefícios e danos incrementais esperados em um caso base de paciente com câncer do colo uterino tratada com BT 3D guiada por RM, BT 3D guiada por TC, e BT 2D;
- Estimar os custos esperados em um caso base de paciente com câncer do colo uterino tratada com BT 3D guiada por RM, BT 3D guiada por TC, e BT 2D na perspectiva do ICESP;
- Estimar os custos incrementais esperados em um caso base de paciente com câncer do colo uterino tratada com BT 3D guiada por RM, BT 3D guiada por TC, e BT 2D na perspectiva do ICESP;
- Determinar as razões de custo-utilidade e custo-efetividade incremental da BT 3D guiada por RM *versus* BT 2D, BT 3D guiada por TC *versus* BT 2D, e BT 3D guiada por RM *versus* BT 3D guiada por TC na perspectiva do ICESP;

- Estimar os benefícios, danos, custos, benefícios e danos incrementais, custos incrementais, razões de custo-utilidade e custo efetividade incremental associados às três tecnologias supracitadas para uma população de baixo risco (FIGO IB2-IIB) e de alto risco (FIGO IIIA-IVA).

5.2. Métodos

O protocolo deste estudo foi redigido prevendo as informações mínimas necessárias para que o relato do estudo seja feito com completude e qualidade, de acordo com itens presentes no *checklist* proposto no *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS).¹²⁵

5.2.1. Questão de pesquisa no formato PICOS

A questão de pesquisa do estudo encontra-se a seguir e seus componentes apresentados no Quadro 3:

“Quais são os benefícios, danos, custos, custo-utilidade e custo-efetividade da BT 3D guiada por RM comparada à BT 3D guiada por TC e à BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino na perspectiva do provedor (ICESP)?”

Para responder à essa questão, conduzimos um modelo de análise de decisão com transição de estados de saúde e simulação de coortes, cujo detalhamento encontra-se nas seções seguintes.

Quadro 3 – Componentes da questão de pesquisa no formato PICOS (avaliação econômica completa)

| | |
|------------------------------|--|
| População (P) | Pacientes com câncer do colo uterino localmente avançado (estágio FIGO IB2-IVA) tratadas com quimioterapia e EBRT com intenção curativa |
| Intervenção (I) | Braquiterapia guiada por imagem 3D <ul style="list-style-type: none"> • Braquiterapia guiada por RM • Braquiterapia guiada por TC |
| Comparador (C) | Braquiterapia 2D guiada por RX |
| Desfechos (O) | <ul style="list-style-type: none"> • Benefícios: QALYs, expectativa de vida remanescente (anos de vida), recorrências locais (ou doença persistente) e óbitos relacionados ao câncer • Danos: toxicidades grau ≥ 3 • Custos ao longo da vida • Medidas sumárias: RCUI e RCEI (avaliada como custo incremental por ano de vida ganho e por óbito relacionado ao câncer evitado) |
| Desenho de estudo (S) | Análise de custo-utilidade e custo-efetividade com base em modelo de análise de decisão |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; EBRT: radioterapia de feixe externo, do inglês *external beam radiation therapy*; FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; QALY: ano de vida ajustado pela qualidade, do inglês *quality-adjusted life year*; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; RM: ressonância magnética; RX: raios-X; TC: tomografia computadorizada.

5.2.2. População alvo

A população de interesse foi composta por mulheres com câncer do colo uterino localmente avançado recém-diagnosticado (estágio FIGO IB2 a IVA) tratadas com quimioterapia à base de cisplatina e EBRT concomitante, seguida de BT.

O padrão de atendimento para pacientes com câncer do colo uterino FIGO I-IB1 em estágio inicial no ICESP envolve histerectomia, enquanto pacientes com doença metastática para órgãos distantes, ou seja, FIGO IVB, são tratadas com quimioterapia e EBRT paliativa. Portanto, pacientes com FIGO I-IB1 ou IVB não foram alvo desta análise.

As análises foram realizadas para toda a população-alvo e para dois subgrupos com prognósticos distintos: um subgrupo de baixo risco, definido como estágios FIGO IB2-IIB, e um subgrupo de alto risco, definido como estágios FIGO IIIA-IVA.

5.2.3. Tecnologias alternativas

As tecnologias comparadas neste modelo de análise de decisão foram baseadas na prática atual do ICESP. Assumimos que todas as pacientes recebem quatro frações de BT intracavitária ambulatorial de HDR, cada uma em uma sessão/inserção separada, sob sedação consciente, sem agulhas intersticiais. Embora a literatura descreva melhores resultados clínicos quando se utiliza a BT guiada por RM com agulhas intersticiais,¹²⁶ até o momento da conclusão deste estudo o tratamento com agulhas intersticiais não estava disponível no ICESP.

A BT convencional é planejada com base em imagem de RX em todas as frações. A BT guiada por imagem 3D pode ser realizada com quatro frações de BT guiadas por RM ou guiadas por TC.

O tempo estimado para a realização da BT é de cerca de 90, 150 e 180 minutos para BT 2D, BT guiada por TC e BT guiada por RM, respectivamente, segundo opinião de especialista. Usualmente, é necessária uma equipe interdisciplinar para realizar a BT, independentemente da técnica, incluindo um(a) médico(a) radioterapeuta, um(a) radiólogo(a), um(a) físico(a) médico(a) e um(a) técnico(a) de enfermagem. A BT guiada por RM e TC envolve um(a) técnico(a) de imagem adicional e presume-se que o planejamento do tratamento com isodose (prescrição com base nos contornos do tumor e órgãos pélvicos adjacentes) exija tempo extra do(a) médico(a) radioterapeuta e do(a) físico(a) médico(a).

A BT guiada por RM ou TC é administrada usando aplicadores intracavitários reutilizáveis compatíveis com RM e TC em anel/tandem (ou equivalente). A BT 2D é administrada usando aplicadores intracavitários convencionais reutilizáveis em anel/tandem (ou equivalentes). A Tabela 12 apresenta as tecnologias alternativas sob comparação na análise de decisão.

Tabela 12 – Tecnologias alternativas comparadas no modelo de análise de decisão

| Tipo de BT | Descrição |
|---------------------|--------------------------------------|
| BT 2D | 4 frações de BT de HDR guiada por RX |
| BT 3D guiada por TC | 4 frações de BT de HDR guiada por TC |
| BT 3D guiada por RM | 4 frações de BT de HDR guiada por RM |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BT: braquiterapia; HDR: alta taxa de dose, do inglês *high dose rate*; RM: ressonância magnética; RX: raios-X; TC: tomografia computadorizada.

5.2.4. Seleção e estrutura do modelo de análise de decisão

Um modelo de análise de decisão com transição de estados de saúde e simulação de coortes (Markov) foi escolhido porque é capaz de simular o curso de pacientes com câncer do colo uterino localmente avançado após a conclusão da quimioterapia e EBRT, com probabilidades de transição entre "estados de saúde" clínicos bem definidos.³³ As tecnologias alternativas (intervenções) foram administradas no início do modelo (intervenção única).³³ Como o número de estados de saúde é manejável,²⁸ o modelo foi projetado para ser analisado como simulação de coortes em vez de simulação de indivíduos (microsimulação).³³

5.2.4.1. Estados de saúde

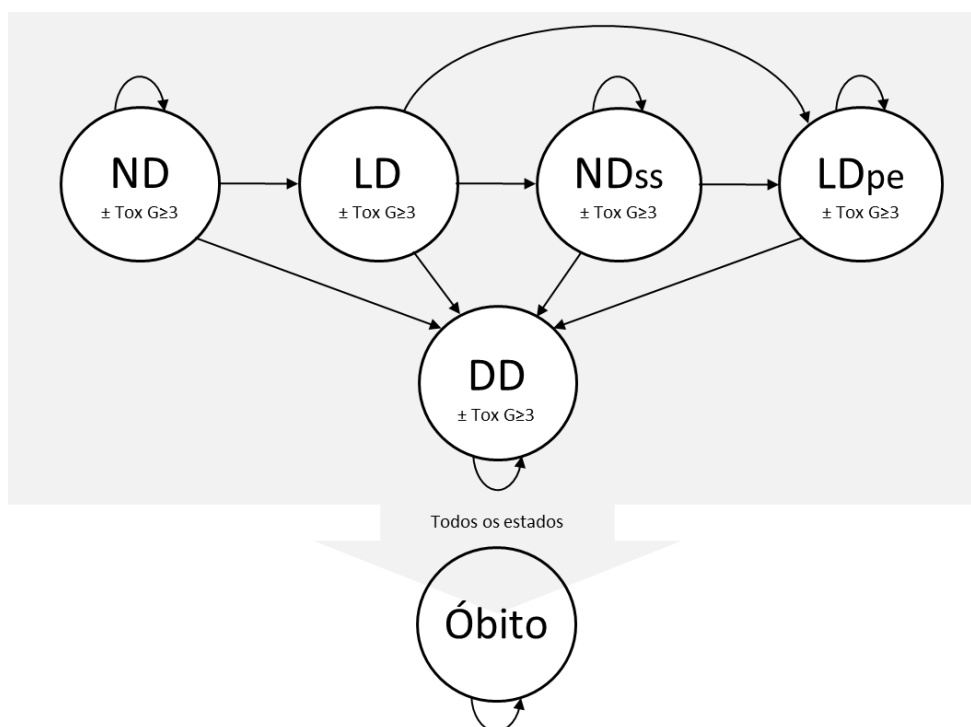
Identificamos os possíveis estados de saúde que refletem o curso da doença após as intervenções de interesse, os quais foram definidos para capturar adequadamente os benefícios e os danos das intervenções. Os estados de saúde são mutuamente exclusivos (as pacientes podem estar em apenas um estado durante cada ciclo) e coletivamente exaustivos (todas as pacientes da coorte inicial devem estar em um dos estados durante cada ciclo).³³ Os estados de saúde incluídos em nosso modelo, e as possíveis transições entre eles, estão representados na Figura 9 e são detalhados a seguir:

- Ausência de doença, do inglês *No Disease* (ND): Pacientes com resposta completa após completar a BT;
- Doença local, do inglês *Local Disease* (LD): Pacientes que ainda apresentam doença local/pélvica após completar a BT (sem resposta) ou pacientes que desenvolvem uma recorrência local após um tratamento bem-sucedido. Nesse estado de saúde, algumas pacientes elegíveis podem receber uma cirurgia de resgate. As pacientes permanecem nesse estado de saúde por apenas um ciclo e, em seguida, transitam para o estado de doença local persistente (LDpe);
- Metástase à distância, do inglês *Distant Disease* (DD): Pacientes com doença metastática à distância após completar a BT ou que desenvolvem metástase à distância incidente após um tratamento bem-sucedido;
- Ausência de doença após cirurgia de resgate, do inglês *No Disease after Salvage Surgery* (NDss): Pacientes submetidas a uma cirurgia de resgate bem-sucedida;

- Doença local persistente, do inglês *Persistent Local Disease* (LDpe): Pacientes com doença local persistente, não elegíveis para cirurgia de resgate. Pacientes que ainda apresentam doença localizada/pélvica após cirurgia de resgate também transitam para este estado. As pacientes que apresentam recorrência que transitam para o estado LD, transitam para este estado após um ciclo no primeiro;
- Óbito: Pacientes que morrem por câncer, por toxicidade ou por outras causas.

* Em todos os estados de saúde, as pacientes estão sob risco de toxicidade grau ≥ 3 relacionada ao tratamento durante os primeiros cinco anos após BT.

Figura 9 - Estados de saúde de Markov e transições de estado para estado



ND: Ausência de doença - Pacientes com resposta completa após completar a BT; LD: Doença local - Pacientes que ainda apresentam doença local/pélvica após completar a BT (sem resposta) ou pacientes que desenvolvem uma recorrência local após um tratamento bem-sucedido. Neste estado de saúde, algumas pacientes elegíveis podem receber uma cirurgia de resgate. As pacientes permanecem neste estado de saúde por apenas 1 ciclo e, em seguida, transitam para o estado LDpe; DD: Metástase à distância - Pacientes com doença metastática à distância após completar a BT ou que desenvolvem doença à distância incidente após um tratamento bem-sucedido; NDss: Ausência de doença após cirurgia de resgate - Pacientes submetidas a uma cirurgia de resgate bem-sucedida; LDpe: Doença local persistente - Pacientes com doença local persistente, não elegíveis para cirurgia de resgate. Pacientes que ainda apresentam doença localizada/pélvica após cirurgia de resgate também transitam para este estado. As pacientes que apresentam recorrência que transitam para o estado LD, transitam para este estado após 1 ciclo no primeiro; Óbito: Pacientes que morrem por câncer, por toxicidade ou por outras causas. \pm Tox G ≥ 3 : toxicidade grau ≥ 3 - Em todos os estados de saúde, as pacientes estão sob risco de toxicidade grau ≥ 3 relacionada ao tratamento durante os primeiros cinco anos após BT. Fonte: Elaboração própria.

5.2.4.2. Estrutura do modelo

A estrutura do modelo foi construída considerando uma coorte da população-alvo, bem como subgrupos de populações de baixo e alto risco. Para representar adequadamente os subgrupos, utilizamos uma árvore de decisão precedendo o modelo de transição de estados de saúde, para distribuir as pacientes de acordo com a prevalência dos subgrupos na população diagnosticada no ICESP.

Após o tratamento com BT, as pacientes foram distribuídas nos três possíveis estados iniciais de saúde (ND, LD ou DD), seguindo probabilidades para pacientes de baixo e alto risco. Após um ciclo, as pacientes poderiam transitar para outro estado de saúde (LD, DD, NDs) ou permanecer no mesmo estado de saúde, de acordo com probabilidades associadas às estratégias de BT, ao grupo de risco e probabilidades específicas do estado de saúde. Nos estados de saúde "doentes" (LD, LDpe e DD), as pacientes poderiam progredir para óbito, de acordo com as probabilidades de óbito específicas do grupo de risco e da doença. Em todos os estados, as pacientes poderiam evoluir para óbito por outras causas, de acordo com as probabilidades de óbito específicas da idade. Além disso, em todos os estados de saúde as pacientes poderiam desenvolver toxicidades grau ≥ 3 nos primeiros cinco anos após a conclusão do tratamento com BT, de acordo com probabilidades específicas da estratégia de BT recebida.

O curso da doença após o tratamento com BT foi consistente entre as estratégias. Para garantir que os processos da doença fossem implementados de acordo,³³ incorporamos todos os componentes do modelo que representa o curso da população de baixo risco após receber uma das estratégias de BT e vinculamos a mesma estrutura (clone) para a população de alto risco. Em seguida, clonamos o curso da doença para as duas estratégias de BT restantes.

Em cada ciclo, as pacientes receberam *rewards* por estarem em determinado estado ou por sofrerem algum evento dentro de um estado de saúde (por exemplo, toxicidade). Os possíveis *rewards* foram anos de vida, *utilities* associadas ao estado de saúde, recorrências locais (ou doença local persistente), óbitos relacionados ao câncer, toxicidades grau ≥ 3 e custos associados ao estado de saúde ou aos eventos dentro de um ciclo.

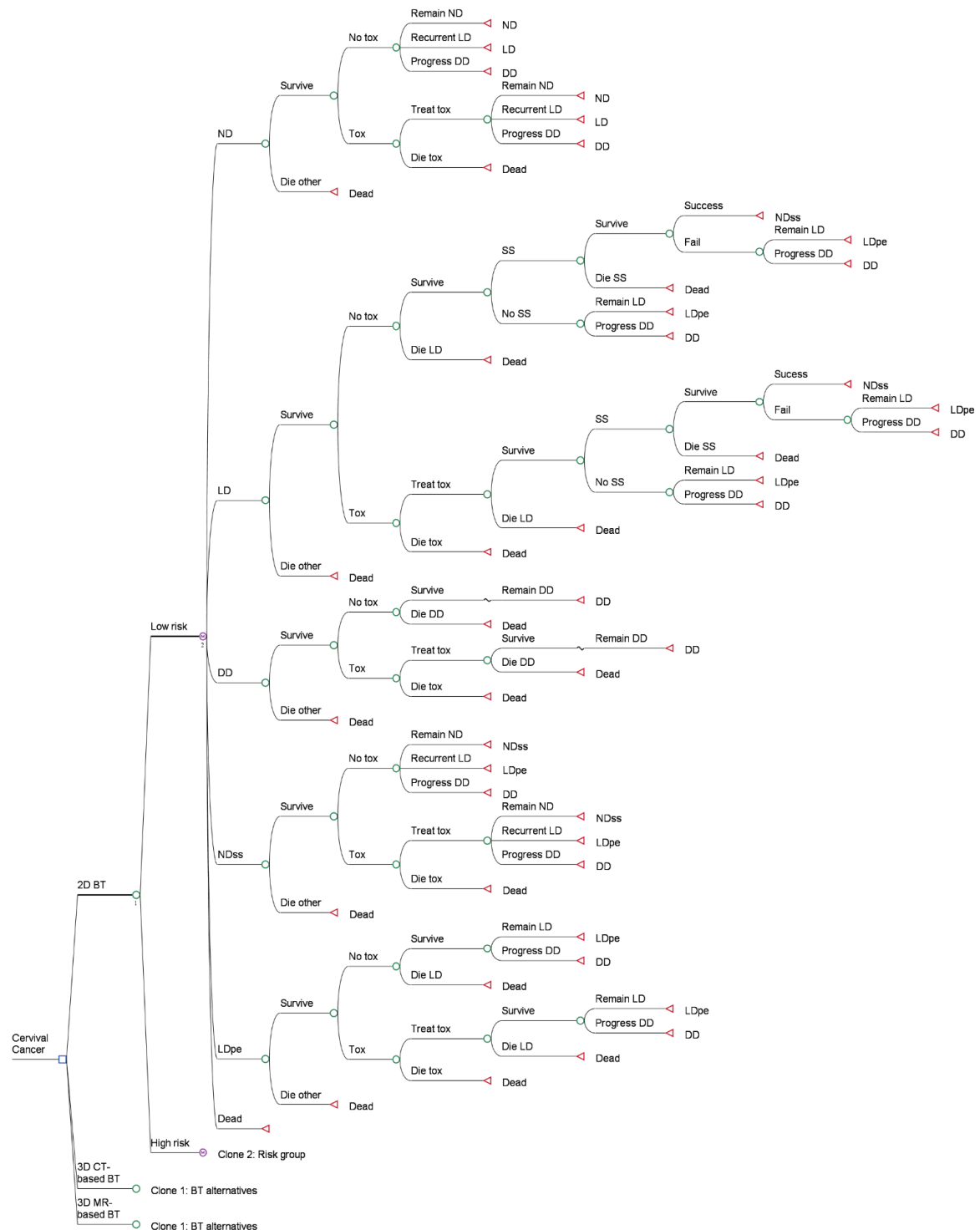
Determinamos um horizonte temporal de toda a vida para o modelo, a fim de capturar todos os efeitos em saúde e custos relevantes para o problema de decisão.³³ Como a expectativa de vida da população feminina brasileira é de 80 anos,¹²⁷ o modelo foi concebido

para rastrear a coorte até a idade de 100 anos para garantir que mais de 99,9% das pacientes estivessem mortas no último ciclo.

Recomenda-se que a duração dos ciclos seja curta o suficiente para representar a frequência de eventos clínicos ao longo do tempo (eventos devem ocorrer no máximo uma vez por ciclo), mas a duração deve ser baseada no problema clínico e na expectativa de vida remanescente.³³ Embora eventos relacionados à complicação do tratamento, recorrência e progressão da doença possam ocorrer em um curto espaço de tempo, também levamos em consideração a eficiência computacional, a disponibilidade de dados para parâmetros do modelo e o horizonte temporal de toda a vida adotado. Portanto, assumimos que um ciclo com duração de um ano é curto o suficiente para capturar a frequência de eventos clínicos no contexto do modelo.

Usamos o TreeAge Pro Healthcare versão 2021 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA, EUA) para desenvolver o modelo de Markov, com ciclos de um ano de duração e horizonte temporal de toda a vida. A Figura 10 apresenta a árvore de Markov construída no TreeAge.

Figura 10 - Árvore de Markov do modelo de análise de decisão



2D: Bidimensional; 3D: Tridimensional; DD: metástase à distância; Die DD: óbito por metástase à distância; Die LD: óbito por doença local; Die SS: óbito decorrente da cirurgia de resgate; Die tox: óbito por toxicidade; Die Other: óbito por outras causas; LD: Doença local; LDpe: Doença local persistente; ND: Ausência de doença; NDss: Ausência de doença após cirurgia de resgate; No SS: não elegível para cirurgia de resgate; No tox: ausência de toxicidade; Progress DD: progressão para metástase à distância; Recurrent LD: recorrência local; Remain DD: permanece com metástase à distância; Remain LD: permanece com doença local; Remain ND: permanece com ausência de doença; RM: ressonância magnética; SS: elegível para cirurgia de resgate; TC: tomografia computadorizada; Treat tox: toxicidade tratada; Tox: toxicidade.

Fonte: Elaboração própria.

5.2.5. Parâmetros do modelo

5.2.5.1. Dados clínicos e epidemiológicos

Utilizamos dados clínicos e epidemiológicos provenientes da literatura para estimar as probabilidades de transição do modelo.

Até onde sabemos, há apenas um ensaio clínico randomizado comparando a BT 3D *versus* BT 2D, ainda em andamento e sem resultados disponíveis até a data de depósito desta tese.¹²⁸ Nenhum outro estudo randomizado comparando BT 3D guiada por RM ou TC *versus* BT 2D foi publicado até o momento.

Três revisões sistemáticas com meta-análises avaliaram os efeitos clínicos da BT 3D *versus* BT 2D utilizando dados de estudos observacionais foram publicadas até o momento,^{41,129,130} uma delas realizada pelo nosso grupo e apresentada na Seção 3.⁴¹ A revisão sistemática conduzida por Hande et al.¹²⁹ incluiu 24 estudos não comparativos (total de 5.488 pacientes) avaliando os efeitos clínicos da BT 3D ou BT 2D com HDR ou PDR.¹²⁹ Os autores apresentaram eficácia clínica (taxas atuariais em três anos) para cada tipo de BT, o que consideramos apropriado para uso em nosso modelo.¹²⁹ Kim et al. incluíram seis estudos comparativos avaliando os efeitos da BT 3D *versus* BT 2D, independentemente do tipo de taxa de dose, que também foram incluídos em nossa revisão sistemática,⁴¹ portanto, não utilizamos as estimativas fornecidas por essa revisão.¹³⁰ Nossa revisão sistemática incluiu 20 estudos comparativos envolvendo 4.287 pacientes tratadas com BT 3D ou BT 2D, independentemente do tipo de taxa de dose, e apresentamos os desfechos de eficácia da BT 3D *versus* BT 2D como medidas de *Hazard Ratio*.⁴¹ Em relação à taxa de dose da BT, assumimos que HDR e PDR BT resultam em resultados semelhantes, portanto, não usamos dados de estudos que relataram resultados clínicos de pacientes tratadas com BT de LDR ou outras cointervenções além da quimioterapia e EBRT. Decidimos, então, para fins do modelo, listar dados apenas dos estudos primários incluídos em nossa revisão que utilizaram quimioterapia, EBRT e BT de HDR ou BT de PDR, para evitar outros fatores de confusão além dos já existentes devido ao desenho observacional dos estudos.^{15–17,72–74,78}

Como os dados das revisões sistemáticas não foram suficientes para fornecer informações para todos os parâmetros do modelo, utilizamos como fonte adicional de dados grandes estudos de coortes de pacientes tratadas com BT 3D guiada por RM^{126,131} e guiada por

TC,¹³² resultados de um dos braços de um estudo randomizado comparando os efeitos da BT 2D de HDR *versus* LDR (apenas o braço HDR),¹³³ dados de estudos que acompanharam pacientes após cirurgia de resgate,¹³⁴⁻¹³⁹ dados provenientes dos modelos anteriores comparando BT 3D *versus* BT 2D,^{123,124} dados epidemiológicos,^{127,140,141} bem como opinião de especialistas em radioterapia ginecológica.

Para selecionar as estimativas a serem inseridas no modelo, primeiramente listamos os dados fornecidos a partir dos estudos identificados. Quando várias fontes de dados foram identificadas para um determinado parâmetro, tentamos realizar estimativas agrupadas para então, alimentar o modelo. No entanto, devido à heterogeneidade clínica entre os estudos, a população, e intervenções, consideramos que a condução de meta-análises não seria uma abordagem razoável. Portanto, selecionamos a estimativa mais plausível entre as estimativas fornecidas pelos estudos, levando em consideração as semelhanças clínicas da população e intervenções do estudo original e o nosso modelo. Os parâmetros para análises de sensibilidade também foram retirados das estimativas fornecidas pelos estudos. As estimativas para análise do caso base e as variações para análises de sensibilidade foram revisadas por especialistas em radioterapia ginecológica que determinaram as estimativas finais. Salvo indicação em contrário ao longo do texto desta seção, os especialistas em radioterapia ginecológica determinaram taxas em três anos, pois são usuais em publicações de estudos clínicos de radioterapia e os clínicos estão familiarizados com estas estimativas.

Após a determinação das estimativas, foram calculadas as probabilidades de transições para alimentar o modelo. Assumimos taxas constantes ao longo do tempo e calculamos a probabilidade anual correspondente usando a equação derivada de Sonnenberg et al.³⁴ e Briggs et al.¹⁴²

$$p=1-\exp\{-r/t\}$$

Onde p é a probabilidade de um evento que ocorre a uma taxa constante (r) em um tempo especificado (t).

A incidência relatada ao longo de um determinado período (em anos) foi convertida em probabilidade anual dividindo a incidência pelo tempo.

A maioria dos eventos de toxicidade grau ≥ 3 , recorrências locais, metástase à distância incidente, e progressão de doença localizada para metástase à distância ocorre nos primeiros três anos após o tratamento e diminui ao longo do tempo. Após cinco anos, os riscos desses

eventos são mínimos. Para implementar as probabilidades de transições, assumimos uma probabilidade anual constante nos três primeiros anos, diminuída pela metade de cada um dos dois anos seguintes e zero a partir do sexto ano.

5.2.5.2. Medidas de utilidade em saúde (*utilities*)

Medidas de utilidade em saúde, ou simplesmente *utilities*, foram utilizadas para o cálculo de QALYs na nossa análise de decisão. Os QALYs são um tipo de desfecho que combina em uma única medida as preferências dos indivíduos sobre o tempo de sobrevivência e sobre a qualidade durante esse período.¹⁴³ *Utilities* descrevem o valor de um estado de saúde em uma escala variando entre 0 e 1, em que 1 representa saúde plena e 0 representa estados considerados tão ruins quanto a morte.¹⁴⁴

Existe uma série de métodos para mensurar *utilities*. As medidas podem ser obtidas por métodos diretos, que obtêm diretamente as preferências de uma amostra da população geral ou de uma população de pacientes, e métodos indiretos, que utilizam instrumentos pré-constituídos validados para mensurar a preferência por um determinado estado de saúde.¹⁴³ Exemplos de métodos diretos são o *standard gamble* (SG), *time trade-off* (TTO) e as escalas de mensuração, como a escala visual analógica (EVA), enquanto instrumentos indiretos incluem o *European Quality of Life Five Dimension* (EQ-5D), o *Health Utilities Index Mark 2* (HUI2) ou *Mark 3* (HUI3) e o *Short-Form Six-Dimension* (SF-6D).¹⁴³

Para alimentar o nosso modelo foram utilizadas medidas de *utilities* obtidas por método indireto de uma população de pacientes do ICESP e *utilities* provenientes da literatura.

5.2.5.2.1. Dados primários

Nosso grupo de pesquisa realizou um estudo de coorte prospectivo intitulado “Avaliação da Qualidade de Vida das Pacientes Submetidas à Braquiterapia 3D Guiada por Imagem (IGBT) para Câncer do Colo do Útero” com o objetivo de avaliar a qualidade de vida e *utilities* de pacientes com câncer do colo uterino localmente avançado tratadas com quimioterapia, EBRT seguida de BT (2D ou 3D) no ICESP. O estudo foi conduzido pela pesquisadora MSc. Layse Martins Gama sob a supervisão da Profa. Dra. Heloisa Andrade de Carvalho (Aprovação CEP 3.084.448; Anexo 1). As pacientes foram incluídas entre Janeiro de

2019 e Janeiro de 2021 e as *utilities* foram mensuradas usando a versão brasileira validada do SF-6D¹⁴⁵ em 1, 3, 6 e 12 meses após a conclusão da BT. Para determinar o estado de saúde no momento das mensurações das *utilities*, avaliamos os prontuários das pacientes para verificar o *status* clínico na visita correspondente.

5.2.5.2.2. Dados secundários

Realizamos uma revisão rápida da literatura seguindo as recomendações da ISPOR sobre Identificação, Revisão e Uso de Utilidades de Estado de Saúde em Modelos de Custo-Efetividade, para identificar dados adicionais.¹⁴⁴

Embora as revisões sistemáticas exijam uma busca exaustiva de evidências, há consenso de que a busca exaustiva de todos os parâmetros do modelo não é um uso eficiente dos recursos.³¹ Portanto, limitamos nossa busca ao MEDLINE via PubMed,⁴² LILACS,⁴⁵ Tufts CEA Registry,¹⁰⁰ Health Economics Research Centre (HERC) Mapping Database¹⁴⁶ e à base de dados da School of Health and Related Research, University of Sheffield (SchARRHUD)¹⁴⁷ por estudos relatando *utilities* para preencher todos os estados de saúde do modelo.¹⁴⁸ Não colocamos restrições de idioma ou data de publicação. A estratégia de busca eletrônica e os resultados em cada base de dados estão apresentados no Apêndice 5.

Incluímos estudos que relataram dados primários (estudos transversais ou prospectivos) ou dados secundários (revisões sistemáticas ou estudos de modelagem) sobre *utilities* em saúde, obtidos de populações gerais ou de pacientes usando qualquer método validado, relacionados a pelo menos um dos estados de saúde ou eventos de interesse do modelo:

- *Utility* associada à ausência de doença (controle do câncer) após BT;
- *Utility* associada à ausência de doença após cirurgia de resgate (histerectomia ou exenteração pélvica);
- *Utility* associada à doença local persistente ou recorrente após BT;
- *Utility* associada à progressão para metástase à distância após BT;
- *Utility* associada à toxicidade grau ≥ 3 após BT.

Um revisor avaliou os títulos e resumos de todas as citações recuperadas. Quando uma citação foi considerada potencialmente elegível, a publicação em texto completo foi obtida e

avaliada em detalhes para confirmar a elegibilidade. As médias de *utilities* associadas aos estados de saúde de interesse foram extraídas dos estudos elegíveis, acompanhadas dos métodos utilizados e população da qual a estimativa foi elicitada.

5.2.5.2.3. Síntese das *utilities*

Pesquisas sobre a aplicação de métodos de síntese para medidas de utilidade em saúde estão ainda em um estágio inicial.¹⁴⁴ Para a consistência dentro de um modelo, a ISPOR recomenda que os dados de utilidade em todos os estados de saúde sejam informados por evidências obtidas de estudos que utilizaram a mesma medida de preferência, embora isso nem sempre seja possível. Por outro lado, os autores também consideraram razoável combinar os dados de diferentes medidas de utilidades para um determinado estado de saúde, quando disponíveis.¹⁴⁴

Não há uma maneira formal de ajustar os pesos ou padronizar medidas de utilidades provenientes da literatura, o que exigiria acesso aos dados individuais dos estudos primários.¹⁴⁴ Além disso, muitas das técnicas mais complexas comumente utilizadas para combinar estimativas de eficácia clínica em uma medida sumária podem ter papel limitado na síntese de medidas de utilidade em saúde devido ao menor número de estudos disponíveis e à alta heterogeneidade nos métodos de avaliação e nas populações de pacientes nesses estudos.¹⁴⁴ Portanto, optamos por uma abordagem pragmática e calculamos a média ponderada dos escores médios de *utilities* obtidos no primeiro mês após a conclusão da BT do nosso estudo primário (pelo fato de os escores médios terem sido obtidos a partir da maior subamostra do estudo) e das médias extraídas dos estudos incluídos na revisão rápida da literatura para cada estado de saúde de interesse. Como os estudos de modelagem não forneceram informações sobre o tamanho das amostras dos estudos primários dos quais as *utilities* foram extraídas, atribuiu-se a eles o mesmo peso do estudo com o menor tamanho amostral do conjunto de estudos incluídos para o estado de saúde em avaliação. Os intervalos mínimos e máximos para análise de sensibilidade determinística foram determinados como as médias mínimas e máximas originalmente relatadas pelos estudos no conjunto.

5.2.5.3. Estimativas de custos

5.2.5.3.1. Perspectiva

As estimativas de custos foram calculadas considerando a perspectiva do provedor (ICESP), que é um hospital universitário público quaternário. Inaugurado em maio de 2008, o ICESP é o maior hospital especializado em tratamento oncológico da América Latina.¹⁴⁹ Localizado no complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o ICESP é operado por uma organização social de saúde, entidade do setor privado sem fins lucrativos, em parceria formal com o Governo do Estado de São Paulo e atuante de forma complementar para consolidar o SUS.¹⁵⁰

O Instituto tem 499 leitos distribuídos por 22 andares do edifício, incluindo 85 leitos de unidades de terapia intensiva e 18 salas cirúrgicas.¹⁵¹ O ICESP possui a maior instalação de radioterapia do país, que inclui equipamentos como aceleradores lineares e radioterapia de intensidade modulada para EBRT, e uma sala completa de BT, incluindo equipamento para planejamento de BT 3D além dos equipamentos para aquisição de imagens (TC e RM).

5.2.5.3.2. Etapas da estimativa de custos

A estimativa dos custos foi realizada em três etapas: 1) identificação dos itens de custeio; 2) mensuração das quantidades de recursos; e 3) valoração dos recursos.

5.2.5.3.2.1. Identificação dos itens de custeio

Foram incluídos custos médicos diretos relacionados ao tratamento de pacientes com câncer do colo uterino a partir do início da BT. Todos os itens de custeio envolvidos no planejamento e execução da BT, tratamento de complicações, acompanhamento ambulatorial, recorrência da doença, e cuidados paliativos, foram identificados.

Itens de custeio relacionados ao tratamento do câncer do colo uterino que antecederam a BT, como EBRT e quimioterapia, foram assumidos como equivalentes entre as pacientes tratadas com BT 2D, BT 3D guiada por TC e guiada por RM, portanto, não foram incluídos nas análises.

Não incluímos itens de custeio associados ao cuidado em saúde prestado em outras instituições, públicas ou privadas, nas pacientes com câncer do colo uterino que receberam

seu tratamento primário com intenção curativa no ICESP, mesmo que esses sejam considerados custos médicos diretos. Também não foram incluídos itens de custeio incorridos sob a perspectiva da paciente ou cuidador, tais como deslocamento ou transporte, compra de medicamentos não fornecidos pela farmácia de dispensação ambulatorial do ICESP, ou atendimento domiciliar, bem como custos indiretos relacionados à perda de produtividade e tempo produtivo ou de lazer pela paciente ou cuidador.

5.2.5.3.2.2. Mensuração das quantidades de recursos

Para a mensuração dos recursos utilizados, primeiro identificamos todas as pacientes com câncer do colo uterino tratadas com BT (2D ou 3D) do banco de dados administrativo do ICESP, registradas a partir de março de 2013, quando o serviço de BT foi implementado, até julho de 2019 (N=289). Como consideramos o horizonte temporal de toda a vida, optamos por não incluir pacientes tratadas após 2019 para evitar sub-representação dos recursos usados para o manejo das pacientes após a BT, ou seja, recursos utilizados para o tratamento de complicações, recorrências ou progressão da doença.

Em seguida, foram utilizados dados clínicos registrados nos prontuários eletrônicos para identificar e excluir pacientes que receberam quimioterapia e EBRT com intenção não curativa, histerectomia programada após BT e cujo câncer do colo uterino era secundário a outro sítio primário, por não serem a população alvo de nossa análise. Também foram excluídas pacientes sem acompanhamento clínico na instituição e, conseqüentemente, sem recursos registrados no banco de dados institucional. Foram excluídas as pacientes que apresentaram mais de um evento de interesse do modelo em um mesmo período (por exemplo, toxicidade grau 3-4 e progressão da doença sobrepostas), pois a identificação dos recursos utilizados para gerenciar cada um dos eventos de interesse estaria comprometida. Das 209 pacientes restantes, foram excluídas 96 que desenvolveram apenas toxicidades grau 1-2, pois tais eventos não foram considerados no modelo. No total, 113 pacientes elegíveis foram identificadas para fornecer dados sobre itens de custos.

Após, foram identificados e quantificados todos os recursos utilizados para o manejo das pacientes desde a primeira sessão de BT até o último recurso registrado em 31/12/2021 no *software Tasy* do ICESP. As quantidades de recursos foram estimadas utilizando uma metodologia mista envolvendo as abordagens *bottom-up*, também denominada microcusteio,

e *top-down* ou macrocusteio. A abordagem de microcusteio foi utilizada para estimar o uso de materiais hospitalares (incluindo aqueles usados durante a BT, cirurgias, hospitalizações, visitas de emergência e consultas), medicamentos (incluindo aqueles usados durante a BT, cirurgias, hospitalizações, visitas de emergência e aqueles fornecidos pela farmácia ambulatorial) e gases usados durante os procedimentos cirúrgicos.

Para os demais recursos utilizamos a abordagem de macrocusteio, visto que o ICESP utiliza o sistema de custeio por absorção, e as quantidades de uso de recursos foram disponibilizadas de maneira agregada. Portanto, as quantidades de dias de internações, consultas, cirurgias (contados como minutos de ocupação da sala cirúrgica), imagens, exames laboratoriais e radioterapia (BT ou outra radioterapia, como EBRT quando necessária para tratar recorrências) fornecidas incluíram de forma agregada honorários profissionais, custos de operação rateados (por exemplo limpeza e lavanderia), infraestrutura (aquisição e manutenção de equipamentos e estrutura física) e custos administrativos. Os recursos identificados utilizando abordagens de microcusteio e macrocusteio estão apresentados no Quadro 4.

Quadro 4 – Recursos identificados utilizando abordagens de microcusteio e macrocusteio

| Bottom-up (microcusteio) | Top-down (macrocusteio) |
|---------------------------------|---------------------------------|
| Materiais (unidade) | Consultas (unidade) |
| Medicamentos (unidade) | Imagens (unidade) |
| Gases cirúrgicos (minutos) | Exames laboratoriais (unidade) |
| | Radioterapias (unidade) |
| | Cirurgias (minutos) |
| | Visitas de emergência (unidade) |
| | Dias no hospital (unidade) |
| | Dias em UTI (unidade) |

UTI: unidade de terapia intensiva.

5.2.5.3.2.3. Valoração dos recursos

Recursos identificados por meio de microcusteio foram valorados utilizando custo direto praticado no ICESP. Para os recursos identificados por macrocusteio, a valoração foi realizada por meio custeio por absorção, considerado como método contábil de custos, que permite calcular o custo por procedimento e por centro de custo (unidade hospitalar), e padroniza informações e custos das unidades hospitalares.¹⁵⁰

Os valores de custo unitário dos recursos foram extraídos do *software Tasy* e apresentados em reais (R\$) de 2021.

5.2.6. Correção de meio de ciclo

Os modelos de Markov tradicionais acumulam os *rewards* associados ao estado de saúde (por exemplo, os custos incorridos durante a permanência em um determinado estado de saúde, ou a *utility* associada àquele estado) no início de cada ciclo, sendo que as transições entre estados de saúde ocorrem no final de cada ciclo, mesmo que parte da coorte transite para outro estado de saúde durante o ciclo. Atribuir um *reward* completo no início da coorte superestimaria os valores esperados e não atribuir nenhum *reward* os subestimaria.³³ Portanto, usamos a correção de meio de ciclo no início do modelo e no final, subtraindo metade dos *rewards* atribuídos no início do processo (no ciclo 0) e no último ciclo.¹⁵²

5.2.7. Taxa de desconto

O desconto é uma técnica comumente usada nas análises de custo-utilidade e custo-efetividade para "fazer comparações justas" de tecnologias cujos custos e resultados ocorrem em momentos diferentes.¹⁵³ Não é uma correção pela inflação. Embora haja consenso geral entre os economistas da saúde quanto à necessidade de desconto, há menos consenso sobre a magnitude do desconto.²¹ A escolha da taxa de desconto deve considerar a racionalidade do processo de decisão e o ambiente econômico de cada sociedade.²¹ Para tanto, aplicou-se uma taxa de desconto de 5% ao ano para todos os *rewards* estabelecidos (custos e desfechos em saúde), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica

do Ministério da Saúde do Brasil.²¹ Os intervalos para análises de sensibilidade estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 – Taxa de desconto aplicada aos custos e desfechos em saúde do modelo de análise de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|------------------------|--------------------|--------|--------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Taxa de desconto anual | 0,05 | 0,0 | 0,1 |

ASD: análise de sensibilidade determinística.

5.2.8. Desfechos

Os benefícios das três estratégias de BT foram expressos como QALYs, expectativa de vida remanescente, mortes relacionadas ao câncer e recorrências locais (ou doença local persistente). Os QALYs foram calculados multiplicando as *utilities* recompensadas em cada ciclo pela expectativa de vida remanescente. Consideramos como óbitos relacionados ao câncer os óbitos por doença local, por metástase à distância, devido à cirurgia de resgate, ou por toxicidades grau ≥ 3 . Consideramos recorrências locais as recorrências locais verdadeiras (após BT bem-sucedida ou cirurgia de resgate bem-sucedida) e os casos de doença local persistente (ou seja, não responderam à BT e não foram elegíveis para cirurgia de resgate, ou não responderam à BT e falharam na cirurgia de resgate). As pacientes que transitavam por um estado de saúde com doença local (LD ou LDpe) e morreram devido a doença local foram contabilizadas como um evento de recorrência local.

Os danos das três estratégias de BT foram expressos como toxicidades grau ≥ 3 , sejam tratadas com sucesso ou fatais.

Os custos ao longo da vida representaram os custos específicos da estratégia de BT e os custos específicos de cada estado de saúde transitado durante todo o horizonte temporal do modelo.

Calculamos as diferenças entre esses desfechos (incrementos) quando os tipos alternativos de BT foram comparados entre si.

As medidas sumárias foram expressas como RCEI e RCUI, calculadas usando equação a seguir:

$$\text{RCEI} = \frac{\text{Diferença nos custos totais (custo incremental)}}{\text{Diferença nos desfechos de saúde (efeito incremental)}}$$

Selecionamos dois desfechos de saúde para fornecer a RCEI. As RCEIs foram expressas como custos incrementais ao longo da vida por mortes relacionadas ao câncer evitadas com cada estratégia de BT e como custos incrementais ao longo da vida pela expectativa de vida remanescente. A RCUI foi expressa como custos incrementais ao longo da vida por QALY ganho.

5.2.9. Análise do caso base e de subgrupos

Na análise do caso base, foram calculados os valores esperados (custos e desfechos em saúde) para toda a população alvo tratada com cada estratégia de BT. Primeiro, o modelo calculou a probabilidade de um paciente estar em um determinado estado de saúde em cada ciclo para identificar a proporção de pacientes em cada estado de saúde para cada ciclo.²⁴

Os custos de cada ciclo foram ponderados pela proporção de pacientes em cada estado de saúde para gerar o custo esperado por ciclo. Os custos esperados ao longo da vida foram calculados pela soma dos custos de cada ciclo.²⁴

Os desfechos em saúde (benefícios e danos) de cada ciclo foram ponderados pela proporção de pacientes em cada estado de saúde para gerar os desfechos em saúde esperados por ciclo. Para calcular a expectativa de vida remanescente com cada estratégia, ponderamos a proporção de pacientes em cada estado de saúde por ciclo por 1 se estavam vivas e por 0 se estavam mortas e, em seguida, somamos o resultado de cada ciclo.²⁴ Os demais desfechos em saúde esperados foram calculados de forma semelhante.

Na análise de subgrupos, repetimos as análises para calcular os valores esperados apenas para o subgrupo de baixo risco e, novamente, apenas para o subgrupo de alto risco.

5.2.10. Análises de sensibilidade

Avaliamos o impacto da incerteza nos parâmetros do modelo e a robustez dos resultados das análises de custo-utilidade para o caso base e subgrupos realizando análises de sensibilidade determinística (ASD) univariada (unidirecional) e multivariada (cenário).

