






ARTIGO ORIGINAL



Sobrevida global e fatores associados em mulheres com câncer de mama metastático tratadas com trastuzumabe em uma instituição pública de referência

Overall survival and associated factors in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab at a public referral institution

Débora Silva Gonçalves^I , Arn Migowski^{I,III} , Susanne Crocamo Ventilari da Costa^{II} , Rodrigo Saar da Costa^{II} , Katia Marie Simões e Senna^I , Ivan Ricardo Zimmermann^{III} 

^IInstituto Nacional de Cardiologia, Programa de Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

^{II}Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

^{III}Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Saúde Coletiva – Brasília (DF), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Caracterizar fatores associados e sobrevida global de mulheres com câncer de mama metastático tratadas com trastuzumabe, após sua incorporação ao Sistema Único de Saúde, e apresentar os custos diretos dessa tecnologia. **Métodos:** Trata-se de uma coorte retrospectiva, baseada em dados de prontuários do Instituto Nacional do Câncer, no Rio de Janeiro (RJ). Foram incluídas mulheres com câncer de mama metastático HER-2 positivo em tratamento com trastuzumabe no período de setembro de 2017 a agosto de 2018. A sobrevida global foi estimada pelo método Kaplan-Meier e comparada entre grupos pelo teste de *log-rank*. **Resultados:** Foram selecionadas 136 mulheres, cuja mediana da idade do diagnóstico foi de 51 anos (amplitude: 21-81 anos). A mediana da sobrevida global foi de 43,63 meses (IC95% 33,92–53,34). Observa-se que a mediana da sobrevida global para a população já diagnosticada com doença metastática (estádio IV) foi significativamente menor do que para as pacientes diagnosticadas nos estádios I-III (37,43 meses vs. 48,6 meses, $p < 0,01$). Já mulheres sem uso prévio de trastuzumabe apresentaram uma mediana de sobrevida global maior do que as pacientes pré-tratadas com trastuzumabe (45,16 meses vs. 40,73 meses, $p < 0,01$).

Conclusão: O trastuzumabe aumentou a sobrevida no câncer de mama metastático HER-2 positivo. Metástases cerebrais e múltiplas mostraram-se associadas a um pior prognóstico. É fundamental evitar o estadiamento avançado e realizar tratamento cirúrgico, destacando-se a mastectomia radical. O Sistema Único de Saúde deve adotar políticas e estratégias para o diagnóstico precoce e garantir acesso ao trastuzumabe, considerando seu alto custo.

Palavras-chave: Neoplasias da mama. Metástase neoplásica. Análise de sobrevida. Trastuzumab. Sistema único de saúde.

AUTORA PARA CORRESPONDÊNCIA: Débora Silva Gonçalves. Avenida Binário do Porto, 831, Santo Cristo, CEP: 20081-250, Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: debora.silva.goncalves@gmail.com

CONFLITO DE INTERESSES: nada a declarar

COMO CITAR ESSE ARTIGO: Gonçalves DS, Migowski A, Costa SCV, Costa RS, Senna KMS, Zimmermann IR. Sobrevida global e fatores associados em mulheres com câncer de mama metastático tratadas com trastuzumabe em uma instituição pública de referência. Rev Bras Epidemiol. 2023; 26: e230045. <https://doi.org/10.1590/1980-549720230045.2>

Esse é um artigo aberto distribuído sob licença CC-BY 4.0, que permite cópia e redistribuição do material em qualquer formato e para qualquer fim desde que mantidos os créditos de autoria e de publicação original.

Recebido em: 07/11/2022

Revisado em: 18/07/2023

Aceito em: 20/07/2023



INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública cuja incidência e mortalidade é crescente no mundo¹. Vários fatores contribuem para o aumento da sua carga econômica, sendo o custo dos medicamentos antineoplásicos um componente de alto impacto². Consistente com uma tendência mundial, o câncer de mama é o tipo mais incidente entre as mulheres em todas as regiões brasileiras (excluindo-se o câncer de pele não melanoma)¹.

Na fase metastática, o câncer de mama acomete outros órgãos além do sítio primário e tem por indicação o tratamento paliativo, cujo principal objetivo terapêutico é o aumento da sobrevida global (SG) e da sobrevida livre de progressão (SLP) e a melhoria da qualidade de vida relacionada à saúde³⁻⁵. Entre os agentes disponíveis no arsenal terapêutico para o câncer de mama, destaca-se o trastuzumabe, um medicamento antineoplásico biológico que bloqueia o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2)⁶.

Estudos internacionais apontam que a adição do trastuzumabe está associada a um impacto positivo na SG de pacientes com câncer de mama, inclusive com doença metastática⁷⁻¹¹. No Brasil, o trastuzumabe foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) em 2012 para o tratamento de câncer de mama inicial e localmente avançado^{12,13}. Posteriormente, no ano de 2017, foi deliberada a ampliação da incorporação do trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama metastático¹⁴.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS destaca que o monitoramento pós-incorporação é uma etapa importante no processo de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), a qual visa avaliar a efetividade de uma determinada tecnologia por meio de dados de vida real¹⁵. Os estudos de vida real utilizam registros da prática clínica, diferentemente dos ensaios clínicos randomizados (ECR), que são conduzidos em condições ideais e controladas que podem limitar a diversidade da população em geral. Por isso, apesar de implicarem limitações de origem e confiabilidade dos dados, nota-se uma tendência de valorização desses estudos com dados de mundo real como importantes fontes de evidências científicas¹⁶.

No Brasil, observa-se uma escassez de estudos acerca da sobrevida em câncer de mama metastático, especialmente de estudos específicos sobre a população em uso do trastuzumabe. Destaca-se, portanto, o caráter inovador e a relevância deste trabalho, por se concentrar especificamente em mulheres brasileiras com doença metastática tratadas com trastuzumabe, contribuindo assim para o monitoramento dessa tecnologia após a incorporação ao SUS. O objetivo do estudo foi caracterizar os fatores associados e a SG de mulheres com câncer de mama metastático HER-2 positivo tratadas com trastuzumabe, após sua incorporação ao SUS, e estimar os custos diretos de aquisição dessa tecnologia.

MÉTODOS

Contexto e delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo a partir de dados de registros médicos eletrônicos de um hospital público de referência em oncologia da mama no Rio de Janeiro (RJ), o Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Participantes

A população do estudo foi composta de pacientes do sexo feminino, com câncer de mama metastático e superexpressão do HER-2 que foram tratadas com trastuzumabe isolado ou em associação entre setembro de 2017 e agosto de 2018, período correspondente ao primeiro ano subsequente à incorporação do trastuzumabe para câncer de mama metastático pela CONITEC.

Variáveis e fontes de dados

Após obtida a permissão de acesso aos dados dos prontuários informatizados da instituição, a coleta de dados foi baseada em um formulário eletrônico padronizado, que seguiu as recomendações do guia Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)¹⁷ para o relato de estudos observacionais. As variáveis foram: data de diagnóstico da primeira metástase, data de óbito ou último atendimento na instituição, idade no diagnóstico inicial, estadiamento no diagnóstico inicial, cor da pele, receptor hormonal, grau histopatológico, sítio metastático, tipo de cirurgia, índice de massa corporal (IMC), exposição prévia (adjuvância e/ou neoadjuvância) ao trastuzumabe e dose de cada ciclo de trastuzumabe. Pacientes com dados incompletos foram excluídos da amostra. Peso e altura foram coletados em dois momentos (início e fim do tratamento), e, em seguida, foi calculada a média desses dois valores como base para o cálculo do IMC. A avaliação da ocorrência de morte foi verificada no prontuário e confirmada através da consulta aos registros oficiais de nascimentos e óbitos do poder judiciário do estado do Rio de Janeiro¹⁸. A SG consistiu no tempo entre o diagnóstico da primeira metástase até a ocorrência do desfecho morte por qualquer causa ou último atendimento na instituição, considerando a data limite de 31 de dezembro de 2021 (censura).

Para contabilizar o custo do tratamento com trastuzumabe, o cálculo restringiu-se ao recorte de tempo estabelecido para o estudo (12 meses). Destaca-se que é preconizado na instituição que o início do trastuzumabe seja associado com quimioterapia, e, na fase de manutenção, é possível associar com hormonioterapia ou fazer monoterapia, sendo possível então a mesma paciente perpassar por essas três modalidades terapêuticas, e, por isso, o efeito da associação do trastuzumabe com quimioterapia ou hormonioterapia não foi avaliado. O preço do medicamento foi obtido pelo Banco de Preços em Saúde (BPS) do governo federal considerando a média ponderada dos preços praticados na base do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG)¹⁹. Para

tanto, foram considerados os registros de preços disponíveis no período de 2012 a 2021 em compras pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde (MS) para a apresentação de 150 mg e pelas instituições federais do estado do Rio de Janeiro para a apresentação de 440 mg.

Métodos estatísticos

A SG foi estimada pelo método Kaplan-Meier e comparada entre grupos pelo teste de *log-rank*. Buscando afastar o viés de confundimento, foram construídos também modelos de regressão múltipla por meio da regressão proporcional de Cox para estimar as razões de risco (*hazard*) e os intervalos de confiança de 95% da magnitude de associação dos possí-

veis fatores associados. A presença de multicolinearidade entre as variáveis foi verificada por uma matriz de correlação de Spearman (Material Suplementar – S1). O critério de exclusão por multicolinearidade foi o valor de $r \leq 0,50$ (correlação forte) quando $p \leq 0,05$, prevalecendo a variável com maior significância estatística. Como critérios de inclusão no modelo múltiplo, considerou-se o valor de $p \leq 0,10$ para o teste de *log-rank* e para a razão de risco (HR) da análise univariada. A significância estatística resultante da análise multivariada considerou o valor de $p \leq 0,05$. Foi conduzida a análise de resíduos de Cox-Shell para avaliar a adequação do ajuste do modelo (Material Suplementar – S2). As análises foram realizadas por meio da linguagem R com auxílio da interface livre Jamovi 2.2.5 e do *software* SPSS.