5.2.10.1. Análise de sensibilidade determinística univariada

Na ASD univariada, repetimos a execução do modelo variando todos os parâmetros de entrada, um por vez. Para as variáveis dependentes do tempo, implementadas no modelo utilizando tabelas, os intervalos de variação utilizados foram de +-20% em relação à média do caso base. Para os parâmetros de custo, os intervalos foram baseados no custo mínimo e máximo por paciente atendida no ICESP. Para os demais parâmetros, os intervalos foram valores específicos baseados em estimativas mínimas e máximas observadas na literatura ou intervalos plausíveis validados por especialistas em radioterapia. Apresentamos os 10 parâmetros do modelo que mais impactaram as RCUIs usando um diagrama de tornado, que é um conjunto consolidado de análises de sensibilidade unidirecional. O diagrama mostra barras horizontais quantificando a alteração do resultado causado pela variação dos parâmetros do modelo dentro de seus limites de incerteza. A linha vertical cortando todas as barras horizontais representa o valor esperado da análise de caso base. O eixo vertical mostra todos os parâmetros variados, ordenados de forma descendente pela largura da alteração do resultado. Assim, o parâmetro no topo do diagrama com a barra mais larga indica o parâmetro com maior impacto na RCUI.¹⁵⁴

5.2.10.2. Análise de sensibilidade determinística multivariada

No ICESP, frequentemente a BT 3D é realizada com uma combinação de imagens 3D, geralmente RM para o planejamento da primeira fração de BT, e TC para o planejamento das frações restantes. Portanto, realizamos uma ASD de cenário multivariado, considerando uma fração de BT guiada por RM e três frações de BT guiada por TC. As probabilidades de transição para parâmetros dependentes de BT foram calculadas como o valor médio entre as estimativas de BT guiada por TC e BT guiada por RM (exceto toxicidades, cujas probabilidades foram assumidas equivalentes para BT guiada por TC e RM). Custos específicos associados aos

exames de imagens foram contabilizados para cada fração de BT. Calculamos os valores esperados do cenário de BT combinando imagens 3D em comparação com a estratégia de BT convencional 2D.

5.2.11. Validação do modelo

Seguimos as diretrizes internacionais de melhores práticas em modelagem analítica de decisão para validar o modelo.¹⁵⁵ A validação de face foi realizada apresentando e discutindo a estrutura do modelo com especialistas em radioterapia, epidemiologia e modelagem analítica de decisão. A validação interna foi realizada por dois especialistas em modelagem analítica de decisão verificando os parâmetros e códigos implementados no TreeAge e utilizando técnicas de depuração. Realizou-se e verificações de plausibilidade avaliando se o modelo prediz a expectativa de vida da população feminina no Brasil [80 anos, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)]¹²⁷ suprimindo os parâmetros de mortalidade específica por câncer. Para a validação cruzada, comparamos nossos resultados com os resultados dos dois estudos de modelagem anteriores conduzidos por Kim et al. e Perdrizet et al.^{123,124}

5.3. Resultados

5.3.1. Validação do modelo

Os parâmetros e códigos implementados no TreeAge foram verificados, depurados, e ações corretivas foram implementadas em conformidade com o relatório de controle de qualidade elaborado pelos especialistas em modelagem. Quando os parâmetros de mortalidade específica por câncer foram suprimidos do modelo a expectativa de vida predita foi de 77 anos, a qual consideramos razoavelmente semelhante à expectativa de vida da população feminina Brasileira.¹²⁷ Na validação cruzada, os resultados das nossas análises de custo-utilidade foram semelhantes aos resultados publicados pelos dois estudos de modelagem anteriores.^{123,124}

5.3.2. Parâmetros do modelo

5.3.2.1. Dados clínicos e epidemiológicos

5.3.2.1.1. Idade de início das coortes

Genta et al. analisaram 292 pacientes com câncer do colo uterino atendidas no ICESP e reportaram que a média de idade ao diagnóstico foi de 50 anos (DP 14; variação 17-87 anos).¹⁴⁰ A Tabela 14 apresenta os intervalos plausíveis para análise de sensibilidade determinística, validados por especialistas em radioterapia ginecológica.

Tabela 14 – Idade de início das coortes do modelo analítico de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|----------------------|--------------------|--------|--------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Idade no diagnóstico | 50 | 40 | 60 |

ASD: análise de sensibilidade determinística.

5.3.2.1.2. Prevalência de população de baixo e alto risco

Entre 292 pacientes atendidas no ICESP de 2008 a 2012, 33,6% foram diagnosticadas com estágio FIGO I-IB1 (que não corresponde à população-alvo do nosso estudo), 49% com IB2-IIB (população de baixo risco) e 17,5% com IIIA-IVB (população de alto risco).¹⁴⁰ Como a população de pacientes com FIGO IVB é pequena, assumimos que sua proporção não impacta a prevalência do subgrupo de alto risco. Portanto, a prevalência de pacientes no subgrupo de baixo risco foi de 74% e no subgrupo de alto risco foi de 26%. A Tabela 15 apresenta a estimativa pontual e os intervalos para análises de sensibilidade.

Tabela 15 – Prevalência de doença de baixo risco (IB2-IIB) na população alvo

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|--|--------------------|--------|--------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Prevalência de doença de baixo risco (IB2-IIB) | 0,74 | 0,64 | 0,84 |

ASD: análise de sensibilidade determinística.

5.3.2.1.3. Distribuição das pacientes entre os estados de saúde iniciais

5.3.2.1.3.1. Ausência de doença após BT

A proporção de pacientes sem doença após a BT, ou seja, que apresentam resposta completa após a conclusão da radioterapia, depende do tipo de BT e do subgrupo de risco. Devido à falta de estimativas reais de resposta completa, usamos as estimativas de controle local como *proxy* de resposta completa. Os estudos descritos a seguir foram utilizados como fonte de dados.

Para a BT guiada por RM, Perdrizet et al. assumiram em seu estudo uma taxa de resposta completa inicial de 0,95 para pacientes de baixo e alto risco, com base em dados da literatura.¹²⁴ Para pacientes tratadas com BT 2D e BT 3D guiada por TC, os autores não encontraram dados históricos, portanto, assumiram a mesma taxa de resposta completa para pacientes de baixo risco tratadas com BT 2D e tratadas com BT 3D guiada por TC de 0,93.¹²⁴ Para pacientes de alto risco, a taxa de 0,80 foi usada para pacientes tratadas com BT 2D ou BT 3D guiada por TC.¹²⁴ Não está claro se as taxas foram transformadas em probabilidades de transição em cada ciclo do estudo de modelagem (duração do ciclo de seis meses).

Kim et al. assumiram uma probabilidade de controle local para pacientes tratadas com BT 2D de 0,8 e pacientes tratadas com BT 3D (guiada por TC ou RM) de 0,9, independentemente do grupo de risco.¹²³ Os autores citaram nove referências como fonte das estimativas clínicas inseridas no modelo, mas não foi claramente indicado se a probabilidade de controle local foi extraída de um único estudo ou de vários estudos e, neste caso, se um valor médio foi gerado. Além disso, não está claro se as probabilidades apresentadas foram implementadas em cada ciclo do modelo (duração do ciclo de um mês) ou se alguma transformação foi realizada.

Hande et al., em sua meta-análise de quase 5.000 pacientes, demonstraram uma taxa de controle local em três anos de 86% para pacientes tratadas com BT 2D e 92% para estratégia baseada em volume 3D (guiada por TC ou RM), independentemente do grupo de risco.¹²⁹

Também revisamos os dados de controle local da maior coorte de pacientes tratadas com BT 3D guiada por RM, o estudo EMBRACE I, que incluiu prospectivamente 1.341

pacientes.¹²⁶ O estudo relatou taxas em cinco anos de 92%, 91%, 89%, 91%, 100%, 92% e 91% para os estágios FIGO IB2, IIA1, IIA2, IIB, IIIA, IIIB e IVA, respectivamente.¹²⁶

O estudo RetroEMBRACE, que incluiu 731 pacientes tratadas com BT 3D (guiada por TC ou RM) mostrou que as taxas de controle local em três anos foram dependentes do estágio; 98% em IB, 97% em IIA, 93% em IIB, 71% em IIIA, 79% em IIIB e 76% em pacientes IVA.¹³¹

Okazaki et al. relataram dados de controle local em dois anos de 103 pacientes tratadas com BT guiada por TC de acordo com o estágio FIGO: 100% para o estágio I, 94% para o estágio II, 87% para o estágio III-IV.¹³²

Um estudo randomizado publicado em 2021 comparando os efeitos de BT 2D de LDR *versus* BT 2D de HDR também foi avaliado.¹³³ Foram utilizados dados de controle local no grupo de pacientes tratadas com BT 2D de HDR: 79% em pacientes estágio I-II e 54% em pacientes estágio III.¹³³

As estimativas originais dos estudos acima descritos estão apresentadas na Tabela 16, bem como os dados dos estudos primários que relatam taxas de controle local para BT 3D e 2D incluídos em nossa revisão sistemática.^{15,17,74,78,91,92}

Para determinar as estimativas finais e os intervalos para as análises de sensibilidade, levamos em consideração que as estimativas de tempo até o evento de controle local apresentadas nos estudos primários geralmente incluem tanto os eventos de falha após a BT (ausência de resposta) quanto as recorrências ao longo do tempo.^{15,17,74,78,91,92,126,131-133} Além disso, também consideramos o fato de que controle local não é relatado rotineiramente em estudos históricos que usaram BT 2D.¹²⁴ As estimativas de resposta completa e correspondentes intervalos plausíveis, validados por especialistas em radioterapia ginecológica, também são apresentadas na Tabela 16.

Tabela 16 - Estimativas de controle local/resposta completa identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas

| Estudo | Desfecho | População | Subgrupo de risco | N | Tipo de estimativa | Tempo (anos) | BT 2D | BT guiada por TC | BT guiada por RM |
|--------------------|-------------------|-----------|-------------------|------|--------------------|--------------|-------|------------------|------------------|
| Kim, 2015 | Controle local | IB2-IVA | Geral | NA | Probabilidade | NR | 80% | 90% | 90% |
| Hande, 2022 | Controle local | I-IVA | Geral | 4974 | Taxa | 3 | 86% | 92% | 92% |
| EMBRACE I, 2021 | Controle local | IB-IVB | Geral | 1341 | Taxa | 5 | NA | NA | 92% |
| RetroEMBRACE, 2016 | Controle local | IB-IVA | Geral | 731 | Taxa | 3 | NA | NA | 91% |
| Derks, 2019 | Controle local | IB-IVA | Geral | 66 | Taxa | 3 | 94% | NA | 84% |
| Imano, 2019 | Controle local | IB-IVA | Geral | 58 | Taxa | 5 | 83% | 100% | NA |
| Kang, 2010 | Controle local | IB-IVB | Geral | 230 | Taxa | 2 | 91% | NA | 97% |
| Lin, 2019 | Controle local | IB1-IVA | Geral | 600 | Taxa | 5 | 78% | NA | 81% |
| Thomas, 2017 | Controle local | IB1-IVA | Geral | 71 | Taxa | 2 | 65% | 84% | NA |
| Perdrizet, 2020 | Resposta completa | IB-IIA | Baixo | NA | Taxa | Inicial | 93% | 93% | 95% |
| EMBRACE I, 2021 | Controle local | IB2 | Baixo | 119 | Taxa | 5 | NA | NA | 92% |
| EMBRACE I, 2021 | Controle local | IIA1 | Baixo | 38 | Taxa | 5 | NA | NA | 91% |
| EMBRACE I, 2021 | Controle local | IIA2 | Baixo | 31 | Taxa | 5 | NA | NA | 89% |
| EMBRACE I, 2021 | Controle local | IIB | Baixo | 693 | Taxa | 5 | NA | NA | 91% |
| RetroEMBRACE, 2016 | Controle local | IB | Baixo | 123 | Taxa | 3 | NA | NA | 98% |
| RetroEMBRACE, 2016 | Controle local | IIA | Baixo | 42 | Taxa | 3 | NA | NA | 89% |
| RetroEMBRACE, 2016 | Controle local | IIB | Baixo | 368 | Taxa | 3 | NA | NA | 93% |
| Okazaki, 2019 | Controle local | I | Baixo | 11 | Taxa | 2 | NA | 98% | NA |
| Okazaki, 2019 | Controle local | II | Baixo | 50 | Taxa | 2 | NA | 94% | NA |
| Mahantshetty, 2021 | Controle local | I-II | Baixo | 163 | Taxa | 5 | 79% | NA | NA |

(continua)

Tabela 16 - Estimativas de controle local/resposta completa identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas (conclusão)

| Estudo | Desfecho | População | Subgrupo de risco | N | Tipo de estimativa | Tempo (anos) | BT 2D | BT guiada por TC | BT guiada por RM |
|----------------------------|-------------------|-----------|-------------------|-----|--------------------|--------------|-------|------------------|------------------|
| Perdrizet, 2020 | Controle local | IIB-IIIB | Alto | NA | Taxa | Inicial | 80% | 80% | 95% |
| EMBRACE I, 2021 | Controle local | IIIA | Alto | 13 | Taxa | 5 | NA | NA | 100% |
| Mahantshetty, 2021 | Controle local | I-II | Baixo | 163 | Taxa | 5 | 79% | NA | NA |
| Perdrizet, 2020 | Controle local | IIB-IIIB | Alto | NA | Taxa | Inicial | 80% | 80% | 95% |
| EMBRACE I, 2021 | Controle local | IIIA | Alto | 13 | Taxa | 5 | NA | NA | 100% |
| EMBRACE I, 2021 | Controle local | IIIB | Alto | 190 | Taxa | 5 | NA | NA | 92% |
| EMBRACE I, 2021 | Controle local | IVA | Alto | 34 | Taxa | 5 | NA | NA | 91% |
| RetroEMBRACE, 2016 | Controle local | IIIA | Alto | 23 | Taxa | 3 | NA | NA | 71% |
| RetroEMBRACE, 2016 | Controle local | IIIB | Alto | 145 | Taxa | 3 | NA | NA | 79,0% |
| RetroEMBRACE, 2016 | Controle local | IVA | Alto | 23 | Taxa | 3 | NA | NA | 76% |
| Okazaki, 2019 | Controle local | III-IV | Alto | 42 | Taxa | 2 | NA | 87% | NA |
| Mahantshetty, 2021 | Controle local | III | Alto | 206 | Taxa | 5 | 54% | NA | NA |
| Validação de especialistas | Resposta completa | IB1-IIIB | Baixo | NA | Incidência | Inicial | 90% | 93% | 95% |
| Validação de especialistas | Resposta completa | IB1-IIIB | Baixo | NA | Incidência Mínima | Inicial | 87% | 90% | 93% |
| Validação de especialistas | Resposta completa | IB1-IIIB | Baixo | NA | Incidência Máxima | Inicial | 93% | 96% | 98% |
| Validação de especialistas | Resposta completa | IIIA-IVA | Alto | NA | Incidência | Inicial | 75% | 80% | 85% |
| Validação de especialistas | Resposta completa | IIIA-IVA | Alto | NA | Incidência Mínima | Inicial | 70% | 75% | 80% |
| Validação de especialistas | Resposta completa | IIIA-IVA | Alto | NA | Incidência Máxima | Inicial | 80% | 85% | 90% |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BT: braquiterapia; N: tamanho da amostra; NA: não aplicável; NR: não relatado; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

A Tabela 17 apresenta as estimativas de distribuição inicial das pacientes no estado de saúde ausência de doença e os intervalos para ASD estratificadas por subgrupo de risco.

Tabela 17 – Distribuição inicial das pacientes no estado de saúde ausência de doença utilizada no modelo analítico de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|---|--------------------|--------|--------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Proporção de indivíduos com ausência de doença após BT 2D na população de baixo risco | 0,90 | 0,87 | 0,93 |
| Proporção de indivíduos com ausência de doença após BT 2D na população de alto risco | 0,75 | 0,70 | 0,80 |
| Proporção de indivíduos com ausência de doença após BT 3D guiada por TC na população de baixo risco | 0,93 | 0,90 | 0,96 |
| Proporção de indivíduos com ausência de doença após BT 3D guiada por TC na população de alto risco | 0,80 | 0,75 | 0,85 |
| Proporção de indivíduos com ausência de doença após BT 3D guiada por RM na população de baixo risco | 0,95 | 0,92 | 0,98 |
| Proporção de indivíduos com ausência de doença após BT 3D guiada por RM na população de alto risco | 0,85 | 0,80 | 0,90 |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; ASD: análise de sensibilidade determinística; BT: braquiterapia; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

5.3.2.1.3.2. Metástase à distância após BT

Não seria esperado que a população-alvo do nosso estudo apresentasse metástase à distância no momento da conclusão da BT, pois não envolvemos pacientes com estágio FIGO IVB, ou seja, com doença disseminada para órgãos distantes.

O Comitê de Oncologia Ginecológica da FIGO publicou em 2018 seu sistema revisado de estadiamento.¹⁵⁶ Uma das alterações em relação ao sistema prévio de estadiamento foi a incorporação de achados de imagem e patológicos, quando disponíveis, no novo sistema. Embora os critérios de estadiamento sejam claramente estabelecidos, o sistema ainda permite alguma subjetividade, particularmente quando a RM não estiver disponível para medir o tamanho do tumor e o envolvimento parametrial, e os radiologistas dependem apenas da TC ou do exame físico para sua avaliação.¹⁵⁷ Além disso, a PET-CT é uma ferramenta valiosa para denotar o estágio com a vantagem esperada de detectar linfonodos para-aórticos e metástases à distância,¹⁵⁷ porém seu uso implica custos adicionais além de não estar

disponível facilmente em todos os serviços no contexto brasileiro. Além disso, o Comitê de Oncologia Ginecológica da FIGO também instrui o avaliador a atribuir o estágio inferior quando em dúvida entre dois estágios.¹⁵⁶

Como nossa análise é conduzida sob a perspectiva de um instituto público acadêmico (ICESP) onde médicos residentes podem estar realizando a avaliação, assumimos que é possível que o estadiamento seja impreciso para alguns pacientes devido à inexperiência do avaliador, além da questão relacionada à possível falta de exame de imagem por RM ou PET-CT. Portanto, assumimos que seja possível que algumas pacientes apresentem metástase à distância no momento da BT, particularmente aquelas com estadiamentos mais altos.

Não identificamos na literatura a prevalência de estadiamento impreciso, assim sendo, contamos com a opinião de especialistas para determinar as estimativas implementadas no modelo. Na ASD assumimos como possível o melhor cenário em que nenhuma paciente apresenta metástase no momento da BT. A Tabela 18 apresenta as estimativas iniciais de doença à distância após a BT estratificadas por subgrupo de risco.

Tabela 18 – Distribuição inicial das pacientes no estado de saúde metástase à distância utilizada no modelo analítico de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|---|--------------------|--------|--------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Proporção de indivíduos com metástase à distância após BT na população de baixo risco | 0,01 | 0,00 | 0,02 |
| Proporção de indivíduos com metástase à distância após BT na população de alto risco | 0,05 | 0,00 | 0,10 |

ASD: análise de sensibilidade determinística; BT: braquiterapia.

5.3.2.1.4. Probabilidade de recorrência de doença local após BT

A probabilidade de recorrência da doença local, dado que uma resposta completa foi obtida após a BT, depende do subgrupo de risco e do tipo de BT.

Perdrizet et al. assumiram a mesma probabilidade de recorrência para a BT 2D e BT 3D guiada por TC.¹²⁴ Em pacientes de baixo risco, os autores assumiram taxa de sobrevida livre de recorrência na pelve de 85% em pacientes tratadas com BT 2D ou BT 3D guiada por TC, e de 95% com BT 3D guiada por RM e uso de agulhas intersticiais.¹²⁴ Em pacientes de alto risco,

os autores estimaram taxa livre de recorrência na pelve em três anos de 75% com BT 2D ou BT 3D guiada por TC, e 90% com BT guiada por RM e uso de agulhas intersticiais.¹²⁴ Os autores assumiram que 80% das recorrências do câncer do colo uterino ocorrem nos primeiros três anos de tratamento. Não está claro se as taxas foram transformadas em probabilidades para serem implementadas em cada ciclo do modelo.

Kim et al. não consideraram um estado de saúde para a transição de pacientes que apresentam recorrências locais ou pélvicas após a BT. Em vez disso, os autores consideraram apenas pacientes que não apresentaram controle local após a BT.¹²³

No estudo EMBRACE, 106 recorrências pélvicas foram observadas entre 881 pacientes com FIGO IB2-IIB e 30 foram observadas entre 237 pacientes com FIGO IIIA-IVA em um tempo de acompanhamento mediano de 51 meses [intervalo interquartil (IIQ) 20–64].¹²⁶

No estudo RetroEMBRACE, foram observadas 95 recorrências pélvicas entre 725 pacientes com FIGO IB-IVA. No entanto, entre essas pacientes, 24 apresentavam doença local persistente após BT (recorrências não verdadeiras).¹³¹ Portanto, assumiu-se que 71 recorrências pélvicas verdadeiras foram registradas durante o estudo.

Okazaki et al. relataram sete pacientes com recorrências entre as 103 tratadas com BT guiada por TC, sendo duas em pacientes FIGO IIB, e as demais entre pacientes FIGO IIIA-B.¹³²

Apenas três dos estudos comparativos incluídos em nossa revisão sistemática relataram recorrências locais em pacientes tratadas com quimioterapia, EBRT e BT de HDR ou PDR e nenhuma outra cointervenção importante. Charra-Brunaud et al.¹⁶ e Thomas et al.⁹¹ relataram sobrevida livre de recorrência local em dois anos de 73,9% *versus* 78,50% e 74% *versus* 79% para BT 2D e BT 3D guiada por TC, respectivamente. Chen et al. relataram sobrevida livre de recorrência local em quatro anos de 89% *versus* 87% para BT 2D e BT 3D guiada por RM, respectivamente.⁷²

As estimativas variaram entre as publicações, e nem todos os estudos relataram as recorrências estratificadas por subgrupo de risco. As estimativas de recorrência após BT 3D guiada por RM apresentadas nos estudos foram baseadas em pacientes tratadas com agulhas intersticiais, portanto, assumimos riscos ligeiramente mais altos em nossa população do que os relatados nos estudos. As taxas de recorrências locais/pélvicas em três anos e os intervalos plausíveis validados por especialistas em radioterapia ginecológica estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19 – Estimativas de recorrências locais/pélvicas identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas

| Estudo | Desfecho | População | Subgrupo de risco | N | Tipo de estimativa | Tempo (anos) | BT 2D | BT guiada por TC | BT guiada por RM |
|----------------------------|------------------------|-----------|-------------------|-----|--------------------|--------------|-------|------------------|------------------|
| Chen, 2019 | Recorrência local | IB2-IVA | Geral | 253 | Taxa | 4 | 11% | NA | 13% |
| Thomas, 2017 | Recorrência local | IB1-IVA | Geral | 71 | Taxa | 2 | 26% | 21% | NA |
| RetroEMBRACE, 2016 | Recidiva pélvica | IB-IVA | Geral | 725 | Incidência | 5 | NA | NA | 9,8% |
| Perdrizet, 2020 | Recidiva pélvica | IB-IIA | Baixo | NA | Taxa | 3 | 15% | 15% | 5% |
| Okazaki, 2019 | Recorrência local | IB1-IIB | Baixo | 61 | Incidência | 2 | NA | 3,3% | NA |
| EMBRACE I, 2021 | Recidiva pélvica | IB2-IIB | Baixo | 881 | Incidência | 5 | NA | NA | 12% |
| Perdrizet, 2020 | Recidiva pélvica | IIB-IIIB | Alto | NA | Taxa | 3 | 25% | 25% | 15% |
| Charra-Brunaud, 2012 | Recorrência local | IIB-IIIB | Alto | 369 | Taxa | 2 | 26,1% | 21,5% | NA |
| Okazaki, 2019 | Recorrência local | IIIA-IVA | Alto | 42 | Incidência | 2 | NA | 11,9% | NA |
| EMBRACE I, 2021 | Recidiva pélvica | IIIA-IVA | Alto | 237 | Incidência | 5 | NA | NA | 12,7% |
| Validação de especialistas | Recidiva local/pélvica | IB1-IIB | Baixo | NA | Taxa | 3 | 20% | 15% | 10% |
| Validação de especialistas | Recidiva local/pélvica | IB1-IIB | Baixo | NA | Taxa mínima | 3 | 15% | 10% | 5% |
| Validação de especialistas | Recidiva local/pélvica | IB1-IIB | Baixo | NA | Taxa máxima | 3 | 25% | 20% | 15% |
| Validação de especialistas | Recidiva local/pélvica | IIIA-IVA | Alto | NA | Taxa | 3 | 30% | 25% | 15% |
| Validação de especialistas | Recidiva local/pélvica | IIIA-IVA | Alto | NA | Taxa mínima | 3 | 25% | 20% | 10% |
| Validação de especialistas | Recidiva local/pélvica | IIIA-IVA | Alto | NA | Taxa máxima | 3 | 35% | 30% | 20% |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BT: braquiterapia; N: tamanho da amostra; NA: não aplicável; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

De acordo com o protocolo institucional de radioterapia do ICESP, as pacientes sem recorrências recebem alta após cinco anos de seguimento. Portanto, para o propósito do nosso modelo, assumimos que as pacientes não correm risco de recorrências a partir do sexto ano. As probabilidades anuais de recorrência da doença local após a BT em populações de baixo e alto risco implementadas nos primeiros cinco ciclos após um tratamento bem-sucedido (BT ou cirurgia de resgate) e intervalos para ASD estão apresentadas na Tabela 20.

Tabela 20 – Probabilidades anuais de recorrência de doença local após BT utilizadas no modelo analítico de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|--|--------------------|--------|--------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 2D na população de baixo risco no ano 1 | 0,064 | 0,049 | 0,08 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 2D na população de baixo risco no ano 2 | 0,064 | 0,049 | 0,08 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 2D na população de baixo risco no ano 3 | 0,064 | 0,049 | 0,08 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 2D na população de baixo risco no ano 4 | 0,032 | 0,024 | 0,04 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 2D na população de baixo risco no ano 5 | 0,016 | 0,012 | 0,02 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 2D na população de alto risco no ano 1 | 0,095 | 0,08 | 0,11 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 2D na população de alto risco no ano 2 | 0,095 | 0,08 | 0,11 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 2D na população de alto risco no ano 3 | 0,095 | 0,08 | 0,11 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 2D na população de alto risco no ano 4 | 0,048 | 0,04 | 0,055 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 2D na população de alto risco no ano 5 | 0,024 | 0,02 | 0,028 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por TC na população de baixo risco no ano 1 | 0,049 | 0,033 | 0,064 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por TC na população de baixo risco no ano 2 | 0,049 | 0,033 | 0,064 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por TC na população de baixo risco no ano 3 | 0,049 | 0,033 | 0,064 |

(continua)

Tabela 20 – Probabilidades anuais de recorrência de doença local após BT utilizadas no modelo analítico de decisão
(conclusão)

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|--|--------------------|--------|--------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por TC na população de baixo risco no ano 4 | 0,024 | 0,016 | 0,032 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por TC na população de baixo risco no ano 5 | 0,012 | 0,008 | 0,016 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por TC na população de alto risco no ano 1 | 0,08 | 0,064 | 0,095 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por TC na população de alto risco no ano 2 | 0,08 | 0,064 | 0,095 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por TC na população de alto risco no ano 3 | 0,08 | 0,064 | 0,095 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por TC na população de alto risco no ano 4 | 0,04 | 0,032 | 0,048 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por TC na população de alto risco no ano 5 | 0,02 | 0,016 | 0,024 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por RM na população de baixo risco no ano 1 | 0,033 | 0,017 | 0,049 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por RM na população de baixo risco no ano 2 | 0,033 | 0,017 | 0,049 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por RM na população de baixo risco no ano 3 | 0,033 | 0,017 | 0,049 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por RM na população de baixo risco no ano 4 | 0,016 | 0,008 | 0,024 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por RM na população de baixo risco no ano 5 | 0,008 | 0,004 | 0,012 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por RM na população de alto risco no ano 1 | 0,049 | 0,033 | 0,064 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por RM na população de alto risco no ano 2 | 0,049 | 0,033 | 0,064 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por RM na população de alto risco no ano 3 | 0,049 | 0,033 | 0,064 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por RM na população de alto risco no ano 4 | 0,024 | 0,016 | 0,032 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após BT 3D guiada por RM na população de alto risco no ano 5 | 0,012 | 0,008 | 0,016 |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; ASD: análise de sensibilidade determinística; BT: braquiterapia; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

5.3.2.1.5. Probabilidade de transição de ausência de doença após BT para metástase à distância

A probabilidade de ocorrência de metástase à distância, dado que uma resposta completa foi alcançada (ausência de doença) após a BT, depende do subgrupo de risco de acordo com o estágio FIGO. Assumimos que a técnica de BT não influencia o desenvolvimento de metástases.

Perdrizet et al. assumiram a mesma taxa de sobrevida livre de metástases à distância em pacientes que receberam BT 3D e 2D. Os autores assumiram a taxa de sobrevida livre de metástases à distância em 3-5 anos de 90% (intervalo 85-90%) em pacientes de baixo risco, e de 75% (intervalo 70-80%) em pacientes de alto risco.¹²⁴ De acordo com o diagrama de bolhas apresentado no estudo, esses parâmetros foram usados para calcular as probabilidades de transição do estado de ausência de doença para o estado de doença metastática.

O estudo de modelagem publicado por Kim et al. não considerou um estado de saúde para transição de pacientes que apresentam doença metastática.¹²³

No estudo EMBRACE I, 184 metástases sistêmicas foram observadas entre as pacientes incluídas no estudo, independentemente da presença de doença local ou pélvica. Entre 881 pacientes com FIGO IB2-IIB, 101 eventos sistêmicos foram observados, e entre 237 pacientes com FIGO IIIA-IVA, foram registrados 39 eventos.¹²⁶

O estudo RetroEMBRACE não relatou as taxas ou incidência de metástase à distância entre pacientes sem doença local.¹³¹ Okazaki et al. não observaram metástases durante o período de dois anos do estudo.¹³² Os estudos publicados por Hande et al.¹²⁹ e Mahantshetty et al.¹³³ não relataram taxas de sobrevida livre de metástase à distância.

Apenas três dos estudos comparativos incluídos em nossa revisão sistemática relataram metástases à distância em pacientes tratadas com as intervenções de interesse. No estudo publicado por Chen et al., 41 pacientes apresentaram metástases à distância sem presença de doença local.⁷² Diakité et al. relataram apenas um caso de doença à distância entre 105 pacientes acompanhados por um tempo mediano de 23 meses após a BT.⁷³

Lin et al. apresentaram taxas de controle à distância, respectivamente, em 5 e 10 anos de 65% e 60% para pacientes tratadas com BT 2D e 72% e 70% para pacientes tratadas com BT 3D.⁷⁸ É importante ressaltar que as pacientes censuradas nas análises de controle à

distância poderiam ter apresentado falha locorregional e à distância, portanto, as taxas reais de doença à distância podem ser menores do que as apresentadas pelos autores.

As estimativas originais de metástase à distância entre pacientes anteriormente sem doença apresentadas pelos estudos acima estão apresentadas na tabela 21. As estimativas variaram entre as publicações, e nem todos os estudos relataram estimativas de metástase à distância (incidentes/novas) entre pacientes sem doença estratificadas por subgrupo de risco. Como as estimativas do estudo de Lin et al. podem estar superestimadas, assumimos menores riscos de doença à distância em nossa população.⁷⁸ Com base nos dados dos estudos primários, os especialistas em radioterapia ginecológica determinaram taxas de metástase à distância em três anos e intervalos plausíveis correspondentes (Tabela 21).

Tabela 21 – Estimativas de metástase à distância entre pacientes sem doença identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas

| Estudo | Desfecho | População | Subgrupo de risco | N | Tipo de estimativa | Tempo (anos) | BT 2D | BT guiada por TC | BT guiada por RM |
|----------------------------|--------------------|-----------|-------------------|------|--------------------|--------------|-------|------------------|------------------|
| Lin, 2018 | Doença à distância | IB1-IVA | Geral | 600 | Taxa | 5 | 35% | NA | 28% |
| Chen, 2019 | Doença à distância | IB2-IVA | Geral | 253 | Incidência | 4 | 16,2% | NA | 16,2% |
| Diakité, 2014 | Doença à distância | IB-III | Geral | 105. | Incidência | 2 | 2,9% | 2,9% | NA |
| Perdrizet, 2020 | Doença à distância | IB-IIA | Baixo | NA | Taxa | 3 | 10% | 10% | 10% |
| EMBRACE I, 2021 | Doença à distância | IB2-IIB | Baixo | 881 | Incidência | 5 | NA | NA | 11,5% |
| Perdrizet, 2020 | Doença à distância | IIB-IIIB | Alto | NA | Taxa | 3 | 25% | 25% | 25% |
| EMBRACE I, 2021 | Doença à distância | IIIA-IVA | Alto | 237 | Incidência | 5 | NA | NA | 16,5% |
| Validação de especialistas | Doença à distância | IB1-IIB | Baixo | NA | Taxa | 3 | 8% | 8% | 8% |
| Validação de especialistas | Doença à distância | IB1-IIB | Baixo | NA | Taxa mínima | 3 | 5% | 5% | 5% |
| Validação de especialistas | Doença à distância | IB1-IIB | Baixo | NA | Taxa máxima | 3 | 10% | 10% | 10% |
| Validação de especialistas | Doença à distância | IIIA-IVA | Alto | NA | Taxa | 3 | 20% | 20% | 20% |
| Validação de especialistas | Doença à distância | IIIA-IVA | Alto | NA | Taxa mínima | 3 | 15% | 15% | 15% |
| Validação de especialistas | Doença à distância | IIIA-IVA | Alto | NA | Taxa máxima | 3 | 25% | 25% | 25% |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BT: braquiterapia; N: tamanho da amostra; NA: não aplicável; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

A maioria das metástases à distância ocorre nos primeiros cinco anos de tratamento e o risco de eventos diminui ao longo do tempo, portanto, assumimos que o risco de metástase é constante nos primeiros três anos após a BT e diminui em 50% em cada um dos dois anos seguintes. As probabilidades anuais de metástase à distância, dado ausência de doença após a BT em populações de baixo e alto risco implementadas nos primeiros cinco ciclos do modelo, bem como intervalos para ASD estão apresentados na Tabela 22.

Tabela 22 – Probabilidades anuais de metástase à distância entre pacientes com ausência de doença após BT utilizadas no modelo analítico de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|--|--------------------|--------|--------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Probabilidade de transição de ausência de doença após BT para metástase à distância na população de baixo risco no ano 1 | 0,026 | 0,017 | 0,033 |
| Probabilidade de transição de ausência de doença após BT para metástase à distância na população de baixo risco no ano 2 | 0,026 | 0,017 | 0,033 |
| Probabilidade de transição de ausência de doença após BT para metástase à distância na população de baixo risco no ano 3 | 0,026 | 0,017 | 0,033 |
| Probabilidade de transição de ausência de doença após BT para metástase à distância na população de baixo risco no ano 4 | 0,013 | 0,008 | 0,016 |
| Probabilidade de transição de ausência de doença após BT para metástase à distância na população de baixo risco no ano 5 | 0,007 | 0,004 | 0,008 |
| Probabilidade de transição de ausência de doença após BT para metástase à distância na população de alto risco no ano 1 | 0,064 | 0,049 | 0,080 |
| Probabilidade de transição de ausência de doença após BT para metástase à distância na população de alto risco no ano 2 | 0,064 | 0,049 | 0,080 |
| Probabilidade de transição de ausência de doença após BT para metástase à distância na população de alto risco no ano 3 | 0,064 | 0,049 | 0,080 |
| Probabilidade de transição de ausência de doença após BT para metástase à distância na população de alto risco no ano 4 | 0,032 | 0,024 | 0,040 |
| Probabilidade de transição de ausência de doença após BT para metástase à distância na população de alto risco no ano 5 | 0,016 | 0,012 | 0,020 |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; ASD: análise de sensibilidade determinística; BT: braquiterapia; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

5.3.2.1.6. Probabilidade de progressão de doença local para metástase à distância

Assumimos a mesma estimativa de probabilidade de progressão da doença local para metástase à distância para pacientes que não apresentaram resposta após a BT e para aquelas que tiveram uma verdadeira recorrência local após radioterapia ou cirurgia de resgate. Também assumimos que a técnica de BT não influencia a probabilidade de progressão para metástases à distância. Além disso, consideramos que a probabilidade de progressão para metástases é dependente do subgrupo de risco. Presume-se que a presença de doença pélvica e à distância concomitantes seja devido a progressão da doença local para metástase à distância.

Perdrizet et al. assumiram que todas as pacientes com recorrência local eventualmente morreriam de doença progressiva. No entanto, os autores não afirmaram claramente se todos as pacientes com recorrência morreriam de doença progressiva dentro do horizonte temporal do modelo (cinco anos).¹²⁴ Kim et al. não incluíram no modelo pacientes com doença metastática.¹²³

No estudo RetroEMBRACE, 96 pacientes apresentaram recorrência pélvica, sendo que 50 delas apresentaram metástase à distância concomitante (52%).¹³¹ No estudo publicado por Chen et al., entre 28 pacientes com recorrência pélvica, 14 apresentaram metástases à distância simultâneas durante o estudo.⁷² A Tabela 23 apresenta as estimativas de progressão de doença local para metástase à distância extraídas de estudos primários, bem como as estimativas e intervalos plausíveis validados por especialistas.

Tabela 23 – Estimativas de progressão de doença local para metástase à distância identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas

| Estudo | Desfecho | População | Subgrupo de risco | N | Tipo de estimativa | Tempo (anos) | BT 2D | BT guiada por TC | BT guiada por RM |
|----------------------------|---|-----------|-------------------|-----|--------------------|--------------|-------|------------------|------------------|
| RetroEMBRACE, 2016 | Progressão de doença local para metástase à distância | IB-IVB | Geral | 731 | Incidência | 5 | NA | NA | 52,1% |
| Chen, 2019 | Progressão de doença local para metástase à distância | IB2-IVA | Geral | 253 | Incidência | 4 | 50% | NA | 50% |
| Validação de especialistas | Progressão de doença local para metástase à distância | IB1-IIB | Baixo | NA | Incidência | 5 | 32% | 32% | 32% |
| Validação de especialistas | Progressão de doença local para metástase à distância | IB1-IIB | Baixo | NA | Incidência mínima | 5 | 22% | 22% | 22% |
| Validação de especialistas | Progressão de doença local para metástase à distância | IB1-IIB | Baixo | NA | Incidência máxima | 5 | 42% | 42% | 42% |
| Validação de especialistas | Progressão de doença local para metástase à distância | IIIA-IVA | Alto | NA | Incidência | 5 | 62% | 62% | 62% |
| Validação de especialistas | Progressão de doença local para metástase à distância | IIIA-IVA | Alto | NA | Incidência mínima | 5 | 52% | 52% | 52% |
| Validação de especialistas | Progressão de doença local para metástase à distância | IIIA-IVA | Alto | NA | Incidência máxima | 5 | 72% | 72% | 72% |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BT: braquiterapia; N: tamanho da amostra; NA: não aplicável; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

Assumimos que o risco de progressão para metástase à distância entre as pacientes com doença local diminui ao longo do tempo e é mínimo após cinco anos. Portanto, para o propósito do nosso modelo, assumimos que as pacientes não estão em risco de progressão após cinco anos do diagnóstico de uma recorrência local. As probabilidades anuais de progressão de doença local para metástase à distância, após o diagnóstico de doença local, em populações de baixo e alto risco e intervalos para ASD estão apresentadas na Tabela 24.

Tabela 24 – Probabilidades anuais de progressão de doença local para metástase à distância utilizadas no modelo analítico de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|---|--------------------|--------|--------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Probabilidade de progressão de doença local para metástase à distância em população de baixo risco no ano 1 | 0,085 | 0,059 | 0,112 |
| Probabilidade de progressão de doença local para metástase à distância em população de baixo risco no ano 2 | 0,085 | 0,059 | 0,112 |
| Probabilidade de progressão de doença local para metástase à distância em população de baixo risco no ano 3 | 0,085 | 0,059 | 0,112 |
| Probabilidade de progressão de doença local para metástase à distância em população de baixo risco no ano 4 | 0,043 | 0,029 | 0,056 |
| Probabilidade de progressão de doença local para metástase à distância em população de baixo risco no ano 5 | 0,021 | 0,015 | 0,028 |
| Probabilidade de progressão de doença local para metástase à distância em população de alto risco no ano 1 | 0,579 | 0,485 | 0,672 |
| Probabilidade de progressão de doença local para metástase à distância em população de alto risco no ano 2 | 0,579 | 0,485 | 0,672 |
| Probabilidade de progressão de doença local para metástase à distância em população de alto risco no ano 3 | 0,579 | 0,485 | 0,672 |
| Probabilidade de progressão de doença local para metástase à distância em população de alto risco no ano 4 | 0,289 | 0,243 | 0,336 |
| Probabilidade de progressão de doença local para metástase à distância em população de alto risco no ano 5 | 0,145 | 0,121 | 0,168 |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; ASD: análise de sensibilidade determinística; BT: braquiterapia; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

5.3.2.1.7. Prevalência de pacientes elegíveis para cirurgia de resgate

A literatura indica que não há benefícios na sobrevida de pacientes com câncer do colo uterino com o uso rotineiro de cirurgia adjuvante após quimiorradioterapia.^{158,159} No entanto, algumas pacientes selecionadas podem apresentar benefícios com cirurgia de resgate, como histerectomia ou exenteração pélvica.

Em um estudo francês que incluiu 259 pacientes tratadas com quimioterapia, EBRT e BT 3D, 28 pacientes apresentaram recorrência local e apenas três delas foram elegíveis para cirurgia de resgate (duas pacientes de baixo risco e uma de alto risco).¹³⁴

Rema et al. relataram os resultados de 20 pacientes com câncer do colo uterino recorrente submetidas a cirurgia de resgate em sua instituição, 19 delas com estágio FIGO de baixo risco.¹³⁵

No estudo de Hiraoka et al., foram acompanhadas 25 pacientes que desenvolveram recorrência após quimiorradioterapia definitiva. Treze pacientes receberam terapia de resgate, sendo apenas duas submetidas à histerectomia de resgate.¹³⁶

Um estudo brasileiro avaliou 76 pacientes que desenvolveram recorrência ou progressão da doença após quimiorradioterapia. Do total, cinco pacientes foram submetidas à cirurgia de resgate com intenção curativa.¹³⁷

Pervin et al. relataram os resultados de 40 pacientes submetidas à cirurgia de resgate. Os autores apresentaram estadiamento FIGO de 32 das pacientes incluídas (78% da população em estágio de baixo risco).¹³⁸

A prevalência de pacientes elegíveis para cirurgia de resgate nos estudos primários, bem como a distribuição das pacientes na população de baixo e alto risco são apresentadas na Tabela 25.

Tabela 25 - Prevalências de pacientes elegíveis para cirurgia de resgate e distribuição em subgrupos de baixo e alto risco identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas

| Estudo | Desfecho | População | Subgrupo de risco | N | Tipo de estimativa | Estimativa |
|----------------------------|--|-----------|-------------------|----|--------------------|------------|
| Mignot, 2020 | Elegível para cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 28 | Prevalência | 10,7% |
| Hiraoka, 2021 | Elegível para cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 25 | Prevalência | 8% |
| Zanini, 2020 | Elegível para cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 76 | Prevalência | 6,6% |
| Validação de especialistas | Elegível para cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | NA | Prevalência | 8% |
| Validação de especialistas | Elegível para cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | NA | Prevalência mínima | 5% |
| Validação de especialistas | Elegível para cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | NA | Prevalência Máxima | 11% |
| Mignot, 2020 | Prevalência de pacientes de baixo risco entre as elegíveis | IB2-IIB | Baixo | 3 | Distribuição | 66,7% |
| Rema, 2017 | Prevalência de pacientes de baixo risco entre as elegíveis | IB2-IIB | Baixo | 20 | Distribuição | 95% |
| Zanini, 2020 | Prevalência de pacientes de baixo risco entre as elegíveis | IB2-IIB | Baixo | 10 | Distribuição | 100% |
| Pervin, 2019 | Prevalência de pacientes de baixo risco entre as elegíveis | IB2-IIB | Baixo | 32 | Distribuição | 78,1% |
| Validação de especialistas | Distribuição | IB2-IIB | Baixo | NA | Distribuição | 80% |

N: tamanho da amostra; NA: não aplicável.