Tabela 1. Caracterização epidemiológica da população com câncer de mama metastático em uso de trastuzumabe de 09/2017 a 08/2018 em um hospital de referência em oncologia do Rio de Janeiro, Brasil.

Variáveis explicativas	Estadiamento ao diagnóstico		
	(I-III) n (%)	IV n (%)	Total n (%)
Idade ao diagnóstico			
20-29	2 (2,7)	3 (4,8)	5 (3,7)
30-49	37 (50,8)	25 (39,7)	62 (45,6)
50-69	32 (43,8)	30 (47,6)	62 (45,6)
70-90	2 (2,7)	5 (7,9)	7 (5,1)
Cor da pele			
Branca	30 (41,1)	21 (33,3)	51 (37,5)
Preta e parda	43 (58,9)	42 (66,7)	85 (62,5)
Sítio metastático			
1_osso	11 (15,1)	10 (15,8)	21 (15,4)
2_SNC	7 (9,6)	2 (3,2)	9 (6,6)
3_Fígado	3 (4,1)	3 (4,8)	6 (4,4)
4_Múltiplas	34 (46,6)	36 (57,1)	70 (51,6)
5_Pulmão	6 (8,2)	3 (4,8)	9 (6,6)
6_Outros	12 (16,4)	9 (14,3)	21 (15,4)
Receptor hormonal (estrógeno ou progesterona)			
Negativo	28 (38,4)	20 (31,5)	48 (35,3)
Positivo	45 (61,6)	43 (68,2)	88 (64,7)
Exposição prévia ao trastuzumabe			
Expostos	41 (56,2)	7 (11,2)	48 (35,3)
Virgens	32 (43,8)	56 (88,8)	88 (64,7)
Tipos de cirurgia			
1_Nenhuma	13 (17,8)	36 (57,1)	49 (36,0)
2_Mastectomia radical	38 (52,0)	03 (4,8)	41 (30,1)
3_Mastectomia simples	03 (4,1)	02 (3,2)	05 (3,7)
4_Conservadora da mama	07 (9,7)	-	07 (5,2)
5_Somente para tumores secundários	03 (4,1)	10 (15,9)	13 (9,6)
6_Somente outras (suporte a acesso vascular)	09 (12,3)	12(19,0)	21 (15,4)
Grau histopatológico			
G1	01 (1,3)	05 (7,9)	06 (4,4)
G2	38 (52,1)	36 (57,2)	74 (54,4)
G3	34 (46,6)	22 (34,9)	56 (41,2)
Índice de massa corporal			
Peso normal (18,5 a 24,9)	20 (27,4)	18 (28,6)	38 (27,9)
Sobrepeso (25,0 a 29,9)	31 (42,5)	25 (39,7)	56 (41,2)
Obesidade ($\geq 30,0$)	22 (30,1)	20 (31,7)	42 (30,9)

Aspectos éticos

Os aspectos éticos envolvidos encontram-se em conformidade com a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, e suas complementares, tendo sido a condução do estudo aprovada pelo comitê de ética em pesquisa local (protocolo nº 27316619.4.0000.5274).

RESULTADOS

Características basais

Foram identificados registros de 149 mulheres com câncer de mama metastático submetidas ao tratamento com trastuzumabe durante o período analisado. No entanto, 13 pacientes (8,72%) foram excluídas por registros com dados incompletos. Portanto, a população final do estudo foi composta de 136 pacientes. A Tabela 1 apresenta o perfil epidemiológico, fornecendo um resumo das características clínicas e patológicas da população.

A mediana da idade no momento do diagnóstico primário foi de 51 anos, variando de 21 a 81 anos. O peso corpóreo médio foi de 70,75 kg (desvio padrão: 13,11), a altura média foi de 158 cm (desvio padrão: 0,06) e o IMC médio foi de 28,3, indicando sobrepeso. A maioria das pacientes (62,5%) se autodeclarou como parda ou preta. Em relação ao estadiamento, observou-se que 46,3% dos casos foram diagnosticados já no estágio IV, indicando metástases. Entre as pacientes com metástases únicas a distância, os locais mais comuns foram ossos (15,4%), pulmões (6,6%), sistema nervoso central (6,6%) e fígado (4,4%). Metástases múltiplas foram observadas em 51,6% da amostra.

Sobrevida global e fatores associados

A probabilidade de pacientes com metástase ao diagnóstico sobreviverem até cinco anos foi de 34,9%, e, para aquelas que apresentaram metástase durante o curso da doença, foi de 41,1%. Aproximadamente 6% das pacientes sobreviveram 10 anos ou mais. A mediana de SG para a população geral do estudo foi de 43,6 meses (IC95% 35,5–52,7) (Figura 1). Em uma análise de subgrupos (Figura 2), a mediana da SG para pacientes diagnosticadas com doença metastática (estádio IV) foi de 37,4 meses (IC95% 32,5–54,9), enquanto, para aquelas diagnosticadas nos estádios I-III, a mediana da SG foi de 48,6 meses (IC95% 34,7–62,8). Pacientes sem exposição prévia ao trastuzumabe apresentaram uma mediana da SG de 45,2 meses (IC95% 35,2–74,5), enquanto aquelas previamente expostas tiveram uma mediana de 40,7 meses (IC95% 24,3–52,1). Nos casos de ocorrência de metástase cerebral, a mediana da SG foi de 18 meses (IC95%: não estimável), enquanto, quando não houve metástase cerebral, a mediana da SG foi de 47,2 meses (IC95% 35,9–54,7). Quando foi observado que nenhum procedimento cirúrgico foi realizado, a mediana da SG foi de 31,1 meses (IC95% 21,7–43,1); nos casos em que houve

realização de algum procedimento cirúrgico, a mediana da SG foi de 53,1 meses (IC95% 44,0–80,0).

Além disso, a Tabela 2 revelou os resultados da análise univariada, demonstrando que ter metástase cerebral (HR: 4,86; IC95% 1,99–11,89; $p=0,001$) ou metástases múltiplas (HR: 1,92; IC95% 1,07–3,45; $p=0,029$) está significativamente associado a uma menor SG. A ausência de exposição prévia ao trastuzumabe na adjuvância e/ou neoadjuvância demonstrou uma tendência de associação com maior sobrevida (HR: 0,69; IC95% 0,46–1,03; $p=0,067$). Pacientes submetidas a mastectomia radical (HR: 0,38; IC95% 0,23–0,64, $p<0,0001$), cirurgia para tumores secundários (HR: 0,36; IC95% 0,17–0,78, $p=0,010$) e cirurgias para suporte ao acesso vascular (HR: 0,54; IC95% 0,30–0,98, $p=0,044$) apresentaram maior sobrevida. Embora a variável idade no momento do diagnóstico tenha mostrado uma tendência de que pacientes muito jovens (≤ 29 anos) diagnosticadas com câncer de mama metastático apresentem pior prognóstico, não houve poder estatístico suficiente para fazer essa afirmação.

Foi observada uma correlação moderada entre as variáveis de exposição prévia ao trastuzumabe e estadiamento ($r=0,375$; $p<0,001$), bem como uma correlação fraca entre os fatores de receptor hormonal e sítio metastático ($r=0,190$; $p<0,027$) (Material Suplementar – S1). No entanto, não foram encontradas correlações fortes entre as variáveis, o que descartou a exclusão de qualquer variável dada a presença de multicolinearidade.

O modelo multivariado foi desenvolvido considerando dois cenários: o primeiro incluiu apenas as variáveis que atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos na metodologia (Material Suplementar – S3), enquanto o segundo adicionou os fatores de idade no diagnóstico inicial e estadiamento dada a plausibilidade biológica e epidemiológica, conforme evidenciado na Figura 3. Em ambos os cenários, a associação dos fatores de exposição prévia ao trastuzumabe, o sítio metastático e o tipo de cirurgia mantiveram sua significância e magnitude.

Análise econômica

É evidente uma significativa redução no preço de aquisição do trastuzumabe a partir de 2020 para ambas as apresentações, de 440 mg e 150 mg. Além disso, ao longo dos 10 anos analisados, observa-se uma diferença importante de preço entre essas duas apresentações, favorecendo o frasco-ampola de 150 mg (Material Suplementar – S4).

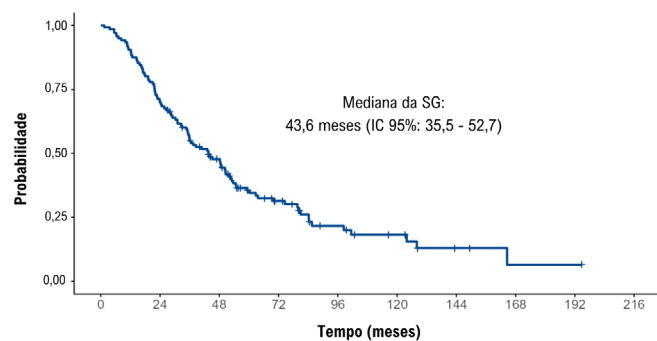
Durante o período de 12 meses, cada participante do estudo consumiu, em média, 3.245,32 mg de trastuzumabe, divididos em uma média de sete doses por paciente. Isso resultou em uma dose média de 463,61 mg. Considerando o preço médio de 1 mg de trastuzumabe em 2017 (R\$20,97), estima-se um custo de R\$9.721,90 por dose. No entanto, com o preço médio de 1 mg de trastuzumabe em 2021 (R\$5,85), o custo de uma dose desse medicamento seria de R\$2.712,11, representando uma redução de 72,1% nesse custo.