Cerca de 80% das cirurgias de resgate são realizadas em pacientes com estágios FIGO iniciais (IB2-IIB). Portanto, essa distribuição foi utilizada para calcular a prevalência de pacientes de baixo e alto risco elegíveis para cirurgia de resgate. A Tabela 26 mostra as prevalências utilizadas no modelo.

Tabela 26 – Prevalências de pacientes elegíveis para cirurgia de resgate na população de baixo e alto risco utilizadas no modelo analítico de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|---|--------------------|--------|--------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Prevalência de pacientes elegíveis para cirurgia de resgate na população de baixo risco | 0,064 | 0,040 | 0,088 |
| Prevalência de pacientes elegíveis para cirurgia de resgate na população de alto risco | 0,016 | 0,010 | 0,022 |

ASD: análise de sensibilidade determinística.

5.3.2.1.8. Probabilidade de sucesso (ausência de doença), recorrência de doença local e progressão para metástase à distância após cirurgia de resgate, e óbito relacionado à cirurgia de resgate

Mignot et al. relataram duas cirurgias de resgate bem-sucedidas em três pacientes operadas em seu estudo. Uma cirurgia foi interrompida devido à presença de carcinomatose peritoneal. Não foram observadas complicações pós-operatórias, e as duas pacientes sobreviveram sem recidivas após oito anos de acompanhamento.¹³⁴

Na coorte de 20 pacientes publicada por Rema et al., não foram observados óbitos relacionados à cirurgia. Complicações pós-operatórias foram observadas em 65% das pacientes. Após um acompanhamento mediano de 19 meses (intervalo de 9–53 meses), apenas uma paciente desenvolveu recorrência de abóbada vaginal.¹³⁵

No estudo publicado por Zanini et al., das cinco pacientes operadas por recorrência pélvica, uma desenvolveu recorrência pélvica (linfonodos inguinais), e uma desenvolveu metástase de bexiga e peritônio após acompanhamento mediano de 16 meses.¹³⁷ Duas pacientes desenvolveram complicações maiores no pós-operatório (um caso fatal).¹³⁷

Pervin et al. relataram três recorrências locais e uma metástase à distância entre as 40 pacientes submetidas à cirurgia de resgate. Três pacientes tiveram complicações intraoperatórias (perfurações) reparadas cirurgicamente, e duas desenvolveram complicações pós-operatórias de grau 3 (estenose ureteral).¹³⁸ Em um seguimento médio de 7,8 anos, duas pacientes desenvolveram recorrências locais e uma desenvolveu metástases à distância.¹³⁸

Kol et al. publicaram uma revisão sistemática sobre cirurgia de resgate em pacientes com doença de colo uterino residual após quimiorradioterapia.¹³⁹ Os autores relataram

recorrência em 31,4% das pacientes (50/159) em seguimento médio de dois anos, sendo 25,2% (40/159) recorrências locais e 6,3% (10/159) à distância, no entanto, nenhum dos autores dos estudos primários incluídos na revisão apresentou estimativas de recorrências locais ou de progressão para metástase à distância estratificadas por subgrupo de baixo ou alto risco.

As estimativas dos estudos foram revisadas por especialistas que determinaram estimativas estratificadas para populações de baixo e alto risco, levando em consideração o número limitado de eventos e pequeno tamanho das amostras incluídas nos estudos primários. A Tabela 27 apresenta a incidência de sucesso (ausência de doença) após a cirurgia e incidência de óbitos perioperatórios. A incidência de recorrências locais e a progressão para metástases à distância são apresentadas na Tabela 28.

Tabela 27 – Estimativas de sucesso (ausência de doença) após cirurgia de resgate e óbito relacionado à cirurgia de resgate identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas

| Estudo | Desfecho | População | Subgrupo de risco | N | Tipo de estimativa | Estimativa |
|----------------------------|---|------------------|--------------------------|----------|---------------------------|-------------------|
| Mignot, 2020 | Ausência de doença após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 3 | Incidência | 66,7% |
| Rema, 2017 | Ausência de doença após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 20 | Incidência | 100% |
| Zanini, 2020 | Ausência de doença após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 5 | Incidência | 100% |
| Pervin, 2019 | Ausência de doença após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 40 | Incidência | 100% |
| Validação de especialistas | Ausência de doença após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | NA | Incidência | 98% |
| Validação de especialistas | Ausência de doença após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | NA | Incidência mínima | 95% |
| Validação de especialistas | Ausência de doença após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | NA | Incidência máxima | 100% |

(continua)

Tabela 27 – Estimativas de sucesso (ausência de doença) após cirurgia de resgate e óbito relacionado à cirurgia de resgate identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas
(conclusão)

| Estudo | Desfecho | População | Subgrupo de risco | N | Tipo de estimativa | Estimativa |
|----------------------------|---|-----------|-------------------|----|--------------------|------------|
| Mignot, 2020 | Óbito relacionado à cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 3 | Incidência | 0% |
| Rema, 2017 | Óbito relacionado à cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 20 | Incidência | 0% |
| Zanini, 2020 | Óbito relacionado à cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 5 | Incidência | 20% |
| Pervin, 2019 | Óbito relacionado à cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 40 | Incidência | 0% |
| Validação de especialistas | Óbito relacionado à cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | NA | Incidência | 8% |
| Validação de especialistas | Óbito relacionado à cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | NA | Incidência mínima | 6% |
| Validação de especialistas | Óbito relacionado à cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | NA | Incidência máxima | 10% |

N: tamanho da amostra; NA: não aplicável.

Tabela 28 – Estimativas de recorrência local e progressão para metástases à distância após cirurgia de resgate identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas

| Estudo | Desfecho | População | Subgrupo de risco | N | Tipo de estimativa | Tempo (anos) | Estimativa |
|--------------|--|-----------|-------------------|-----|--------------------|--------------|------------|
| Kol, 2021 | Recorrência local após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 159 | Incidência | 2 | 25,2% |
| Mignot, 2020 | Recorrência local após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 2 | Incidência | 8 | 0% |
| Rema, 2017 | Recorrência local após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 20 | Incidência | 2 | 5% |
| Zanini, 2020 | Recorrência local após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 5 | Incidência | 1 | 20% |
| Pervin, 2019 | Recorrência local após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 40 | Incidência | 8 | 7,5% |

(continua)

Tabela 28 – Estimativas de recorrência local e progressão para metástases à distância após cirurgia de resgate identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas (conclusão)

| Estudo | Desfecho | População | Subgrupo de risco | N | Tipo de estimativa | Tempo (anos) | Estimativa |
|----------------------------|--|-----------|-------------------|-----|--------------------|--------------|------------|
| Validação de especialistas | Recorrência local após cirurgia de resgate | IB2-IIB | Baixo | NA | Incidência | 2 | 10% |
| Validação de especialistas | Recorrência local após cirurgia de resgate | IB2-IIB | Baixo | NA | Incidência Mínima | 2 | 5% |
| Validação de especialistas | Recorrência local após cirurgia de resgate | IB2-IIB | Baixo | NA | Incidência Máxima | 2 | 15% |
| Validação de especialistas | Recorrência local após cirurgia de resgate | IIIA-IVA | Alto | NA | Incidência | 2 | 20% |
| Validação de especialistas | Recorrência local após cirurgia de resgate | IIIA-IVA | Alto | NA | Incidência Mínima | 2 | 18% |
| Validação de especialistas | Recorrência local após cirurgia de resgate | IIIA-IVA | Alto | NA | Incidência Máxima | 2 | 25% |
| Kol, 2021 | Metástase à distância após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 159 | Incidência | 2 | 6,3% |
| Mignot, 2020 | Metástase à distância após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 2 | Incidência | 8 | 0% |
| Rema, 2017 | Metástase à distância após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 20 | Incidência | 2 | 5% |
| Zanini, 2020 | Metástase à distância após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 5 | Incidência | 1 | 20% |
| Pervin, 2019 | Metástase à distância após cirurgia de resgate | IB2-IVA | Geral | 40 | Incidência | 8 | 7,5% |
| Validação de especialistas | Metástase à distância após cirurgia de resgate | IB2-IIB | Baixo | NA | Incidência | 2 | 5% |
| Validação de especialistas | Metástase à distância após cirurgia de resgate | IB2-IIB | Baixo | NA | Incidência Mínima | 2 | 3% |
| Validação de especialistas | Metástase à distância após cirurgia de resgate | IB2-IIB | Baixo | NA | Incidência Máxima | 2 | 7% |
| Validação de especialistas | Metástase à distância após cirurgia de resgate | IIIA-IVA | Alto | NA | Incidência | 2 | 15% |
| Validação de especialistas | Metástase à distância após cirurgia de resgate | IIIA-IVA | Alto | NA | Incidência Mínima | 2 | 12% |
| Validação de especialistas | Metástase à distância após cirurgia de resgate | IIIA-IVA | Alto | NA | Incidência Máxima | 2 | 18% |

N: tamanho da amostra; NA: não aplicável.

A Tabela 29 apresenta as probabilidades de sucesso (ausência de doença) após cirurgia de resgate, óbito relacionado à cirurgia de resgate, recorrência local e metástase à distância após cirurgia de resgate em populações de baixo e alto risco utilizadas no modelo. Assumimos que o risco de recorrência e progressão para metástase à distância após cirurgia de resgate diminui ao longo do tempo e é mínimo após cinco anos. Portanto, para o propósito do nosso modelo, assumimos que os pacientes não correm risco de recorrência ou progressão após cinco anos da cirurgia.

Tabela 29 - Probabilidades de sucesso (ausência de doença) após cirurgia de resgate, óbito relacionado à cirurgia de resgate, recorrência local e metástase à distância após cirurgia de resgate utilizadas no modelo analítico de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|--|--------------------|--------|--------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Probabilidade de sucesso (ausência de doença) após cirurgia de resgate | 0,980 | 0,950 | 1 |
| Probabilidade de óbito relacionado à cirurgia de resgate | 0,080 | 0,060 | 0,100 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após cirurgia de resgate em população de baixo risco no ano 1 | 0,050 | 0,025 | 0,075 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após cirurgia de resgate em população de baixo risco no ano 2 | 0,050 | 0,025 | 0,075 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após cirurgia de resgate em população de baixo risco no ano 3 | 0,050 | 0,025 | 0,075 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após cirurgia de resgate em população de baixo risco no ano 4 | 0,025 | 0,013 | 0,038 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após cirurgia de resgate em população de baixo risco no ano 5 | 0,013 | 0,006 | 0,019 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após cirurgia de resgate em população de alto risco no ano 1 | 0,100 | 0,090 | 0,125 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após cirurgia de resgate em população de alto risco no ano 2 | 0,100 | 0,090 | 0,125 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após cirurgia de resgate em população de alto risco no ano 3 | 0,100 | 0,090 | 0,125 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após cirurgia de resgate em população de alto risco no ano 4 | 0,050 | 0,045 | 0,063 |
| Probabilidade de recorrência de doença local após cirurgia de resgate em população de alto risco no ano 5 | 0,025 | 0,023 | 0,031 |

(continua)

Tabela 29 - Probabilidades de sucesso (ausência de doença) após cirurgia de resgate, óbito relacionado à cirurgia de resgate, recorrência local e metástase à distância após cirurgia de resgate utilizadas no modelo analítico de decisão
(conclusão)

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|--|--------------------|--------|--------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Probabilidade de metástase à distância após cirurgia de resgate em população de baixo risco no ano 1 | 0,025 | 0,015 | 0,035 |
| Probabilidade de metástase à distância após cirurgia de resgate em população de baixo risco no ano 2 | 0,025 | 0,015 | 0,035 |
| Probabilidade de metástase à distância após cirurgia de resgate em população de baixo risco no ano 3 | 0,025 | 0,015 | 0,035 |
| Probabilidade de metástase à distância após cirurgia de resgate em população de baixo risco no ano 4 | 0,013 | 0,008 | 0,018 |
| Probabilidade de metástase à distância após cirurgia de resgate em população de baixo risco no ano 5 | 0,006 | 0,004 | 0,009 |
| Probabilidade de metástase à distância após cirurgia de resgate em população de alto risco no ano 1 | 0,075 | 0,060 | 0,090 |
| Probabilidade de metástase à distância após cirurgia de resgate em população de alto risco no ano 2 | 0,075 | 0,060 | 0,090 |
| Probabilidade de metástase à distância após cirurgia de resgate em população de alto risco no ano 3 | 0,075 | 0,060 | 0,090 |
| Probabilidade de metástase à distância após cirurgia de resgate em população de alto risco no ano 4 | 0,038 | 0,030 | 0,045 |
| Probabilidade de metástase à distância após cirurgia de resgate em população de alto risco no ano 5 | 0,019 | 0,015 | 0,023 |

ASD: análise de sensibilidade determinística.

5.3.2.1.9. Toxicidades grau ≥ 3

No estudo de Perdrizet et al., assumiu-se a mesma taxa de toxicidade em três anos de 8% para BT 3D guiada por TC e por RM.¹²⁴ Para a BT 2D, foi implementada uma taxa em três anos de 15%.¹²⁴ Não está claro se as taxas foram transformadas em probabilidades para cada ciclo.

No modelo publicado por Kim et al., a única complicação prevista foi sangramento retal/proctite e sua probabilidade foi de 10% após o BT 2D e 5% após a BT 3D (guiada por TC ou RM).¹²³ Não está claro se as probabilidades apresentadas na publicação foram implementadas para cada ciclo do modelo (duração do ciclo de um mês) ou se foi feita alguma transformação. Portanto, consideramos a abordagem mais conservadora e assumimos que as estimativas relatadas eram probabilidades anuais.

Hande et al., em sua meta-análise, relataram toxicidade gastrointestinal e geniturinária tardia graus 3-4 de 3% e 2% em pacientes tratadas com BT 2D, e 4% e 3% em pacientes tratadas com BT 3D, respectivamente.¹²⁹ Assumimos que as pacientes apresentaram apenas um dos eventos (gastrointestinal ou geniturinário), portanto, a toxicidade global tardia graus 3-4 foi estimada em 5% para BT 2D e 7% para BT 3D. Essas estimativas foram assumidas como taxas em três anos, pois, apesar de os autores não terem mencionado que tipo de estimativa foi utilizada, os demais resultados do estudo foram reportados como taxas em três anos.

O estudo EMBRACE I relatou 330 eventos de toxicidades graus 3-5 em 183 das 1.251 pacientes (incidência de 14,6%). A taxa de toxicidade global graus 3-5 em cinco anos foi de 18,4%, a taxa de toxicidade gastrointestinal graus 3-5 em cinco anos foi de 8,5% e de complicações geniturinárias de grau 3-5 foi de 6,8%.¹²⁶

O estudo RetroEMBRACE relatou taxa atuarial de toxicidade graus 3-5 em três e cinco anos de 4% e 5% para bexiga, 6% e 7% para trato gastrointestinal, e 3% e 5% vaginal.¹³¹ Toxicidades gastrointestinal ou genitourinária graus 3-5 foram observadas em 53/610 pacientes, gerando uma taxa atuarial em cinco anos de 11%.¹³¹

Okazaki et al. observaram toxicidades tardias nos tratos gastrointestinal e geniturinário em 30 e 12 pacientes, respectivamente, porém, os números não foram apresentados estratificados por gravidade da toxicidade.¹³² Os autores especificaram apenas os episódios de fístula grau 4: dois casos retovaginais e dois casos vesicovaginais, obtendo uma incidência de 3,9% durante o estudo.

No estudo randomizado conduzido por Mahantshetty et al., as incidências de toxicidade aguda graus 3-4 observadas nas 369 pacientes alocadas no grupo BT 2D de HDR foram: gastrointestinal 1,1%, geniturinária 0,3%, toxicidade cutânea 4,1%. A incidência de toxicidade tardia graus 3-4 foi de 4,6%.¹³³ Para estimar as incidências globais, assumiu-se que as pacientes apresentaram apenas um dos eventos agudos ou tardios, portanto, a incidência global de toxicidade graus 3-4 foi estimada em 10,1%.

As estimativas originais dos estudos acima citados e dos estudos primários comparativos incluídos em nossa revisão sistemática^{15-17,72,78} estão apresentadas na Tabela 30, bem como as taxa de toxicidade global grau ≥ 3 em três anos e intervalos plausíveis validados por especialistas.

Tabela 30 – Estimativas de toxicidade global grau ≥ 3 identificadas da literatura e estimativas validadas por especialistas

| Estudo | Desfecho | População | N | Tipo de estimativa | Tempo (anos) | BT 2D | BT guiada por TC | BT guiada por RM |
|----------------------------|--|-----------|------|--------------------|--------------|-------|------------------|------------------|
| Perdrizet, 2020 | Global grau ≥ 3 | Geral | NA | Taxa | 3 | 15% | 8% | 8% |
| Hande, 2022 | Global tardia (GI ou GU) grau ≥ 3 | Geral | 5050 | Taxa | 3 | 5% | 7% | 7% |
| EMBRACE I, 2021 | Global grau ≥ 3 | Geral | 1251 | Taxa | 5 | NA | NA | 18,4% |
| RetroEMBRACE, 2016 | Global tardia (GI ou GU) grau ≥ 3 | Geral | 731 | Taxa | 5 | NA | NA | 11% |
| Lin, 2018 | Global tardia grau ≥ 3 | Geral | 600 | Taxa | 5 | 21% | NA | 11% |
| Chen, 2019 | Global tardia (GI ou GU) grau ≥ 3 | Geral | 253 | Taxa | 4 | 14% | NA | 2,6% |
| Kang, 2010 | GI (sangramento grave) grau ≥ 3 | Geral | 230 | Taxa | 3 | 10% | 2% | NA |
| Charra-Brunaud, 2012 | Global grau ≥ 3 | Geral | 369 | Taxa | 2 | 22,7% | 2,6% | NA |
| Mahantshetty, 2021 | Global (aguda/tardia) grau ≥ 3 | Geral | 369 | Incidência | 5 | 10,1% | NA | NA |
| Derks, 2018 | Global tardia grau ≥ 3 | Geral | 66 | Incidência | 3 | 17,1% | NA | 12,1% |
| Okazaki, 2019 | Fístula tardia grau ≥ 3 | Geral | 103 | Incidência | 2 | NA | 3,9% | NA |
| Kim, 2015 | GI (sangramento grave) grau ≥ 3 | Geral | NA | Probabilidade | 3 | 10% | 5% | 5% |
| Validação de especialistas | Global grau ≥ 3 | Geral | NA | Taxa | 3 | 15% | 8% | 8% |
| Validação de especialistas | Global grau ≥ 3 | Geral | NA | Taxa mínima | 3 | 10% | 5% | 5% |
| Validação de especialistas | Global grau ≥ 3 | Geral | NA | Taxa máxima | 3 | 18% | 10% | 10% |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BT: braquiterapia; GI: gastrointestinal; GU: genitourinária; N: tamanho da amostra; NA: não aplicável; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

O risco de toxicidade de grau ≥ 3 foi assumido como independente do volume primário do tumor e igual nos subgrupos de baixo e alto risco. Por uma questão de simplificação, não estratificamos o risco para o tipo de toxicidade (gastrointestinal, geniturinária, vaginal), portanto, utilizamos as estimativas de toxicidade global grau ≥ 3 .

Embora a BT 3D guiada por TC possa fornecer resolução de tecido mole abaixo do ideal na região do colo do útero e útero, limitando a otimização completa do plano de tratamento, a imagem de TC pode fornecer visualização adequada de tecidos normais (sigmoide, reto e bexiga) para o planejamento do tratamento, permitindo assim minimização das doses nessas estruturas.¹²⁴ Portanto, assumimos que o risco de toxicidade grau ≥ 3 é o mesmo para pacientes tratadas com BT 3D guiada por TC e RM.

Assumimos que eventos de toxicidade grau ≥ 3 podem ocorrer nos primeiros cinco anos após a BT. A maioria dos eventos ocorre nos primeiros três anos e o risco de eventos diminui ao longo do tempo, portanto, assumimos que o risco de toxicidade grau ≥ 3 é constante nos primeiros três anos após a BT e diminui em 50% em cada um dos dois anos seguintes. Após cinco anos, o risco de toxicidade grau ≥ 3 é mínimo e, em nosso modelo, assumimos que as pacientes não correm o risco de tais eventos e suas consequências (tratamento de toxicidade ou morte devido à toxicidade) a partir do sexto ano.

Uma vez que um evento de toxicidade grau ≥ 3 ocorre em nosso modelo, assumimos que a duração do evento é de um ano. Pacientes que sofreram um evento de toxicidade grau ≥ 3 dentro de um ciclo correm o risco de outro evento no ciclo seguinte, com o mesmo risco de uma paciente que não tenha experimentado tal evento.

Sabe-se que estudos retrospectivos podem subnotificar eventos de toxicidades, particularmente vaginal,¹²⁶ portanto, para selecionar as estimativas finais de toxicidade global grau ≥ 3 para inserir no modelo, assumimos estimativas ligeiramente maiores do que as apresentadas nos estudos retrospectivos, bem como nos estudos que relatam apenas um tipo de toxicidade, como gastrointestinal ou fístula. Os intervalos para análise de sensibilidade foram baseados nas melhores e piores estimativas relatadas a partir dos estudos dentro de uma faixa plausível. A Tabela 31 mostra as estimativas de toxicidade global grau ≥ 3 usadas no modelo.

Tabela 31 – Probabilidades anuais de toxicidade global grau ≥ 3 utilizadas no modelo analítico de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|---|--------------------|--------|--------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Probabilidade de toxicidade grau ≥ 3 após BT 2D no ano 1 | 0,049 | 0,033 | 0,058 |
| Probabilidade de toxicidade grau ≥ 3 após BT 2D no ano 2 | 0,049 | 0,033 | 0,058 |
| Probabilidade de toxicidade grau ≥ 3 após BT 2D no ano 3 | 0,049 | 0,033 | 0,058 |
| Probabilidade de toxicidade grau ≥ 3 após BT 2D no ano 4 | 0,024 | 0,016 | 0,029 |
| Probabilidade de toxicidade grau ≥ 3 após BT 2D no ano 5 | 0,012 | 0,008 | 0,015 |
| Probabilidade de toxicidade grau ≥ 3 após BT 3D no ano 1 | 0,026 | 0,017 | 0,033 |
| Probabilidade de toxicidade grau ≥ 3 após BT 3D no ano 2 | 0,026 | 0,017 | 0,033 |
| Probabilidade de toxicidade grau ≥ 3 após BT 3D no ano 3 | 0,026 | 0,017 | 0,033 |
| Probabilidade de toxicidade grau ≥ 3 após BT 3D no ano 4 | 0,013 | 0,008 | 0,016 |
| Probabilidade de toxicidade grau ≥ 3 após BT 3D no ano 5 | 0,007 | 0,004 | 0,008 |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; ASD: análise de sensibilidade determinística; BT: braquiterapia; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

5.3.2.1.10. Probabilidade de óbito por toxicidade

O estudo EMBRACE relatou 12 óbitos devido à toxicidade relacionada ao tratamento sem evidência de doença entre as 1.341 pacientes incluídas (risco de 0,89% em toda a população).¹²⁶ Durante todo o estudo (acompanhamento mediano de 51 meses; IIQ 20–64), 128 pacientes apresentaram toxicidade global grau 3 e 55 pacientes apresentaram toxicidade global grau 4, portanto, o risco de óbito foi calculado para esta população ($12/183 = 0,065$). Por uma questão de simplificação, assumimos o período de estudo de cinco anos e calculamos a probabilidade anual de óbito devido à toxicidade grave como $0,065/5 = 0,013$ (ou 1,3%). Assumimos que o risco de óbito por toxicidade é constante ao longo do tempo. A Tabela 32 apresenta os intervalos assumidos para análise de sensibilidade.

Tabela 32 – Probabilidade de óbito por toxicidade utilizada no modelo analítico de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|---------------------------------------|--------------------|--------|--------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Probabilidade de óbito por toxicidade | 0,013 | 0,007 | 0,019 |

ASD: análise de sensibilidade determinística.

5.3.2.1.11. Probabilidade de óbito por doença local e metastática

Uma estudo de coorte retrospectivo de pacientes com recorrência local de câncer do colo uterino após quimioterapia, EBRT e BT relatou sobrevida em cinco anos após recorrência de 10,7%.¹³⁴ Não foi observada diferença significativa na sobrevida entre pacientes com recidiva local isolada e pacientes com doença metastática à distância.¹³⁴ Os intervalos plausíveis foram determinados por especialistas e encontram-se na Tabela 33.

Tabela 33 – Sobrevida após diagnóstico de doença local persistente/recorrente e metástase à distância identificadas da literatura e intervalos validados por especialistas

| Ano desde a recorrência | N eventos | N de pacientes sob risco | Sobrevida | Validação de especialistas | |
|-------------------------------------|-----------|--------------------------|-----------|----------------------------|------------------|
| | | | | Sobrevida mínima | Sobrevida máxima |
| <i>Doença local</i> | | | | | |
| 0 | 0 | 13 | 100% | 100% | 100% |
| 1 | 1 | 12 | 92% | 89% | 95% |
| 2 | 4 | 8 | 62% | 59% | 65% |
| 3 | 5 | 3 | 30% | 27% | 33% |
| 4 | 1 | 2 | 16% | 13% | 19% |
| 5 | 0 | 2 | 16% | 13% | 19% |
| <i>Metástase à distância</i> | | | | | |
| 0 | 0 | 15 | 100% | 100% | 100% |
| 1 | 1 | 14 | 93% | 90% | 96% |
| 2 | 7 | 7 | 47% | 44% | 50% |
| 3 | 4 | 3 | 20% | 17% | 23% |
| 4 | 1 | 2 | 14% | 11% | 17% |
| 5 | 0 | 2 | 14% | 11% | 17% |

N: número.

Fonte: curvas de sobrevida publicadas por Mignot et al., 2020¹³⁴

Com base nas estimativas de sobrevida apresentadas, calculamos a probabilidade anual de óbito por doença local e por metástase à distância para os primeiros cinco anos. As probabilidades de óbito aumentam até o terceiro ano e diminuem cerca de 80% do terceiro para o quinto ano. Extrapolamos a probabilidade de óbito por câncer do colo uterino ao longo do horizonte temporal do modelo considerando uma redução anual de 80%. As probabilidades implementadas no modelo estão apresentadas na Tabela 34.

Tabela 34 – Probabilidades anuais de óbito por doença local e metástase à distância utilizadas no modelo analítico de decisão

| Ano desde a recorrência | Doença local | | | Metástase à distância | | |
|-------------------------|------------------------|-------------|-------------|------------------------|-------------|-------------|
| | Probabilidade de óbito | Mínimo | Máximo | Probabilidade de óbito | Mínimo | Máximo |
| 1 | 0,076883654 | 0,048770575 | 0,104165865 | 0,067606180 | 0,039210561 | 0,095162582 |
| 2 | 0,173040866 | 0,160542979 | 0,185352684 | 0,232794050 | 0,221199217 | 0,244216259 |
| 3 | 0,208110434 | 0,200151811 | 0,215989867 | 0,234071662 | 0,226373954 | 0,241692776 |
| 4 | 0,189415754 | 0,183313517 | 0,195472395 | 0,193458560 | 0,187386758 | 0,199484993 |
| 5 | 0,154646165 | 0,149558795 | 0,159703102 | 0,158020827 | 0,152953766 | 0,163057577 |
| 6 | 0,123716932 | 0,119647036 | 0,127762482 | 0,126416661 | 0,122363013 | 0,130446061 |
| 7 | 0,098973546 | 0,095717629 | 0,102209985 | 0,101133329 | 0,097890410 | 0,104356849 |
| 8 | 0,079178837 | 0,076574103 | 0,081767988 | 0,080906663 | 0,078312328 | 0,083485479 |
| 9 | 0,063343069 | 0,061259283 | 0,065414391 | 0,064725331 | 0,062649862 | 0,066788383 |
| 10 | 0,050674455 | 0,049007426 | 0,052331513 | 0,051780265 | 0,050119890 | 0,053430707 |
| 11 | 0,040539564 | 0,039205941 | 0,041865210 | 0,041424212 | 0,040095912 | 0,042744565 |
| 12 | 0,032431651 | 0,031364753 | 0,033492168 | 0,033139369 | 0,032076730 | 0,034195652 |
| 13 | 0,025945321 | 0,025091802 | 0,026793734 | 0,026511495 | 0,025661384 | 0,027356522 |
| 14 | 0,020756257 | 0,020073442 | 0,021434988 | 0,021209196 | 0,020529107 | 0,021885217 |
| 15 | 0,016605006 | 0,016058753 | 0,017147990 | 0,016967357 | 0,016423286 | 0,017508174 |
| 16 | 0,013284004 | 0,012847003 | 0,013718392 | 0,013573886 | 0,013138628 | 0,014006539 |
| 17 | 0,010627204 | 0,010277602 | 0,010974714 | 0,010859109 | 0,010510903 | 0,011205231 |
| 18 | 0,008501763 | 0,008222082 | 0,008779771 | 0,008687287 | 0,008408722 | 0,008964185 |
| 19 | 0,006801410 | 0,006577665 | 0,007023817 | 0,006949829 | 0,006726978 | 0,007171348 |
| 20 | 0,005441128 | 0,005262132 | 0,005619053 | 0,005559864 | 0,005381582 | 0,005737078 |
| 21 | 0,004352903 | 0,004209706 | 0,004495243 | 0,004447891 | 0,004305266 | 0,004589663 |
| 22 | 0,003482322 | 0,003367765 | 0,003596194 | 0,003558313 | 0,003444213 | 0,003671730 |

(continua)

Tabela 34 – Probabilidades anuais de óbito por doença local e metástase à distância utilizadas no modelo analítico de decisão
(conclusão)

| Ano desde a recorrência | Doença local | | | Metástase à distância | | |
|-------------------------|------------------------|-------------|-------------|------------------------|-------------|-------------|
| | Probabilidade de óbito | Mínimo | Máximo | Probabilidade de óbito | Mínimo | Máximo |
| 23 | 0,002785858 | 0,002694212 | 0,002876955 | 0,002846650 | 0,002755370 | 0,002937384 |
| 24 | 0,002228686 | 0,002155369 | 0,002301564 | 0,002277320 | 0,002204296 | 0,002349907 |
| 25 | 0,001782949 | 0,001724296 | 0,001841251 | 0,001821856 | 0,001763437 | 0,001879926 |
| 26 | 0,001426359 | 0,001379436 | 0,001473001 | 0,001457485 | 0,001410749 | 0,001503941 |
| 27 | 0,001141087 | 0,001103549 | 0,001178401 | 0,001165988 | 0,001128600 | 0,001203153 |
| 28 | 0,000912870 | 0,000882839 | 0,000942721 | 0,000932790 | 0,000902880 | 0,000962522 |
| 29 | 0,000730296 | 0,000706271 | 0,000754177 | 0,000746232 | 0,000722304 | 0,000770018 |
| 30 | 0,000584237 | 0,000565017 | 0,000603341 | 0,000596986 | 0,000577843 | 0,000616014 |
| 31 | 0,000467389 | 0,000452014 | 0,000482673 | 0,000477589 | 0,000462274 | 0,000492811 |
| 32 | 0,000373911 | 0,000361611 | 0,000386138 | 0,000382071 | 0,000369820 | 0,000394249 |
| 33 | 0,000299129 | 0,000289289 | 0,000308911 | 0,000305657 | 0,000295856 | 0,000315399 |
| 34 | 0,000239303 | 0,000231431 | 0,000247129 | 0,000244525 | 0,000236684 | 0,000252319 |
| 35 | 0,000191443 | 0,000185145 | 0,000197703 | 0,000195620 | 0,000189348 | 0,000201856 |
| 36 | 0,000153154 | 0,000148116 | 0,000158162 | 0,000156496 | 0,000151478 | 0,000161484 |
| 37 | 0,000122523 | 0,000118493 | 0,000126530 | 0,000125197 | 0,000121182 | 0,000129188 |
| 38 | 0,000098019 | 0,000094794 | 0,000101224 | 0,000100158 | 0,000096946 | 0,000103350 |
| 39 | 0,000078415 | 0,000075835 | 0,000080979 | 0,000080126 | 0,000077557 | 0,000082680 |
| 40 | 0,000062732 | 0,000060668 | 0,000064783 | 0,000064101 | 0,000062045 | 0,000066144 |
| 41 | 0,000050186 | 0,000048535 | 0,000051827 | 0,000051281 | 0,000049636 | 0,000052915 |
| 42 | 0,000040148 | 0,000038828 | 0,000041461 | 0,000041025 | 0,000039709 | 0,000042332 |
| 43 | 0,000032119 | 0,000031062 | 0,000033169 | 0,000032820 | 0,000031767 | 0,000033866 |
| 44 | 0,000025695 | 0,000024850 | 0,000026535 | 0,000026256 | 0,000025414 | 0,000027093 |
| 45 | 0,000020556 | 0,000019880 | 0,000021228 | 0,000021005 | 0,000020331 | 0,000021674 |
| 46 | 0,000016445 | 0,000015904 | 0,000016983 | 0,000016804 | 0,000016265 | 0,000017339 |
| 47 | 0,000013156 | 0,000012723 | 0,000013586 | 0,000013443 | 0,000013012 | 0,000013871 |
| 48 | 0,000010525 | 0,000010178 | 0,000010869 | 0,000010754 | 0,000010409 | 0,000011097 |
| 49 | 0,000008420 | 0,000008143 | 0,000008695 | 0,000008603 | 0,000008328 | 0,000008878 |
| 50 | 0,000006736 | 0,000006514 | 0,000006956 | 0,000006883 | 0,000006662 | 0,000007102 |

5.3.2.1.12. Probabilidade de óbito por outras causas

Estimamos a probabilidade de óbito por outras causas, descontados os óbitos por câncer do colo uterino. Primeiramente, obtivemos a probabilidade de óbito por todas as causas na população feminina brasileira por faixa etária para o ano de 2020, relatada pelo IBGE.¹²⁷ Em seguida, foram obtidas as probabilidades de óbito por câncer do colo uterino na população brasileira por faixa etária (50 a 59, 60 a 69, 70 a 79 e ≥ 80 anos) para o ano de 2010 (dado mais recente disponível), de acordo com o INCA.¹⁴¹ Assumimos a mesma mortalidade por câncer do colo uterino para as idades dentro de uma mesma faixa etária. Por fim, subtraímos a probabilidade de óbito por câncer do colo uterino da probabilidade de óbito por todas as causas para obtenção da probabilidade de óbito por outras causas (Tabela 35).

Tabela 35 – Probabilidade de óbito por todas as causas, por câncer do colo uterino e por outras causas na população feminina brasileira

| Idade (anos) | Probabilidade de óbito por todas as causas entre duas idades (por 1.000) | Probabilidade de óbito por todas as causas | Probabilidade de óbito por câncer do colo uterino (por 100.000) | Probabilidade de óbito por câncer do colo uterino | Probabilidade de óbito por outras causas |
|---------------------|---|---|--|--|---|
| 50 | 3,409 | 0,003409 | 12,81 | 0,000128 | 0,003280 |
| 51 | 3,682 | 0,003682 | 12,81 | 0,000128 | 0,003554 |
| 52 | 3,973 | 0,003973 | 12,81 | 0,000128 | 0,003845 |
| 53 | 4,282 | 0,004282 | 12,81 | 0,000128 | 0,004154 |
| 54 | 4,614 | 0,004614 | 12,81 | 0,000128 | 0,004486 |
| 55 | 4,978 | 0,004978 | 12,81 | 0,000128 | 0,004850 |
| 56 | 5,377 | 0,005377 | 12,81 | 0,000128 | 0,005249 |
| 57 | 5,808 | 0,005808 | 12,81 | 0,000128 | 0,005680 |
| 58 | 6,273 | 0,006273 | 12,81 | 0,000128 | 0,006145 |
| 59 | 6,779 | 0,006779 | 12,81 | 0,000128 | 0,006651 |
| 60 | 7,335 | 0,007335 | 15,97 | 0,000160 | 0,007176 |

(continua)

Tabela 35 – Probabilidade de óbito por todas as causas, por câncer do colo uterino e por outras causas na população feminina brasileira
(conclusão)

| Idade (anos) | Probabilidade de óbito por todas as causas entre duas idades (por 1.000) | Probabilidade de óbito por todas as causas | Probabilidade de óbito por câncer do colo uterino (por 100.000) | Probabilidade de óbito por câncer do colo uterino | Probabilidade de óbito por outras causas |
|--------------|--|--|---|---|--|
| 61 | 7,955 | 0,007955 | 15,97 | 0,000160 | 0,007795 |
| 62 | 8,648 | 0,008648 | 15,97 | 0,000160 | 0,008489 |
| 63 | 9,427 | 0,009427 | 15,97 | 0,000160 | 0,009268 |
| 64 | 10,296 | 0,010296 | 15,97 | 0,000160 | 0,010137 |
| 65 | 11,247 | 0,011247 | 15,97 | 0,000160 | 0,011088 |
| 66 | 12,292 | 0,012292 | 15,97 | 0,000160 | 0,012132 |
| 67 | 13,461 | 0,013461 | 15,97 | 0,000160 | 0,013301 |
| 68 | 14,773 | 0,014773 | 15,97 | 0,000160 | 0,014613 |
| 69 | 16,229 | 0,016229 | 15,97 | 0,000160 | 0,016069 |
| 70 | 17,806 | 0,017806 | 20,09 | 0,000201 | 0,017605 |
| 71 | 19,520 | 0,019520 | 20,09 | 0,000201 | 0,019319 |
| 72 | 21,429 | 0,021429 | 20,09 | 0,000201 | 0,021228 |
| 73 | 23,565 | 0,023565 | 20,09 | 0,000201 | 0,023364 |
| 74 | 25,929 | 0,025929 | 20,09 | 0,000201 | 0,025728 |
| 75 | 28,470 | 0,028470 | 20,09 | 0,000201 | 0,028269 |
| 76 | 31,210 | 0,031210 | 20,09 | 0,000201 | 0,031009 |
| 77 | 34,246 | 0,034246 | 20,09 | 0,000201 | 0,034045 |
| 78 | 37,633 | 0,037633 | 20,09 | 0,000201 | 0,037432 |
| 79 | 41,376 | 0,041376 | 20,09 | 0,000201 | 0,041175 |
| 80 ou mais | 100 | 1,00 | 24,81 | 0,000248 | 0,999752 |

Fontes: Probabilidades de óbito por todas as causas na população feminina brasileira de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE);¹²⁷ probabilidades de óbito por câncer de colo uterino na população brasileira de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA).¹⁴¹

5.3.2.2. *Medidas de utilidade em saúde (utilities)*

5.3.2.2.1. Dados primários

No estudo de coorte prospectivo conduzido pelo nosso grupo de pesquisa no ICESP foram incluídas 59 pacientes que responderam ao questionário SF-36 um mês após a conclusão da BT. Houve perdas de seguimento nas visitas subsequentes do estudo, principalmente devido à pandemia declarada em 2020 (causada pelo novo coronavírus identificado em 2019) e mortes. Nenhuma das pacientes incluídas desenvolveu toxicidade grau ≥ 3 durante o período do estudo. A Tabela 36 apresenta as medidas de *utilities* obtidas de pacientes com câncer do colo uterino após BT 3D ou 2D no ICESP em cada visita do estudo.

Tabela 36 – Medidas de *utilities* obtidas de pacientes com câncer do colo uterino após tratamento com BT no ICESP

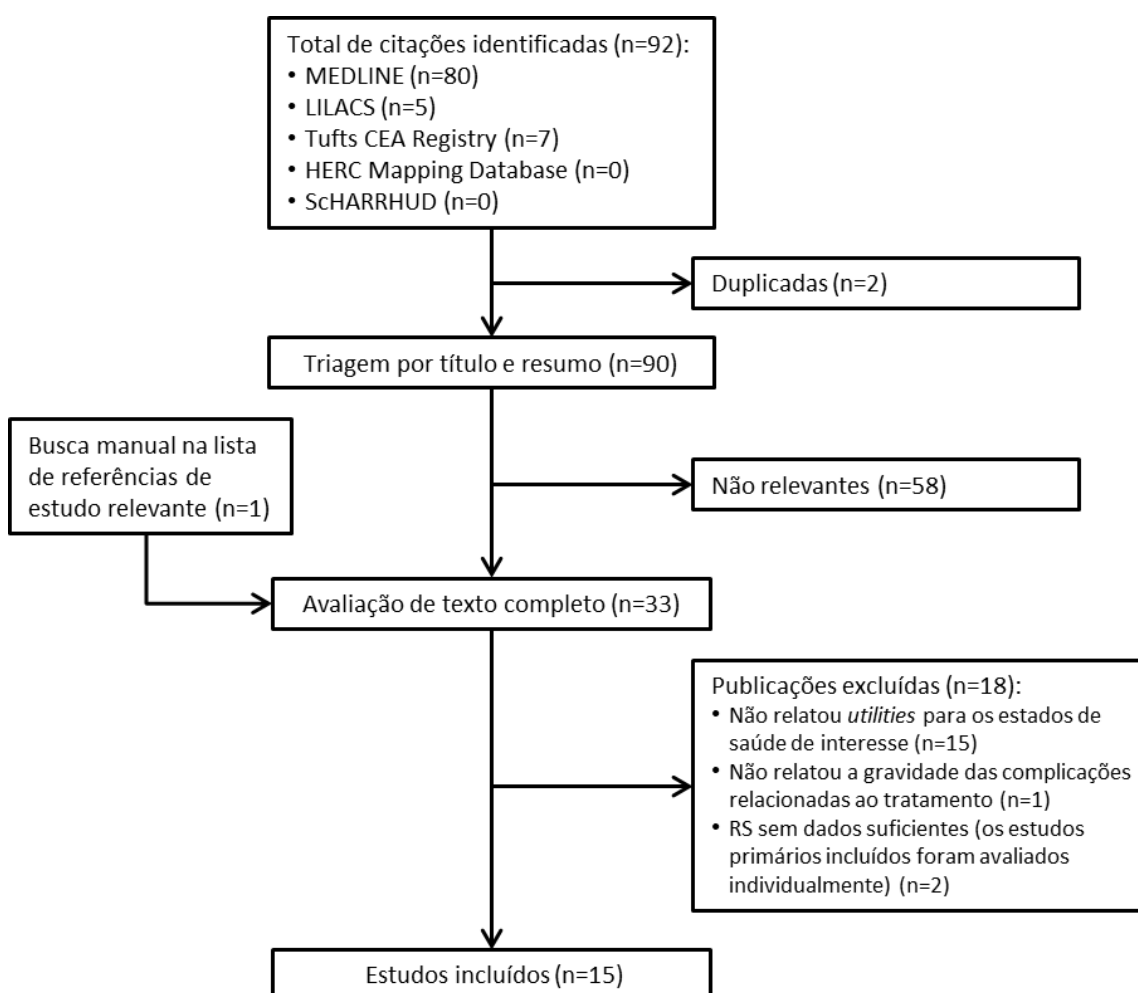
| Estado de saúde | 1 mês | | | | | 3 meses | | | | | 6 meses | | | | | 12 meses | | | | |
|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|-------|
| | N | Média | DP | Mín | Máx | N | Média | DP | Mín | Máx | N | Média | DP | Mín | Máx | N | Média | DP | Mín | Máx |
| Geral | 59 | 0,671 | 0,147 | 0,404 | 1,000 | 49 | 0,685 | 0,162 | 0,392 | 1,000 | 41 | 0,680 | 0,147 | 0,410 | 1,000 | 19 | 0,696 | 0,168 | 0,434 | 1,000 |
| Ausência de doença | 47 | 0,678 | 0,150 | 0,404 | 1,000 | 39 | 0,692 | 0,169 | 0,392 | 1,000 | 33 | 0,690 | 0,152 | 0,410 | 1,000 | 17 | 0,713 | 0,166 | 0,434 | 1,000 |
| Resposta parcial ou doença local | 10 | 0,667 | 0,128 | 0,472 | 0,911 | 6 | 0,653 | 0,111 | 0,494 | 0,781 | 4 | 0,713 | 0,077 | 0,607 | 0,797 | 1 | 0,555 | 0,000 | 0,555 | 0,555 |
| Doença à distância | 2 | 0,532 | 0,015 | 0,517 | 0,547 | 4 | 0,663 | 0,116 | 0,574 | 0,861 | 4 | 0,564 | 0,060 | 0,484 | 0,621 | 1 | 0,555 | 0,000 | 0,555 | 0,555 |

DP: desvio padrão; ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo; Máx: máximo; Mín: mínimo; N: número de participantes.