DISCUSSÃO

Principais achados

Este estudo examinou a probabilidade de sobrevida e os fatores associados em pacientes com câncer de mama



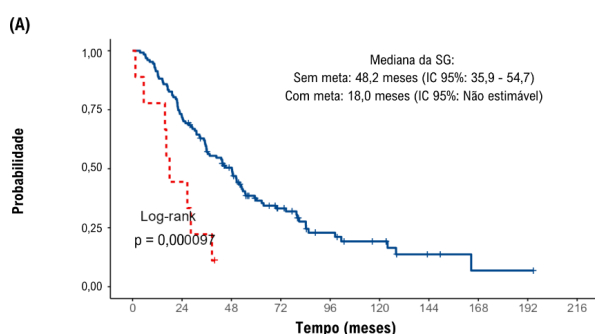
Total	136	95	57	27	13	8	3	1	1	0
-------	-----	----	----	----	----	---	---	---	---	---

Figura 1. Probabilidade de sobrevida global conforme o método Kaplan-Meier para a população geral de pacientes com câncer de mama metastático em uso trastuzumabe de 09/2017 a 08/2018 em um hospital de referência em oncologia do Rio de Janeiro, Brasil.

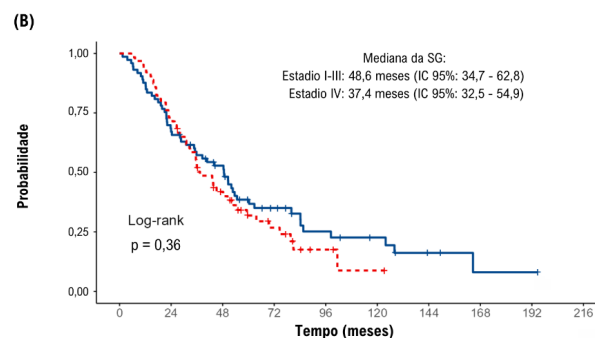
metastático HER-2 positivo tratadas com trastuzumabe em uma instituição oncológica pública no Brasil. A SG nesse tipo de câncer varia de acordo com o diagnóstico tardio e os fatores prognósticos relacionados à agressividade da doença^{20,21}. No entanto, os resultados encontrados são consistentes com a suposição de melhoria na sobrevida com o tratamento de trastuzumabe.

Um estudo francês⁸ analisou pacientes com câncer de mama metastático e encontrou uma SG mediana de 44,91 meses (IC95% 42,51-47,90) no subgrupo de 2.861 pacientes HER-2 positivos. O estudo sugere que a melhoria na SG pode ser atribuída ao desenvolvimento de fármacos direcionados ao HER-2, como o trastuzumabe⁸. Nossos achados também corroboram esses resultados, com uma mediana de SG de 43,63 meses.

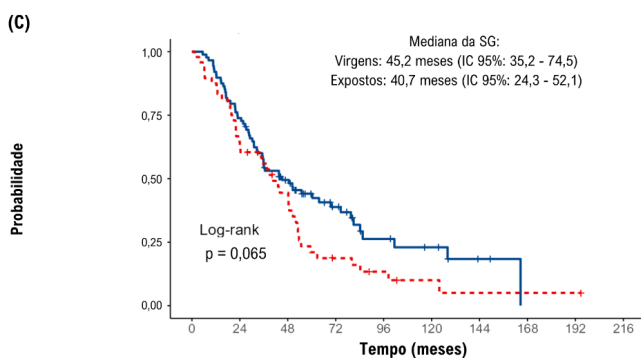
Um estudo observacional australiano⁹ demonstrou uma mediana de SG de 21,8 meses para pacientes pré-tratados com trastuzumabe e 35,6 meses para pacientes sem uso prévio, o que é consistente com nossos achados de uma menor mediana da SG nos pacientes pré-tratados em comparação aos não expostos ao medicamento (40,73 meses vs. 45,16 meses). No entanto, é importante destacar que o cálculo da SG no estudo mencionado considerou a data de início do uso do trastuzumabe, enquanto, em nos-



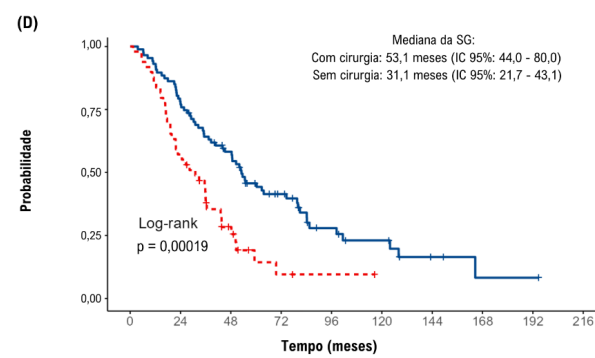
Sem meta cerebral	127	91	57	27	13	8	3	1	1	0
Com meta cerebral	9	4	0	0	0	0	0	0	0	0



Estadio I-III	73	49	34	17	10	7	3	1	1	0
Estadio IV	63	46	23	10	3	1	0	0	0	0



Virgens	88	65	38	20	9	6	2	0	0	0
Expostos	48	30	19	7	4	2	1	1	1	0



Com cirurgia	87	67	47	25	12	8	3	1	1	0
Sem cirurgia	49	28	10	2	1	0	0	0	0	0

Figura 2. Análise de subgrupos para a probabilidade de sobrevida global conforme o método Kaplan-Meier para pacientes com câncer de mama metastático em uso trastuzumabe de 09/2017 a 08/2018 em um hospital de referência em oncologia do Rio de Janeiro, Brasil.

so estudo, consideramos a data do diagnóstico da primeira metástase, o que pode ter influenciado os resultados obtidos. Um estudo adicional¹⁰ encontrou uma mediana de SG de 48,2 meses em pacientes com câncer de mama metastático previamente expostos ao trastuzumabe, o que está em consonância com os resultados deste estudo. Esses resultados indicam que a resistência ao trastuzumabe pode ser um fator contribuinte para uma menor sobrevida em pacientes pré-tratadas em comparação com aquelas que não receberam tratamento anteriormente.

Dois estudos brasileiros relataram que entre 5,1% e 8,7% das pacientes com câncer de mama foram diagnos-

ticadas no estágio IV^{9,22}. Em um estudo específico sobre câncer de mama metastático, foi encontrado um percentual de 26,6% de diagnósticos no estágio IV, mais próximo dos resultados deste estudo, em que 46,3% das pacientes foram diagnosticadas nesse estágio²³. Esses achados destacam a necessidade de mais pesquisas sobre câncer de mama metastático na população brasileira, especialmente no contexto do SUS, para melhor compreensão e intervenção precoce.

A análise dos resultados revelou uma tendência de diminuição da SG à medida que o estadiamento avança em termos tanto de taxa de sobrevivência em cinco

Tabela 2. Análise univariada da sobrevida global no câncer de mama metastático em uso de trastuzumabe de 09/2017 a 08/2018 em um hospital de referência em oncologia do Rio de Janeiro, Brasil.

Variáveis explicativas	HR (univariada)	log-rank
Idade ao diagnóstico		
20-29	-	p=0,62
30-49	0,64 (0,25-1,61, p=0,340)	
50-69	0,80 (0,32-2,01, p=0,633)	
70-90	0,83 (0,25-2,74, p=0,762)	
Cor da pele		
Branca	-	p=0,15
Preta e parda	1,36 (0,90-2,06, p=0,147)	
Sítio metastático		
1_osso	-	p=0,00051
2_SNC	4,86 (1,99-11,89, p=0,001)	
3_Fígado	2,42 (0,86-6,76, p=0,092)	
4_Múltiplas	1,92 (1,07-3,45, p=0,029)	
5_Pulmão	0,68 (0,22-2,07, p=0,496)	
6_Outros	0,99 (0,45-2,19, p=0,978)	
Receptor hormonal (estrógeno ou progesterona)		
Negativo	-	p=0,26
Positivo	0,79(0,52-1,19, p=0,259)	
Exposição prévia ao trastuzumabe		
Expostos	-	p=0,065
Virgens	0,69 (0,46-1,03, p=0,067)	
Tipo de cirurgia		
1_Nenhuma	-	p=0,0041
2_Mastectomia radical	0,38 (0,23-0,64, p<0,001)	
3_Mastectomia simples	0,72 (0,28-1,85, p=0,491)	
4_Conservadora	0,77 (0,30-1,95, p=0,577)	
5_Tumores secundários	0,36 (0,17-0,78, p=0,010)	
6_Outras (suporte a acesso vascular)	0,54 (0,30-0,98, p=0,044)	
Grau histopatológico		
G1	-	p=0,39
G2	2,08 (0,65-6,66, p=0,217)	
G3	1,78 (0,55-5,77, p=0,337)	
Índice de massa corporal		
Peso normal (18,5 a 24,9)	-	p=0,43
Sobrepeso (25,0 a 29,9)	0,74 (0,46-1,20, p=0,219)	
Obesidade (≥30,0)	0,92 (0,56-1,52, p=0,757)	
Estadiamento		
I-III	-	p=0,36
IV	1,20 (0,81-1,80, p=0,365)	

anos (41,1% para estádios I a III, e 34,9% para estágio IV) quanto em mediana de sobrevida (48,6 meses para estádios I a III, e 37,43 meses para estágio IV). Esses achados estão em concordância com estudos anteriores que destacam a influência do estadiamento na sobrevida do câncer de mama, incluindo o metastático²³⁻²⁵. Além disso, um estudo americano²⁶ relatou um percentual menor de diagnósticos em estágio IV (28%) em comparação com este estudo (46,3%), sugerindo um possível diagnóstico mais tardio no Brasil²⁷. Além disso, foi observado que aproximadamente 6% da população analisada sobreviveu por 10 anos ou mais, em comparação com 11% no estudo americano²⁶.