5.3.2.2.2. Dados secundários

A estratégia de busca identificou 92 citações, sendo duas duplicadas. Dos 90 estudos potencialmente elegíveis, 58 foram excluídos com base na triagem de títulos e resumos. Após a avaliação de texto completo de 33 publicações (32 identificadas por nossa estratégia de busca eletrônica e um estudo primário adicional incluído em uma revisão sistemática também identificada na busca eletrônica), 15 estudos relataram medidas de *utilities* para os estados de saúde de interesse de nosso modelo e foram incluídos.^{123,124,160-172} A Figura 11 apresenta o processo de busca e seleção dos estudos.

Figura 11 - Fluxograma de busca e seleção de estudos de *utilities*



RS: revisão sistemática.

Fonte: Elaboração própria.

As características dos estudos incluídos, os métodos utilizados para avaliação das preferências e resultados principais estão apresentados a seguir, por estado de saúde de interesse do nosso modelo.

5.3.2.2.3. *Utility* associada à ausência de doença

Foram incluídos os dois estudos prévios baseados em modelos comparando BT 3D e 2D em pacientes com câncer do colo uterino. As estimativas de utilidade utilizadas no estudo publicado por Perdrizet et al.¹²⁴ foram extraídas de estudos conduzidos em pacientes com câncer do colo uterino ou outros tipos de câncer, como câncer anal e câncer de próstata. Para estados de saúde livres de doença, os autores assumiram uma utilidade de 0,85.¹²⁴ Kim et al. também utilizaram estimativas extraídas de estudos publicados, embora não tenham sido fornecidas referências para todos os parâmetros de *utilites*.¹²³ A utilidade após o tratamento foi assumida como 0,86, e para controle local 0,95 (nenhuma referência fornecida).

Além dos estudos anteriores, sete estudos relataram medidas de utilidade para o estado de saúde “ausência de doença”. Jewell et al. realizaram um estudo primário para determinar os escores de utilidade para estados de saúde relevantes para o tratamento do câncer do colo uterino de alto risco em estágio inicial.¹⁶⁵ Os autores avaliaram as preferências de voluntárias norte-americanas saudáveis em relação aos estados de saúde associados a diferentes modalidades de tratamento e seu prognóstico usando métodos diretos EVA e TTO. Para quimiorradioterapia, incluindo BT, a pontuação média de utilidade com TTO foi de 0,76 (resultado semelhante foi encontrado com o método EVA).¹⁶⁵ O escore de utilidade representa o estado de saúde das pacientes com câncer do colo uterino em tratamento com quimiorradioterapia e no período inicial após o tratamento, quando a resposta ao tratamento ainda não está definida. Assumimos, portanto, esse escore de utilidade para pacientes sem doença no primeiro ciclo do nosso modelo.

Korfage et al. avaliaram a qualidade de vida e *utilities* após 2–10 anos do diagnóstico de câncer do colo uterino. Entre as 291 mulheres participantes, 85% estavam clinicamente livres da doença, 2% tiveram recorrência local ou metástase e em 13% o estado clínico era desconhecido. A média de utilidade para todas as pacientes, medida com o instrumento EQ-5D, foi de 0,814 (DP 0,244).¹⁶⁶ Assumimos esse escore de utilidade para pacientes sem doença após o tratamento, a partir do segundo ano do nosso modelo.

Um estudo chinês avaliou o impacto econômico do câncer do colo uterino e as reduções nos QALYs em pacientes tratadas com cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou qualquer combinação de tratamentos. Apenas pacientes sem recorrência do câncer foram incluídas no estudo.¹⁶⁷ Os escores de utilidade de 330 pacientes medidos com o EQ-5D, pelo menos seis meses após a hospitalização para o tratamento, foram relatados por estágio FIGO. Calculamos então a pontuação média incluindo todas as pacientes (Tabela 37).

Estudo com população alemã avaliou *utilities* em pacientes com câncer ginecológico ou de mama utilizando o instrumento EQ-5D.¹⁶⁸ Entre as 229 pacientes em acompanhamento e não recebendo tratamento ativo atual para seus cânceres, a média de utilidade foi de 0,8870 (intervalo 0,175 a 1,0).¹⁶⁸ Assumimos essa medida de utilidade como *proxy* para as pacientes com ausência de doença.

Katanyoo et al. realizaram uma análise de custo-utilidade baseada em modelo comparando histerectomia radical com dissecação de linfonodos pélvicos *versus* quimiorradioterapia para pacientes com câncer do colo uterino em estágio IB.¹⁶⁹ Os autores usaram escores de utilidade mensurados por meio da versão tailandesa validada do EQ-5D. As utilidades médias relatadas para o estado de saúde "sem evidência de doença" após a quimiorradioterapia foram de 0,82 (DP 0,10) em um ano e 0,75 (DP 0,04) em dois anos.¹⁶⁹

Mais recentemente, um estudo tailandês realizado pelo mesmo grupo investigou a concordância entre diferentes instrumentos [EQ-5D *three level* (EQ-5D-3L), EQ-5D *five level* (EQ-5D-5L), TTO e EVA] na mensuração de *utilities* entre 194 pacientes com câncer do colo uterino localmente avançado.¹⁷⁰ Extraímos os dados das medidas do EQ-5D-5L, pois este instrumento compreende as mesmas dimensões do EQ-5D-3L, porém apresenta propriedades de aferição superiores,¹⁷⁰ e porque a maioria dos outros estudos identificados por nossa revisão relatou *utilities* mensuradas por meio de instrumentos indiretos. Os autores forneceram *utilities* para 97 pacientes livres de doença após o tratamento.¹⁷⁰ As demais pacientes estavam em tratamento primário para o câncer do colo uterino, portanto, não era um estado de saúde de interesse do nosso modelo.

Park et al. avaliaram a qualidade de vida em 395 pacientes coreanas com câncer do colo uterino. As *utilities* foram elicitadas usando a versão coreana do EQ-5D. A *utility* média para 368 pacientes com câncer do colo uterino tratado (e livre de doença atual) foi de 0,870 (DP 0,120).¹⁷¹

5.3.2.2.4. *Utility* associada à ausência de doença após cirurgia de resgate

Foram identificados dois estudos que relataram escores de utilidade após cirurgias. Frumovitz et al. avaliaram a qualidade de vida de 631 pacientes com câncer do colo uterino após histerectomia radical aberta *versus* minimamente invasiva em um estudo randomizado.¹⁷² Embora as pacientes tivessem apresentado FIGO estágio IA1, IA2 ou IB1, que não são a população alvo de nosso modelo, assumimos que as *utilities* seriam aplicáveis às nossas pacientes após a cirurgia de resgate. Seis meses após a cirurgia, as *utilities* mensuradas por meio do EQ-5D foram 0,867 (DP 0,217) entre 200 pacientes submetidas à cirurgia aberta e 0,873 (DP 0,233) entre 205 pacientes submetidas à histerectomia radical minimamente invasiva.¹⁷²

Koh et al. conduziram um estudo de custo-efetividade sobre exenteração pélvica em pacientes com câncer pélvico localmente avançado. Os autores utilizaram dados de um estudo prospectivo não randomizado com 174 pacientes incluídos e duração de dois anos.¹⁶⁰ Os autores forneceram QALYs, derivados das *utilities* mensuradas utilizando o SF-6D, e anos de vida após o procedimento, o que possibilitou o cálculo das *utilities* associadas à exenteração pélvica curativa (média 0,585).¹⁶⁰

5.3.2.2.5. *Utility* associada à doença local ou metástase à distância

Sete estudos relatando *utilities* associadas à recorrência de doença local ou doença metastática (cinco também relatando *utilities* associadas à ausência de doença) foram incluídos. Perdrizet et al. assumiram *utility* de 0,55 para estados de saúde com recorrência de doença ou complicações.¹²⁴ Kim et al.¹²³ assumiram que a utilidade para ausência de controle do tumor foi de 0,65, estimada com base no valor médio de *utility* para recorrência local e metástases à distância usando o câncer de mama como *proxy*. Katanyoo et al. relataram *utilities* para pacientes em tratamento paliativo em seu estudo de modelagem, que assumimos como equivalente à doença metastática, de 0,41 (DP 0,07).¹⁶⁹ O estudo do mesmo grupo publicado em 2021 forneceu *utilities* mensuradas com EQ-5D para 38 pacientes com progressão da doença (média 0,709; DP 0,793).¹⁷⁰ O estudo coreano publicado por Park et al. relatou *utility* média entre 27 pacientes com câncer do colo do uterino recorrente de 0,78 (DP 0,2).¹⁷¹

Um estudo utilizando modelo de Markov avaliou a PET-CT na vigilância de rotina e no acompanhamento após o tratamento do câncer do colo uterino em uma análise de custo-utilidade.¹⁶¹ Para os parâmetros de utilidade, os autores assumiram que as mulheres com câncer do colo uterino recorrente teriam a mesma qualidade de vida após o tratamento para o câncer do colo uterino inicial, portanto, usaram dados da literatura para calcular a utilidade para câncer do colo uterino recorrente (média 0,52).¹⁶¹ Outro estudo baseado em modelo conduziu uma análise de custo-efetividade da vacina contra HPV na região amazônica brasileira.¹⁶⁴ Os dados de utilidade foram baseados em estudo internacional, que relatou utilidade de 0,48 para câncer metastático.

5.3.2.2.6. *Utility* associada à toxicidade grau ≥ 3

Identificamos quatro estudos relatando toxicidade grau ≥ 3 relacionadas ao tratamento, dois deles relatando também *utilities* para os estados de saúde previamente descritos. Perdrizet et al.¹²⁴ utilizaram *utility* para sangramento retal grau 3 de 0,6, de acordo com dados do *National Institutes of Health* dos EUA.¹⁷³ Kim et al. assumiram uma *disutility* para sangramento retal grau 3 de -0,4.¹²³

Jewell et al. determinaram *utilities* para estados de saúde relacionados a complicações graus 3-4 após o tratamento de câncer ginecológico.¹⁶² Os escores foram baseados nas preferências de sobreviventes de câncer do colo uterino e de voluntárias saudáveis.¹⁶² A *utility* mais alta foi atribuída à infecção (média de 0,77) e a menor à formação de fístula genito-intestinal (média de 0,47).¹⁶² As medidas de *utilities* para outras complicações estão apresentadas na Tabela 37.

Einstein et al. avaliaram as preferências de sobreviventes de câncer do colo uterino em relação a complicações comuns relacionadas ao tratamento utilizando métodos SG e EVA.¹⁶³ Os autores não indicaram a gravidade das complicações, no entanto, algumas delas são sabidamente complicações graves (por exemplo, urostomia por fístula urinária pós radiação, ou colostomia por fístula gastrointestinal pós radiação). Extraímos as *utilities* associadas a complicações graves (Tabela 37), assumindo-as como toxicidades grau ≥ 3 , usando o método EVA para fins de combinação de estimativas, uma vez que este é o método entre os dois estudos que publicaram *utilities* associadas à toxicidades grau ≥ 3 .^{162,163}

Os dados extraídos dos estudos publicados estão apresentados na Tabela 37.

Tabela 37 – Medidas de *utilities* identificadas da literatura

| Estudo | Estado de saúde | População | N | Método | Média | DP | Mínimo | Máximo |
|--|--|------------------------------------|-----|--------|--------------------|-------|--------|--------|
| Ausência de doença (ciclo inicial) | | | | | | | | |
| Katanyoo, 2014 | Ausência de doença no ano 1 | NR | NR | EQ-5D | 0,820 | NR | NR | NR |
| Kim, 2015 | Pós-tratamento | NR | NR | NR | 0,860 | NR | 0,800 | 0,900 |
| Jewell, 2011 | Câncer do colo uterino tratado com quimiorradioterapia | Saudável | 45 | TTO | 0,760 | 0,320 | 0,660* | 0,660* |
| Ausência de doença (ciclos incrementais) | | | | | | | | |
| Hildebrandt, 2014 | Ausência de doença | Câncer ginecológico | 229 | EQ-5D | 0,887 [#] | NR | 0,175 | 1,000 |
| Katanyoo, 2014 | Ausência de doença no ano 2 | NR | NR | EQ-5D | 0,750 | NR | NR | NR |
| Katanyoo, 2021 | Ausência de doença | Câncer do colo uterino | NR | EQ-5D | 0,924 | 0,121 | 0,149 | 1,000 |
| Kim, 2015 | Controle local | NR | NR | NR | 0,950 | NR | 0,900 | 0,970 |
| Korfage, 2009 | Ausência de doença | Câncer do colo uterino | 291 | EQ-5D | 0,814 | 0,244 | NR | NR |
| Park, 2022 | Ausência de doença | Câncer do colo uterino | 368 | EQ-5D | 0,870 | 0,120 | NR | NR |
| Perdrizet, 2020 | Ausência de doença | NR | NR | NR | 0,850 | 0,030 | 0,800 | 0,900 |
| Wu, 2020 | Ausência de doença | Câncer do colo uterino | 330 | EQ-5D | 0,870 | 0,153 | NR | NR |
| Ausência de doença após cirurgia de resgate | | | | | | | | |
| Frumovitz, 2020 | Histerectomia minimamente invasiva | Câncer do colo uterino | 205 | EQ-5D | 0,873 | 0,233 | NR | NR |
| Frumovitz, 2020 | Histerectomia aberta | Câncer do colo uterino | 200 | EQ-5D | 0,867 | 0,217 | NR | NR |
| Koh, 2016 | Exenteração pélvica curativa | Câncer pélvico localmente avançado | 174 | SF-6D | 0,585 | 0,777 | NR | NR |

(continua)

Tabela 37 – Medidas de *utilities* identificadas da literatura
(continuação)

| Estudo | Estado de saúde | População | N | Método | Média | DP | Mínimo | Máximo |
|---|--|------------------------|----|--------|-------|-------|--------|--------|
| Doença local persistente ou recorrente | | | | | | | | |
| Auguste, 2014 | Câncer do colo uterino recorrente | Câncer do colo uterino | NR | NR | 0,520 | NR | NR | NR |
| Katanyoo, 2021 | Câncer do colo uterino progressivo | Câncer do colo uterino | 38 | EQ-5D | 0,709 | 0,268 | 0,031 | 0,959 |
| Kim, 2015 | Ausência de controle local | Câncer de mama | NR | NR | 0,650 | NR | 0,600 | 0,700 |
| Park, 2022 | Câncer do colo uterino recorrente | Câncer do colo uterino | 27 | EQ-5D | 0,780 | 0,200 | NR | NR |
| Perdrizet, 2020 | Doença local | NR | NR | NR | 0,550 | 0,030 | 0,500 | 0,600 |
| Metástase à Distância | | | | | | | | |
| Fonseca, 2013 | Câncer do colo uterino metastático | NR | NR | EVA | 0,480 | NR | NR | NR |
| Katanyoo, 2014 | Pacientes sob tratamento paliativo | NR | NR | EQ-5D | 0,410 | 0,070 | NR | NR |
| Perdrizet, 2020 | Doença metastática | NR | NR | NR | 0,550 | 0,030 | 0,500 | 0,600 |
| Toxicidade de grau 3-4 | | | | | | | | |
| Einstein, 2012 | Fístula urinária reparável com cirurgia | Câncer do colo uterino | 30 | EVA | 0,621 | NR | 0,509 | 0,733 |
| Einstein, 2012 | Urostomia por fístula urinária | Câncer do colo uterino | 30 | EVA | 0,612 | NR | 0,495 | 0,728 |
| Einstein, 2012 | Fístula gastrointestinal reparável com cirurgia | Câncer do colo uterino | 30 | EVA | 0,564 | NR | 0,457 | 0,672 |
| Einstein, 2012 | Colostomia por fístula gastrointestinal | Câncer do colo uterino | 30 | EVA | 0,505 | NR | 0,393 | 0,617 |
| Einstein, 2012 | Ileostomia por obstrução do intestino delgado | Câncer do colo uterino | 30 | EVA | 0,488 | NR | 0,372 | 0,605 |
| Einstein, 2012 | Obstrução do intestino delgado reparável sem ostomia | Câncer do colo uterino | 30 | EVA | 0,424 | NR | 0,307 | 0,541 |
| Einstein, 2012 | ≥ 2 complicações simultâneas | Câncer do colo uterino | 30 | EVA | 0,339 | NR | 0,223 | 0,456 |

(continua)

Tabela 37 – Medidas de *utilities* identificadas da literatura
(conclusão)

| Estudo | Estado de saúde | População | N | Método | Média | DP | Mínimo | Máximo |
|-----------------|-------------------------------------|-----------------------------------|----|--------|-------|-------|--------|--------|
| Jewell, 2013 | Infecção graus 3-4 | Saudável + câncer do colo uterino | 60 | EVA | 0,770 | 0,160 | NR | NR |
| Jewell, 2013 | Pileonefrite graus 3-4 | Saudável + câncer do colo uterino | 60 | EVA | 0,770 | 0,190 | NR | NR |
| Jewell, 2013 | Trombose graus 3-4 | Saudável + câncer do colo uterino | 60 | EVA | 0,680 | 0,230 | NR | NR |
| Jewell, 2013 | Estenose vaginal graus 3-4 | Saudável + câncer do colo uterino | 60 | EVA | 0,650 | 0,260 | NR | NR |
| Jewell, 2013 | Neutropenia graus 3-4 | Saudável + câncer do colo uterino | 60 | EVA | 0,730 | 0,180 | NR | NR |
| Jewell, 2013 | Linfedema graus 3-4 | Saudável + câncer do colo uterino | 60 | EVA | 0,740 | 0,210 | NR | NR |
| Jewell, 2013 | Disfunção vesical graus 3-4 | Saudável + câncer do colo uterino | 60 | EVA | 0,670 | 0,220 | NR | NR |
| Jewell, 2013 | Cistite por radiação graus 3-4 | Saudável + câncer do colo uterino | 60 | EVA | 0,650 | 0,220 | NR | NR |
| Jewell, 2013 | Anemia graus 3-4 | Saudável + câncer do colo uterino | 60 | EVA | 0,760 | 0,150 | NR | NR |
| Jewell, 2013 | Fístula geniturinária graus 3-4 | Saudável + câncer do colo uterino | 60 | EVA | 0,530 | 0,230 | NR | NR |
| Jewell, 2013 | Obstrução intestinal graus 3-4 | Saudável + câncer do colo uterino | 60 | EVA | 0,560 | 0,230 | NR | NR |
| Jewell, 2013 | Hidroureter graus 3-4 | Saudável + câncer do colo uterino | 60 | EVA | 0,520 | 0,270 | NR | NR |
| Jewell, 2013 | Proctite por radiação graus 3-4 | Saudável + câncer do colo uterino | 60 | EVA | 0,480 | 0,270 | NR | NR |
| Jewell, 2013 | Fístula genito-intestinal graus 3-4 | Saudável + câncer do colo uterino | 60 | EVA | 0,470 | 0,290 | NR | NR |
| Kim, 2015 | Hemorragia retal graus 3-4 | Hemorragia retal | NR | NR | 0,600 | NR | 0,550 | 0,650 |
| Perdrizet, 2020 | Toxicidade graus 3-4 | NR | NR | NR | 0,550 | 0,030 | 0,500 | 0,600 |

DP: desvio padrão; EQ-5D: *European Quality of Life Five Dimension*; EVA: escala visual analógica; GI: gastrointestinal; N: tamanho da amostra; NR: não relatado; SF-6D: *Short-Form Six-Dimension*; TTO: *time trade-off*.

*Intervalo de Confiança de 95%.

#Mediana.

5.3.2.2.7. *Utilities* sumarizadas

As estimativas de *utilities* sumarizadas por meio de ponderação das médias e os intervalos utilizados no modelo estão apresentados na Tabela 38.

Tabela 38 – Medidas de *utilities* sumarizadas utilizadas no modelo de análise de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|--|--------------------|--------|--------|
| | | Mínimo | Máximo |
| <i>Utility</i> associada à ausência de doença (ciclo inicial) | 0,778 | 0,678 | 0,860 |
| <i>Utility</i> associada à ausência de doença (ciclos incrementais) | 0,862 | 0,750 | 0,950 |
| <i>Utility</i> associada à ausência de doença após cirurgia de resgate | 0,784 | 0,585 | 0,873 |
| <i>Utility</i> associada à doença local (persistente ou recorrente) | 0,684 | 0,520 | 0,780 |
| <i>Utility</i> associada à metástase à distância | 0,493 | 0,410 | 0,550 |
| <i>Utility</i> associada à toxicidade grau ≥ 3 | 0,613 | 0,339 | 0,770 |
| <i>Disutility</i> associada à toxicidade grau ≥ 3 | -0,387 | -0,661 | -0,230 |

ASD: análise de sensibilidade determinística.

5.3.2.3. *Estimativas de custo*

5.3.2.3.1. Custo da BT

O protocolo de BT no ICESP envolve quatro frações de BT de HDR com uma imagem (2D ou 3D) precedendo cada procedimento, sendo uma fração aplicada em cada sessão, realizada uma vez por semana. Os custos da BT de HDR e das imagens incluem honorários profissionais, aquisição e manutenção de equipamentos, aplicadores de BT, infraestrutura e custos administrativos.

As quantidades de medicamentos e materiais utilizados durante o procedimento são variáveis. Além desses recursos, as pacientes também comparecem a consultas médicas e de enfermagem durante o período de quatro semanas da BT, e exames laboratoriais (como hemograma, plaquetas, função renal e eletrólitos) podem ser solicitados, se indicado.

Dentre as pacientes identificadas na etapa de mensuração das quantidades de recursos, 95 foram submetidas à BT 2D e 18 submetidas à BT 3D. O custo médio da BT 2D nessas pacientes foi de R\$ 11.982,83 (DP R\$ 671,28; mediana R\$ 12.071,63; mínimo R\$ 8790,70; máximo R\$ 12.761,91) e da BT 3D foi de R\$ 11.997,31 (DP R\$ 1583,51; mediana R\$ 12.369,14; mínimo R\$ 5.960,46; máximo R\$ 13.165,92). Apenas duas pacientes foram submetidas à BT guiada por RM em todas as frações, portanto, devido ao pequeno tamanho da amostra, optou-se por utilizar um valor de custo fixo da BT de HDR, acrescido do custo das imagens correspondentes (quatro exames de RX, quatro TC ou quatro RM). Além disso, calculamos o custo médio de medicamentos, insumos, consultas e exames laboratoriais levando em consideração todas as 113 pacientes, uma vez que não há diferenças no protocolo assistencial em relação a esses componentes.

Assumimos, portanto, que todas as pacientes receberam as quatro frações de BT de HDR a um custo fixo de R\$ 2.759,20 cada. Para as pacientes tratadas com BT 2D, assumiu-se o custo adicional de quatro radiografias pélvicas (R\$ 128,66 cada), enquanto as pacientes tratadas com BT 3D foram submetidas a quatro TC pélvicas (R\$ 116,51 cada) ou quatro RM (R\$ 321,61 cada). Os custos médios de materiais e medicamentos utilizados durante as seções de BT, e os custos médios de consultas e exames laboratoriais durante o período de quatro semanas, estão apresentados na Tabela 39.

Tabela 39 – Custos dos componentes da BT no ICESP

| Componente | Custo unitário | Quantidade | Total | DP | Mínimo | Máximo |
|--------------------------------|----------------|------------|---------------|------------|---------------|-----------------|
| BT de HDR (custo fixo) | R\$ 2.759,20 | 4 | R\$ 11.036,80 | NA | R\$ 8.277,60* | R\$ 13.796,00 # |
| RX pélvico (custo fixo) | R\$ 128,66 | 4 | R\$ 514,64 | NA | R\$ 385,98* | R\$ 643,30 # |
| TC pélvica (custo fixo) § | R\$ 116,51 | 4 | R\$ 466,04 | NA | R\$ 349,53* | R\$ 582,55 # |
| RM pélvica (custo fixo) | R\$ 321,61 | 4 | R\$ 1.286,44 | NA | R\$ 964,83* | R\$ 1.608,05 # |
| Materiais (média) | R\$ 330,75 | NA | R\$ 330,75 | R\$ 95,60 | R\$ 79,80 | R\$ 696,72 |
| Medicação (média) | R\$ 79,10 | NA | R\$ 79,10 | R\$ 41,75 | R\$ 7,30 | R\$ 289,30 |
| Consulta médica (média) | R\$ 131,40 | NA | R\$ 131,40 | R\$ 158,47 | R\$ 0,00 | R\$ 664,83 |
| Consulta de enfermagem (média) | R\$ 4,89 | NA | R\$ 4,89 | R\$ 6,84 | R\$ 0,00 | R\$ 31,56 |
| Exames laboratoriais (média) | R\$ 9,75 | NA | R\$ 9,75 | R\$ 13,10 | R\$ 0,00 | R\$ 73,70 |

BT: braquiterapia; DP: desvio padrão; HDR: alta taxa de dose, do inglês *high dose rate*; ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo; NA: não aplicável; RM: ressonância magnética; RX: raios-X; TC: tomografia computadorizada.

*Baseado em 3 sessões de BT.

#Baseado em 5 sessões de BT.

§Devido ao sistema de custeio por absorção, o custo da TC é menor que o custo da radiografia no ICESP.

Os parâmetros de custos foram baseados nos componentes de custo descritos na tabela anterior. A estimativa mínima para análise de sensibilidade determinística foi baseada no pressuposto de três sessões de BT e no menor uso dos componentes variáveis (materiais, medicamentos, consultas e exames laboratoriais) entre as pacientes incluídas. A estimativa máxima foi baseada no pressuposto de cinco sessões de BT e no maior uso dos componentes variáveis (Tabela 40).

Tabela 40 – Parâmetros de custos da BT utilizados no modelo de análise de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|------------------------------|--------------------|--------------|---------------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Custo da BT 2D | R\$ 12.107,34 | R\$ 8.750,68 | R\$ 16.195,41 |
| Custo da BT 3D guiada por TC | R\$ 12.058,74 | R\$ 8.714,23 | R\$ 16.134,66 |
| Custo da BT 3D guiada por RM | R\$ 12.879,14 | R\$ 9.329,53 | R\$ 17.160,16 |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; ASD: análise de sensibilidade determinística; BT: braquiterapia; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

5.3.2.3.2. Custo do acompanhamento de pacientes com ausência de doença

Após a BT, as pacientes são acompanhadas pelas equipes de oncologia clínica ginecologia e radioterapia. As pacientes também comparecem às consultas de enfermagem, geralmente no mesmo dia das consultas médicas. Citologia oncótica vaginal, radiografia torácica e TC de pelve são realizadas periodicamente, no entanto, RM de pelve são realizadas se clinicamente indicado. Recomenda-se início da reabilitação pélvica 30 dias após a BT, salvo na presença de mucosite ou doença pélvica. O tratamento psicológico também é recomendado. Algumas pacientes necessitam de outros cuidados multiprofissionais, como suporte nutricional ou assistência social, se indicado. Pacientes que apresentam resposta completa após a BT e sem complicações relacionadas ao tratamento recebem alta após cinco anos de acompanhamento. O protocolo do ICESP para acompanhamento dos pacientes após a BT é apresentado na Figura 12.

Figura 12 - Protocolo de acompanhamento do ICESP após BT

| Recursos | 1 m | 2 m | 3 m | 6 m | 9 m | 12 m | 18 m | 24 m | 30 m | 36 m | 48 m | 60 m | QCI |
|---|--|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Consulta de radioterapia | | | | | | | | | | | | | |
| Consulta oncologia clínica | | | | | | | | | | | | | |
| Consulta ginecológica | | | | | | | | | | | | | |
| Consulta de enfermagem | | | | | | | | | | | | | |
| Citologia oncótica vaginal | | | | | | | | | | | | | |
| Raios-X de tórax | | | | | | | | | | | | | |
| CA-125 (se elevado no diagnóstico) | | | | | | | | | | | | | |
| TC de abdome e pelve | | | | | | | | | | | | | |
| Ressonância Magnética | | | | | | | | | | | | | |
| Reabilitação pélvica | Recomendado à todas as pacientes 30 dias após a BT se ausência de doença ou mucosite | | | | | | | | | | | | |
| Atendimentos psicológicos | Recomendado à todas as pacientes | | | | | | | | | | | | |
| Acompanhamento multiprofissional (nutrição, serviço social, outros) | | | | | | | | | | | | | |

BT: braquiterapia; m: mês; QCI: quando clinicamente indicado; TC: tomografia computadorizada.

Fonte: Protocolo assistencial da Radioterapia e Ginecologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

Para determinar os custos do acompanhamento para cada ano do modelo, primeiramente identificamos pacientes que apresentaram resposta completa após a BT, sem complicações (mesmo toxicidades de grau 1-2), sem recidivas da doença e sem progressão para doença distante (N = 11 pacientes). Em seguida, foram determinados o custo total e o custo médio de cada componente, conforme apresentado na Tabela 41, e o custo médio de acompanhamento por ano (Tabela 42).

Tabela 41 – Custos dos componentes de acompanhamento

| Componente | Total | Média |
|--|-----------------------|----------------------|
| Imagens | R\$ 48.846,43 | R\$ 4.440,58 |
| Medicamentos | R\$ 9.391,10 | R\$ 853,74 |
| Materiais | R\$ 705,23 | R\$ 64,11 |
| Consulta médica (radioterapia, oncologia ginecológica, outros) | R\$ 71.771,62 | R\$ 6.524,69 |
| Consulta multiprofissional (enfermagem, psicologia, fisioterapia, nutrição, assistente social, outros) | R\$ 10.924,39 | R\$ 993,13 |
| Exames laboratoriais | R\$ 2.273,48 | R\$ 206,68 |
| Total | R\$ 143.912,26 | R\$ 13.082,93 |

Fonte: ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Tabela 42 – Custos anuais de acompanhamento de pacientes após tratamento bem-sucedido no ICESP

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| N | 11 | 10 | 9 | 9 | 9 |
| Média | R\$ 5.092,47 | R\$ 2.809,10 | R\$ 2.203,57 | R\$ 2.310,66 | R\$ 2.130,67 |
| DP | R\$ 2.098,11 | R\$ 1.143,53 | R\$ 871,64 | R\$ 2.113,20 | R\$ 1.339,36 |
| Mínimo | R\$ 1.516,35 | R\$ 593,62 | R\$ 657,15 | R\$ 963,00 | R\$ 0,00 |
| Máximo | R\$ 8.275,54 | R\$ 3.867,41 | R\$ 3.173,48 | R\$ 7.778,37 | R\$ 4.888,16 |
| Total | R\$ 56.017,20 | R\$ 28.091,00 | R\$ 19.832,09 | R\$ 20.795,90 | R\$ 19.176,07 |

DP: desvio padrão; N: número de pacientes.

Fonte: ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Para implementar os custos de acompanhamento no modelo, assumimos que os custos anuais do terceiro ao quinto ano são semelhantes. Após cinco anos, as pacientes recebem alta e nenhum custo é incorrido para pacientes sem doença. Os parâmetros de custos de acompanhamento anuais implementados no modelo estão apresentados na Tabela 43.

Tabela 43 – Parâmetros de custos anuais de acompanhamento de pacientes após tratamento bem-sucedido utilizados no modelo de análise de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|----------------------------------|--------------------|--------------|--------------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Custo de acompanhamento no ano 1 | R\$ 5.092,47 | R\$ 1.516,35 | R\$ 8.275,54 |
| Custo de acompanhamento no ano 2 | R\$ 2.809,10 | R\$ 593,62 | R\$ 3.867,41 |
| Custo de acompanhamento no ano 3 | R\$ 2.203,57 | R\$ 657,15 | R\$ 3.173,48 |
| Custo de acompanhamento no ano 4 | R\$ 2.203,57 | R\$ 657,15 | R\$ 3.173,48 |
| Custo de acompanhamento no ano 5 | R\$ 2.203,57 | R\$ 657,15 | R\$ 3.173,48 |

ASD: análise de sensibilidade determinística.

5.3.2.3.2.1. Custo da cirurgia de resgate

Em nossa amostra, identificamos 10 pacientes submetidas à cirurgia de resgate por doença local persistente ou doença local recorrente. Nove pacientes foram submetidas à histerectomia e duas à exenteração pélvica. Além da cirurgia propriamente dita, incluímos na estimativa o custo da avaliação pré-operatória e dos exames laboratoriais, bem como os custos durante a hospitalização na qual o procedimento cirúrgico foi realizado. Foram determinados o custo total e o custo médio de cada componente, conforme apresentado na Tabela 44.

Tabela 44 – Componentes do custo da cirurgia de resgate

| Componente | Total | Média |
|--|-----------------------|----------------------|
| Hospitalizações* | R\$ 126.955,18 | R\$ 12.695,52 |
| Imagens | R\$ 5.370,49 | R\$ 537,05 |
| Medicamentos | R\$ 10.592,93 | R\$ 1.059,29 |
| Materiais | R\$ 19.427,08 | R\$ 1.942,71 |
| Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPME) | R\$ 6.012,11 | R\$ 601,21 |
| Suprimentos nutricionais | R\$ 559,31 | R\$ 55,93 |
| Consulta médica (radioterapia, oncologia ginecológica, outros) | R\$ 11.207,07 | R\$ 1.120,71 |
| Consulta multiprofissional (enfermagem) | R\$ 125,58 | R\$ 12,56 |
| Exames laboratoriais | R\$ 2.168,59 | R\$ 216,86 |
| Centro cirúrgico + gases (minutos) | R\$ 110.345,71 | R\$ 11.034,57 |
| Total | R\$ 292.764,06 | R\$ 29.276,41 |

*Em qualquer unidade: sala de emergência, leito hospitalar ou unidade de terapia intensiva.

Fonte: ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

O custo médio da histerectomia foi menor que o custo da exenteração pélvica, conforme apresentado na Tabela 45. Para implementar o custo da cirurgia de resgate no modelo foi calculada a média ponderada dos dois procedimentos. Os parâmetros de custos e intervalos para análises de sensibilidade encontram-se na Tabela 46.

Tabela 45 – Custo por tipo de cirurgia de resgate no ICESP

| | Histerectomia | Exenteração pélvica | Cirurgia de resgate |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| N | 8 | 2 | 11 |
| Média | R\$ 17.733,92 | R\$ 75.446,34 | R\$ 29.276,41 |
| DP | R\$ 5.401,59 | R\$ 37.689,76 | R\$ 27.796,71 |
| Mínimo | R\$ 11.424,45 | R\$ 48.795,66 | R\$ 11.424,45 |
| Máximo | R\$ 28.998,67 | R\$ 102.097,03 | R\$ 102.097,03 |
| Total | R\$ 141.871,38 | R\$ 150.892,68 | R\$ 292.764,06 |

DP: desvio padrão; N: número de pacientes.

Fonte: ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Tabela 46 – Parâmetros de custo da cirurgia de resgate utilizados no modelo de análise de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|---------------------|--------------------|---------------|----------------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Cirurgia de resgate | R\$ 29.276,41 | R\$ 11.424,45 | R\$ 102.097,03 |

ASD: análise de sensibilidade determinística.

5.3.2.3.2.2. Custo do tratamento de toxicidade grau ≥ 3

Para identificar os recursos utilizados no tratamento de toxicidades grau ≥ 3 , identificamos as pacientes que apresentaram tais toxicidades sem recorrência ou progressão da doença simultânea (N=27). Foram determinados o custo total e o custo médio de cada componente, conforme apresentado na Tabela 47.

Tabela 47 – Componentes do custo do tratamento de toxicidades grau ≥ 3

| Componente | Total | Média |
|--|-------------------------|----------------------|
| Hospitalizações* | R\$ 1.019.682,58 | R\$ 37.766,02 |
| Imagens | R\$ 69.617,57 | R\$ 2.578,43 |
| Medicamentos | R\$ 75.195,96 | R\$ 2.785,04 |
| Materiais | R\$ 49.695,73 | R\$ 1.840,58 |
| Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPME) | R\$ 12.999,09 | R\$ 481,45 |
| Suprimentos nutricionais | R\$ 3.100,12 | R\$ 114,82 |
| Consulta médica (radioterapia, oncologia ginecológica, outros) | R\$ 50.988,71 | R\$ 1.888,47 |
| Consulta multiprofissional (enfermagem, psicologia, fisioterapia, nutrição, assistente social, outros) | R\$ 3.932,48 | R\$ 145,65 |
| Exames laboratoriais | R\$ 21.648,89 | R\$ 801,81 |
| Centro cirúrgico + gases (minutos) | R\$ 170.988,29 | R\$ 6.332,90 |
| Total | R\$ 1.477.849,41 | R\$ 54.735,16 |

*Em qualquer unidade: sala de emergência, leito hospitalar ou unidade de terapia intensiva.
Fonte: ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

O custo médio do tratamento de toxicidades grau 3 foi menor do que o custo médio do tratamento de toxicidades grau ≥ 4 , conforme apresentado na Tabela 48. Para implementar o custo do manejo de toxicidades grau ≥ 3 no modelo, calculamos a média ponderada entre os dois tipos de toxicidades. Os parâmetros de custos e intervalos para ASD encontram-se na Tabela 49.

Tabela 48 – Custo do tratamento de complicações no ICESP, por tipo de toxicidade

| | Grau 3 | Grau ≥ 4 | Grau ≥ 3 |
|---------------|---------------|---------------------------------|---------------------------------|
| N | 9 | 18 | 27 |
| Média | R\$ 8.685,40 | R\$ 77.760,04 | R\$ 54.735,16 |
| DP | R\$ 10.743,79 | R\$ 65.597,72 | R\$ 62.850,04 |
| Mínimo | R\$ 880,36 | R\$ 11.575,50 | R\$ 880,36 |
| Máximo | R\$ 34.338,29 | R\$ 269.879,31 | R\$ 269.879,31 |
| Total | R\$ 78.168,61 | R\$ 1.399.680,81 | R\$ 1.477.849,41 |

DP: desvio padrão; N: número de pacientes.

Fonte: ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Tabela 49 – Parâmetros de custo do tratamento de toxicidades grau ≥ 3 utilizados no modelo de análise de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|---|---------------------------|---------------|----------------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Custo do tratamento de toxicidade grau ≥ 3 | R\$ 54.735,16 | R\$ 880,36 | R\$ 269.879,31 |

ASD: análise de sensibilidade determinística.

5.3.2.3.2.3. Custo do manejo de doença local recorrente ou persistente

Para identificar os recursos utilizados no manejo de doença local, identificamos as pacientes que desenvolveram apenas recorrência local, ou que desenvolveram recorrência local após uma toxicidade já ter sido tratada, e que não receberam cirurgia de resgate (N=16), a fim de evitar a sobreposição de recursos utilizados para o manejo de múltiplos eventos. Todos os recursos utilizados desde o diagnóstico da recorrência local até o último seguimento

registrado ou até óbito foram incluídos na análise. Foram determinados o custo total e o custo médio de cada componente, conforme apresentado na Tabela 50.

Tabela 50 – Componentes do custo do manejo de doença local

| Componente | Total | Média |
|--|-------------------------|-----------------------|
| Hospitalizações* | R\$ 1.539.337,36 | R\$ 96.208,59 |
| Imagens | R\$ 64.205,44 | R\$ 4.012,84 |
| Medicamentos | R\$ 145.661,11 | R\$ 9.103,82 |
| Materiais | R\$ 57.284,35 | R\$ 3.580,27 |
| Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPME) | R\$ 8.263,60 | R\$ 516,48 |
| Suprimentos nutricionais | R\$ 3.004,68 | R\$ 187,79 |
| Consulta médica (radioterapia, oncologia ginecológica, outros) | R\$ 67.425,22 | R\$ 4.214,08 |
| Consulta multiprofissional (enfermagem, psicologia, fisioterapia, nutrição, assistente social, outros) | R\$ 3.234,25 | R\$ 202,14 |
| Exames laboratoriais | R\$ 33.695,30 | R\$ 2.105,96 |
| Centro cirúrgico + gases (minutos) | R\$ 110.165,01 | R\$ 6.885,31 |
| Quimioterapia | R\$ 27.574,28 | R\$ 1.723,39 |
| Radioterapia | R\$ 11.931,24 | R\$ 745,70 |
| Total | R\$ 2.071.781,85 | R\$ 129.486,37 |

*Em qualquer unidade: sala de emergência, leito hospitalar ou unidade de terapia intensiva.

Fonte: ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

A duração média do manejo das pacientes com doença local recorrente ou persistente foi de 10,8 meses (mínimo 1, máximo 46 meses), e a maioria das pacientes faleceu devido à doença local nos primeiros dois anos após o diagnóstico. A Tabela 51 apresenta o custo médio anual dessas pacientes.

Tabela 51 – Custos anuais do manejo de doença local persistente ou recorrente no ICESP

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------|-----------------|
| N | 16 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| Média | R\$ 122.142,62 | R\$ 57.254,30 | R\$ 2.183,02 | R\$ 808,23 | NA |
| DP | R\$ 84.033,58 | R\$ 76.668,12 | NA | NA | NA |
| Mínimo | R\$ 8.640,86 | R\$ 3.041,75 | R\$ 2.183,02 | R\$ 808,23 | NA |
| Máximo | R\$ 303.744,28 | R\$ 111.466,85 | R\$ 2.183,02 | R\$ 808,23 | NA |
| Total | R\$ 1.954.282,00 | R\$ 114.508,60 | R\$ 2.183,02 | R\$ 808,23 | R\$ 0,00 |

DP: desvio padrão; N: número de pacientes; NA: não se aplica (ausência de dados para análise).

Fonte: ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Em nossa casuística, poucas pacientes sobreviveram após três anos e tais pacientes encontravam-se em cuidados paliativos, não sendo esperadas intervenções associadas a altos custos. Portanto, para implementar os custos do manejo de doença local no modelo, assumimos o mesmo custo anual do terceiro ano até o final do modelo (Tabela 52).

Tabela 52 – Parâmetros de custo do manejo de doença local persistente ou recorrente utilizados no modelo de análise de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|--|--------------------|--------------|----------------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Manejo de doença local no ano 1 | R\$ 122.142,62 | R\$ 8.640,86 | R\$ 303.744,28 |
| Manejo de doença local no ano 2 | R\$ 57.254,30 | R\$ 3.041,75 | R\$ 111.466,85 |
| Manejo de doença local a partir do ano 3 | R\$ 2.183,02 | R\$ 808,23 | R\$ 20.466,85 |

ASD: análise de sensibilidade determinística.

*Com base na opinião de especialistas.

5.3.2.3.2.4. Custo do manejo de metástase à distância

Para identificar os recursos utilizados no manejo de doenças metastáticas, identificamos pacientes que desenvolveram apenas metástases, ou que desenvolveram metástases concomitantes à doença pélvica, ou que desenvolveram metástase após uma complicação já ter sido tratada (N=49), a fim de evitar a sobreposição de recursos utilizados para o manejo de múltiplos eventos. Todos os recursos utilizados desde o diagnóstico da recorrência local ou metástase à distância (desde o primeiro evento) até o último acompanhamento ou até o óbito foram incluídos na análise. Foram determinados o custo total e o custo médio de cada componente, conforme apresentado na Tabela 53.

Tabela 53 – Componentes do custo do manejo de metástase à distância

| Componente | Total | Média |
|--|-------------------------|----------------------|
| Hospitalizações* | R\$ 2.994.570,20 | R\$ 61.113,68 |
| Imagens | R\$ 263.551,92 | R\$ 5.378,61 |
| Medicamentos | R\$ 289.562,74 | R\$ 5.909,44 |
| Materiais | R\$ 100.487,92 | R\$ 2.050,77 |
| Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPME) | R\$ 16.113,26 | R\$ 328,84 |
| Suprimentos nutricionais | R\$ 8.353,48 | R\$ 170,48 |
| Consulta médica (radioterapia, oncologia ginecológica, outros) | R\$ 353.631,23 | R\$ 7.216,96 |
| Consulta multiprofissional (enfermagem, psicologia, fisioterapia, nutrição, assistente social, outros) | R\$ 15.761,57 | R\$ 321,66 |
| Exames laboratoriais | R\$ 68.591,70 | R\$ 1.399,83 |
| Centro cirúrgico + gases (minutos) | R\$ 170.996,88 | R\$ 3.489,73 |
| Quimioterapia | R\$ 85.836,65 | R\$ 1.751,77 |
| Radioterapia | R\$ 56.655,72 | R\$ 1.156,24 |
| Total | R\$ 4.424.113,29 | R\$ 90.288,03 |

*Em qualquer unidade: sala de emergência, leito hospitalar ou unidade de terapia intensiva.