A literatura mostra que o prognóstico do câncer de mama metastático varia de acordo com o sítio metastático, sendo o osso o mais comum, seguido por fígado, pulmão e cérebro^{22,28,29}. Os dados coletados em nossa amostra confirmaram essa tendência. As análises realizadas indicaram que pacientes com metástase cerebral apresentaram o pior prognóstico em todos os cenários, seguidos por metástases múltiplas. Esses resultados estão em concordância com outros estudos que também mostram menor SG em mulheres com metástases cerebrais e múltiplas^{20,21,28}.

Pacientes jovens (≤ 29 anos) diagnosticadas com câncer de mama metastático apresentaram uma tendência de pior prognóstico, o que está em concordância com estudos brasileiros anteriores^{30,31}. Essas pesquisas apontaram que mulheres jovens com câncer de mama têm características clínico-patológicas desfavoráveis, como subtipos mais agressivos, e tendem a ter estádios mais avançados ao diagnóstico do câncer de mama^{30,31}. No entanto, quando excluídas as faixas etárias de pacientes muito jovens (idade inferior a 40 anos), é esperado que o prognóstico piore com o avanço da idade³¹.

O presente trabalho destaca a importância do tratamento cirúrgico adequado no câncer de mama, o que pode ser reiterado por outro estudo brasileiro que apontou a demora na realização de cirurgia com finalidade curativa como um fator associado ao aumento da mortalidade pela doença²². Além disso, em concordância com nossos achados, um estudo comparativo demonstrou que a mastectomia radical, com a remoção de pelo menos dez linfonodos, está associada a um aumento da sobrevida em comparação com o grupo sem cirurgia [HR 0,63 (IC95% 0,50-0,80), $p < 0,001$]³². Essas evidências reforçam a importância do diagnóstico precoce e do tratamento cirúrgico adequado no câncer de mama.