Fonte: ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Dentre as 49 pacientes identificadas, 16 desenvolveram recorrência pélvica e metástase à distância concomitante (ressaltando que essas 16 pacientes não são mesmas descritas na seção anterior), e 33 desenvolveram apenas metástase à distância. O custo médio do manejo das pacientes com doença local e metástase à distância síncronas foi maior do que o custo do manejo das pacientes apenas com metástase à distância, conforme apresentado na Tabela 54. Em nosso modelo, pacientes com doença local e distante ou apenas distante transitam para o mesmo estado de saúde, sendo o mesmo custo de manejo da doença atribuído. Portanto, calculamos o custo médio ponderado das duas condições.

Tabela 54 – Custo total de manejo de doença local e metástase à distância concomitante ou apenas metástase à distância no ICESP

| | Doença local e metástase à distância | Metástase à distância apenas | Metástase à distância (independentemente se doença local concomitante) |
|---------------|---|-------------------------------------|---|
| N | 16 | 33 | 49 |
| Média | R\$ 128.211,07 | R\$ 71.901,10 | R\$ 90.288,03 |
| DP | R\$ 77.927,46 | R\$ 55.429,59 | R\$ 68.248,25 |
| Mínimo | R\$ 20.136,35 | R\$ 5.909,56 | R\$ 5.909,56 |
| Máximo | R\$ 228.320,19 | R\$ 226.826,49 | R\$ 228.320,19 |
| Total | R\$ 2.051.377,13 | R\$ 2.372.736,16 | R\$ 4.424.113,29 |

DP: desvio padrão; N: número de pacientes.

Fonte: ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

A duração média do manejo de pacientes com doença à distância foi de 21,4 meses (mínimo 1, máximo 78 meses), e a maioria das pacientes faleceu de doença metastática nos primeiros três anos após o diagnóstico. A Tabela 55 apresenta o custo médio anual dessas pacientes.

Tabela 55 – Custos anuais do manejo de metástase à distância no ICESP

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Ano 6 | Ano 7 |
|---------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| N | 49 | 30 | 15 | 9 | 4 | 4 | 2 |
| Média | R\$ 50.324,51 | R\$ 40.910,07 | R\$ 28.517,33 | R\$ 31.189,29 | R\$ 8.034,41 | R\$ 2.749,29 | R\$ 5.250,68 |
| DP | R\$ 50.449,11 | R\$ 49.853,79 | R\$ 46.532,56 | R\$ 53.229,70 | R\$ 2.833,02 | R\$ 3.815,84 | R\$ 1.094,85 |
| Mínimo | R\$ 5.909,56 | R\$ 1.032,38 | R\$ 641,65 | R\$ 1.458,59 | R\$ 3.804,71 | R\$ 339,56 | R\$ 4.476,50 |
| Máximo | R\$ 226.826,49 | R\$ 175.477,34 | R\$ 124.758,98 | R\$ 152.186,75 | R\$ 9.803,58 | R\$ 8.444,23 | R\$ 6.024,85 |
| Total | R\$ 2.465.900,76 | R\$ 1.227.302,18 | R\$ 427.759,92 | R\$ 249.514,28 | R\$ 32.137,64 | R\$ 10.997,15 | R\$ 10.501,35 |

DP: desvio padrão; N: número de pacientes.

Fonte: ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

A incidência de óbitos na nossa amostra é consistente com a probabilidade de óbito por doença metastática relatada na literatura.¹³⁴ Em nossa casuística, poucas pacientes sobreviveram após seis anos, e tais pacientes encontravam-se em cuidados paliativos, não sendo esperadas intervenções associadas a altos custos. Portanto, para implementar os custos do manejo de doença metastática, assumimos o mesmo custo anual do sexto ano até o final do modelo (Tabela 56).

Tabela 56 – Parâmetros de custo do manejo de doença metastática utilizados no modelo de análise de decisão

| Variável | Estimativa pontual | ASD | |
|--|--------------------|--------------|----------------|
| | | Mínimo | Máximo |
| Manejo de doença à distância no ano 1 | R\$ 50.324,51 | R\$ 5.909,56 | R\$ 226.826,49 |
| Manejo de doença à distância no ano 2 | R\$ 40.910,07 | R\$ 1.032,38 | R\$ 175.477,34 |
| Manejo de doença à distância no ano 3 | R\$ 28.517,33 | R\$ 641,65 | R\$ 124.758,98 |
| Manejo de doença à distância no ano 4 | R\$ 31.189,29 | R\$ 1.458,59 | R\$ 152.186,75 |
| Manejo de doença à distância no ano 5 | R\$ 8.034,41 | R\$ 3.804,71 | R\$ 9.803,58 |
| Manejo de doença à distância a partir do ano 6 | R\$ 2.749,29 | R\$ 339,56 | R\$ 8.444,23 |

ASD: análise de sensibilidade determinística.

5.3.3. Análise do caso base e análise de subgrupos

5.3.3.1. Benefícios e danos

A BT 3D guiada por RM resultou em maiores benefícios esperados em comparação com a BT 3D guiada por TC e a BT 2D para toda a população de pacientes, bem como para os subgrupos de baixo e alto risco. Para cada paciente tratada com BT 3D guiada por RM, BT 3D guiada por TC e BT 2D, a simulação resultou em, respectivamente, expectativa de vida remanescente de 12,2, 11,7 e 11,2 anos; e 10, 9,4 e 8,9 QALYs.

Em comparação à BT 2D, espera-se que o tratamento de 100 pacientes com BT 3D guiada por RM resulte em um aumento de 105 anos de vida e 111 QALYs (1,1 ano de vida

adicional ajustados à qualidade para cada paciente), e evite em média 13 recorrências locais e nove mortes devido ao câncer.

Para cada 100 pacientes de alto risco tratadas, os benefícios esperados são ainda maiores: aumento de 128 anos de vida, ganho de 139 QALYs (1,4 anos de vida adicionais ajustados à qualidade para cada paciente); e redução de 18 recorrências locais e 10 mortes devido ao câncer.

Tanto a BT 3D guiada por RM quanto TC resultaram em menos danos esperados em comparação com a BT 2D para a população completa de pacientes e os subgrupos. Espera-se que o tratamento de cada 100 pacientes com BT guiada por RM ou TC evite em média oito eventos de toxicidade grau ≥ 3 em comparação ao esperado no tratamento com BT 2D (Tabela 57).

Os benefícios e danos médios esperados para cada paciente tratada com uma das três estratégias estão apresentados na Tabela 57. Os benefícios e danos esperados por 100 pacientes tratadas, bem como os valores incrementais esperados entre as estratégias para a população total de pacientes, subgrupos de baixo e alto risco encontram-se na Tabela 58.

Tabela 57 – Análise de benefícios e danos médios esperados por paciente tratada (caso base e subgrupos)

| Desfecho | BT 3D RM | BT 3D TC | BT 2D | Diferença BT 3D RM vs. BT 2D | Diferença BT 3D TC vs. BT 2D | Diferença BT 3D RM vs. BT 3D TC |
|------------------------------------|----------|----------|--------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Caso base (FIGO IB2-IVA) | | | | | | |
| QALY | 9,983 | 9,411 | 8,874 | 1,108 | 0,536 | 0,572 |
| Expectativa de vida (anos de vida) | 12,226 | 11,674 | 11,177 | 1,049 | 0,497 | 0,552 |
| Morte por CA | 0,184 | 0,227 | 0,266 | -0,082 | -0,039 | -0,043 |
| Doença local | 0,151 | 0,221 | 0,282 | -0,131 | -0,061 | -0,070 |
| Toxicidade grau ≥ 3 | 0,089 | 0,089 | 0,165 | -0,076 | -0,076 | 0,000 |
| Baixo risco (FIGO IB2-IIB) | | | | | | |
| QALY | 10,514 | 10,038 | 9,505 | 1,009 | 0,533 | 0,476 |
| Expectativa de vida (anos de vida) | 12,699 | 12,230 | 11,730 | 0,969 | 0,500 | 0,469 |
| Morte por CA | 0,148 | 0,185 | 0,224 | -0,076 | -0,039 | -0,037 |
| Doença local | 0,129 | 0,187 | 0,246 | -0,118 | -0,060 | -0,058 |
| Toxicidade grau ≥ 3 | 0,089 | 0,089 | 0,166 | -0,076 | -0,077 | 0,000 |
| Alto risco (FIGO IIIA-IVA) | | | | | | |
| QALY | 8,470 | 7,626 | 7,079 | 1,392 | 0,547 | 0,844 |
| Expectativa de vida (anos de vida) | 10,878 | 10,092 | 9,602 | 1,277 | 0,490 | 0,787 |
| Morte por CA | 0,287 | 0,348 | 0,386 | -0,099 | -0,037 | -0,061 |
| Doença local | 0,215 | 0,319 | 0,385 | -0,170 | -0,065 | -0,105 |
| Toxicidade grau ≥ 3 | 0,088 | 0,087 | 0,162 | -0,074 | -0,075 | 0,001 |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BT: braquiterapia; CA: câncer; FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; QALY: ano de vida ajustado pela qualidade, do inglês *quality-adjusted life year*; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

Tabela 58 – Análise de benefícios e danos médios esperados por 100 pacientes tratadas (caso base e subgrupos)

| Desfecho | BT 3D RM | BT 3D TC | BT 2D | Diferença BT 3D RM vs. BT 2D | Diferença BT 3D TC vs. BT 2D | Diferença BT 3D RM vs. BT 3D TC |
|------------------------------------|----------|----------|-------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Caso base (FIGO IB2-IVA) | | | | | | |
| QALY | 998 | 941 | 887 | 111 | 54 | 57 |
| Expectativa de vida (anos de vida) | 1.223 | 1.167 | 1.118 | 105 | 49 | 56 |
| Morte por CA | 18 | 23 | 27 | -9 | -4 | -5 |
| Doença local | 15 | 22 | 28 | -13 | -6 | -7 |
| Toxicidade grau ≥ 3 | 9 | 9 | 17 | -8 | -8 | 0 |
| Baixo risco (FIGO IB2-IIB) | | | | | | |
| QALY | 1.051 | 1.004 | 951 | 100 | 53 | 47 |
| Expectativa de vida (anos de vida) | 1.270 | 1.223 | 1.173 | 97 | 50 | 47 |
| Morte por CA | 15 | 18 | 22 | -7 | -4 | -3 |
| Doença local | 13 | 19 | 25 | -12 | -6 | -6 |
| Toxicidade grau ≥ 3 | 9 | 9 | 17 | -8 | -8 | 0 |
| Alto risco (FIGO IIIA-IVA) | | | | | | |
| QALY | 847 | 763 | 708 | 139 | 55 | 84 |
| Expectativa de vida (anos de vida) | 1.088 | 1.009 | 960 | 128 | 49 | 79 |
| Morte por CA | 29 | 35 | 39 | -10 | -4 | -6 |
| Doença local | 21 | 32 | 39 | -18 | -7 | -11 |
| Toxicidade grau ≥ 3 | 9 | 9 | 16 | -7 | -7 | 0 |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BT: braquiterapia; CA: câncer; FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; QALY: ano de vida ajustado pela qualidade, do inglês *quality-adjusted life year*; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

5.3.3.2. *Resultados econômicos em saúde*

O custo médio esperado ao longo da vida associado à BT 3D guiada por RM foi menor do que os custos esperados ao longo da vida associados às outras duas estratégias, tanto no caso base quanto nos subgrupos de baixo e alto risco (Tabela 59). Em comparação com a BT 2D, espera-se que o tratamento de uma paciente com BT 3D guiada por RM e TC economize R\$ 32.731,59 e R\$ 17.409,35 durante toda a vida, respectivamente. Espera-se que a BT 3D guiada por RM economize R\$ 15.322,23 em comparação com a BT 3D guiada por TC. Para pacientes de alto risco, a economia esperada com a BT 3D guiada por RM em comparação à BT 2D é de R\$ 36.423,56 em toda a vida.

A BT 3D guiada por RM foi a estratégia dominante, ou seja, mais efetiva e com menores custos, em comparação à BT 3D guiada por TC e à BT 2D na análise de custo-utilidade e custo-efetividade (considerando expectativa de vida e mortes relacionadas ao câncer) para toda a população de pacientes, bem como para subgrupos de baixo e alto risco. Em comparação com a BT 2D, a BT 3D guiada por TC também foi dominante nas análises de custo-utilidade e custo-efetividade para a população completa de pacientes e ambos os subgrupos (Tabela 59).

Tabela 59 - Análise dos resultados econômicos esperados por paciente tratada (caso base e subgrupos)

| Desfecho | BT 3D RM | BT 3D TC | BT 2D | Diferença BT 3D RM vs. BT 2D | Diferença BT 3D TC vs. BT 2D | Diferença BT 3D RM vs. BT 3D TC |
|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Caso base (FIGO IB2-IVA) | | | | | | |
| Custos (durante toda a vida) | R\$ 91.687,56 | R\$ 107.009,79 | R\$ 124.419,14 | -R\$ 32.731,59 | -R\$ 17.409,35 | -R\$ 15.322,23 |
| RCUI | | | | BT RM é dominante* | BT TC é dominante* | BT RM é dominante* |
| RCEI (por ano de vida ganho) | | | | BT RM é dominante* | BT TC é dominante* | BT RM é dominante* |
| RCEI (por morte por CA evitada) | | | | BT RM é dominante* | BT TC é dominante* | BT RM é dominante* |
| Baixo risco (FIGO IB2-IIB) | | | | | | |
| Custos (durante toda a vida) | R\$ 85.342,34 | R\$ 98.796,36 | R\$ 116.776,75 | -R\$ 31.434,41 | -R\$ 17.980,39 | -R\$ 13.454,02 |
| RCUI | | | | BT RM é dominante* | BT TC é dominante* | BT RM é dominante* |
| RCEI (por ano de vida ganho) | | | | BT RM é dominante* | BT TC é dominante* | BT RM é dominante* |
| RCEI (por morte por CA evitada) | | | | BT RM é dominante* | BT TC é dominante* | BT RM é dominante* |
| Alto risco (FIGO IIIA-IVA) | | | | | | |
| Custos (durante toda a vida) | R\$ 109.747,00 | R\$ 130.386,46 | R\$ 146.170,57 | -R\$ 36.423,56 | -R\$ 15.784,11 | -R\$ 20.639,45 |
| RCUI | | | | BT RM é dominante* | BT TC é dominante* | BT RM é dominante* |
| RCEI (por ano de vida ganho) | | | | BT RM é dominante* | BT TC é dominante* | BT RM é dominante* |
| RCEI (por morte por CA evitada) | | | | BT RM é dominante* | BT TC é dominante* | BT RM é dominante* |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BT: braquiterapia; CA: câncer; FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; NA: não aplicável; QALY: ano de vida ajustado pela qualidade, do inglês *quality-adjusted life year*; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

* Estratégia dominante: mais efetiva e com menores custos.

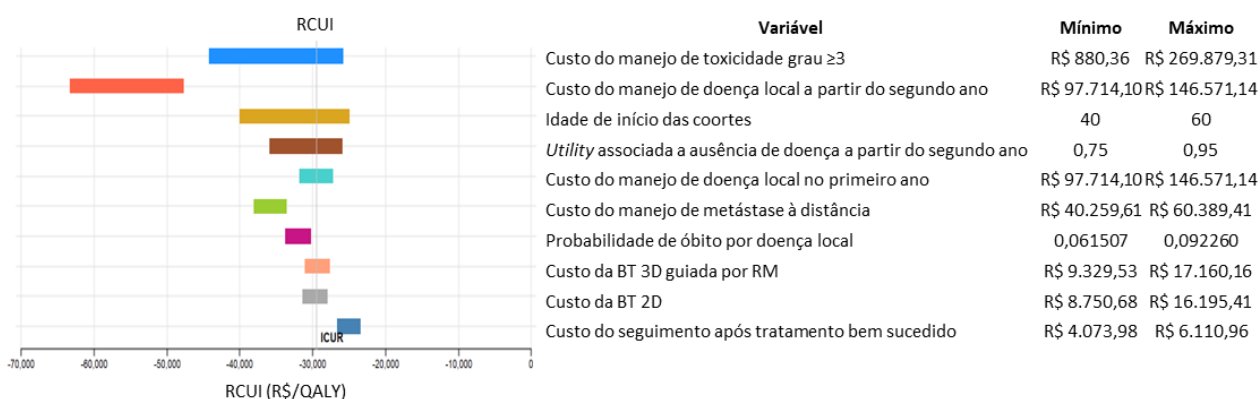
5.3.4. Análises de sensibilidade

A ASD univariada, variando os parâmetros do modelo individualmente, mostrou que os resultados do caso base foram robustos. A Figura 13 apresenta os diagramas de tornado mostrando os 10 parâmetros que mais influenciaram as RCUIs das comparações A) BT 3D guiada por RM *versus* BT 2D, B) BT 3D guiada por TC *versus* BT 2D e C) BT 3D guiada por RM *versus* BT 3D guiada por TC para a população total de pacientes. Apesar de todas as variações de parâmetros, a BT 3D guiada por RM e a BT 3D guiada TC ainda permaneceram estratégias dominantes em comparação com a BT 2D, e a BT 3D guiada por RM manteve-se dominante em comparação com a BT 3D guiada por TC.

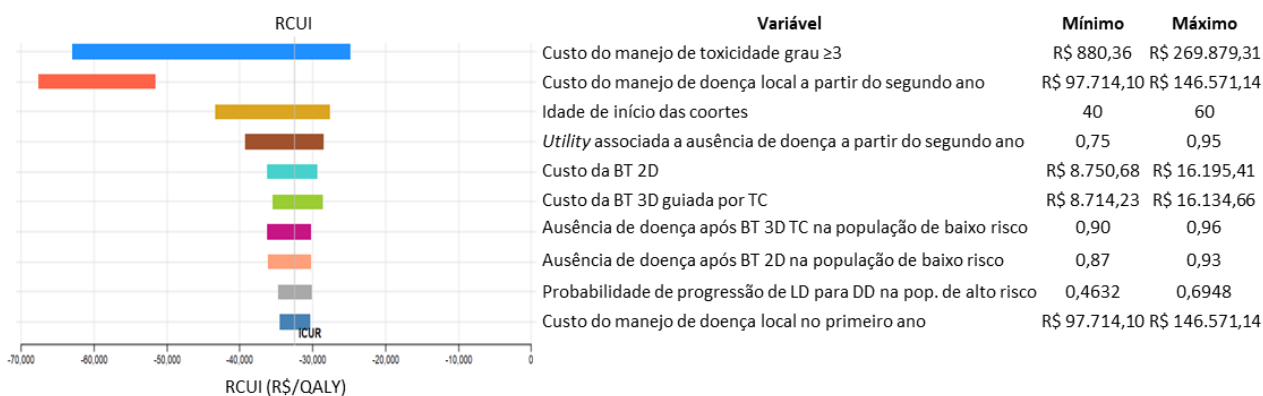
A Tabela 60 apresenta os resultados da ASD de cenário da BT 3D (realizada com a combinação de uma fração de BT 3D guiada por RM e três frações de BT 3D guiadas por TC) *versus* com BT 2D. Em comparação com a BT 2D, a BT 3D foi dominante devido a maiores benefícios esperados, menores danos e economia nos custos ao longo da vida para toda a população de pacientes, bem como para subgrupos de baixo e alto risco.

Figura 13 - Diagramas de tornado da análise de sensibilidade univariada

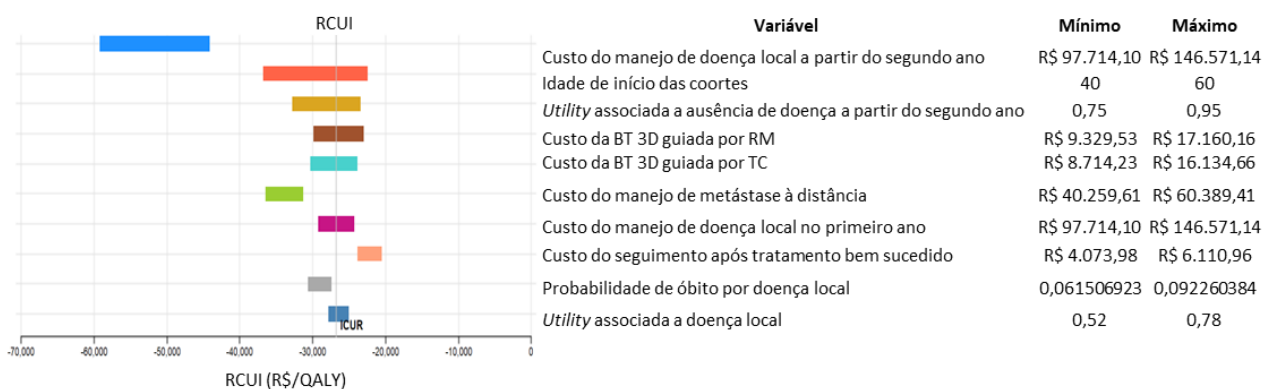
A) BT 3D guiada por RM vs. BT 2D



B) BT 3D guiada por TC vs. BT 2D



C) BT 3D guiada por RM vs. BT 3D guiada por TC



Os diagramas mostram os 10 parâmetros que mais influenciaram as RCUIs das comparações para a população total de pacientes. 2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BT: braquiterapia; DD: doença à distância; LD: doença local; R\$: Reais; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 60 - Resultados da análise de sensibilidade determinística de cenário multivariado da comparação de BT 3D (1 fração de BT 3D guiada por RM e 3 frações de BT 3D guiadas por TC) versus BT 2D

| Desfecho | BT 3D | BT 2D | Diferença BT 3D vs. BT 2D |
|------------------------------------|----------------|----------------|---------------------------|
| Caso base (FIGO IB2-IVA) | | | |
| QALY | 9,690 | 8,874 | 0,816 |
| Expectativa de vida (anos de vida) | 11,944 | 11,177 | 0,767 |
| Morte por CA | 0,206 | 0,266 | -0,060 |
| Doença local | 0,187 | 0,282 | -0,095 |
| Toxicidade grau ≥ 3 | 0,089 | 0,165 | -0,076 |
| Custos (durante toda a vida) | R\$ 99.438,37 | R\$ 124.419,14 | -R\$ 24.980,77 |
| RCUI | NA | NA | BT 3D é dominante* |
| RCEI (por ano de vida ganho) | NA | NA | BT 3D é dominante* |
| RCEI (por morte por CA evitada) | NA | NA | BT 3D é dominante* |
| Baixo risco (FIGO IB2-IIB) | | | |
| QALY | 10,272 | 9,505 | 0,767 |
| Expectativa de vida (anos de vida) | 12,461 | 11,730 | 0,731 |
| Morte por CA | 0,167 | 0,224 | -0,057 |
| Doença local | 0,158 | 0,246 | -0,088 |
| Toxicidade grau ≥ 3 | 0,089 | 0,166 | -0,077 |
| Custos (durante toda a vida) | R\$ 92.085,47 | R\$ 116.776,75 | -R\$ 24.691,28 |
| RCUI | NA | NA | BT 3D é dominante* |
| RCEI (por ano de vida ganho) | NA | NA | BT 3D é dominante* |
| RCEI (por morte por CA evitada) | NA | NA | BT 3D é dominante* |
| Alto risco (FIGO IIIA-IVA) | | | |
| QALY | 8,034 | 7,079 | 0,955 |
| Expectativa de vida (anos de vida) | 10,472 | 9,602 | 0,870 |
| Morte por CA | 0,319 | 0,386 | -0,067 |
| Doença local | 0,269 | 0,385 | -0,116 |
| Toxicidade grau ≥ 3 | 0,087 | 0,162 | -0,074 |
| Custos (durante toda a vida) | R\$ 120.365,85 | R\$ 146.170,57 | -R\$ 25.804,72 |
| RCUI | NA | NA | BT 3D é dominante* |
| RCEI (por ano de vida ganho) | NA | NA | BT 3D é dominante* |
| RCEI (por morte por CA evitada) | NA | NA | BT 3D é dominante* |

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BT: braquiterapia; CA: câncer; FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; NA: não aplicável; QALY: ano de vida ajustado pela qualidade do inglês *quality-adjusted life year*; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

* Estratégia dominante: mais efetiva e com menores custos.

6. DISCUSSÃO

6.1. Efeitos clínicos da BT 3D *versus* BT 2D

Até onde temos ciência, nossa revisão sistemática de estudos comparativos de BT 3D *versus* BT 2D sobre desfechos clínicos em pacientes com câncer do colo uterino é a mais abrangente publicada até o momento. As meta-análises demonstraram benefício da BT 3D em comparação à BT 2D na sobrevida global, na sobrevida livre de doença pélvica, no controle local, além de redução de toxicidades global e gastrointestinal graus 3–4.⁴¹

O benefício na sobrevida global é provavelmente atribuído ao melhor controle local e melhor sobrevida livre de doença pélvica observada em pacientes tratadas com BT 3D. Resultados do estudo EMBRACE, o maior estudo observacional não comparativo prospectivo, iniciado em 2008 e ainda em andamento, com o objetivo de avaliar os efeitos da BT 3D em diversos centros internacionais, indicam que pacientes tratadas com BT 3D apresentam melhores resultados de sobrevida e menor incidência de toxicidades graves, corroborando os achados de nossas análises comparativas.^{11,131} Na prática clínica, devido à avaliação otimizada da anatomia tumoral e dos órgãos adjacentes sob risco proporcionada pela BT 3D, melhores resultados clínicos são esperados.

O uso de agulhas intersticiais geralmente proporciona melhor distribuição de dose ao HR-CTV, o que está associado a melhor controle local.^{131,174} No entanto, apenas 7% das pacientes incluídas em nossa meta-análise avaliando controle local receberam braquiterapia intersticial, o que pode ter subestimado nossos resultados.

Em cinco estudos, a BT 2D foi planejada usando RM ou TC sem contorno do colo do útero, HR-CTV e OAR, e a dose de radiação foi fornecida em um ponto de referência – o ponto A – identificado a partir da anatomia das estruturas pélvicas, não levando em conta o volume tumoral.^{74,75,84,85,92} Esse tipo de planejamento não é considerado verdadeiramente 2D, pois as imagens axiais adicionam informações extras para guiar a prescrição. Por outro lado, também não pode ser considerado um planejamento 3D real em que a prescrição de dose leva em conta a anatomia do tumor. De fato, as pacientes incluídas nesses estudos receberam BT guiada por planejamento 2D com informações adicionais, um “2D e meio”. É possível que o

planejamento 2D usando RM ou TC sem contorno esteja associado a melhores resultados do que o verdadeiro planejamento 2D. Se esse fosse o caso, as estimativas de efeito observadas em nossas meta-análises seriam ainda maiores se o comparador fosse BT guiada por radiografia.

Uma revisão sistemática prévia realizou uma estratégia de busca limitada que recuperou apenas 1.410 referências, resultando em seis estudos incluídos.¹³⁰ Embora os métodos de extração e análise dos dados tenham sido adequados, os resultados podem estar distorcidos devido ao potencial viés de publicação. Os autores construíram gráficos de funil, que são simples gráficos de dispersão do efeito do estudo em relação ao tamanho da amostra para auxiliar a detectar um potencial viés de publicação.¹⁷⁵ No entanto, as informações fornecidas por um gráfico de funil com pequeno número de estudos são muito limitadas, e nenhuma menção foi fornecida ao longo do texto ou dos gráficos publicados. Além disso, os autores usaram uma ferramenta para avaliação do risco de viés elaborada para avaliação de estudos de fatores prognósticos,¹⁷⁶ em vez de uma ferramenta para avaliar estudos não randomizados com intervenções terapêuticas,⁵² já disponível no momento da publicação da referida revisão sistemática. Finalmente, os autores realizaram uma meta-análise comparando o efeito da BT 3D *versus* BT 2D na toxicidade graus 3-4 incluindo dados sobre toxicidades urinária ou gastrointestinal,^{16,69-71} sangramento retal,¹⁵ intestinal ou vesical⁷⁸⁻⁸¹ na mesma análise, que não é a abordagem mais apropriada para gerar uma medida sumária de toxicidade global graus 3-4, sem que um pressuposto razoável seja apresentado.

A revisão sistemática conduzida por Hande et al.¹²⁹ incluiu 24 estudos clínicos, comparativos ou não comparativos, avaliando os efeitos clínicos da BT 3D ou BT 2D com HDR ou PDR, totalizando 5.488 pacientes incluídas. Critérios de elegibilidade adicionais foram 1) estudos incluindo no mínimo 50 sujeitos, 2) pelo menos dois anos de seguimento e 3) apresentado desfechos como taxas atuariais em três ou cinco anos.¹²⁹ Apesar de a estratégia de busca ter recuperado mais de 5.000 citações, não foram conduzidas buscas na base de dados EMBASE, conforme recomendações da Cochrane, o que potencialmente impactou na identificação de estudos elegíveis. Para exemplificar, cinco estudos incluídos na nossa revisão sistemática (Imano et al.,⁷⁴ Kobayashi et al.,⁷⁵ Kroesen et al.,^{76,77} Romano et al.^{87,88} Tan et al.^{89,90}) que preencheriam os critérios de elegibilidade da revisão publicada por Hande et al.¹²⁹ não foram incluídos nesta - não foram apresentados na lista de estudos excluídos, portanto,

não foram identificados pela estratégia de busca ou foram identificados e excluídos na fase de triagem. Além disso, apesar de os desfechos de interesse terem sido apresentados como taxas atuariais em três anos para cada tipo de BT, as meta-análises foram conduzidas de forma análoga às meta-análises de prevalência, em que as taxas foram multiplicadas pelo tamanho amostral para a obtenção do número de eventos, e o fator “tempo até a ocorrência do evento” não foi levado em consideração. Nesse sentido, os resultados das meta-análises podem estar distorcidos.

Os pontos fortes de nossa revisão incluem uma busca abrangente, resultando em quase 10.000 referências recuperadas, reduzindo o risco de viés de publicação; avaliação da elegibilidade, risco de viés e extração de dados de forma independente e em duplicidade; o uso de ferramenta apropriada para avaliar o risco de viés; e uso do sistema GRADE para avaliar a certeza das evidências. As meta-análises para os desfechos de eficácia foram realizadas com medidas de tempo até o evento, o que elimina parcialmente o viés devido às diferentes durações de seguimento dentro de cada estudo entre os dois grupos, e entre os estudos, levando em conta não apenas o número de eventos, mas também o tempo até a sua ocorrência e o tempo de acompanhamento de pacientes censurados. Como a incidência de toxicidades foi baixa, os resultados de segurança foram agrupados e apresentados como diferenças de risco absoluto, que fornecem informação clínica mais adequada acerca do efeito do tratamento em comparação às medidas relativas.

As possíveis limitações da nossa revisão sistemática sobre estudos clínicos estão relacionadas, principalmente, aos dados disponíveis. Ensaio clínico randomizado forneceriam a melhor evidência para comparar ambas as técnicas imagem para planejamento da BT, no entanto, tais ensaios não foram publicados até o momento. Os estudos observacionais incluídos em nossa revisão foram em sua maioria retrospectivos, sem planejamento *a priori*, as intervenções e cointervenções foram atribuídas conforme a prática habitual, como já apontado. As coortes foram submetidas à BT de acordo com diferentes protocolos de tratamento, em diferentes momentos da curva de aprendizado da equipe assistencial e em distintos momentos históricos de desenvolvimento de estratégias preventivas e diagnósticas do câncer do colo uterino. Portanto, as diferenças observadas nos desfechos clínicos não podem ser atribuídas apenas ao tipo de planejamento da BT *per se* (3D ou 2D), mas também às características intrínsecas das coortes, às cointervenções e ao

desempenho assistencial. Existem controvérsias em relação à aplicação de técnicas de meta-análise para combinar resultados de estudos observacionais, pois os potenciais vieses, as diferenças entre os delineamentos e a heterogeneidade entre as populações dos estudos pode levar a resultados desviados quando agrupados.¹⁷⁷ Além disso, nem todos os estudos forneceram dados para a realização de meta-análises, gerando análises com baixo poder estatístico.

A certeza na evidência gerada pela nossa revisão sistemática de estudos clínicos é muito baixa, devido, principalmente ao delineamento observacional dos estudos primários incluídos, além de outras limitações metodológicas nesses estudos. A certeza da evidência é apenas um dos critérios para tomada de decisão sobre o uso de determinada tecnologia em saúde. Evidências robustas, apoiadas em ensaios clínicos randomizados, nem sempre estão disponíveis e as decisões são e devem ser tomadas com base em estudos de pequeno porte, estudos observacionais ou mesmo em experiência de especialistas quando necessário.¹⁷⁸ Nesse sentido, consideramos nossa revisão como uma ferramenta útil para apoiar a tomada de decisão tanto na prática clínica quanto na orientação de políticas públicas de âmbito populacional quando acompanhada de evidências adicionais (tais como evidências econômicas), uma vez que compreende as informações mais atualizadas e abrangentes sobre a eficácia e segurança da BT 3D em comparação à BT 2D.

6.2. Estudos de avaliação econômica sobre BT

Nossa revisão indicou que evidências sobre estudos avaliando o impacto econômico da BT para tratamento de pacientes com câncer do colo uterino ainda são limitadas. Foram identificadas duas avaliações econômicas completas comparando BT 3D *versus* BT 2D e nove avaliações parciais relatando os custos da BT.

Uma possível razão para a escassez de estudos de avaliação econômica sobre BT ou outros dispositivos e equipamentos médicos é que, apesar de os métodos parecerem genéricos, as diretrizes que guiam a condução desses estudos foram redigidas tendo fármacos como referência de tecnologias.¹⁷⁹ Prof. Drummond et al., argumentam que as diretrizes metodológicas para a condução de avaliações econômicas frequentemente citam como fonte de dados de efetividade os ensaios clínicos randomizados e meta-análises de estudos

randomizados, que não estão disponíveis para o contexto de BT ginecológica.¹⁷⁹ Outro desafio na avaliação de tecnologias de diagnóstico por imagem, como os equipamentos para aquisição de imagem 3D, é que os equipamentos são usualmente utilizados com diferentes finalidades - por exemplo, planejamento de BT e realização de exames diagnósticos - e os custos capitais devem ser divididos de acordo. Além disso, a necessidade de treinamento para o uso da tecnologia em questão potencialmente impacta nas estimativas de efetividade, aumentando a complexidade para a condução de estudos de avaliação econômica e interpretação de seus resultados.¹⁷⁹

Nos estudos de avaliação econômica identificados, o custo médio da BT 3D por paciente variou em mais de 100 vezes entre os estudos. A variação do custo médio da BT 2D não foi muito diferente (mais de 60 vezes). Tal fato se deve às diferentes perspectivas adotadas, diferentes metodologias de custeio, diferentes tipos de custos incluídos e, principalmente, aos diferentes componentes de custos considerados, portanto, os custos não podem e não devem ser comparados entre os estudos.

Das nove avaliações parciais, apenas uma comparou os custos do tratamento do câncer do colo uterino com os dois tipos de planejamento de BT. Remonnay et al. comparam os custos da BT 3D planejada com TC ou RM com distribuição de dose otimizada *versus* BT 2D.¹¹⁹ Os custos associados à aquisição de imagens e dosimetria, respectivamente USD\$ 189 e USD\$ 534, foram maiores na BT 3D em comparação com a 2D, respectivamente USD\$ 68 e USD\$ 109 (custos convertidos para USD e atualizados para o ano de 2022), revelando que este componente de custo é relevante quando os dois tipos de planejamento são comparados.

Os dois estudos de avaliação econômica completa comparando BT 3D *versus* BT 2D também apresentaram custo superior do procedimento de BT guiada por imagem 3D (incluindo apenas recursos para a realização da BT, sem considerar custos após completar a radioterapia). No estudo publicado por Kim et al., o custo da BT 3D guiada por RM foi de USD\$ 26.054, da BT 3D guiada por TC foi de USD\$ 24.374, enquanto o custo da BT 2D foi de USD\$ 19.588 por paciente (custos atualizados para o ano de 2022).¹²³ No estudo publicado por Perdrizet et al. os custos por paciente foram de USD\$ 11.334 e USD\$ 7067 (custos atualizados para o ano de 2022) para BT guiada por RM e BT guiada por TC ou BT 2D, respectivamente.¹²⁴

Os dois estudos de avaliação econômica completa foram baseados em modelo de

Markov,^{123,124} porém nenhum dos estudos relatou as razões que justificaram a escolha dessa técnica de modelagem específica.

Nenhum dos estudos considerou um horizonte temporal de toda a vida. Kim et al. em seu estudo americano argumentaram que um horizonte temporal de três anos em vez de toda a vida implicaria em assumir que as razões de custo-efetividade seriam iguais após três anos, o que enviesaria contra a estratégia mais efetiva.¹²³ No estudo canadense, Perdrizet et al. relatou a duração total de cinco anos seria suficiente para capturar todas as diferenças clínicas e custos futuros atribuídos à história natural do câncer do colo uterino e ao impacto do tratamento.¹²⁴ No entanto, consideramos que ambos os horizontes temporais seriam insuficientes, visto que, apesar de a maioria das recorrências e complicações associadas ao tratamento ocorrer nos primeiros anos após conclusão da radioterapia, seus impactos, em particular na qualidade de vida dos anos remanescentes, podem perdurar por tempo alongado.

Kim et al. não apresentaram claramente os estados de saúde empregados no modelo.¹²³ Podemos inferir, a partir das probabilidades de transição apresentadas, que o modelo considerou três estados de saúde: sobreviver sem complicações, sobreviver com complicações e óbito.¹²³ Apesar de modelos sempre serem uma representação simplificada da realidade, ponderamos que a estrutura do modelo não contemplou as possibilidades mínimas de estados de saúde das pacientes com câncer do colo uterino após o tratamento, a exemplo da falta de um estado de saúde metastático, não raro nessa população. O segundo estudo incluiu, além de óbito, os estados de saúde ausência de doença, doença local/pélvica, e doença metastática/linfonodos para-aórticos, apresentados em um gráfico de bolhas.¹²⁴ Nenhum dos estudos apresentou a estrutura do modelo utilizando uma ilustração conforme sugestão do guia de relato de estudos de avaliação econômica, o CHEERS.¹⁸⁰

Outra simplificação importante no estudo americano foi a inclusão de apenas sangramento retal/proctite grau 3-4 (Classificação Internacional de Doença - 9ª revisão: 569.49) como possível complicação do procedimento, cujas probabilidades foram determinadas como 0,1 para BT 2D e 0,05 para BT 3D. É indiscutível que sangramento retal/proctite é uma complicação importante associada à radioterapia, no entanto, outros tipos de complicações também são prevalentes e impactam na qualidade de vida das pacientes, além de trazerem impactos econômicos aos sistemas de saúde. Por exemplo, Derks

et al. relataram incidência de hemorragia retal ou vaginal crônica graus 3-4 de 1,1% *versus* 0 em pacientes tratadas com BT 3D e BT 2D, respectivamente, enquanto a incidência de toxicidade global foi de 12% *versus* 17%.¹⁷ Kobayashi et al. apresentaram incidência de toxicidade retal graus 3-4 de 0 *versus* 2,8% em pacientes tratadas com BT 3D e BT 2D, respectivamente, e maiores incidências de toxicidade vesical graus 3-4: 5,9% *versus* 5,6%.⁷⁵ Lin et al. não apresentaram em seu estudo especificamente sangramento retal, porém a incidência de úlcera retal foi de <1% *versus* 1,7%, enquanto a incidência de toxicidade global foi de 11% *versus* 18,3% em pacientes tratadas com BT 3D e BT 2D, respectivamente.⁷⁸⁻⁸¹ No estudo publicado por Lindegaard et al. as taxas atuariais de toxicidade gastrointestinal graus 3-4 em três anos foram de 3% *versus* 8%, enquanto as de toxicidade global graus 3-4 foram de 7% *versus* 15%.⁸² Quanto ao impacto dos demais tipos de toxicidade na qualidade de vida, Einstein et al. apresentaram as preferências de pacientes sobreviventes ao câncer do colo uterino avaliadas por meio do método de SG.¹⁶³ As *utilities* médias para os estados de saúde de colostomia por fístula gastrointestinal (0,856), cistite por radiação (0,829), obstrução intestinal (0,783) obstrução ureteral (0,758) ou complicações múltiplas (0,781) foram menores do que a *utility* associada ao estado de proctite (0,875), sugerindo que aquelas toxicidades potencialmente exercem maior impacto na vida dessas mulheres do que a proctite.¹⁶³ Portanto, limitar as complicações previstas no modelo à apenas sangramento retal/proctite implica em não representar de forma minimamente adequada as consequências do tratamento nos desfechos em saúde e, por conseguinte, os custos a elas associadas.

Kim et al. utilizaram dados da literatura para derivar as estimativas para alimentar o modelo. Os autores não mencionam como identificaram os estudos, e nem apresentam a referência de onde cada parâmetro foi identificado.¹²³ Aparentemente, a seleção dos estudos foi realizada de maneira *ad hoc*, e a falta de justificativa e de referências para as estimativas não está de acordo com as boas práticas de identificação de dados para os parâmetros.¹⁴⁴

Perdrizet et al. utilizaram dados clínicos de uma revisão da literatura utilizada para embasar a elaboração da Diretriz de Prática Clínica sobre BT 3D guiada por RM em Ontário, Canadá (não disponível online para acesso do Brasil ou Europa).¹⁸¹ Os autores apresentaram taxas de eventos clínicos em três ou cinco anos, porém, não relataram se essas taxas foram transformadas em probabilidades para implementação no modelo.¹²⁴

As estimativas de utilidade foram derivadas de estudos publicados de pacientes com

câncer do colo uterino ou outros cânceres, como câncer de mama, anal e próstata. Ambos os estudos incluíram medidas de utilidade associadas à/ao: controle local do tumor, presença de doença, e presença de complicação.^{123,124} Diante da impossibilidade de gerar dados primários de *utility*, seria compreensível que fossem utilizados dados derivados de populações com outros tipos de cânceres. No entanto, alguns dos estudos apresentando medidas de utilidade em saúde relacionada ao câncer do colo uterino já estavam disponíveis no momento em que os modelos de análise de decisão foram desenvolvidos.^{162,163,166}

Os resultados de ambos os estudos foram favoráveis à BT 3D guiada por RM. No estudo americano, a BT 3D guiada por RM foi custo-efetiva em comparação à BT convencional (USD\$ 27.774/QALY ganho) considerando o limiar de disposição a pagar adotado de USD\$ 50.000/QALY.¹²³ No estudo canadense, a BT 3D guiada por RM foi dominante, ou seja, mais efetiva e menos onerosa, quando comparada à BT 3D guiada por TC e à BT 2D.¹²⁴ Como os resultados de estudos de avaliação econômica não são “transferíveis” de um país para outro devido a diferenças nos custos, nos recursos utilizados e nas características dos sistemas de saúde,²¹ os estudos identificados por nossa revisão sistemática serviram como apoio para a construção do nosso modelo de análise de decisão utilizando dados contextualizados para a realidade do ICESP.

6.3. Modelo de análise de decisão sobre BT

Este é o primeiro estudo de avaliação econômica completa baseado em modelagem analítica de decisão para comparar benefícios, danos, custos, custo-efetividade e custo utilidade da BT 3D guiada por RM, por TC e BT 2D para tratamento de pacientes com câncer do colo uterino sob a perspectiva de uma instituição de saúde brasileira. Os resultados do nosso estudo apontam que são esperados maiores benefícios, menores danos e menores custos com a BT 3D guiada por RM em toda a população alvo, bem como nos subgrupos avaliados. Esses achados foram robustos em nossas análises de sensibilidade.

Estudos de avaliação econômica podem ser baseados em modelos ou baseados em *trials*. As análises econômicas baseadas em *trials*, também denominadas “*piggyback*”, têm como vantagens o delineamento definido geralmente *a priori*, a utilização de dados primários derivados da mesma população, e a condução em ambientes mais controlados, o que

minimiza vieses.

No entanto, nem sempre é possível conduzir um estudo clínico com tempo de seguimento suficiente para permitir a avaliação de todos os desfechos em saúde relevantes. Outro fator que determina a factibilidade das análises *piggyback*, é que raramente os estudos realizam a coleta de dados econômicos que permitam as análises. Por fim, estudos clínicos são onerosos, e nem sempre há recursos suficientes para seu financiamento.²⁹ Nesse sentido, estudos baseados em modelos são alternativas interessantes aos estudos baseados em *trials*.¹⁸² Conforme descrito previamente, modelos de análise de decisão são ferramentas que permitem a representação de um sistema de forma simplificada e reduzida aos seus elementos essenciais, e utilizam relações matemáticas para sintetizar as possíveis consequências do uso de determinadas tecnologias.²⁸ Além de menos onerosos, modelos de análise de decisão permitem a avaliação de custos e consequências em saúde por um horizonte de tempo prolongado, até por toda a vida.²⁵

Apesar das simplificações assumidas na estrutura do nosso modelo, julgamos que ele representa os principais eventos clínicos durante o curso da doença. Em comparação com os estudos prévios, nosso modelo considerou a possibilidade de toxicidades globais grau ≥ 3 e a possibilidade de progressão para doença metastática, não previstas no modelo conduzido por Kim et al.¹²³ Também levamos em conta a possibilidade de óbito por doença local (sem progressão para doença à distância), a possibilidade de cirurgia de resgate, e óbitos associados à toxicidade e à cirurgia de resgate, não considerados nos dois modelos prévios.^{123,124}

Uma simplificação assumida no nosso modelo foi não considerar a possibilidade de toxicidades graus 1-2. O racional para tal simplificação é que toxicidades leves usualmente são autolimitadas, e geralmente requerem apenas tratamento sintomático, como medicações analgésicas. Portanto, assumimos que essas complicações não impactariam de forma considerável no consumo de recursos do provedor, a ponto de modificar os resultados encontrados para o nosso caso base.

Outra simplificação na estrutura do modelo foi não incluir morbidades relacionadas à cirurgia de resgate. A literatura atual é consistente em relação à alta morbidade relacionada à cirurgia após quimiorradioterapia, fato que a contraindica no tratamento rotineiro das pacientes.¹³⁹ Portanto, o número de pacientes elegíveis para o resgate cirúrgico é muito baixo. Ainda assim, tentamos minimizar essa questão atribuindo uma *utility* inferior para o estado

de saúde de ausência de doença após a cirurgia de resgate em comparação ao estado de saúde de ausência de doença após a BT (sem a necessidade da cirurgia).

As estimativas clínicas utilizadas para calcular as probabilidades de transição do nosso modelo foram baseadas, em sua maioria, em dados da literatura com validação por especialistas em radioterapia. Conforme previamente discutido, os estudos clínicos disponíveis até o momento de conclusão desta tese são observacionais e, majoritariamente, retrospectivos. Os grandes estudos prospectivos disponíveis na área de BT ginecológica são, ainda, não comparativos. Nesse sentido, mesmo as mais confiáveis estimativas clínicas disponíveis estão suscetíveis a vieses.

Um levantamento do tempo necessário para a realização do planejamento da BT 3D guiada por RM e da BT 2D, realizado em uma tese que objetivou estabelecer o protocolo de BT 3D no ICESP, evidenciou que o planejamento 3D demanda tempo médio duas vezes maior do que o tempo médio para planejamento convencional.¹⁸³ Apesar disso, o custo contábil do procedimento de BT no ICESP (planejamento e radiação, não considerando custos de imagens) é o mesmo para BT 3D ou convencional, a despeito do maior tempo requerido dos profissionais para a realização do planejamento baseado em volume. Ademais, o custo da realização da imagem de TC no ICESP é inferior ao custo da realização da imagem de RX, o que também reduz o custo total do procedimento da BT 3D guiada por TC. Nesse sentido, as estimativas de custo do planejamento da BT 3D podem estar subestimadas, apesar de refletirem os custos atuais praticados pelo provedor.

Nosso estudo não objetivou avaliar o impacto da implementação da BT 3D sob a perspectiva da sociedade. Um estudo indiano estimou a diferença na renda gerada se todas as mulheres com câncer do colo uterino tratadas em um hospital público local durante um período de cinco anos fossem tratadas com BT 3D guiada por RM em vez de BT convencional 2D.⁶⁷ A renda gerada em cinco anos variou entre USD\$ 1,5 milhões e 2,5 milhões, o que seria suficiente para cobrir todos os custos de aquisição do equipamento de imagem de RM e aplicadores de BT compatíveis, mesmo em um cenário de incerteza da taxa de retorno à força de trabalho dessas mulheres.⁶⁷ Ainda que a população feminina na Índia seja aproximadamente seis vezes o tamanho da população feminina brasileira,¹⁸⁴ a estimativa de renda média da mulher indiana utilizada no estudo (aproximadamente USD\$ 11,1 mensais atualizados para o ano de 2022)⁶⁷ é 38 vezes menor do que a renda média estimada da mulher

brasileira (aproximadamente USD\$ 423 mensais atualizados para o ano de 2022).¹⁸⁵ Portanto, o impacto social propiciado pelo retorno ao mercado de trabalho por mulheres com câncer do colo uterino tratadas com BT guiada por RM poderia ser ainda maior no contexto brasileiro.

Há vários pontos fortes em nosso estudo. As análises foram realizadas para toda a população alvo e para dois subgrupos: de baixo risco (FIGO IB2-IIB) e alto risco (FIGO IIIA-IVA), o que pode informar a melhor alocação de recursos diante de um cenário de escassez em que a BT 3D guiada por RM não esteja disponível para o tratamento de toda a população alvo.

Realizamos uma revisão sistemática de estudos clínicos sobre os efeitos dos diferentes planejamentos de BT para orientar a seleção de parâmetros clínicos do modelo; uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica de BT para orientar a seleção do tipo de modelo, elaboração da estrutura e seleção dos componentes de custo; e uma revisão rápida da literatura para identificar parâmetros de *utilities*. A sistematização dos processos de busca de evidência na literatura reduziu a probabilidade de viés na seleção das estimativas ou de “*cherry-picking*”, que ocorre quando os pesquisadores escolhem as evidências que apresentam os maiores benefícios, efeitos ou melhores resultados.

O impacto da incerteza nos parâmetros foi avaliado em análises de sensibilidade, utilizando amplos intervalos de variação. Os intervalos para as ASD univariadas de parâmetros de custos foram extremos – foram considerados os menores e maiores custos observados no conjunto de pacientes tratadas no ICESP do qual as estimativas foram derivadas. Por exemplo, o custo médio da cirurgia de resgate foi de R\$ 29.276, porém dentre as pacientes submetidas à cirurgia no ICESP, o menor custo foi de R\$ 11.424 e o maior foi de R\$ 102.097, sendo esses os intervalos considerados na ASD univariada. Os intervalos para as ASD univariadas do custo do tratamento de toxicidade grau ≥ 3 , custo do manejo de doença local no primeiro ano após recorrência, e custo do manejo de metástase à distância no primeiro ano foram ainda mais amplos: de R\$ 880 a R\$ 269.879, de R\$ 8.641 a R\$ 303.744 e de R\$ 5.910 a R\$ 226.826, respectivamente. Ainda assim, as amplas variações de parâmetros não alteraram os resultados das análises e a BT 3D guiada por RM permaneceu como estratégia dominante em relação às demais estratégias, tanto no caso base quanto nas análises de subgrupos.

Nosso estudo apresenta várias limitações. A primeira é que, como todo modelo, elaboramos uma estrutura que representasse o curso natural da doença e o impacto dos

tratamentos, no entanto, várias simplificações foram assumidas. Apesar de termos contado com a experiência de profissionais em radioterapia ginecológica para a elaboração do modelo, outras estruturas mais complexas ou mais simplificadas também poderiam ter sido conduzidas, todavia, não realizamos análises de sensibilidade avaliando a robustez estrutural do nosso modelo.

Outra limitação é que nossa análise de cenário considerando uma fração de BT guiada por RM e três frações guiadas por TC não utilizou estimativas de efeito provenientes de estudos clínicos avaliando essa combinação de tecnologias. As estimativas dependentes do tipo de BT utilizadas para calcular probabilidades de transição foram assumidas como superiores às obtidas apenas com BT 3D guiada por TC, porém inferiores às obtidas com BT guiada por RM. Contudo, apesar de plausível, esse pressuposto pode não se mostrar real quando um estudo avaliar diretamente os efeitos da combinação de BT 3D.

Apesar de nossos resultados serem consistentes com os resultados dos estudos prévios, eles são válidos apenas para o contexto do ICESP, não podendo ser generalizados em sua totalidade para outras instituições que realizam tratamento de pacientes com câncer do colo uterino com BT. Como os custos praticados no ICESP são específicos deste Instituto, a generalização dos nossos resultados para outros contextos demandaria uma análise considerando as respectivas perspectivas.

6.4. Implicações para a prática clínica e elaboração de protocolos institucionais

A nossa revisão sistemática de estudos clínicos sugere benefício da BT 3D em comparação à BT 2D na sobrevida global, na sobrevida livre de doença pélvica, no controle local e toxicidades global e gastrointestinal graus 3–4, apesar da certeza na evidência ser muito baixa de acordo com o sistema GRADE. As principais razões para a redução da certeza da evidência é o delineamento observacional dos estudos e suas limitações metodológicas. Não obstante, decisões devem ser tomadas, ainda que o cenário seja de incerteza.

Nosso modelo de análise de decisão fornece evidências adicionais de que os benefícios esperados associados à BT 3D são maiores em comparação à BT 2D. Espera-se que uma paciente tratada com BT 3D guiada por RM tenha 1,1 ano a mais de vida ajustado pela qualidade em comparação à uma paciente tratada com BT 2D. Para cada 100 pacientes

tratadas com BT 3D guiada por RM espera-se uma redução de oito eventos de toxicidades grau ≥ 3 , 13 doenças locais, e nove óbitos por câncer do colo uterino em comparação à BT 2D. Ao longo da vida, espera-se que uma paciente tratada com BT 3D guiada por RM no ICESP economize R\$ 32.732, sendo uma economia de mais de R\$ 3 milhões ao sistema a cada 100 pacientes tratadas.

Como o ICESP já dispõe de equipamentos para aquisição de imagens 3D, *softwares* para contorno e prescrição volumétrica, além de profissionais altamente treinados e com ampla experiência para a realização de BT 3D, sugere-se o uso deste tipo de BT, em particular a BT guiada por RM, quando possível, como estratégia padrão na instituição, pelo potencial benefício clínico e menores custos associados.

6.5. Implicações para pesquisas futuras e formulação de políticas de saúde

Embora a realização de um ensaio clínico randomizado, adequadamente delineado e com poder estatístico apropriado seja um enorme desafio, está em andamento um estudo randomizado com o objetivo de avaliar os efeitos da BT 3D guiada por RM *versus* BT 2D guiada por RX na sobrevida, controle local, e toxicidade de pacientes com câncer do colo uterino.¹²⁸ Os autores planejam incluir 1.050 pacientes e completar o estudo em Dezembro de 2023.¹²⁸ As estimativas de efetividade provenientes deste estudo (ou de outros futuros ensaios clínicos randomizados, quando/se estiverem disponíveis) aumentarão a certeza acerca dos efeitos clínicos comparativos da BT 3D *versus* BT 2D e os modelos de análise de decisão deveriam incorporar essas evidências futuramente.

As evidências atuais sobre a efetividade e custo-efetividade da BT 3D faz desta tecnologia bastante promissora para emprego no SUS, principalmente pelo seu potencial de poupar recursos do sistema de saúde.

Um estudo transversal conduzido entre 2012 e 2013 com o objetivo de traçar o perfil das instituições que realizam BT de HDR no Brasil identificou que 91% das 61 instituições que responderam ao questionário enviado pelos pesquisadores possuem *softwares* para a realização de planejamento 3D, no entanto, 92% utilizam RX de forma rotineira para planejamento da BT. Apenas 8% das instituições utilizam TC de rotina, 23% a utilizam esporadicamente para o planejamento e nenhuma das instituições utiliza RM de forma

rotineira.¹⁸⁶ Uma potencial razão para o baixo uso da BT 3D é o tempo adicional requerido dos profissionais para a aquisição de imagens, contorno e prescrição da radiação. Ademais, os valores reembolsados pelo SUS não incluem os custos associados ao planejamento da BT 3D.¹⁸⁷

Portanto, é necessário um estudo de avaliação econômica com análises de custo-efetividade e custo-utilidade na perspectiva do SUS, considerando tanto o cenário em que é necessário investimento de capital para a aquisição de equipamentos e *softwares*, quanto o cenário de instituições que já possuem estrutura para a realização da BT 3D, a fim de embasar a formulação de políticas públicas de saúde sobre esta tecnologia para o tratamento de pacientes com câncer do colo uterino no SUS.

7. CONCLUSÃO

A nossa revisão sistemática de estudos clínicos sugere benefício da BT 3D em comparação à BT 2D na sobrevida global, na sobrevida livre de doença pélvica, no controle local e toxicidades global e gastrintestinal graus 3–4 em pacientes com câncer do colo uterino. Nosso modelo de análise de decisão consiste em evidência adicional sobre os benefícios clínicos da BT 3D *versus* BT convencional.

Além disso, espera-se que a BT 3D seja menos onerosa e economize recursos ao longo da vida em comparação à BT 2D na perspectiva do ICESP, portanto, sugere-se sua adoção como estratégia padrão nesta instituição.

A BT 3D tem o potencial de poupar recursos do sistema público de saúde, porém, ainda é necessária a condução de um modelo de análise de decisão sob a perspectiva do SUS, a fim de embasar a formulação de políticas sobre uso da BT 3D no tratamento de pacientes com câncer do colo uterino em outras instituições públicas brasileiras.

8. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Controle do Câncer do Colo do Útero Conceito e Magnitude [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 24];Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-utero/conceito-e-magnitude>
2. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). HPV e câncer do colo do útero [Internet]. [cited 2022 Oct 24];Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero>
3. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of Cervical Cancer Screening in 57 Countries : Low Average Levels and Large Inequalities. *PLoS Med* 2008;5(6):863–8.
4. World Health Organization (WHO). Cervical cancer. Fact-sheets [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 20];Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/
5. American Cancer Society. Key Statistics for Cervical Cancer [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 20];Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/about/key-statistics.html#:~:text=The American Cancer Society's estimates,will die from cervical cancer.>
6. Brasil. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Controle do Câncer do Colo do Útero. Dados e números. Incidência [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 17];Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-utero/dados-e-numeros/incidencia>
7. Dutta S, Nguyen NP, Vock J, et al. Image-Guided Radiotherapy and -Brachytherapy for Cervical Cancer. *Front Oncol* 2015;5:1–6.
8. Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(1):111–9.
9. Skowronek J. Current status of brachytherapy in cancer treatment – short overview. *J Contemp Brachytherapy* 2017;9(6):581–9.
10. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D

- treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74(3):235–45.
11. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;99(3):48–60.
 12. Wang F, Tang Q, Lv G, et al. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in cervical cancer brachytherapy: A systematic review. *Brachytherapy* 2017;16(2):353–65.
 13. D’Souza D, Baldassarre F, Morton G, Falkson C, Batchelar D. Imaging Technologies for High Dose Rate Brachytherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review. *Clin Oncol* 2011;23(7):460–75.
 14. Salem A, Salem A, Al-Ibraheem A, Lataifeh I, Almousa A, Jaradat I. Evidence for the use PET for radiation therapy planning in patients with cervical cancer: a systematic review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2011;4(4):173–81.
 15. Kang HC, Shin KH, Park SY, Kim JY. 3D CT-based high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer: Clinical impact on late rectal bleeding and local control. *Radiother Oncol* 2010;97(3):507–13.
 16. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: Results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol* 2012;103(3):305–13.
 17. Derks K, Steenhuijsen JLG, Berg HA Van Den, et al. Impact of brachytherapy technique (2D versus 3D) on outcome following radiotherapy of cervical cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2018;10(1):17–25.
 18. Croke J, Fyles A, Barbera L, et al. Radiation therapy quality-of-care indicators for locally advanced cervical cancer: A consensus guideline. *Pr Radiat Oncol* 2016;6:315–23.
 19. O’Rourke B, Oortwijn W, Schuller T, the International Joint Task Group. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care* 2020;36(3):187–90.
 20. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal [Internet]. 2013. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9>
 21. Brasil. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência

- e Tecnologia. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2 Ed. Brasília: 2014.
22. CADTH Methods and Guidelines. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies [Internet]. 4th Ed. Canada: 2017. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf
 23. Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T, et al., editors. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization (WHO); 2003.
 24. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3rd ed. New York: Oxford University Press, USA; 2005.
 25. Siebert U. When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? *Eur J Heal Econ* 2003;4(3):143–50.
 26. Barton P, Bryan S, Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *J Heal Serv Res Policy* 2004;9(1):110–8.
 27. Trikalinos T, Siebert U, Lau J. Decision-analytic modeling to evaluate benefits and harms of medical tests: uses and limitations. *Med Decis Mak* 2009;29(5):E22–9.
 28. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices-overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Med Decis Mak* 2012;32(5):667–77.
 29. Soárez P De, Soares M, Novaes H. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. *Cien Saude Colet* 2014;19(10):4209–22.
 30. Jahn B, Rochau U, Kurzthaler C, et al. Lessons Learned from a Cross-Model Validation between a Discrete Event Simulation Model and a Cohort State-Transition Model for Personalized Breast Cancer Treatment. *Med Decis Mak* 2016;36(3):375–90.
 31. Cooper NJ, Sutton AJ, Ades AE, Paisley S, Jones DR, Working Group on the Use of Evidence in Economic Decision Models. Use of evidence in economic decision models: practical issues and methodological challenges. *Heal Econ* 2007;16(12):1277–86.
 32. Brennan A, Chick S, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Heal Econ* 2006;15(12):1295–310.
 33. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, et al. State-transition modeling: A report of the ISPOR-

- SMDM modeling good research practices task force-3. *Value Heal* 2012;15(6):812–20.
34. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Med Decis Mak* 1993;13(4):322–38.
 35. Koerkamp B, Weinstein M, Stijnen T, Heijnenbrok-Kal M, Hunik M. Uncertainty and patient heterogeneity in medical decision models. *Med Decis Mak* 2010;30(2):194–205.
 36. Brisson M, Edmunds W. Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. *Med Decis Mak* 2003;23(1):76–82.
 37. Chhatwal J, He T. Economic Evaluations with Agent-Based Modelling: An Introduction. *Pharmacoeconomics* 2015;33(5):423–33.
 38. Suzumura E, Gama L, Carvalho H, Soárez P. Do we need cost-effectiveness analysis of brachytherapy for cervical cancer in the 3D image-guided era? *Cancer Reports Rev* 2020;4(1):1–4.
 39. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *BMJ* 2015;4(1):1–9.
 40. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372(71).
 41. Suzumura EA, Gama LM, Jahn B, Campolina AG, Carvalho H de A, de Soárez PC. Effects of 3D image-guided brachytherapy compared to 2D conventional brachytherapy on clinical outcomes in patients with cervical cancer: A systematic review and meta-analyses. *Brachytherapy* 2021;20(4):710–37.
 42. National Library of Medicine (NLM). PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
 43. Elsevier. Excerpta Medica dataBASE - EMBASE [Internet]. Available from: <https://www.embase.com>
 44. Cochrane Library. Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL [Internet]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/>
 45. Biblioteca Virtual em Saúde. Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS [Internet]. Available from: <https://lilacs.bvsalud.org/>
 46. Elsevier. Scopus [Internet]. Available from: www.scopus.com
 47. Clarivate. Web of Science [Internet]. Available from: <https://www.webofscience.com/wos>

48. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration; 2011.
49. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5:210.
50. Higgins J, Altman D. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration; 2011.
51. Montori V, Devereaux P, Adhikari N, et al. Randomized Trials Stopped Early for Benefit. *JAMA* 2015;294(17):2203–9.
52. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:4–10.
53. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007;8:16.
54. Deeks J, Higgins J, Altman D. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration; 2011.
55. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557–60.
56. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):380–2.
57. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):401–6.
58. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence - Study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):407–15.
59. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - Inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1294–302.
60. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - Imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1283–93.
61. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence

- Indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1303–10.
62. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence - Publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1277–82.
 63. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1311–6.
 64. Bataille B, Escande A, Tinier F Le, et al. Outcomes of pre-operative brachytherapy followed by hysterectomy for early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019;1–6.
 65. Bataille B, Le Tinier F, Escande A, et al. Intracavitary Preoperative Brachytherapy Followed By Whertheim-Type Hysterectomy in Localized Cervical Cancer: Clinical Data and Toxicity Results from a Single Institution Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105(Suppl 1):E319–20.
 66. Bataille B, Escande A, Tinier F Le, et al. Early stage cervical cancer treated by preoperative brachytherapy: prognostic factors and clinical outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:A199–200.
 67. Chakraborty S, Mahantshetty U, Chopra S, et al. Income generated by women treated with magnetic resonance imaging-based brachytherapy: A simulation study evaluating the macroeconomic benefits of implementing a high-end technology in a public sector healthcare setting. *Brachytherapy* 2017;16(5):981–7.
 68. Mahantshetty U, Krishnatry R, Hande V, et al. Magnetic Resonance Image Guided Adaptive Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: An Experience From a Tertiary Cancer Center in a Low and Middle Income Countries Setting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(3):608–17.
 69. Métayer Y, Meyer P, Brunaud C, Peiffert D. Quality control in pulsed dose rate brachytherapy. *Cancer/Radiotherapie* 2009;13(4):318–22.
 70. Charra-Brunaud C, Peiffert D. Preliminary results of a French prospective-multicentric study of 3D pulsed dose-rate brachytherapy for cervix carcinoma. *Cancer/Radiotherapie* 2008;12(6–7):527–31.
 71. Haie-Meder C, Peiffert D. Innovation in gynaecological brachytherapy: new technologies, pulse dose-rate brachytherapy, image, definition of new volumes of interest and their impact on dosimetry: application in a clinical research programme “STIC.” *Cancer/Radiotherapie* 2006;10(6–7):402–9.

72. Chen SW, Liang JA, Hung YC, et al. Effectiveness of Image-guided Brachytherapy in Patients with Locally Advanced Cervical Squamous Cell Carcinoma Receiving Concurrent Chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 2019;39(6):3015–24.
73. Diakité A, Bakkali H, Tolba A, et al. Curiethérapie à haute dose dans le cancer du col utérin : utilisation de l' applicateur en anneau. *J Afr Cancer* 2014;6:101–6.
74. Imano N, Wadasaki K, Nishibuchi I, Nagata Y. Comparison of clinical outcome between computed tomography-based image-guided brachytherapy and two-dimensional-based brachytherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol Reports* 2019;29(July):79–82.
75. Kobayashi D, Okonogi N, Wakatsuki M, et al. Impact of CT-based brachytherapy in elderly patients with cervical cancer. *Brachytherapy* 2019;18(6):771–9.
76. Kroesen M, Mulder HT, van Holthe JML, et al. Confirmation of thermal dose as a predictor of local control in cervical carcinoma patients treated with state-of-the-art radiation therapy and hyperthermia. *Radiother Oncol* 2019;140:150–8.
77. Kroesen M, Mulder T, Holthe N, et al. Relevance of time interval and thermal dose for the clinical outcome of cervical carcinoma patients. *Radiother Oncol* 2019;133:S431.
78. Lin AJ, Kidd E, Dehdashti F, et al. Intensity Modulated Radiation Therapy and Image-Guided Adapted Brachytherapy for Cervix Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(5):1088–97.
79. Lin AJ, Ma S, Markovina S, et al. Clinical outcomes after isolated pelvic failure in cervical cancer patients treated with definitive radiation. *Gynecol Oncol* 2019;153(3):530–4.
80. Lin AJ, Samson P, Zoberi J, et al. Concurrent chemoradiation for cervical cancer: Comparison of LDR and HDR brachytherapy. *Brachytherapy* 2019;18(3):353–60.
81. Lin AJ, Samson P, Zoberi J, et al. Concurrent Chemoradiation for Cervical Cancer: Comparison of LDR and HDR Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(5):E18–9.
82. Lindegaard JC, Fokdal LU, Nielsen SK, Juul-Christensen J, Tanderup K. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta Oncol (Madr)* 2013;52(7):1510–9.
83. Narayan K, van Dyk S, Bernshaw D, Rajasooriyar C, Kondalsamy-Chennakesavan S. Comparative Study of LDR (Manchester System) and HDR Image-guided Conformal Brachytherapy of Cervical Cancer: Patterns of Failure, Late Complications, and Survival.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(5):1529–35.
84. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007;83(2):148–55.
 85. Ribeiro I, Janssen H, De Brabandere M, et al. Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients. *Radiother Oncol* 2016;120(3):447–54.
 86. Rijkmans EC, Nout RA, Rutten IHM, et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2014;135(2):231–8.
 87. Romano KD, Pugh KJ, Trifiletti DM, Libby B, Showalter TN. Transition from LDR to HDR brachytherapy for cervical cancer: Evaluation of tumor control, survival, and toxicity. *Brachytherapy* 2017;16(2):378–86.
 88. Romano KD, Pugh KJ, Trifiletti DM, Libby B, Showalter TN. Transition from LDR to HDR Brachytherapy for Cervical Cancer: Evaluation of Tumor Control, Survival, and Toxicity. *Brachytherapy* 2017;16(3):S75.
 89. Tan LT, Coles CE, Hart C, Tait E. Clinical Impact of Computed Tomography-based Image-guided Brachytherapy for Cervix Cancer using the Tandem-ring Applicator - the Addenbrooke's Experience. *Clin Oncol* 2009;21(3):175–82.
 90. Tan LT, Zahra M. Long-term Survival and Late Toxicity after Chemoradiotherapy for Cervical Cancer - The Addenbrooke's Experience. *Clin Oncol* 2008;20(5):358–64.
 91. Thomas KM, Maquilan G, Stojadinovic S, Medin P, Folkert MR, Albuquerque K. Reduced toxicity with equivalent outcomes using three-dimensional volumetric (3DV) image-based versus nonvolumetric point-based (NV) brachytherapy in a cervical cancer population. *Brachytherapy* 2017;16(5):943–8.
 92. Thomas KM, Maquilan G, Stojadinovic S, Medin PM, Folkert MR, Albuquerque K. Inferior Critical Organ Dose-Profile in Non-Volumetric (Two-Dimensional) Versus Volumetric (Three-Dimensional) Brachytherapy May Predict for Greater Toxicity. *Brachytherapy* 2015;Suppl 14:S83.
 93. Tournat H, Chilles A, Charra-Brunaud C, Peiffert D, Ahmad F, Métayer Y. Curiethérapie utérovaginale de bas débit pulsé : influence du support dosimétrique.

- Cancer/Radiotherapie 2007;11(4):188–96.
94. Centre for Reviews and Dissemination. CRD's guidance for undertaking reviews in health care [Internet]. York: CRD, University of York; 2008. Available from: https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf
 95. van Mastrigt GAPG, Hiligsmann M, Arts JJC, et al. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: a five-step approach (part 1/3). *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2016;16(6):689–704.
 96. Thielen FW, Van Mastrigt GAPG, Burgers LT, et al. How to prepare a systematic review of economic evaluations for clinical practice guidelines: database selection and search strategy development (part 2/3). *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2016;16(6):705–21.
 97. Wijnen B, Van Mastrigt G, Redekop W, Majoie H, De Kinderen R, Evers SMAA. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: data extraction, risk of bias, and transferability (part 3/3). *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2016;16(6):723–32.
 98. Publishing E. Cumulative Index to Nursing & Allied Health - CINAHL [Internet]. Available from: <https://www.ebsco.com/products/research-databases/cinahl-database>
 99. Centre for Reviews and Dissemination. CRD Database [Internet]. Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 100. Tufts CEA Registry [Internet]. Available from: <https://cear.tuftsmedicalcenter.org/>
 101. Saúde BV em. Biblioteca Virtual em Saúde – Economia da Saúde - BVS ECOS [Internet]. Available from: https://economia.saude.bvs.br/base_ecos/
 102. BVS Salud. Base regional de informes de avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas - BRISA [Internet]. Available from: <https://sites.bvsalud.org/redetsa/en/brisa/>
 103. ZBW - Leibniz Information Centre for Economics. EconStor [Internet]. Available from: <https://www.econstor.eu/>
 104. Örebro University. EconPapers [Internet]. Available from: <https://econpapers.repec.org/>
 105. American Economic Association. EconLit: Economics Literature Database [Internet]. Available from: <https://www.aeaweb.org/econlit>

106. The National Institute for Health and Care Excellence. NICE Evidence search [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/evidence-and-best-practice-resources>
107. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. CADHT. Available from: <https://www.cadth.ca/>
108. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde - CONITEC [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
109. Walker DG, Wilson RF, Sharma R, et al. Best Practices for Conducting Economic Evaluations in Health Care: A Systematic Review of Quality Assessment Tools [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114545/>
110. Evers S, Goossens M, Vet H de, Tulder M van, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Heal Care* 2005;21(2):240–5.
111. Shemilt I, Mugford M, Byford S, et al. Incorporating economics evidence. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration; 2011.
112. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics* 2006;24(4):355–71.
113. Popay J, Roberts H, Sowden A, et al. Guidance on the Conduct of Narrative Synthesis in Systematic Reviews: A product from the ESRC Methods Programme [Internet]. Lancaster Univ. 2005 [cited 2021 Jun 29]; Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>
114. Shemilt I, Thomas J, Morciano M. A web-based tool for adjusting costs to a specific target currency and price year. *Evid Policy A J Res Debate Pract* 2010;6(1):51–60.
115. Bajaj A, Harmon G, Weaver J, et al. A Medicare cost analysis of MRI- versus CT-based high-dose-rate brachytherapy of the cervix: Can MRI-based planning be less costly? *Brachytherapy* 2018;17(2):326–33.
116. Bauer-Nilsen K, Hill C, Trifiletti DM, et al. Evaluation of Delivery Costs for External Beam

- Radiation Therapy and Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Using Time-Driven Activity-Based Costing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(1):88–94.
117. Jones G, Lukka H, O'Brien B. High dose rate versus low dose rate brachytherapy for squamous cell carcinoma of the cervix: An economic analysis. *Br J Radiol* 1994;67(803):1113–20.
 118. Lachance JA, Darus CJ, Stukenborg GJ, Schneider BF, Rice LW, Jazaeri AA. A cost comparison of two strategies for treating stage IB2 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(2):274–8.
 119. Remonnay R, Morelle M, Pommier P, et al. Évaluation économique de la curiethérapie de débit pulsé gynécologique (PDR) avec optimisation de la dose pour les cancers du col utérin. *Cancer/Radiothérapie* 2010;14(3):161–8.
 120. Cheikh A, Majjaoui S El, Ismaili N, et al. Evaluation of the cost of cervical cancer at the national institute of oncology, Rabat. *Pan Afr Med J* 2016;23:1–5.
 121. Cromwell I, Ferreira Z, Smith L, et al. Cost and resource utilization in cervical cancer management: A real-world retrospective cost analysis. *Curr Oncol* 2016;23(February):S14–22.
 122. Ricciardi A, LARGERON N, Rossi PG, et al. Incidence of invasive cervical cancer and direct costs associated with its management in Italy. *Tumori* 2008;95:146–52.
 123. Kim H, Rajagopalan MS, Beriwal S, Huq MS, Smith KJ. Cost-effectiveness analysis of 3D image-guided brachytherapy compared with 2D brachytherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Brachytherapy* 2015;14(1):29–36.
 124. Perdrizet J, D'Souza D, Skliarenko J, et al. A Cost-Utility Analysis of Magnetic Resonance (MR) Guided Brachytherapy Versus Two-Dimensional and Computed Tomography (CT) Guided Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(3):512–21.
 125. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 2013;29(2):117–22.
 126. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2021;22(4):538–47.

127. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 17]; Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>
128. Mahantshetty U. Image Based Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancers - a Randomized Controlled Trial (NCT03005743) [Internet]. ClinicalTrials.gov. [cited 2022 Nov 21]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03005743>
129. Hande V, Chopra S, Kalra B, et al. Point-A vs. volume-based brachytherapy for the treatment of cervix cancer: A meta-analysis. *Radiother Oncol* 2022;170:70–8.
130. Kim YJ, Kang HC, Kim YS. Impact of intracavitary brachytherapy technique (2D versus 3D) on outcomes of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Strahlentherapie und Onkol* 2020;196(11):973–82.
131. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016;120(3):428–33.
132. Okazaki S, Murata K, Noda SE, et al. Dose-volume parameters and local tumor control in cervical cancer treated with central-shielding external-beam radiotherapy and CT-based image-guided brachytherapy. *J Radiat Res* 2019;60(4):490–500.
133. Mahantshetty U, Lewis S, Engineer R, et al. Low-Dose-Rate versus High-Dose-Rate intracavitary brachytherapy in cervical cancer - Final Results of a Phase III randomized trial. *Brachytherapy* 2021;20(6):1146–55.
134. Mignot F, Gouy S, Schernberg A, et al. Comprehensive analysis of patient outcome after local recurrence of locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemoradiation and image-guided adaptive brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2020;157(3):644–8.
135. Rema P, Mathew AP, Suchetha S, Ahmed I. Salvage Surgery for Cervical Cancer Recurrences. *Indian J Surg Oncol* 2017;8(2):146–9.
136. Hiraoka S, Nakajima A, Kishi N, et al. Efficacy of local salvage therapy for recurrent uterine cervical cancer after definitive radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2021;26(10):1968–76.
137. Zanini LAG, Reis RJ, Laporte GA, Vieira SC, Zanella J de F, Machado GM. Analysis of the

- surgical management of patients with recurrent cervical cancer after radiotherapy and chemotherapy. *Rev Col Bras Cir* 2020;47(1):1–10.
138. Pervin S, Ruma FI, Rahman K, et al. Adjuvant hysterectomy in patients with residual disease after radiation for locally advanced cervical cancer: A prospective longitudinal study. *J Glob Oncol* 2019;2019(5):1–7.
 139. van Kol KGG, Ebisch RMF, Piek JMJ, Zusterzeel PLM, Vergeldt TFM, Bekkers RLM. Salvage surgery for patients with residual disease after chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer: A systematic review on indication, complications, and survival. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021;100(7):1176–85.
 140. Genta MLND, Martins TR, Lopez RVM, et al. Multiple HPV genotype infection impact on invasive cervical cancer presentation and survival. *PLoS One* 2017;12(8):1–10.
 141. Brasil. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Atlas da mortalidade [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 17]; Available from: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>
 142. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2006.
 143. Glick HA, Doshi JA, Sonnad SS, Polsky D. Assessing quality-adjusted life years. In: Henry A. Glick, Doshi JA, Sonnad SS, Polsky D, editors. *Economic Evaluation in Clinical Trials*. Oxford University Press, USA; 2014. p. 63–95.
 144. Brazier J, Ara R, Azzabi I, et al. Identification, Review, and Use of Health State Utilities in Cost-Effectiveness Models: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. *Value Heal* 2019;22(3):267–75.
 145. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Validation of the brazilian version of the generic six-dimensional short form quality of life questionnaire (SF-6D Brazil). *Cienc e Saude Coletiva* 2011;16(7):3103–10.
 146. Health Economics Research Centre, Oxford U. HERC database of mapping studies [Internet]. Available from: <https://www.herc.ox.ac.uk/downloads/herc-database-of-mapping-studies>
 147. University of Sheffield. SchARRHUD [Internet]. Available from: <https://www.scharrhud.org/>

148. Paisley S. Identification of Evidence for Key Parameters in Decision-Analytic Models of Cost Effectiveness: A Description of Sources and a Recommended Minimum Search Requirement. *Pharmacoeconomics* 2016;34(6):597–608.
149. Lopes E. São Paulo inaugura maior hospital do câncer da América Latina [Internet]. Agência Estado. 2008; Available from: <https://politica.estadao.com.br/noticias/geral,sao-paulo-inaugura-maior-hospital-do-cancer-da-america-latina,168358#:~:text=Instituto foi batizado de 'Octavio,leitos%2C sendo 84 de UTI&text=O Estado de São Paulo,do Câncer de São Paulo.>
150. Rozman LM, Campolina AG, Lopez RM, Chiba T, De Soárez PC. Palliative cancer care: Costs in a Brazilian quaternary hospital. *BMJ Support Palliat Care* 2019;1–8.
151. Divisão de Biblioteca e Documentação FMUSP. ICESP em números [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 5]; Available from: <https://spdbcfmusp.wordpress.com/tag/icesp-em-numeros/>
152. TreeAge Software I. TreeAge Pro Healthcare 2021 User's Manual [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 20]; Available from: <http://files.treeage.com/treeagepro/21.1.0/20210111/TP2021.1.0-HC-Manual.pdf>
153. Katz DA, Welch HG. Discounting in cost-effectiveness analysis of healthcare programmes. *Pharmacoeconomics* 1993;3(4):276–85.
154. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-6. *Value Heal* 2012;15(6):835–42.
155. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-7. *Value Heal* 2012;15(6):843–50.
156. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143:22–36.
157. Berek JS, Matsuo K, Grubbs BH, et al. Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri. *J Gynecol Oncol* 2019;30(2):4–11.
158. Shi D, Liang Z, Zhang C, Zhang H, Liu X. The effect of surgery on the survival status of patients with locally advanced cervical cancer after radiotherapy/chemoradiotherapy: A meta-analysis. *BMC Cancer* 2018;18(1):1–10.

159. Shim SH, Kim SN, Chae SH, Kim JE, Lee SJ. Impact of adjuvant hysterectomy on prognosis in patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: A meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2018;29(2):1–18.
160. Koh CE, Badgery-Parker T, Salkeld G, Young JM, Heriot AG, Solomon MJ. Cost-effectiveness of pelvic exenteration for locally advanced malignancy. *Br J Surg* 2016;103(11):1548–56.
161. Auguste P, Barton P, Meads C, et al. Evaluating PET-CT in routine surveillance and follow-up after treatment for cervical cancer: A cost-effectiveness analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2014;121(4):464–76.
162. Jewell EL, Smrtka M, Broadwater G, et al. Preference-based utility scores for adverse events associated with the treatment of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(6):1157–65.
163. Einstein MH, Rash JK, Chappell RJ, Swietlik JM, Hollenberg JP, Connor JP. Quality of life in cervical cancer survivors: Patient and provider perspectives on common complications of cervical cancer and treatment. *Gynecol Oncol* 2012;125(1):163–7.
164. Fonseca AJ Da, Ferreira LCDL, Neto GB. Cost-effectiveness of the vaccine against human papillomavirus in the Brazilian Amazon region. *Rev Assoc Med Bras* 2013;59(5):442–51.
165. Jewell EL, Smrtka M, Broadwater G, et al. Utility scores and treatment preferences for clinical early-stage cervical cancer. *Value Heal* 2011;14(4):582–6.
166. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Mols F, van de Poll-Franse L, Kruitwagen R, van Ballegooijen M. Health-Related Quality of Life in Cervical Cancer Survivors: A Population-Based Survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(5):1501–9.
167. Wu Q, Jia M, Chen H, et al. The economic burden of cervical cancer from diagnosis to one year after final discharge in Henan Province, China: A retrospective case series study. *PLoS One* 2020;15(5):1–14.
168. Hildebrandt T, Thiel FC, Fasching PA, et al. Health utilities in gynecological oncology and mastology in Germany. *Anticancer Res* 2014;34(2):829–36.
169. Katanyoo K, Praditsitthikorn N, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Supawattanabodee B. Cost-utility analysis of treatments for stage IB cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2014;25(2):97–104.
170. Katanyoo K, Thavorncharoensap M, Chaikledkaew U, Riewpaiboon A. A comparison of

- six approaches for measuring utility values among patients with locally advanced cervical cancer. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2022;22(1):107–17.
171. Park J, Kim Y, Kim J, et al. Health-Related Quality of Life of Patients with Cervical Cancer According to the Duration of Treatment and Cancer Progression. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2022;23(6):1945–50.
 172. Frumovitz M, Obermair A, Coleman RL, et al. Quality of life in patients with cervical cancer after open versus minimally invasive radical hysterectomy (LACC): a secondary outcome of a multicentre, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2020;21(6):851–60.
 173. Gold MR, Franks P, McCoy KI, Fryback DG. Toward consistency in cost-utility analyses: using national measures to create condition-specific values. *Med Care* 1998;36(6):778–92.
 174. Mendez LC, Weiss Y, D’Souza D, Ravi A, Barbera L, Leung E. Three-dimensional-guided perineal-based interstitial brachytherapy in cervical cancer: A systematic review of technique, local control and toxicities. *Radiother Oncol* 2017;123(2):312–8.
 175. Egger M, Smith GD. Meta-Analysis Bias in Location and Selection of Studies. *BMJ* 1998;316(7124):61.
 176. Hayden JA, Windt DA van der, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013;158(4):280–6.
 177. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of Observational Studies. *JAMA* 2000;283(15):2008–12.
 178. Poonacha TK, Go RS. Level of scientific evidence underlying recommendations arising from the National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2011;29(2):186–91.
 179. Drummond M, Griffin A, Tarricone R. Economic Evaluation for Devices and Drugs—Same or Different? *Value Heal* 2009;12(4):402–6.
 180. Husereau D, Drummond, M Augustovski F, de Bekker-Grob E, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Heal* 2022;25(1):3–9.
 181. D’Souza D, Milosevic M, Brown J, Ferguson SE, Leung E RA. Three-dimensional MR-guided intracavitary and interstitial brachytherapy for cervical cancer. Toronto (ON):

- Cancer Care Ontario. Program in Evidence-Based Care Guideline No.: 21-2 Version 2 [Internet]. 2018; Available from: <https://www.cancercareontario.ca/en/content/three-dimensional-mr-guided-intracavitaryand-%0Ainterstitial-brachytherapy-cervical-cancer>
182. Silva E, Silva M, Pereira M. Modelos analíticos em estudos de avaliação econômica. *Epidemiol e Serviços Saúde* 2016;25(4):855–8.
 183. Sales C. Implementação de Planejamento Tridimensional em Braquiterapia de Alta Taxa de Dose para Tratamentos Ginecológicos. 2015;
 184. Statistics Times [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 17]; Available from: statisticstimes.com/demographics/country-statistics.php
 185. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas de Gênero - Indicadores sociais das mulheres no Brasil [Internet]. IBGE. 2019 [cited 2022 Dec 12]; Available from: ibge.gov.br/estatisticas/multidominio/genero/20163-estatisticas-de-genero-indicadores-sociais-das-mulheres-no-brasil.html?=&t=downloads
 186. Silva RMV da, Pinezi JCD, Macedo LEA, Souza D do N. A atual situação da braquiterapia de alta taxa de dose em colo do útero realizada no Brasil. *Radiol Bras* 2014;47(3):159–164.
 187. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 263, de 22 de Fevereiro de 2019 [Internet]. [cited 2022 Dec 10]; Available from: bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2019/prt263_27_02_2019.html

ASPECTOS ÉTICOS E REGULATÓRIOS

O projeto foi submetido para apreciação do Núcleo de Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) obtendo aprovação em 15/05/2019 - Registro NP 1490/19 (Anexo 2). O projeto foi submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo obtendo aprovação em 24/07/2019 - Protocolo de Pesquisa nº 227/19 (Anexo 3).

FONTES DE FINANCIAMENTO

Foram concedidos os seguintes financiamentos para a realização deste trabalho:

- Bolsa de doutorado, concedida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por meio de cotas regulares destinadas ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de maio de 2019 a maio de 2022, com suspensão entre março de 2021 a dezembro de 2021 (Processo: 88887.357626/2019-00);
- Bolsa de doutorado sanduíche, concedida pela CAPES por meio do Programa de Internacionalização da Universidade de São Paulo (PrInt USP), para a realização do estágio no exterior, no período de março de 2021 a dezembro de 2021 (Processo: 88887.570303/2020-00);
- Bolsa de Desenvolvimento Tecnológico Industrial (DTI) A, concedida pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), para a atuação no projeto “Modelos analíticos de decisão para análise de benefícios e danos em ATS” por meio do Edital Nº 24/2021 - Inovação em Métodos e Aplicação da Avaliação de Tecnologias em Saúde no Brasil, no período de junho de 2022 a dezembro de 2022 (Processo: 381828/2022-0).