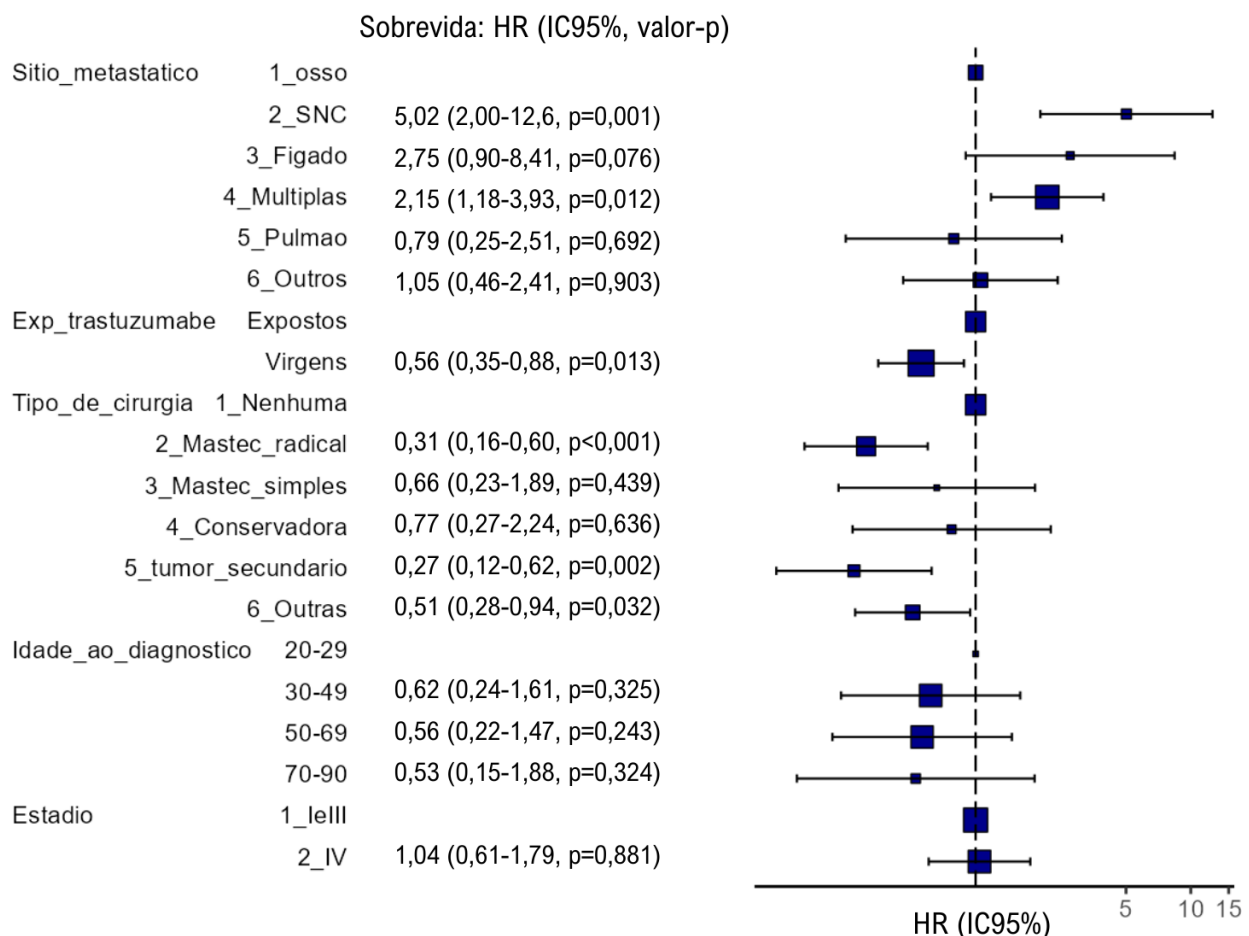


Figura 3. Gráfico de floresta da análise multivariada para sobrevida global de pacientes com câncer de mama metastático em uso trastuzumabe de 09/2017 a 08/2018 em um hospital de referência em oncologia do Rio de Janeiro, Brasil (cenário 2).

O trastuzumabe tem um benefício inequívoco no aumento da SG do câncer de mama metastático HER-2 positivo¹⁰⁻¹³. Contudo seu alto custo pode dificultar o acesso da população a essa tecnologia e afetar os sistemas de saúde. Estudos brasileiros mostraram que o trastuzumabe foi o medicamento com maior impacto financeiro para o INCA³³ e também representou um dos maiores gastos na judicialização de medicamentos antineoplásicos de um hospital federal do Rio Grande do Sul³⁴. Isso ressalta a questão do custo elevado associado ao trastuzumabe.

Este estudo corrobora pesquisas anteriores que demonstraram que a redução do preço do trastuzumabe não ocorreu imediatamente após as parcerias para o desenvolvimento produtivo serem firmadas³⁵. No entanto, análises recentes dos preços praticados em 2020 e 2021 mostraram uma expressiva redução para ambas as apresentações do trastuzumabe em comparação com os preços de 2017, evidenciando o impacto provável do desenvolvimento dos biossimilares^{35,36}. Atualmente, existem seis biossimilares de trastuzumabe registrados e aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil³⁷. É importante ressaltar que os biossimilares são alternativas importantes para ampliar o acesso a tratamentos de alto custo. Contudo ainda existem preocupações na comunidade médica em relação à segurança, à imunogenicidade, à extrapolação e à intercambialidade dos regimes de tratamento relacionados a esses medicamentos biossimilares³⁸.

Fortalezas e limitações

Este estudo tem vantagens significativas, baseado em evidências do mundo real, observando o desempenho da tecnologia em condições não controladas. Isso destaca a importância de estudos de monitoramento pós-incorporação para avaliar o impacto de tecnologias adotadas pelo SUS. O estudo concentra-se em pacientes com câncer de mama metastático, uma área com escassez de evidências na população brasileira, e foi realizado em um hospital de referência em câncer de mama, pela perspectiva do SUS.

Este estudo tem limitações importantes. O tamanho amostral pode não ter sido suficiente para identificar associações importantes nos modelos de regressão múltipla. Estudos futuros com amostras maiores podem confirmar esses achados. A diversidade dos participantes em ambiente não controlado e a abordagem específica da perspectiva do SUS exigem cautela em relação à validade externa. O viés de informação potencial pela natureza retrospectiva e observacional do estudo pode interferir, mesmo com ajustes estatísticos.

Houve confirmação de que o trastuzumabe aumentou a sobrevida em mulheres com câncer de mama metastático HER-2 positivo, especialmente sem exposição prévia ao medicamento. O sítio metastático tem um impacto significativo na sobrevida, com as metástases cerebrais e múltiplas associadas a um prognóstico pior. Evitar o esta-

diamento avançado e realizar tratamento cirúrgico adequado, destacando a mastectomia radical, também é um fator importante para o aumento da sobrevida. Portanto, é essencial que o SUS adote políticas públicas e estratégias que promovam o diagnóstico precoce e garantam o acesso ao trastuzumabe, considerando seu alto custo.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019 [acessado em 13 set. 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
2. Fojo T, Mailankody S, Lo A. unintended consequences of expensive cancer therapeutics—the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 2014; 140(12): 1225-36. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1570>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de recomendação. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [acessado em 4 out. 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/relatorio_ddt_carcionomademama_julho_2018.pdf
4. Xiao W, Zheng S, Yang A, Zhang X, Zou Y, Tang H, et al. Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: a population-based study. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 5329-38. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S176763>
5. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevida. *Cad Saúde Pública* 2002; 18(3): 579-94. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2002000300003>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de recomendação. Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [acessado em 4 out. 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/relatorio_trastuzumabe_ca-mama_metastatico_final.pdf
7. Rosa DD, Bines J, Werutsky G, Barrios CH, Cronemberger E, Queiroz GS, et al. The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). *Breast Cancer Res Treat* 2020; 183(3): 749-57. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05831