APÊNDICES

Apêndice 1 – Estratégia de busca (revisão sistemática de estudos clínicos)

| Base de dados | Termos de busca | Referências recuperadas |
|------------------|---|-------------------------|
| PubMed / MEDLINE | <p>((((Advanced cervical cancer OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR Cervical Neoplasm, Uterine OR Cervical Neoplasms, Uterine OR Neoplasm, Uterine Cervical OR Neoplasms, Uterine Cervical OR Uterine Cervical Neoplasm OR Neoplasms, Cervical OR Cervical Neoplasms OR Cervical Neoplasm OR Neoplasm, Cervical OR Neoplasms, Cervix OR Cervix Neoplasms OR Cervix Neoplasm OR Neoplasm, Cervix OR Cancer of the Uterine Cervix OR Cancer of the Cervix OR Cervical Cancer OR Uterine Cervical Cancer OR Cancer, Uterine Cervical OR Cancers, Uterine Cervical OR Cervical Cancer, Uterine OR Cervical Cancers, Uterine OR Uterine Cervical Cancers OR Cancer of Cervix OR Cervix Cancer OR Cancer, Cervix OR Cancers, Cervix OR Carcinoma Cervix OR Cervix Carcinoma OR Uterine Cervix Carcinoma OR Carcinoma of the Uterine Cervix))) AND (((("Brachytherapy"[Mesh] OR brachytherapy OR Radioisotope Brachytherapy OR Curietherapy OR Brachytherapy, Radioisotope OR Radiotherapy Intracavitary OR Intracavitary Radiotherapy OR Radiotherapy Intracavity OR Intracavity Radiotherapy OR Radiotherapy, Interstitial OR Interstitial Radiotherapy OR Radiotherapy, Implant OR Implant Radiotherapy OR) AND (3D OR 3-dimension OR Three-dimension OR Three-dimensional OR Three dimension OR Three dimensional OR Brachytherapy 3D OR 3D brachytherapy OR 3D-brachytherapy OR 3D image-based OR 3D-image-based OR 3D image-guided OR 3D-image-guided OR 3D-guided OR 3D guided OR 3D-based OR 3D based OR US OR 3D-US OR Ultrasound OR 3D-ultrasound OR 3D slicer OR 3D-slicer OR 3D-computer-assisted OR Computer Assisted OR Computer-assisted 3D imaging OR 3D-imaging OR Imaging-based OR Image-guided OR CT-based OR CT based OR CT-based OR CT guided OR CT-guided OR computed tomography OR MRI-based OR MRI based OR MRI-guided OR MRI guided OR Magnetic resonance OR 3D radiotherapy 3D-conformal OR 3D conformal OR IGBT)))) AND (((("Brachytherapy"[Mesh] OR brachytherapy OR Radioisotope Brachytherapy OR Curietherapy OR Brachytherapy, Radioisotope OR Radiotherapy, Intracavitary OR Intracavitary Radiotherapy OR Radiotherapy, Intracavity OR Intracavity Radiotherapy OR Radiotherapy, Interstitial OR Interstitial Radiotherapy OR Radiotherapy, Implant OR Implant Radiotherapy OR 2D brachytherapy OR 2-dimension brachytherapy OR Two-dimension brachytherapy OR Two-dimensional brachytherapy OR Two dimension brachytherapy OR Two dimensional brachytherapy OR Brachytherapy 2D OR 2D-brachytherapy OR 2D conventional brachytherapy OR Conventional brachytherapy OR Two-dimensional brachytherapy OR Two dimensional brachytherapy OR X-ray brachytherapy OR Xray brachytherapy OR X-ray film brachytherapy OR Xray film brachytherapy OR X-ray based brachytherapy OR Xray based brachytherapy OR X-ray-based brachytherapy OR Xray-based brachytherapy OR X-ray guided brachytherapy OR Xray guided brachytherapy OR X-ray-guided brachytherapy OR Xray-guided brachytherapy OR 2D x-ray brachytherapy OR 2D Xray brachytherapy OR Fluoroscopy brachytherapy OR Fluoroscopy based brachytherapy OR Fluoroscopy-based brachytherapy OR Fluoroscopy guided brachytherapy OR Fluoroscopy-guided brachytherapy OR radiograph-based brachytherapy OR radiograph-guided brachytherapy OR radiograph based brachytherapy OR radiograph guided brachytherapy)))</p> | 1501 |
| EMBASE | <p>((('uterine cervix tumor'/exp OR 'advanced cervical cancer' OR 'uterine cervical neoplasms'/exp OR 'uterine cervical neoplasms' OR 'uterine cervical neoplasm' OR 'cervical neoplasm' OR 'cervical neoplasms' OR 'cervix neoplasms'/exp OR 'cervix neoplasms' OR 'cervix neoplasm' OR 'cervix cancer'/exp OR 'cervix cancer' OR 'cervix cancers' OR 'cancer of the uterine cervix' OR 'cancer of the cervix' OR 'cervical cancer'/exp OR 'cervical cancer' OR 'uterine cervical cancer'/exp OR 'uterine cervical cancer' OR 'cervical cancers' OR 'uterine cervical cancers' OR 'cancer of cervix' OR 'cancers of cervix' OR 'carcinoma cervix' OR 'cervix carcinoma'/exp OR 'cervix carcinoma' OR 'carcinoma of the cervix' OR 'uterine cervix carcinoma'/exp OR 'uterine cervix carcinoma' OR 'carcinoma of the uterine cervix') AND ('brachytherapy'/exp OR 'brachytherapy implant' OR 'radioisotope brachytherapy' OR 'curietherapy' OR 'brachytherapy radioisotope' OR 'radiotherapy intracavitary' OR 'intracavitary radiotherapy' OR 'radiotherapy intracavity' OR 'intracavity radiotherapy' OR 'radiotherapy interstitial' OR 'interstitial radiotherapy' OR 'radiotherapy with implant' OR 'radiotherapy with implants' OR 'implant radiotherapy') AND (3d OR '3 dimension' OR 'three dimension' OR 'three dimensional' OR 'brachytherapy 3d' OR '3d brachytherapy' OR '3d-brachytherapy' OR '3d image-based' OR '3d image based' OR '3d image-guided' OR '3d-image-guided' OR '3d guided' OR '3d-based' OR '3d based' OR us OR '3d us' OR</p> | 3251 |

'ultrasound'/exp OR ultrasound OR '3d ultrasound' OR '3d slicer' OR '3d computer assisted' OR 'computer assisted' OR 'computer-assisted 3d imaging' OR '3d imaging' OR 'imaging based' OR 'image guided' OR 'ct based' OR 'ct guided' OR 'ct-guided' OR 'computed tomography'/exp OR 'computed tomography' OR 'mri based' OR 'mri guided' OR 'magnetic resonance'/exp OR 'magnetic resonance' OR '3d radiotherapy' OR '3d-conformal' OR '3d conformal' OR 'igbt) AND ('brachytherapy'/exp OR 'brachytherapy implant' OR 'radioisotope brachytherapy' OR 'curietherapy' OR 'brachytherapy radioisotope' OR 'radiotherapy intracavitary' OR 'intracavitary radiotherapy' OR 'radiotherapy intracavity' OR 'intracavity radiotherapy' OR 'radiotherapy interstitial' OR 'interstitial radiotherapy' OR 'radiotherapy with implant' OR 'radiotherapy with implants' OR 'implant radiotherapy' OR '2d brachytherapy' OR '2-dimension brachytherapy' OR 'two-dimension brachytherapy' OR 'two dimension brachytherapy' OR 'brachytherapy 2d' OR '2d-brachytherapy' OR '2d conventional brachytherapy' OR 'conventional brachytherapy' OR 'two-dimensional brachytherapy' OR 'two dimensional brachytherapy' OR 'x-ray brachytherapy' OR 'xray brachytherapy' OR 'x-ray film brachytherapy' OR 'xray film brachytherapy' OR 'x-ray based brachytherapy' OR 'xray based brachytherapy' OR 'x-ray-based brachytherapy' OR 'xray-based brachytherapy' OR 'x-ray guided brachytherapy' OR 'xray guided brachytherapy' OR 'x-ray-guided brachytherapy' OR 'xray-guided brachytherapy' OR '2d x-ray brachytherapy' OR '2d xray brachytherapy' OR 'fluoroscopy brachytherapy' OR 'fluoroscopy based brachytherapy' OR 'fluoroscopy-based brachytherapy' OR 'fluoroscopy guided brachytherapy' OR 'fluoroscopy-guided brachytherapy' OR 'radiograph-based brachytherapy' OR 'radiograph-guided brachytherapy' OR 'radiograph based brachytherapy' OR 'radiograph guided brachytherapy')) AND [embase]/lim

| | | |
|----------------|---|------|
| Scopus | <p>((INDEXTERMS("uterine cervical neoplasms") OR INDEXTERMS("uterine cervix tumor") OR INDEXTERMS("uterine cervix carcinoma") OR ALL("uterine cervix tumor*" OR "advanced cervical cancer*" OR "uterine cervical neoplasm*" OR "uterine cervical cancer*" OR "uterine cervix carcinoma*" OR "uterine cervical carcinoma*" OR "cervix neoplasm*" OR "cervix cancer*" OR "cancer of the uterine cervix" OR "cancer of the cervix" OR "cervix carcinoma" OR "carcinoma of the uterine cervix")) AND ((INDEXTERMS("brachytherapy") OR ALL("brachytherapy" OR "brachytherapy implant*" OR "radioisotope brachytherapy" OR "curietherapy" OR "brachytherapy radioisotope" OR "radiotherapy intracavitary" OR "intracavitary radiotherapy" OR "radiotherapy intracavity" OR "intracavity radiotherapy" OR "radiotherapy interstitial" OR "interstitial radiotherapy" OR "radiotherapy with implant*" OR "implant* radiotherapy")) AND (INDEXTERMS("magnetic resonance") OR INDEXTERMS("computed tomography") OR INDEXTERMS("ultrasound") OR ALL("3D" OR "3 dimension*" OR "three dimension*" OR "brachytherapy 3D" OR "3D brachytherapy" OR "3D image base*" OR "3D image guid*" OR "3D guid*" OR "3D US" OR "3D ultrasound" OR "3D slicer" OR "3D computer assisted" OR "computer assisted" OR "Computer assisted 3D imag*" OR "3d imaging" OR "imaging based" OR "CT base*" OR "CT guid*" OR "computed tomography" OR "MRI base*" OR "MRI guid" OR "magnetic resonance" OR "3D radiotherapy" OR "3D conformal" OR "IGBT")))) AND (INDEXTERMS("brachytherapy") OR ALL("brachytherapy" OR "brachytherapy implant*" OR "radioisotope brachytherapy" OR "curietherapy" OR "brachytherapy radioisotope" OR "radiotherapy intracavitary" OR "intracavitary radiotherapy" OR "radiotherapy intracavity" OR "intracavity radiotherapy" OR "radiotherapy interstitial" OR "interstitial radiotherapy" OR "radiotherapy with implant*" OR "implant* radiotherapy" OR "2d brachytherapy" OR "2-dimension* brachytherapy" OR "two-dimension* brachytherapy" OR "brachytherapy 2d" OR "2d conventional brachytherapy" OR "conventional brachytherapy" OR "x-ray* brachytherapy" OR "xray* brachytherapy" OR "x-ray* film* brachytherapy" OR "xray* film* brachytherapy" OR "x-ray* bas* brachytherapy" OR "xray* bas* brachytherapy" OR "x-ray* guid* brachytherapy" OR "xray guid* brachytherapy" OR "2d x-ray* brachytherapy" OR "fluoroscop* brachytherapy" OR "fluoroscop* bas* brachytherapy" OR "fluoroscop* guid* brachytherapy" OR "radiograph* bas* brachytherapy" OR "radiograph* guid* brachytherapy")) AND NOT (DOCTYPE(re) OR DOCTYPE(bk) OR DOCTYPE(ch) OR DOCTYPE(ed) OR DOCTYPE(le) OR DOCTYPE(no))</p> | 3497 |
| Web of Science | <p>(TS=(uterine cervix tumor* OR advanced cervical cancer* OR uterine cervical neoplasm* OR uterine cervical cancer* OR uterine cervix carcinoma* OR uterine cervical carcinoma* OR cervix neoplasm* OR cervix cancer* OR cancer of the uterine cervix OR cancer of the cervix OR cervix carcinoma OR carcinoma of the uterine cervix)) AND (TS=((("brachytherapy" OR "brachytherapy implant*" OR "radioisotope brachytherapy" OR "curietherapy" OR</p> | 814 |

“brachytherapy radioisotope” OR “radiotherapy intracavitary” OR “intracavitary radiotherapy” OR “radiotherapy intracavity” OR “intracavity radiotherapy” OR “radiotherapy interstitial” OR “interstitial radiotherapy” OR “radiotherapy with implant*” OR “implant* radiotherapy”) AND (“3D” OR “3 dimension*” OR “three dimension*” OR “brachytherapy 3D” OR “3D brachytherapy” OR “3D image base*” OR “3D image guid*” OR “3D guid*” OR “3D US” OR “3D ultrasound” OR “3D slicer” OR “3D computer assisted” OR “computer assisted” OR “Computer assisted 3D imag*” OR “3d imaging” OR “imaging based” OR “CT base*” OR “CT guid*” OR “computed tomography” OR “MRI base*” OR “MRI guid” OR “magnetic resonance” OR “3D radiotherapy” OR “3D conformal” OR “IGBT”))) AND (TS=(“brachytherapy” OR “brachytherapy implant*” OR “radioisotope brachytherapy” OR “curietherapy” OR “brachytherapy radioisotope” OR “radiotherapy intracavitary” OR “intracavitary radiotherapy” OR “radiotherapy intracavity” OR “intracavity radiotherapy” OR “radiotherapy interstitial” OR “interstitial radiotherapy” OR “radiotherapy with implant*” OR “implant* radiotherapy” OR “2d brachytherapy” OR “2-dimension* brachytherapy” OR “two-dimension* brachytherapy” OR “brachytherapy 2d” OR “2d conventional brachytherapy” OR “conventional brachytherapy” OR “x-ray* brachytherapy” OR “xray* brachytherapy” OR “x-ray* film* brachytherapy” OR “xray* film* brachytherapy” OR “x-ray* bas* brachytherapy” OR “xray* bas* brachytherapy” OR “x-ray* guid* brachytherapy” OR “xray guid* brachytherapy” OR “2d x-ray* brachytherapy” OR “fluoroscop* brachytherapy” OR “fluoroscop* bas* brachytherapy” OR “fluoroscop* guid* brachytherapy” OR “radiograph* bas* brachytherapy” OR “radiograph* guid* brachytherapy”))

| | | |
|---------|--|--------------------|
| CENTRAL | <p>#1 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees) #2 ("cervical cancer"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #3 (Cervical Neoplasm*):ti,ab,kw #4 (Uterine Cervical Neoplasms OR Advanced cervical cancer OR Cancer, Uterine Cervical OR Cancers, Uterine Cervical OR Cancers, Cervix OR Cervix Cancer OR Uterine Cervical Cancers OR Cervical Cancer OR Uterine Cervical Cancer OR Cancer of Cervix OR Cervical Cancer, Uterine OR Cancer of the Uterine Cervix OR Cervical Cancers, Uterine OR Cancer of the Cervix OR Cancer, Cervix OR Neoplasm, Cervical OR Neoplasms, Cervical OR Cervical Neoplasm OR Neoplasm, Cervix OR Cervical Neoplasms, Uterine OR Cervical Neoplasms OR Cervical Neoplasm, Uterine OR Cervix Neoplasm OR Cervix Neoplasms OR Neoplasms, Uterine Cervical OR Neoplasm, Uterine Cervical OR Neoplasms, Cervix OR Uterine Cervical Neoplasm) #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) #6 MeSH descriptor: [Brachytherapy] explode all trees #7 (brachytherapy):ti,ab,kw #8 (Radioisotope Brachytherapy or Curietherapy or Brachytherapy, Radioisotope or Radiotherapy Intracavitary or Intracavitary Radiotherapy or Radiotherapy Intracavity or Intracavity Radiotherapy or Radiotherapy, Interstitial or Interstitial Radiotherapy or Radiotherapy, Implant or Implant Radiotherapy) #9 (#6 OR #7 OR #8) #10 (3D OR 3 dimension OR Three-dimension OR Three-dimensional OR Three dimension OR Three dimensional OR Brachytherapy 3D OR 3D brachytherapy OR 3D-brachytherapy OR 3D image-based OR 3D image based OR 3D image-guided OR 3D image guided OR 3D-guided OR 3D guided OR 3D-based OR 3D based OR US OR 3D-US OR Ultrasound OR 3D-ultrasound OR 3D slicer OR 3D-slicer OR 3D-computer-assisted OR Computer Assisted OR Computer-assisted 3D imaging OR 3D-imaging OR Imaging-based OR Image-guided OR CT-based OR CT based OR CT-based OR CT guided OR CT-guided OR computed tomography OR MRI-based OR MRI based OR MRI-guided OR MRI guided OR Magnetic resonance OR 3D radiotherapy 3D-conformal OR 3D conformal OR IGBT) #11 (2D brachytherapy OR 2 dimension brachytherapy OR Two-dimension brachytherapy OR Two-dimensional brachytherapy OR Two dimension brachytherapy OR Two dimensional brachytherapy OR Brachytherapy 2D OR 2D-brachytherapy OR 2D conventional brachytherapy OR Conventional brachytherapy OR Two-dimensional brachytherapy OR Two dimensional brachytherapy OR X-ray brachytherapy OR Xray brachytherapy OR X-ray film brachytherapy OR Xray film brachytherapy OR X-ray based brachytherapy OR Xray based brachytherapy OR X-ray-based brachytherapy OR Xray-based brachytherapy OR X-ray guided brachytherapy OR Xray guided brachytherapy OR X-ray-guided brachytherapy OR Xray-guided brachytherapy OR 2D x-ray brachytherapy OR 2D Xray brachytherapy OR Fluoroscopy brachytherapy OR Fluoroscopy based brachytherapy OR Fluoroscopy-based brachytherapy OR Fluoroscopy guided brachytherapy OR Fluoroscopy-guided brachytherapy OR</p> | 512 (limit trials) |
|---------|--|--------------------|

radiograph-based brachytherapy OR radiograph-guided brachytherapy OR radiograph based brachytherapy OR radiograph guided brachytherapy)

#12 (#9 AND #10)

#13 (#9 OR #11)

#14 (#5 AND #12 AND #13)

| | | |
|--------------|--|-------------|
| LILACS | ((neoplasias do colo do útero) OR (uterine cervical neoplasms) OR (neoplasias del cuello uterino) OR (câncer de colo uterino) OR (câncer de colo do útero) OR (câncer do colo do útero) OR (neoplasias do colo uterino) OR (neoplasias uterinas) OR (uterine neoplasms) OR (neoplasias uterinas) OR (câncer uterino) OR (câncer do útero) OR (advanced cervical cancer) OR (uterine cervical neoplasm) OR (cervical neoplasm) OR (cervical neoplasms) OR (cervix neoplasm) OR (cancer uterine cervix) OR (cancer of the cervix) OR (cervix cancer) OR (cervical cancer) OR (uterine cervical cancer) OR (uterine cancer) OR (cérvix carcinoma) OR (uterine cervix carcinoma)) AND ((braquiterapia) OR (brachytherapy) OR (braquiterapia com radioisótopos) OR (curieterapia) OR (radioterapia intersticial) OR (radioterapia intracavitária) OR (radioterapia de implante) OR (radioterapia por implante) OR (radioisotope brachytherapy) OR (curietherapy) OR (radiotherapy intracavitary) OR (intracavitary radiotherapy) OR (intracavity radiotherapy) OR (interstitial radiotherapy) OR (implant radiotherapy)) AND (db:("LILACS")) | 116 |
| TOTAL | | 9691 |

Data da busca: 09 de abril de 2020

Apêndice 2 – Estudos excluídos após avaliação do texto completo (revisão sistemática de estudos clínicos)

| # | Autor, ano | Referência | Razão para exclusão |
|----|-------------------------------|---|---|
| 1 | Abdullah, 2015 | International Journal of Gynecological Cancer 2015;25(9):911. doi: 10.1097/O1.IGC.0000473498.85773.6e | Apenas resumo disponível |
| 2 | Aleksandrova Stanojevic, 2015 | Radiotherapy and Oncology 2015;115:S552-S553. doi: 10.1016/S0167-8140(15)41017-5 | Estudo do tipo antes e depois ou cross-over |
| 3 | Anchuelo Latorre, 2016 | Radiotherapy and Oncology 2016;119:S615. doi: 10.1016/S0167-8140(16)32561-0 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 4 | Aslay, 2012 | Radiotherapy and Oncology 2012;103:S117-S118. doi: 10.1016/S0167-8140(12)72260-0 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 5 | Babu, 2015 | Radiotherapy and Oncology 2015;115:S550-S551. doi: 10.1016/S0167-8140(15)41014-X | Apenas resumo disponível |
| 6 | Baek, 2015 | Br J Radiol 2015;88:20150223. doi: 10.1259/bjr.20150223 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 7 | Bahadur, 2011 | Brachytherapy 2011;10:S61-S62. doi: 10.1016/j.brachy.2011.02.110 | Estudo do tipo antes e depois ou cross-over |
| 8 | Bhavana, 2014 | Journal of Cancer Research and Therapeutics 2014;10(Suppl 1):S42 | Apenas resumo disponível |
| 9 | Castelnau-Marchand, 2018 | Int J Gynecol Cancer. 2018 Jun;28(5):1013-1019. doi: 10.1097/IGC.0000000000001242 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 10 | Chakravarty, 2019 | Journal of Radiotherapy in Practice. 2019:1-4. doi: 10.1017/S1460396919000712 | Estudo do tipo antes e depois ou cross-over |
| 11 | Chen, 2015 | Gynecol Oncol 2015;136(3):521-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.12.039 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 12 | Choi, 2020 | Int J Clin Oncol 2020;25(7):1405-1411. doi: 10.1007/s10147-020-01664-3 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 13 | Chung, 2016 | BMC Cancer 2016;16:179. doi: 10.1186/s12885-016-2226-0 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 14 | Cima, 2018 | Int J Gynecol Cancer. 2018;28(3):575-580. doi: 10.1097/IGC.0000000000001207 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 15 | Da Silva, 2019 | Brachytherapy 2019;18(2):146-153. doi: 10.1016/j.brachy.2018.11.002 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 16 | Dabkowski, 2012 | Radiotherapy and Oncology 2012;103:S12. doi: 10.1016/S0167-8140(12)72272-7 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 17 | Daijiro Kobayashi, 2017 | Radiotherapy and Oncology 2017;123:S692-S693. doi: 10.1016/S0167-8140(17)31724-3 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 18 | Dempsey, 2014 | Australas Phys Eng Sci Med 2014;37(4):705-12. doi: 10.1007/s13246-014-0307-4 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 19 | Dempsey, 2014b | International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2014;90(1):S477 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 20 | Dhanireddy, 2013 | Brachytherapy 2013;12:S49-S50. doi: 10.1016/j.brachy.2013.01.095 | Apenas resumo disponível |
| 21 | Dracham, 2018 | Jpn J Clin Oncol 2019;49(2):146-152. doi: 10.1093/jjco/hyy164 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 22 | Du, 2013 | International Journal of Gynecological Cancer 2013;23(8):696. doi: 10.1097/O1.IGC.0000437414.49882.6a | Apenas resumo disponível |
| 23 | Duru-Birgi, 2018 | International Journal of Hematology and Oncology 2018;28(1):19-29. doi: 10.4999/uhod.181995 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 24 | Dutta, 2015 | Front Oncol 2015;5:64. doi: 10.3389/fonc.2015.00064 | Revisão narrativa |

| # | Autor, ano | Referência | Razão para exclusão |
|----|--------------------|---|---|
| 25 | El Sayed, 2017 | Asia Pac J Clin Oncol 2017;13(5):e364-e372. doi: 10.1111/ajco.12486 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 26 | Endo, 2015 | J Gynecol Oncol 2015;26(1):12-8. doi: 10.3802/jgo.2015.26.1.12 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 27 | Espenel, 2018 | Cancer Radiother 2018;22(8):790-796. doi: 10.1016/j.canrad.2018.03.006 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 28 | Fallon, 2015 | International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2015;93(3):E281. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.1255 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 29 | Fallon, 2016 | Gynecol Oncol 2016;S0090-8258(16)31496-2. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.020 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 30 | Federico, 2015 | International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2015;93(3):S203-S204. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.486 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 31 | Fröhlich, 2018 | Magyar onkologia. 2018;62(4):242-248 | Estudo do tipo antes e depois ou cross-over |
| 32 | Gangopadhyay, 2010 | Brachytherapy 2010;9:S50-S51. doi: 10.1016/j.brachy.2010.02.069 | Apenas resumo disponível |
| 33 | Gao, 2010 | Brachytherapy 2010;9(1):55-60. doi: 10.1016/j.brachy.2009.05.004 | Estudo do tipo antes e depois ou cross-over |
| 34 | Gupta, 2019 | ecancer 2019;13:957. doi: 10.3332/ecancer.2019.957 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 35 | Ha, 2018 | J Korean Med Sci 2018;33(18):e135. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e135 | Estudo do tipo antes e depois ou cross-over |
| 36 | Hasselle, 2011 | Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80(5):1436-45. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.041 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 37 | Hedetoft, 2017 | Radiotherapy and Oncology 2017;123:S982. doi: 10.1016/S0167-8140(17)32151-5 | Estudo do tipo antes e depois ou cross-over |
| 38 | Hudej, 2007 | IFMBE Proceedings 2007;16(1):875-878. doi: 10.1007/978-3-540-73044-6_227 | Estudo do tipo antes e depois ou cross-over |
| 39 | Ikushima, 2018 | Int J Clin Oncol 2018;23(2):314-320. doi: 10.1007/s10147-017-1205-z | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 40 | Isohashi, 2010 | Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77(3):758-64. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.030 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 41 | Izmajłowicz, 2017 | Adv Clin Exp Med 2017;26(4):587-594. doi: 10.17219/acem/62454 | Estudo não comparativo |
| 42 | Jacob, 2020 | Journal of Radiotherapy in Practice 2020:1-4. doi: 10.1017/S1460396920000096 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 43 | Kalampokas, 2020 | Eur J Cancer Care 2020;00:e13223. doi: 10.1111/ecc.13223 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 44 | Kidd, 2010 | Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77(4):1085-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.041 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 45 | Kim, 2018 | Gynecol Oncol 2018;151(2):208-214. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.08.029 | Estudo não comparativo |
| 46 | Kim, 2020 | Journal of Radiation Research 2020:1-8. doi: 10.1093/jrr/rraa012 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 47 | Kroesen, 2019b | Front. Oncol 2019;9:134. doi: 10.3389/fonc.2019.00134 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 48 | Le, 2015 | Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 2015;59:203. doi: 10.1111/1754-9485.12400 | Apenas resumo disponível |
| 49 | Lee, 2018 | International Journal of Gynecological Cancer 2018;28(7):1377-1386. doi: 10.1097/IGC.0000000000001312 | Não envolveu as intervenções de interesse |

| # | Autor, ano | Referência | Razão para exclusão |
|----|--------------------------|---|---|
| 50 | Lertsanguansinchai, 2004 | Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59(5):1424-31. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.01.034 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 51 | Li, 2019 | Int J Gynecol Cancer 2020;30:174-180. doi: 10.1136/ijgc-2019-000612 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 52 | Lin, 2016 | J Gynecol Oncol 2016;27(6):e59. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e59 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 53 | Liu, 2018 | Brachytherapy 2018;17:S15eS142 | Apenas resumo disponível |
| 54 | Liu, 2019 | Gynecologic Oncology 2019;154:583-589. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.07.005 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 55 | Lubrano-Rosales, 2019 | Prog Obstet Ginecol 2019;62(3):237-242. doi: 10.20960/j.pog.00197 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 56 | Lupe, 2011 | Brachytherapy 2011;10:S61 | Estudo não comparativo |
| 57 | Mahantshetty, 2011 | Radiotherapy and Oncology 2011;99:S117. doi: 10.1016/S0167-8140(11)70419-4 | Estudo não comparativo |
| 58 | Mahantshetty, 2016 | ClinicalTrials.gov NCT03005743. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03005743 | Estudo em andamento |
| 59 | Maquilan, 2016 | Brachytherapy 2016;15:S102-S103 | Apenas resumo disponível |
| 60 | Mathews, 2015 | Brachytherapy 2015;14:S61. doi: 10.1016/j.brachy.2015.02.301 | Apenas resumo disponível |
| 61 | Mitra, 2014 | Asia Pac J Clin Oncol 2014;10:116. doi: 10.1111/ajco.12332 | Estudo não comparativo |
| 62 | Mittal, 2017 | International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2017;99(2):E303. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.1327 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 63 | Mittal, 2018 | J Glob Oncol 2018 Jul;4:1-9. doi: 10.1200/JGO.18.00028 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 64 | Mobit, 2010 | International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2010;78(3):S408-S408 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 65 | Murakami, 2016 | Journal of Contemporary Brachytherapy 2016;8(5):391-398. doi: 10.5114/jcb.2016.62938 | Estudo não comparativo |
| 66 | Naik, 2016 | Cancer Radiother 2016;20(5):370-6. doi: 10.1016/j.canrad.2016.05.011 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 67 | Narra, 2014 | Brachytherapy 2014;13:S72-S73. doi: 10.1016/j.brachy.2014.02.327 | Apenas resumo disponível |
| 68 | Nellore, 2014 | Journal of Cancer Research and Therapeutics 2014;10:S8 | Apenas resumo disponível |
| 69 | Ngo, 2011 | Gynecol Oncol 2011;123(2):248-52. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.08.011 | Estudo não comparativo |
| 70 | Park, 2018 | Gynecol Oncol 2018;148(3):449-455. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.01.005 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 71 | Petit, 2013 | Brachytherapy 2013;12(6):542-9. doi: 10.1016/j.brachy.2013.05.003 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 72 | Petric, 2012 | Radiol Oncol 2012;46(3):242-251. doi:10.2478/v10019-012-0023-1 | Estudo do tipo antes e depois ou cross-over |
| 73 | Pötter, 2000 | Cancer Radiother 2000;4(2):159-72. doi: 10.1016/S1278-3218(00)88900-3 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 74 | Prathipati, 2018 | Indian Journal of Gynecologic Oncology 2018;16:11. doi: 10.1007/s40944-018-0179-8(0123456789 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 75 | Protomedicus, 2019 | Brachytherapy 2019;18:S12-S116 | Apenas resumo disponível |

| # | Autor, ano | Referência | Razão para exclusão |
|-----|------------------------|---|---|
| 76 | Ramya, 2019 | Indian Journal of Gynecologic Oncology 2019;17:62. doi: 10.1007/s40944-019-0310-5 | Estudo do tipo antes e depois ou cross-over |
| 77 | Ravindran, 2019 | J Contemp Brachytherapy 2019; 11(5):423–427. doi: 10.5114/jcb.2019.88582 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 78 | Refaat, 2011 | Alexandria Journal of Medicine 2011;47:15–24. doi:10.1016/j.ajme.2010.12.002 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 79 | Refaat, 2014 | Journal of Clinical Oncology 2014;32(15 Suppl):e16500 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 80 | Refaat, 2016 | Am J Clin Oncol 2016;39(2):196-203. doi: 10.1097/COC.0000000000000035 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 81 | Rubinsak, 2018 | Int J Gynecol Cancer 2018;28:1387-1393. doi: 10.1097/IGC.0000000000001309 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 82 | Sapienza, 2015 | International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2015;93(3):E256. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.1191 | População com outro tipo de câncer |
| 83 | Saynak, 2017 | Turk J Oncol 2017;32(Suppl 1):11-22 | Estudo não comparativo |
| 84 | Shrivastava, 2018 | Curr Probl Cancer 2018;42(2):137-147. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2018.01.005 | Revisão narrativa |
| 85 | Sirin-Ozdemir, 2018 | Turk J Oncol 2018;33(1):1–6. doi: 10.5505/tjo.2018.1739 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 86 | Soraya, 2019 | Radiotherapy and Oncology 2019;133:S436 | Apenas resumo disponível |
| 87 | Spartacus, 2018 | J Med Soc 2018;32:7-11 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 88 | Tan, 2019 | Int J Radiation Oncol Biol Phys 2019;104(4):895-902. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.038 | Estudo não comparativo |
| 89 | Tanoiso, 2019 | Radiotherapy and Oncology 2019;133:S818. doi: 10.1016/S0167-8140(19)31931-0 | Apenas resumo disponível |
| 90 | Teh, 2010 | Int J Gynecol Cancer 2010;20:428-433. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181d4a0d1 | Estudo não comparativo |
| 91 | Titovich, 2018 | Radiotherapy and Oncology 2018; 127:S1226 | Apenas resumo disponível |
| 92 | Tomasevic, 2017 | Journal of B.U.ON. 2017;22(6):1509-1516 | Estudo do tipo antes e depois ou cross-over |
| 93 | Wanderas, 2010 | Radiotherapy and Oncology 2010;96:S298. doi: 10.1016/S0167-8140(10)80062-3 | Estudo do tipo antes e depois ou cross-over |
| 94 | Wu, 2016 | International Journal of Gerontology 2016;10:159-163. doi: 10.1016/j.ijge.2016.02.003 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 95 | Wu, 2019 | Am J Cancer Res 2019;9(6):1224-1234 | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 96 | Xue-lian, 2014 | International Journal of Gynecological Cancer 2014;24(8 Suppl):44 | Apenas resumo disponível |
| 97 | Yin, 2019 | Radiation Oncology 2019;14:82. doi: 10.1186/s13014-019-1297-x | Não envolveu as intervenções de interesse |
| 98 | Zolciak-Siwinska, 2014 | Gynecologic Oncology 2014;132:93–97. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.10.018 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 99 | Zolciak-Siwinska, 2016 | Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;96(1): 87-92. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.04.025 | Não apresentou desfechos de interesse |
| 100 | Zuliani, 2010 | Rev Assoc Med Bras 1992;56(1):37-40 | Não envolveu as intervenções de interesse |

Apêndice 3 - Estratégia de busca (revisão sistemática de estudos de avaliação econômica)

| Base de dados | Termos de busca | Referências recuperadas |
|------------------|--|-------------------------|
| PubMed / MEDLINE | (Advanced cervical cancer OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR Cervical Neoplasm, Uterine OR Cervical Neoplasms, Uterine OR Neoplasm, Uterine Cervical OR Neoplasms, Uterine Cervical OR Uterine Cervical Neoplasm OR Neoplasms, Cervical OR Cervical Neoplasms OR Cervical Neoplasm OR Neoplasm, Cervical OR Neoplasms, Cervix OR Cervix Neoplasms OR Cervix Neoplasm OR Neoplasm, Cervix OR Cancer of the Uterine Cervix OR Cancer of the Cervix OR Cervical Cancer OR Uterine Cervical Cancer OR Cancer, Uterine Cervical OR Cancers, Uterine Cervical OR Cervical Cancer, Uterine OR Cervical Cancers, Uterine OR Uterine Cervical Cancers OR Cancer of Cervix OR Cervix Cancer OR Cancer, Cervix OR Cancers, Cervix OR Carcinoma Cervix OR Cervix Carcinoma OR Uterine Cervix Carcinoma OR Carcinoma of the Uterine Cervix) AND ("Brachytherapy"[Mesh] OR brachytherapy OR Radioisotope Brachytherapy OR Curiotherapy OR Brachytherapy, Radioisotope OR Radiotherapy Intracavitary OR Intracavitary Radiotherapy OR Radiotherapy Intracavity OR Intracavity Radiotherapy OR Radiotherapy, Interstitial OR Interstitial Radiotherapy OR Radiotherapy, Implant OR Implant Radiotherapy OR interstitial radiation OR brachytherapy catheter OR radiation delivery catheter OR brachytherapy device OR brachytherapy implant OR oncoseed OR thinseed OR radioactive implant OR radioisotope implant OR radionuclide implant OR brachytherapy mold OR brachytherapy mould OR Brachytherap*[Title/Abstract] OR IGBT OR Image-guided brachytherapy OR Image guided brachytherapy OR Image-based brachytherapy OR Image based brachytherapy) AND (("Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Models, Economic"[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Fees and Charges"[Mesh] OR "Decision Theory"[Mesh] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Monte Carlo method"[Mesh] OR Cost-Benefit Analysis OR Cost-Benefit Analyses OR Cost Benefit Analysis OR Cost Benefit Analyses OR Cost Effectiveness OR Cost-Effectiveness OR Cost-Benefit Data OR Cost Benefit Data OR Cost-Utility Analysis OR Cost-Utility Analyses OR Cost Utility Analysis OR Cost Utility Analyses OR Economic Evaluation OR Economic Evaluations OR Marginal Analysis OR Marginal Analyses OR Cost Benefit OR (Cost and Benefit) OR (Costs and Benefits) OR Cost-Effectiveness Analysis OR Cost-Effectiveness Analyses OR Cost Effectiveness Analysis OR Cost Effectiveness Analyses OR Economic Model OR Economic Models OR Economics OR Macroeconomic OR Macroeconomics OR Microeconomic OR Microeconomics OR "Costs and Cost Analysis" OR Cost Analysis OR Costs Analysis OR Cost Analyses OR Costs Analyses OR Cost Comparison OR Costs Comparison OR Cost Comparisons OR Costs Comparisons OR Cost-Minimization Analysis OR Cost-Minimization Analyses OR Cost Minimization Analysis OR Cost Minimization Analyses OR Pricing OR Cost Measures OR Cost Measure OR Costs Measures OR Cost OR Costs OR Pharmacoeconomic OR Pharmacoeconomics OR value for money OR budget OR budgets OR economics OR price OR prices OR pricing OR pharmaco-economic OR pharmaco-economics OR expenditure OR expenditures OR Expense OR Expenses OR Finance OR Finances Financial OR monetary value OR markov chain OR markov chains OR markov OR monte carlo OR decision tree OR decision trees OR decision analysis OR decision analyses OR decision model OR decision models OR decision modelling) OR (Economics[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[mh] OR Economics, Nursing[mh] OR Economics, Medical[mh] OR Economics, Pharmaceutical[mh] OR Economics, Hospital[mh] OR Economics, Dental[mh] OR "Fees and Charges"[mh] OR Budgets[mh] OR budget*[tiab] OR economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab] OR expenditure[tiab] OR expenditures[tiab] OR expense[tiab] OR expenses[tiab] OR financial[tiab] OR finance[tiab] OR finances[tiab] OR financed[tiab] OR value for money[tiab] OR monetary value*[tiab] OR models, economic[mh] OR economic model*[tiab] OR markov chains[mh] OR markov[tiab] OR monte carlo method[mh] OR monte carlo[tiab] OR Decision Theory[mh] OR decision tree*[tiab] OR decision analy*[tiab] OR decision model*[tiab])) | 194 |
| EMBASE | ('uterine cervix tumor'/exp OR 'cervix neoplasia' OR 'cervix neoplasms' OR 'cervix tumor' OR 'cervix tumour' OR 'uterine cervical neoplasms' OR 'uterine cervix neoplasm' OR 'uterine cervix tumor' OR 'uterine cervix tumour' OR 'uterine cervix | 638 |

| Base de dados | Termos de busca | Referências recuperadas |
|---------------|---|-------------------------|
| | <p>adenocarcinoma'/exp OR 'adenocarcinoma cervicis uteri' OR 'adenocarcinoma, uterine cervix' OR 'cervix adenocarcinoma' OR 'cervix adenocarcinoma, uterine' OR 'cervix uteri adenocarcinoma' OR 'endocervix adenocarcinoma' OR 'uterine cervix adenocarcinoma' OR 'uterine cervix cancer'/exp OR 'cancer, uterine cervix' OR 'cervical cancer' OR 'cervix ca' OR 'cervix cancer' OR 'cervix cancer, recurrent' OR 'cervix cancer, uterine' OR 'cervix malignancy, recurrent' OR 'cervix uteri cancer' OR 'cervix uterus cancer' OR 'neoplasma cervicis recurrens' OR 'neoplasma cervicis uteri recurrens' OR 'recurrent cervix cancer' OR 'recurrent cervix malignancy' OR 'uterine cervical cancer' OR 'uterine cervix cancer' OR 'uterine cervix cancer, recurrent' OR 'uterine cervix malignancy, recurrent' OR 'uterus cervix cancer' OR 'uterine cervix carcinoma'/exp OR 'advanced uterine cervix carcinoma' OR 'carcinoma cervicis uteri' OR 'carcinoma cervicis uteri recurrens' OR 'carcinoma colli uteri' OR 'cervical carcinoma' OR 'cervix carcinoma' OR 'cervix carcinoma recidivism' OR 'cervix carcinoma, inoperable' OR 'cervix carcinoma, recurrent' OR 'cervix carcinoma, uterine' OR 'cervix squamous cell carcinoma' OR 'cervix uteri carcinoma' OR 'cervix uteri carcinoma, recurrent' OR 'recidivism, uterine cervix carcinoma' OR 'recurrent carcinoma cervix uteri' OR 'recurrent carcinoma uterine cervix' OR 'recurrent carcinoma, cervicis uteri' OR 'recurrent cervix carcinoma' OR 'recurrent uterine cervix carcinoma' OR 'uteri cervix carcinoma' OR 'uterine cervical carcinoma' OR 'uterine cervix carcinoma' OR 'uterine cervix carcinoma recidivism' OR 'uterine cervix carcinoma state' OR 'uterine cervix invasive carcinoma' OR 'uterine cervix squamous cell carcinoma' OR 'uterine cervix stump carcinoma' OR 'uterus cervicarcinoma' OR 'uterus cervix carcinoma' OR 'uterine cervix carcinoma in situ'/exp OR 'cervical carcinoma in situ' OR 'cervical intraepithelial neoplasia' OR 'cervix carcinoma in situ' OR 'intraepithelial cervical neoplasia' OR 'non invasive cervix carcinoma' OR 'noninvasive cervix carcinoma' OR 'noninvasive cervix carcinoma, uterine' OR 'noninvasive uterine cervix carcinoma' OR 'uterine cervix carcinoma in situ' OR 'uterine cervix noninvasive carcinoma' OR 'uterine cervix preinvasive carcinoma' OR 'uterus cervix carcinoma in situ') AND ('brachytherapy'/exp OR 'brachytherapy' OR 'interstitial radiation'/exp OR 'interstitial radiation' OR 'radioisotope therapy'/exp OR 'interstitial radiotherapy' OR 'interstitial therapy' OR 'isotope therapy' OR 'isotope treatment' OR 'radioactive isotope irradiation' OR 'radioactive isotope therapy' OR 'radioactive isotope treatment' OR 'radioisotope therapy' OR 'radioisotope treatment' OR 'radiotherapy, isotope' OR 'therapy, radioisotope' OR 'treatment, isotope' OR 'treatment, radioactive isotope' OR 'treatment, radioisotope' OR 'radiation delivery catheter' OR 'brachytherapy device'/exp OR 'axxent' OR 'beta-cath' OR 'gammamed' OR 'microselectron' OR 'brachytherapy device' OR 'brachytherapy implant'/exp OR 'incert' OR 'oncoseed' OR 'rapid strand' OR 'thinseed' OR 'brachytherapy implant' OR 'radioactive implant' OR 'radioisotope implant' OR 'radionuclide implant') AND ('cost benefit analysis'/exp OR 'cost analysis' OR 'cost benefit' OR 'cost benefit analysis' OR 'cost benefit ratio' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost effectiveness ratio' OR 'cost efficiency analysis' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility' OR 'cost utility analysis' OR 'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation' OR 'economic model'/exp OR 'economic model' OR 'models, economic' OR 'health economics'/exp OR 'economics, dental' OR 'economics, hospital' OR 'economics, medical' OR 'economics, nursing' OR 'health economics' OR 'medical economics' OR 'economics'/exp OR 'economics' OR 'macroeconomics'/exp OR 'macroeconomic factors'/exp OR 'cost'/exp OR 'cost' OR 'cost allocation' OR 'cost sharing' OR 'costs and cost analysis' OR 'deductibles and coinsurance' OR 'medical savings accounts' OR 'cost minimization analysis'/exp OR 'cost minimization' OR 'cost minimization analysis' OR 'pricing'/exp OR 'prospective pricing'/exp OR 'pricing, prospective' OR 'prospective pricing' OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economics, pharmaceutical' OR 'pharmaceutical economics' OR 'pharmaco-economic analysis' OR 'pharmaco-economic evaluation' OR 'pharmaco-economics' OR 'pharmacoeconomic analysis' OR 'pharmacoeconomic evaluation' OR 'pharmacoeconomics' OR 'value-based insurance design'/exp OR 'v-bid' OR 'vbid' OR 'evidence-based benefit design' OR 'value-based benefit design' OR 'value-based health insurance' OR 'value-based insurance' OR 'value-based insurance design') OR (((economic*) OR (cost*) OR ('health economics'/exp OR 'health economics')) OR ('budget'/exp OR 'budget') OR (budget*:ab,ti,kw) OR (economic*:ti,ab,kw OR cost: ti,ab,kw OR costs:ti,ab,kw OR costly:ti,ab,kw OR costing:ti,ab,kw OR price:ti,ab,kw OR prices:ti,ab,kw OR pricing:ti,ab,kw OR</p> | |

| Base de dados | Termos de busca | Referências recuperadas |
|------------------|--|-------------------------|
| Cochrane Library | <p>pharmacoeconomic*:ti,ab,kw OR 'pharmaco economic*':ti,ab,kw OR expenditure:ti,ab,kw OR expenditures:ti,ab,kw OR expense:ti,ab,kw OR expenses:ti,ab,kw OR financial:ti,ab,kw OR finance:ti,ab,kw OR finances:ti,ab,kw OR financed:ti,ab,kw OR (cost*:ti,ab,kw AND (effective*:ti,ab,kw OR utilit*:ti,ab,kw OR benefit*:ti,ab,kw OR minimi*:ti,ab,kw OR analy*:ti,ab,kw OR outcome:ti,ab,kw OR outcomes:ti,ab,kw)) OR (value:ti,ab,kw AND (money:ti,ab,kw OR monetary:ti,ab,kw)) OR 'statistical model' OR ('economic model':ab,kw) OR probability OR (markov:ti,ab,kw) OR 'monte carlo method' OR (monte AND carlo:ti,ab,kw) OR 'decision theory' OR 'decision tree' OR (decision*:ti,ab,kw AND (tree*:ti,ab,kw OR analy*:ti,ab,kw OR model*:ti,ab,kw))) Filter: AND [embase]/lim</p> <p>#1 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees #2 ("cervical cancer"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #3 (Cervical Neoplasm*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4 (Uterine Cervical Neoplasms OR Advanced cervical cancer OR Cancer, Uterine Cervical OR Cancers, Uterine Cervical OR Cancers, Cervix OR Cervix Cancer OR Uterine Cervical Cancers OR Cervical Cancer OR Uterine Cervical Cancer OR Cancer of Cervix OR Cervical Cancer, Uterine OR Cancer of the Uterine Cervix OR Cervical Cancers, Uterine OR Cancer of the Cervix OR Cancer, Cervix OR Neoplasm, Cervical OR Neoplasms, Cervical OR Cervical Neoplasm OR Neoplasm, Cervix OR Cervical Neoplasms, Uterine OR Cervical Neoplasms OR Cervical Neoplasm, Uterine OR Cervix Neoplasm OR Cervix Neoplasms OR Neoplasms, Uterine Cervical OR Neoplasm, Uterine Cervical OR Neoplasms, Cervix OR Uterine Cervical Neoplasm) #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) #6 MeSH descriptor: [Brachytherapy] explode all trees #7 (brachytherapy):ti,ab,kw #8 (Brachytherapy OR Radioisotope Brachytherapy OR Brachytherapy, Radioisotope OR Curietherapy OR Radiotherapy, Intracavity OR Intracavity Radiotherapy OR Therapy, Radioisotope Plaque OR Plaque Therapy, Radioisotope OR Radioisotope Plaque Therapy OR Radiotherapy, Surface OR Surface Radiotherapy OR Radiotherapy, Implant OR Radiotherapy, Interstitial OR Interstitial Radiotherapy OR Implant Radiotherapy OR brachytherapy catheter OR radiation delivery catheter OR brachytherapy device OR brachytherapy implant OR oncoseed OR thinseed OR radioactive implant OR radioisotope implant OR radionuclide implant OR brachytherapy mold OR brachytherapy mould OR IGBT OR Image-guided brachytherapy OR Image guided brachytherapy OR Image-based brachytherapy OR Image based brachytherapy) #9 (#6 OR #7 OR #8) #10 MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees #11 MeSH descriptor: [Models, Economic] explode all trees #12 MeSH descriptor: [Economics] explode all trees #13 MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] explode all trees #14 MeSH descriptor: [Economics, Medical] explode all trees #15 MeSH descriptor: [Economics, Hospital] explode all trees #16 MeSH descriptor: [Fees and Charges] explode all trees #17 MeSH descriptor: [Budgets] explode all trees #18 MeSH descriptor: [Decision Theory] explode all trees #19 MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees #20 MeSH descriptor: [Monte Carlo Method] explode all trees #21 (Cost*):ti,ab,kw #22 (Pharmacoeconomic*):ti,ab,kw #23 (Value for money):ti,ab,kw #24 (budget*):ti,ab,kw #25 (economic*):ti,ab,kw #26 (price*):ti,ab,kw #27 (pricing):ti,ab,kw #28 (pharmaco-economic*):ti,ab,kw #29 (expenditure*):ti,ab,kw #30 (Expense*):ti,ab,kw</p> | 20 |

| Base de dados | Termos de busca | Referências recuperadas |
|---------------|--|-------------------------|
| | <p>#31 (Financ*):ti,ab,kw #32 (monetary value*):ti,ab,kw #33 (economic model*):ti,ab,kw #34 (markov):ti,ab,kw #35 (monte carlo):ti,ab,kw #36 (decision tree*):ti,ab,kw #37 (decision analy*):ti,ab,kw #38 (decision model*):ti,ab,kw #39 (Cost-Benefit Analysis OR Cost-Benefit Analyses OR Cost Benefit Analysis OR Cost Benefit Analyses OR Cost Effectiveness OR Cost-Effectiveness OR Cost-Benefit Data OR Cost Benefit Data OR Cost-Utility Analysis OR Cost-Utility Analyses OR Cost Utility Analysis OR Cost Utility Analyses OR Economic Evaluation OR Economic Evaluations OR Marginal Analysis OR Marginal Analyses OR Cost Benefit OR (Cost and Benefit) OR (Costs and Benefits) OR Cost-Effectiveness Analysis OR Cost-Effectiveness Analyses OR Cost Effectiveness Analysis OR Cost Effectiveness Analyses OR Economic Model OR Economic Models OR Economics OR Macroeconomic OR Macroeconomics OR Microeconomic OR Microeconomics OR (Costs and Cost Analysis) OR Cost Analysis OR Costs Analysis OR Cost Analyses OR Costs Analyses OR Cost Comparison OR Costs Comparison OR Cost Comparisons OR Costs Comparisons OR Cost-Minimization Analysis OR Cost-Minimization Analyses OR Cost Minimization Analysis OR Cost Minimization Analyses OR Pricing OR Cost Measures OR Cost Measure OR Costs Measures OR Cost OR Costs OR Pharmacoeconomic OR Pharmacoeconomics OR value for money OR budget OR budgets OR economics OR price OR prices OR pricing OR pharmaco-economic OR pharmaco-economics OR expenditure OR expenditures OR Expense OR Expenses OR Finance OR Finances OR Financial OR monetary value OR markov chain OR markov chains OR markov OR monte carlo OR decision tree OR decision trees OR decision analysis OR decision analyses OR decision model OR decision models OR decision modelling) #40 (#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39) #41 (#5 AND #9 AND #40)</p> | |
| LILACS | <p>tw:((Neoplasias do Colo do Útero) OR (Uterine Cervical Neoplasms) OR (Neoplasias del Cuello Uterino) OR (Câncer de Colo Uterino) OR (Câncer de Colo do Útero) OR (Câncer do Colo do Útero) OR (Neoplasias do Colo Uterino) OR (Neoplasias Uterinas) OR (Uterine Neoplasms) OR (Neoplasias Uterinas) OR (Câncer Uterino) OR (Câncer do Útero) OR (advanced Cervical cancer) OR (uterine cervical neoplasm) OR (cervical neoplasm) OR (cervical neoplasms) OR (cervix neoplasm) OR (cancer uterine cervix) OR (cancer of the cervix) OR (cervix cancer) OR (cervical cancer) OR (uterine cervical cancer) OR (uterine cancer) OR (cérvix carcinoma) OR (uterine cervix carcinoma)) AND tw:((Braquiterapia) OR (Brachytherapy) OR (Braquiterapia com Radioisótopos) OR (Curieterapia) OR (Radioterapia Intersticial) OR (Radioterapia Intracavitária) OR (Radioterapia de Implante) OR (Radioterapia por Implante) OR (Radioisotope Brachytherapy) OR (Curietherapy) OR (Radiotherapy Intracavitary) OR (Intracavitary Radiotherapy) OR (Intracavity Radiotherapy) OR (Interstitial Radiotherapy) OR (Implant Radiotherapy) OR (axcent) OR (beta-cath) OR (gammamed) OR (microselectron) OR (incert) OR (oncoseed) OR (rapid AND strand) OR (thinseed) OR (radionuclide AND implant) OR (IGBT) OR (Image-guided brachytherapy) OR (Image guided brachytherapy) OR (Image-based brachytherapy) OR (Image based brachytherapy)) AND tw:((Análise Custo-Benefício) OR (Cost-Benefit Analysis) OR (Análisis Costo-Beneficio) OR (análise de Custo-Efetividade) OR (Custo-Efetividade) OR (Dados de Custo-Benefício) OR (Custos e Análise de Custo) OR (Costs and Cost Analysis) OR (Costos y Análisis de Costo) OR (Acessibilidade Financeira) OR (Análise de Custo em Saúde) OR (Análise de Custos) OR (Análise de Minimização de Custo) OR (Capacidade de Pagar pelos Serviços de Saúde) OR (Capacidades de Pagar pelos Serviços de Saúde) OR (Comparação de Custos) OR (Custo) OR (Custos) OR (Custos e Análises de Custo) OR (Medidas de Custo) OR (Precificação) OR (Orçamentos) OR (Budgets) OR (Presupuestos) OR (Controle Orçamentário) OR (Orçamento) OR (Orçamento Fiscal) OR (Economia) OR (Economics) OR (Economía) OR (Técnicas de Apoio para a Decisão) OR (Decision Support Techniques) OR (Técnicas de</p> | 3 |

| Base de dados | Termos de busca | Referências recuperadas |
|---------------|--|-------------------------|
| | <p>Apoyo para la Decisión) OR (Análise de Decisões) OR (Modelos de Apoio para a Decisão) OR (Modelos de Apoio à Decisão) OR (Modelos para Decisões) OR (Técnicas de Apoio à Decisão) OR (Cost-Benefit Analyses) OR (Cost Benefit Analysis) OR (Cost Benefit Analyses) OR (Cost Effectiveness) OR (Cost-Effectiveness) OR (Cost-Benefit Data) OR (Cost Benefit Data) OR (Cost-Utility Analysis) OR (Cost-Utility Analyses) OR (Cost Utility Analysis) OR (Cost Utility Analyses) OR (Economic Evaluation) OR (Economic Evaluations) OR (Marginal Analysis) OR (Marginal Analyses) OR (Cost Benefit) OR (Cost and Benefit) OR (Costs and Benefits) OR (Cost-Effectiveness Analysis) OR (Cost-Effectiveness Analyses) OR (Cost Effectiveness Analysis) OR (Cost Effectiveness Analyses) OR (Economic Model) OR (Economic Models) OR (Macroeconomic) OR (Macroeconomics) OR (Microeconomic) OR (Microeconomics) OR (Costs and Cost Analysis) OR (Cost Analysis) OR (Costs Analysis) OR (Cost Analyses) OR (Costs Analyses) OR (Cost Comparison) OR (Costs Comparison) OR (Cost Comparisons) OR (Costs Comparisons) OR (Cost-Minimization Analysis) OR (Cost-Minimization Analyses) OR (Cost Minimization Analysis) OR (Cost Minimization Analyses) OR (Pricing) OR (Cost Measures) OR (Cost Measure) OR (Costs Measures) OR (Cost) OR (Costs) OR (Pharmacoeconomic) OR (Pharmacoeconomics) OR (value for money) OR (budget) OR (price) OR (prices) OR (pricing) OR (pharmaco-economic) OR (pharmaco-economics) OR (expenditure) OR (expenditures) OR (Expense) OR (Expenses) OR (Finance) OR (Finances) OR (Financial) OR (monetary value) OR (markov chain) OR (markov chains) OR (markov) OR (monte carlo) OR (decision tree) OR (decision trees) OR (decision analysis) OR (decision analyses) OR (decision model) OR (decision models) OR (decision modelling))</p> | |
| CINAHL | <p>((advanced AND cervical AND cancer) OR (uterine AND cervical AND neoplasms) OR (uterine AND cervical AND neoplasm) OR (cervical AND neoplasm) OR (cervical AND neoplasms) OR (cervix AND neoplasm) OR (cancer AND uterine AND cervix) OR (cancer AND cervix) OR (cervical AND cancer) OR (uterine AND cervical AND cancer) OR (uterine AND cancer) OR (carcinoma AND cervix) OR (uterine AND cervix AND carcinoma)) AND ((brachytherapy) OR (curietherapy) OR (intracavitary AND radiotherapy) OR (interstitial AND radiotherapy) OR (implant AND radiotherapy)) AND ((Cost-Benefit Analysis) OR (Costs and Cost Analysis) OR (Budgets) OR (Economics) OR (Decision Support Techniques) OR (Cost-Benefit Analyses) OR (Cost Benefit Analysis) OR (Cost Benefit Analyses) OR (Cost Effectiveness) OR (Cost-Effectiveness) OR (Cost-Benefit Data) OR (Cost Benefit Data) OR (Cost-Utility Analysis) OR (Cost-Utility Analyses) OR (Cost Utility Analysis) OR (Cost Utility Analyses) OR (Economic Evaluation) OR (Economic Evaluations) OR (Marginal Analysis) OR (Marginal Analyses) OR (Cost Benefit) OR (Cost and Benefit) OR (Costs and Benefits) OR (Cost-Effectiveness Analysis) OR (Cost-Effectiveness Analyses) OR (Cost Effectiveness Analysis) OR (Cost Effectiveness Analyses) OR (Economic Model) OR (Economic Models) OR (Macroeconomic) OR (Macroeconomics) OR (Microeconomic) OR (Microeconomics) OR (Costs and Cost Analysis) OR (Cost Analysis) OR (Costs Analysis) OR (Cost Analyses) OR (Costs Analyses) OR (Cost Comparison) OR (Costs Comparison) OR (Cost Comparisons) OR (Costs Comparisons) OR (Cost-Minimization Analysis) OR (Cost-Minimization Analyses) OR (Cost Minimization Analysis) OR (Cost Minimization Analyses) OR (Pricing) OR (Cost Measures) OR (Cost Measure) OR (Costs Measures) OR (Cost) OR (Costs) OR (Pharmacoeconomic) OR (Pharmacoeconomics) OR (value for money) OR (budget) OR (price) OR (prices) OR (pricing) OR (pharmaco-economic) OR (pharmaco-economics) OR (expenditure) OR (expenditures) OR (Expense) OR (Expenses) OR (Finance) OR (Finances) OR (Financial) OR (monetary value) OR (markov chain) OR (markov chains) OR (markov) OR (monte carlo) OR (decision tree) OR (decision trees) OR (decision analysis) OR (decision analyses) OR (decision model) OR (decision models) OR (decision modelling)))</p> | 38 |
| SCOPUS | <p>TITLE-ABS-KEY((advanced AND cervical AND cancer*) OR (uterine AND cervical AND neoplas*) OR (cervical AND neoplas*) OR (uterine AND cervix AND neoplasm*) OR (cervix AND neoplas*) OR (cancer AND uterine AND cervix) OR (cancer AND cervix) OR (cervical AND cancer*) OR (uterine AND cervical AND cancer*) OR (uterine AND cancer*) OR (carcinoma* AND cervix) OR (uterine AND cervix AND carcinoma*)) AND ALL((brachytherap*) OR (radioisotope* AND brachytherapy*) OR (curietherap*) OR (radiotherap* AND intracavit*) OR (radiotherap* AND interstitial*) OR (radiotherapy* AND implant*) OR (radioactive AND implant*) OR (interstitial AND radiation*) OR</p> | 629 |

| Base de dados | Termos de busca | Referências recuperadas |
|-------------------------------------|---|-------------------------|
| | (radioisotope AND therap*) OR (radioisotope AND treatment*) OR (isotope AND irradiation*) OR (interstitial AND radiotherapy) OR (interstitial AND therapy) OR (isotope AND therapy) OR (isotope AND treatment) OR (isotope AND irradiation*) OR (radioactive AND isotope*) OR (radioactive AND isotope AND treatment*) OR (axxent) OR (beta-cath) OR (gammamed) OR (microselectron) OR (incert) OR (oncoseed) OR (rapid AND strand) OR (thinseed) OR (radionuclide AND implant)) AND TITLE-ABS-KEY ((budget*) OR (economic*) OR (cost*) OR (pric*) OR (expenditure*) OR (expense*) OR (financ*) OR (value AND money) OR (monetary AND value*) OR (economic AND model*) OR (decision AND theor*) OR (decision AND model*) OR (cost AND benefit AND analys?s) OR (cost AND effectiveness AND analys?s) OR (cost AND benefit AND data) OR (cost-utility AND analys?s) OR (economic AND evaluation*) OR (marginal AND analys?s) OR (cost* AND benefit*) OR (macroeconomic*) OR (microeconomic*) OR (cost* AND analys?s) OR (comparison* AND cost*) OR (cost-minimization AND analys?s) OR (cost* AND measure*) OR (budget* AND impact) OR (pharmacoeconomic*) OR (markov AND chain*) OR (monte AND carlo AND method*) OR (decision AND theor*) OR (decision AND model*)) | |
| Web of Science | TS=((advanced AND cervical AND cancer*) OR (uterine AND cervical AND neoplas*) OR (cervical AND neoplas*) OR (uterine AND cervix AND neoplasm*) OR (cervix AND neoplas*) OR (cancer AND uterine AND cervix) OR (cancer AND cervix) OR (cervical AND cancer*) OR (uterine AND cervical AND cancer*) OR (uterine AND cancer*) OR (carcinoma* AND cervix) OR (uterine AND cervix AND carcinoma*)) AND TS=((brachytherap*) OR (radioisotope* AND brachytherapy*) OR (curietherap*) OR (radiotherap* AND intracavit*) OR (radiotherap* AND interstitial*) OR (radiotherapy* AND implant*) OR (radioactive AND implant*) OR (interstitial AND radiation*) OR (radioisotope AND therap*) OR (radioisotope AND treatment*) OR (isotope AND irradiation*) OR (interstitial AND radiotherapy) OR (interstitial AND therapy) OR (isotope AND therapy) OR (isotope AND treatment) OR (isotope AND irradiation*) OR (radioactive AND isotope*) OR (radioactive AND isotope AND treatment*) OR (axxent) OR (beta-cath) OR (gammamed) OR (microselectron) OR (incert) OR (oncoseed) OR (rapid AND strand) OR (thinseed) OR (radionuclide AND implant)) AND TS=((budget*) OR (economic*) OR (cost*) OR (pric*) OR (expenditure*) OR (expense*) OR (financ*) OR (value AND money) OR (monetary AND value*) OR (economic AND model*) OR (decision AND theor*) OR (decision AND model*) OR (cost AND benefit AND analys?s) OR (cost AND effectiveness AND analys?s) OR (cost AND benefit AND data) OR (cost-utility AND analys?s) OR (economic AND evaluation*) OR (marginal AND analys?s) OR (cost* AND benefit*) OR (macroeconomic*) OR (microeconomic*) OR (cost* AND analys?s) OR (comparison* AND cost*) OR (cost-minimization AND analys?s) OR (cost* AND measure*) OR (budget* AND impact) OR (pharmacoeconomic*) OR (markov AND chain*) OR (monte AND carlo AND method*) OR (decision AND theor*) OR (decision AND model*)) OR ALL=((budget* impact) OR (economic*) OR (cost*) OR (pric*) OR (expenditure*) OR (expense*) OR (financ*) OR (value AND money) OR (monetary AND value*) OR (economic AND model*) OR (decision AND theor*) OR (decision AND model*) OR (cost AND benefit AND analys?s) OR (cost AND effectiveness AND analys?s) OR (cost AND utility AND analys?s) OR (economic AND evaluation*) OR (macroeconomic*) OR (microeconomic*) OR (cost AND minimization AND analys?s) OR (markov) OR (monte AND carlo) OR (decision AND tree*) OR (Health Economic*)) | 347 |
| CRD: NHS EED e HTA Databases | ((advanced AND cervical AND cancer) OR (uterine AND cervical AND neoplasms) OR (uterine AND cervical AND neoplasm) OR (cervical AND neoplasm) OR (cervical AND neoplasms) OR (cervix AND neoplasm) OR (cancer AND uterine AND cervix) OR (cancer AND cervix) OR (cervical AND cancer) OR (uterine AND cervical AND cancer) OR (uterine AND cancer) OR (carcinoma AND cervix) OR (uterine AND cervix AND carcinoma)) AND ((brachytherapy) OR (curietherapy) OR (intracavitary AND radiotherapy) OR (interstitial AND radiotherapy) OR (implant AND radiotherapy)) | 10 |
| CEA Registry | Filter Disease: Cervical Cancer Filter Intervention: (Cancer treatment by surgery, chemotherapy, and/or radiotherapy) OR (Treatment of invasive cervical cancer by surgery, chemotherapy, and/or radiotherapy) | 4 |

| Base de dados | Termos de busca | Referências recuperadas |
|-----------------------------|--|-------------------------|
| BVS ECOS | tw:((neoplasias do colo do útero) OR (uterine cervical neoplasms) OR (neoplasias del cuello uterino) OR (câncer de colo uterino) OR (câncer de colo do útero) OR (câncer do colo do útero) OR (neoplasias do colo uterino) OR (neoplasias uterinas) OR (uterine neoplasms) OR (neoplasias uterinas) OR (câncer uterino) OR (câncer do útero) OR (advanced cervical cancer) OR (uterine cervical neoplasm) OR (cervical neoplasm) OR (cervical neoplasms) OR (cervix neoplasm) OR (cancer uterine cervix) OR (cancer of the cervix) OR (cervix cancer) OR (cervical cancer) OR (uterine cervical cancer) OR (uterine cancer) OR (cérvix carcinoma) OR (uterine cervix carcinoma)) AND (db:("ECOS")) | 4 |
| BRISA | ((neoplasias do colo do útero) OR (uterine cervical neoplasms) OR (neoplasias del cuello uterino) OR (câncer de colo uterino) OR (câncer de colo do útero) OR (câncer do colo do útero) OR (neoplasias do colo uterino) OR (neoplasias uterinas) OR (uterine neoplasms) OR (neoplasias uterinas) OR (câncer uterino) OR (câncer do útero) OR (advanced cervical cancer) OR (uterine cervical neoplasm) OR (cervical neoplasm) OR (cervical neoplasms) OR (cervix neoplasm) OR (cancer uterine cervix) OR (cancer of the cervix) OR (cervix cancer) OR (cervical cancer) OR (uterine cervical cancer) OR (uterine cancer) OR (cérvix carcinoma) OR (uterine cervix carcinoma)) AND ((Braquiterapia) OR (Brachytherapy) OR (Braquiterapia com Radioisótopos) OR (Curieterapia) OR (Radioterapia Intersticial) OR (Radioterapia Intracavitária) OR (Radioterapia de Implante) OR (Radioterapia por Implante) OR (Radioisotope Brachytherapy) OR (Curietherapy) OR (Radiotherapy Intracavitary) OR (Intracavitary Radiotherapy) OR (Intracavity Radiotherapy) OR (Interstitial Radiotherapy) OR (Implant Radiotherapy) OR (axcent) OR (beta-cath) OR (gammamed) OR (microselectron) OR (incert) OR (oncoseed) OR (rapid AND strand) OR (thinseed) OR (radionuclide AND implant) OR (IGBT) OR (Image-guided brachytherapy) OR (Image guided brachytherapy) OR (Image-based brachytherapy) OR (Image based brachytherapy)) | 0 |
| EconStor | Brachytherapy* OR curietherap* | 0 |
| EconPapers | ((advanced AND cervical AND cancer) OR (uterine AND cervical AND neoplasms) OR (uterine AND cervical AND neoplasm) OR (cervical AND neoplasm) OR (cervical AND neoplasms) OR (cervix AND neoplasm) OR (cancer AND uterine AND cervix) OR (cancer AND cervix) OR (cervical AND cancer) OR (uterine AND cervical AND cancer) OR (uterine AND cancer) OR (carcinoma AND cervix) OR (uterine AND cervix AND carcinoma)) AND ((brachytherapy) OR (curietherapy) OR (intracavitary AND radiotherapy) OR (interstitial AND radiotherapy) OR (implant AND radiotherapy)) | 5 |
| EconLit | ((advanced AND cervical AND cancer) OR (uterine AND cervical AND neoplasms) OR (uterine AND cervical AND neoplasm) OR (cervical AND neoplasm) OR (cervical AND neoplasms) OR (cervix AND neoplasm) OR (cancer AND uterine AND cervix) OR (cancer AND cervix) OR (cervical AND cancer) OR (uterine AND cervical AND cancer) OR (uterine AND cancer) OR (carcinoma AND cervix) OR (uterine AND cervix AND carcinoma)) AND ((brachytherap*) OR (curietherap*) OR (intracavitary AND radiotherapy) OR (interstitial AND radiotherapy) OR (implant AND radiotherapy)) | 2 |
| NICE Evidence Search | ((advanced AND cervical AND cancer) OR (uterine AND cervical AND neoplasms) OR (uterine AND cervical AND neoplasm) OR (cervical AND neoplasm) OR (cervical AND neoplasms) OR (cervix AND neoplasm) OR (cancer AND uterine AND cervix) OR (cancer AND cervix) OR (cervical AND cancer) OR (uterine AND cervical AND cancer) OR (uterine AND cancer) OR (carcinoma AND cervix) OR (uterine AND cervix AND carcinoma)) AND ((brachytherapy) OR (curietherapy) OR (intracavitary AND radiotherapy) OR (interstitial AND radiotherapy) OR (implant AND radiotherapy)) Filters: Economic evaluations; HTA | 4 |
| CADTH | (Cervical cancer) AND Brachytherapy Filter: Reports | 9 |
| CONITEC | Braquiterapia | 0 |
| TOTAL | | 1907 |

Data da busca: 09 de março de 2020

Apêndice 4 – Estudos excluídos após avaliação do texto completo (revisão sistemática de estudos de avaliação econômica)

| # | Autor, ano | Referência | Razão para exclusão |
|----|-------------------------|---|--|
| 1 | Auguste, 2013 | BJOG. 2014;121(4):464-76. doi: 10.1111/1471-0528.12460 | Não incluiu braquiterapia como parte do tratamento |
| 2 | Bandera, 2014 | European Journal of Gynaecological Oncology. 2014;2:121-127. doi: 10.12892/ejgo24152014 | Não apresentou custos |
| 3 | Chen, 2015 | Gynecol Oncol. 2015;136(3):521-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.12.039 | Não comparou braquiterapia como uma das tecnologias alternativas |
| 4 | D'Souza, 2017 | Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;99(2 Suppl):S227 | Apenas resumo disponível |
| 5 | Desai, 2016 | Brachytherapy. 2016;15:S98 | Apenas resumo disponível |
| 6 | Ferrandina, 2010 | Gynecologic Oncology. 2010;119:243–249. doi:10.1016/j.ygyno.2010.06.025 | Não incluiu braquiterapia como parte do tratamento |
| 7 | Ferreira, 2014 | Value in Health. 2014;17:A79-A80 | Apenas resumo disponível |
| 8 | Galloway, 2010 | J HK Coll Radiol. 2010;12:154-61 | Não comparou braquiterapia como uma das tecnologias alternativas |
| 9 | Ginsberg, 2009 | Vaccine. 2009;27:6060–6079. doi:10.1016/j.vaccine.2009.07.026 | Não comparou braquiterapia como uma das tecnologias alternativas |
| 10 | Grover, 2017 | Semin Radiat Oncol. 2017;27(2):136-142. doi: 10.1016/j.semradonc.2016.11.005 | Editorial, comentário, carta, revisão narrativa |
| 11 | Hadjieva, 2015 | Rep Pract Oncol Radiother. 2015;20(5):340-50. doi: 10.1016/j.rpor.2015.05.006 | Relato sobre implementação de programa de radioterapia |
| 12 | Haie-Meder, 2006 | Cancer Radiother. 2006;10(6-7):402-9. doi: 10.1016/j.canrad.2006.06.007 | Não apresentou custos |
| 13 | Hannoun-Levi, 2014 | Cancer Radiother. 2014;18(5-6):437-40. doi: 10.1016/j.canrad.2014.07.156 | Não apresentou custos |
| 14 | Harmon, 2016 | Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;96(2S Suppl):E403 | Apenas resumo disponível |
| 15 | Kim, 2014 | Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;90(1 Suppl):S587 | Apenas resumo disponível |
| 16 | Kim, 2016 | J Gynecol Oncol. 2016;27(4):e33. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e33 | Não envolveu pacientes com câncer de colo de útero |
| 17 | Krisits, 2015 | Brachytherapy. 2015;14:910-912. doi: 10.1016/j.brachy.2015.08.010 | Editorial, comentário, carta, revisão narrativa |
| 18 | Lee, 2014 | Value in Health. 2014;17:A735-A736 | Apenas resumo disponível |
| 19 | Leon, 2019 | clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04070976 | Registro de estudo em andamento |
| 20 | Lesnock, 2013 | Gynecologic Oncology. 2013;129:574–579. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.012 | Não incluiu braquiterapia como parte do tratamento |
| 21 | Meads, 2013 | Health Technol Assess. 2013;17(12):1-323. doi: 10.3310/hta17120 | Não envolveu pacientes com câncer de colo de útero |
| 22 | Mendez, 2019 | Clinical Oncology. 2019;31:e143-e148. doi: 10.1016/j.clon.2019.05.004 | Não comparou braquiterapia como uma das tecnologias alternativas |
| 23 | Metayer, 2009 (Francês) | Cancer Radiother. 2009;13(4):318-22. doi: 10.1016/j.canrad.2009.02.005 | Não apresentou custos |
| 24 | Ning, 2019 | Brachytherapy. 2019;S1538-4721(19)30588-4. doi: 10.1016/j.brachy.2019.09.010 | Não apresentou custos |

| # | Autor, ano | Referência | Razão para exclusão |
|----|----------------------|--|--|
| 25 | Oncology Times, 2018 | Oncology Times. 2018 January 5;40():33. doi: 10.1097/01.COT.0000529901.08497.2d | Editorial, comentário, carta, revisão narrativa |
| 26 | Orio, 2018 | Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;102(5):1598-1599. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.006 | Editorial, comentário, carta, revisão narrativa |
| 27 | Orton, 1993 | Seminars in Radiation Oncology. 1993;3(4):232-239 | Editorial, comentário, carta, revisão narrativa |
| 28 | Phippen, 2012 | Gynecologic Oncology. 2012;127:267–272. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.08.002 | Não comparou braquiterapia como uma das tecnologias alternativas |
| 29 | Rao, 2015 | J Contemp Brachytherapy. 2015;7(5):352-356. doi: 10.5114/jcb.2014.55115 | Não apresentou custos |
| 30 | Resnick, 2010 | Gynecologic Oncology. 2010;116:S19 | Apenas resumo disponível |
| 31 | Rodin, 2016 | Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;96(2S Suppl):S14-S15. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.049 | Apenas resumo disponível |
| 32 | Rosenblatt, 2012 | Radiotherapy and Oncology. 2012;103(Suppl 2):S24. doi: 10.1016/S0167-8140(12)72031-5 | Apenas resumo disponível |
| 33 | Sharma, 2016 | Brachytherapy. 2016;15:S97-S98 | Apenas resumo disponível |
| 34 | Showalter, 2018 | Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;102(5):1599-1600. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.005 | Editorial, comentário, carta, revisão narrativa |
| 35 | Skliarenko, 2018 | Radiotherapy and Oncology. 2018;127(Suppl 1):S36-S37. | Apenas resumo disponível |
| 36 | Smith, 2013 | Gynecol Oncol. 2013;130(3):416-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.05.024 | Não comparou braquiterapia como uma das tecnologias alternativas |
| 37 | Swamidas, 2015 | Journal of Medical Physics. 2015;40(1):1-4 | Editorial, comentário, carta, revisão narrativa |
| 38 | Thakur, 2019 | J Contemp Brachytherapy. 2019;11(5):428–435. doi: 10.5114/jcb.2019.88329 | Não apresentou custos |
| 39 | Van der Zee, 2002 | Int. J. Hyperthermia. 2002;18(1):1-12. doi: 10.1080/02656730110091919 | Não comparou braquiterapia como uma das tecnologias alternativas |
| 40 | Van der Zee, 2006 | Int. J. Hyperthermia. 2006;22(3):229–234. doi: 10.1080/02656730600722578 | Editorial, comentário, carta, revisão narrativa |
| 41 | Xu, 2019 | clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04022018 | Registro de estudo em andamento |
| 42 | Yashar, 2015 | Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93(4):733-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.06.022 | Editorial, comentário, carta, revisão narrativa |
| 43 | Zubizarreta, 2018 | Journal of Global Oncology. 2018;4:153. doi: 10.1200/jgo.18.57300 | Apenas resumo disponível |


Apêndice 5 - Estratégia de busca para medidas de *utilities*

| Base de dados | Estratégia de busca | Resultado |
|-----------------------|---|-----------|
| PubMed/Medline | ("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR "Cervical Cancer" OR "Cervix Cancer") AND ("Health State Utility" OR "Utility Scores" OR "EQ-5D" OR "SF-6D" OR "Standard Gamble" OR "Time trade Off" OR "Visual Analogue Scale" OR "Health Utilities Index") | 80 |
| LILACS | ((Uterine Cervical Neoplasms) OR (Cervical Cancer) OR (Cervix Cancer)) AND ((Health State Utility) OR (Utility Scores) OR (EQ-5D) OR (SF-6D) OR (Standard Gamble) OR (Time trade Off) OR (Visual Analogue Scale) OR (Health Utilities Index)) | 5 |
| Tufts CEA Registry | Keywords: Cervical Cancer AND Brachytherapy | 2 |
| | Health state: Metastatic cervical cancer | 1 |
| | Health state: Recurrent cervical cancer | 1 |
| | Keywords: Cervical Cancer | 0 |
| | Health state: Persistent cervical cancer | |
| | Keywords: Cervical Cancer | 1 |
| | Health state: Local control | |
| | Keywords: Cervical Cancer | 2 |
| | Health state: No disease | |
| | Keywords: Cervical Cancer | 0 |
| | Health state: Complete response | |
| | Keywords: Pelvic exenteration | 0 |
| | Keywords: Recurrent cervical Cancer | 0 |
| | Health state: Hysterectomy | |
| HERC Mapping Database | Cervical Cancer OR Cervix Cancer | 0 |
| SCHARRHUD | Cervical Cancer OR Cervix Cancer | 0 |
| Total | | 92 |

Data da busca: 02 de outubro de 2022

ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação do projeto “Avaliação da Qualidade de Vida das Pacientes Submetidas à Braquiterapia 3D Guiada por Imagem (IGBT) para Câncer do Colo do Útero” (supervisionado pela Profa. Dra. Heloisa Andrade de Carvalho) pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

| | | | | | | | | | | |
|--|------------------------------|---|---|--|-------------------------|------------------------|---------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| USP - FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP | |  | | | | | | | | |
| PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP | | | | | | | | | | |
| DADOS DO PROJETO DE PESQUISA | | | | | | | | | | |
| Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DAS PACIENTES SUBMETIDAS À BRAQUI TERAPIA 3D GUIADA POR IMAGEM (IGBT) PARA CÂNCER DO COLO DO ÚTERO | | | | | | | | | | |
| Pesquisador: Heloisa de Andrade Carvalho | | | | | | | | | | |
| Área Temática: | | | | | | | | | | |
| Versão: 1 | | | | | | | | | | |
| CAAE: 03582818.9.0000.0065 | | | | | | | | | | |
| Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA | | | | | | | | | | |
| Patrocinador Principal: Financiamento Próprio | | | | | | | | | | |
| DADOS DO PARECER | | | | | | | | | | |
| Número do Parecer: 3.084.448 | | | | | | | | | | |
| Apresentação do Projeto: | | | | | | | | | | |
| <p>Estudo prospectivo com finalidade de obtenção de título de doutorado a ser realizado no Serviço de Radioterapia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Deverá ter a duração de dois anos, devendo ser incluídos 100 pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de neoplasia maligna invasiva do colo do útero, submetidas à radioterapia radical associada ou não à quimioterapia por neoplasia do colo uterino no período de junho de 2018 a junho de 2019 no ICESP. Critérios de inclusão: Diagnóstico de câncer no colo do útero confirmado por histopatologia, submetidas a duas modalidades da braquiterapia (2DBT e 3D-IGBT) no ICESP, com condições suficientes para responder aos questionários da pesquisa, capacidade de assinar o TCLE e disponibilidade de manter seguimento mínimo de 2 anos, após o término do tratamento. As pacientes serão divididas em 2 grupos: Braquiterapia bidimensional (2DBT) e Braquiterapia tridimensional (3DBT). As escalas utilizadas serão as seguintes: SF- 6D, EORTC QLQ-C30 e QLQ- CX24, que serão aplicados em 5 pontos do estudo: baseline (antes do tratamento) e, após o tratamento nos seguintes tempos: 1 mês, 3 meses, 6 meses e 1 ano.</p> | | | | | | | | | | |
| Objetivo da Pesquisa: | | | | | | | | | | |
| <p>Primário: Avaliar o efeito do tratamento radioterápico na qualidade de vida das pacientes com câncer do colo de útero localmente avançado atendidas no Serviço de Radioterapia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (HC-FMUSP). Secundário: comparar os resultados das pacientes</p> | | | | | | | | | | |
| <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2">Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21ª andar sala 36</td> </tr> <tr> <td>Bairro: PACAEMBU</td> <td>CEP: 01.246-903</td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: SAO PAULO</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (11)3893-4401</td> <td>E-mail: cep.fm@usp.br</td> </tr> </table> | | | Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21ª andar sala 36 | | Bairro: PACAEMBU | CEP: 01.246-903 | UF: SP | Município: SAO PAULO | Telefone: (11)3893-4401 | E-mail: cep.fm@usp.br |
| Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21ª andar sala 36 | | | | | | | | | | |
| Bairro: PACAEMBU | CEP: 01.246-903 | | | | | | | | | |
| UF: SP | Município: SAO PAULO | | | | | | | | | |
| Telefone: (11)3893-4401 | E-mail: cep.fm@usp.br | | | | | | | | | |
| Página 01 de 03 | | | | | | | | | | |

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.084.448

submetidas à braquiterapia bidimensional (2DBT) com braquiterapia tridimensional guiada por imagem (3DBT).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: mínimos uma vez que se trata de aplicação de escalas. Benefícios: avanço no conhecimento dos efeitos da braquiterapia sobre a qualidade de vida em pacientes com câncer de colo de útero.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa simples, de caráter prospectivo, cujos objetivos são avaliar a qualidade de vida, por meio de escalas específicas, em de pacientes com câncer de colo de útero bem como comparar estas variáveis quanto aos dois métodos de tratamento de braquiterapia (2DBT e 3DBT) durante o período de 2 anos (aplicação das escalas em 5 diferentes tempos do primeiro ano do estudo e seguimento subsequente por mais um ano).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termo de assentimento da instituição onde o projeto será desenvolvido (Serviço de Radioterapia do ICESP) e TCLE apresentados estão adequados

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|-----------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1118267.pdf | 28/11/2018 10:26:25 | | Aceito |
| Outros | cep_formulario_projeto_qv_laysegama.docx | 28/11/2018 10:25:57 | Heloisa de Andrade Carvalho | Aceito |
| Folha de Rosto | FR_CORRIGIDA.pdf | 19/11/2018 10:48:57 | Heloisa de Andrade Carvalho | Aceito |
| Outros | Lattes_Heloisa.pdf | 29/10/2018 14:27:10 | Heloisa de Andrade Carvalho | Aceito |
| Outros | Lattes_Layse.pdf | 29/10/2018 14:25:55 | Heloisa de Andrade Carvalho | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO_QV_IGBT_FINAL.docx | 06/08/2018 15:45:57 | Heloisa de Andrade Carvalho | Aceito |

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep_fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.084.448

| | | | | |
|---|-----------------------------------|------------------------|--------------------------------|--------|
| Outros | sf6d.pdf | 06/08/2018 15:42:55 | Heloisa de Andrade Carvalho | Aceito |
| Outros | QLQC30_autorizado.pdf | 06/08/2018 15:42:35 | Heloisa de Andrade Carvalho | Aceito |
| Outros | CX24_autorizado.pdf | 06/08/2018 15:41:36 | Heloisa de Andrade Carvalho | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_QUALIDADE_DE_VIDA_final.docx | 06/08/2018 15:38:10 | Heloisa de Andrade Carvalho | Aceito |
| Parecer Anterior | Via_PI.pdf | 06/08/2018 15:37:16 | Heloisa de Andrade Carvalho | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 14 de Dezembro de 2018

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador(a))

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 38

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.248-903



UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

Anexo 2 – Aprovação do projeto pelo Núcleo de Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)

PARECER DE AVALIAÇÃO

Registro NP 1490/19

Referente à solicitação de execução de estudo **"Efetividade e Custo-efetividade da braquiterapia guiada por imagem 3D versus braquiterapia convencional (2D) em pacientes com câncer de colo uterino"**.

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Patrícia Coelho de Soárez
Pesquisador Executante: Erica Aranha Suzumura

APRESENTAÇÃO DO PROJETO

Pesquisa retrospectiva, com a finalidade de obter o título de Doutor, que pretende: 1) Revisar sistematicamente os efeitos clínicos da Braquiterapia (BT) 3D versus BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino; 2) Mapear as avaliações econômicas sobre a BT em pacientes com câncer de colo uterino; 3) Analisar a custo-efetividade da BT 3D versus BT 2D em pacientes com câncer do colo uterino. Espera-se que os resultados embasem o processo de tomada de decisão sobre a incorporação da BT 3D no tratamento do câncer de colo uterino no contexto do SUS.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A AVALIAÇÃO

1. Realizado reunião junto aos pesquisadores (06/05/2019 às 11h) para alinhar os dados solicitados de custos. Serão informados os custos relacionados aos procedimentos (consultas, exames, tratamentos) e não de cargos e salários ou medicamentos.
2. Conforme retorno do GIS, dados possíveis de serem extraídos.





RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

1. Encaminhar ao GIS, o RGHC dos pacientes com a data da realização da Braquiterapia para levantamentos dos dados solicitados. *Telefone: 55 11 3893-4003/4004/2795 - icesp.gis@hc.fm.usp.br*

Conforme a *Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas:*

- Antes do início das atividades do projeto, submeter para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FMUSP; Compartilhar o parecer do CEP – FMUSP com o Núcleo de Pesquisa – ICESP;
- Comunicar o Núcleo de Pesquisa – ICESP e CEP – FMUSP diante de quaisquer alterações no projeto;
- Submeter para apreciação do CEP – FMUSP um relatório de acompanhamento do estudo periodicamente, conforme exigência do Comitê; Compartilhar o relatório e o parecer do CEP – FMUSP com o Núcleo de Pesquisa – ICESP;

Versão 3.0 03 de Abril de 2019



- Ao final do estudo, enviar o relatório final, assim como resultados que se tornaram públicos (artigos, defesa de tese, apresentação em congressos, entre outros) para o CEP – FMUSP; Compartilhar o relatório final, os resultados e o parecer do CEP – FMUSP com o Núcleo de Pesquisa – ICESP;

Informamos que sua solicitação foi DEFERIDA

Atenciosamente,

Comissão Científica de Ensino e Pesquisa - CCEP

São Paulo, 15 de maio de 2019.

Versão 3.0 03 de Abril de 2019



Anexo 3 – Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 24/07/2019, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 227/19 intitulado: Efetividade e custo-efetividade da braquiterapia guiada por imagem 3D versus braquiterapia convencional (2D) em pacientes com câncer do colúterino. Apresentado pelo Departamento da Medicina Preventiva.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Profa.Dra. Patrícia Coelho de Soárez

Pesquisador (a) Executante: Dra. Erica Aranha Suzumura

CEP-FMUSP, 24 de Julho de 2019.



Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa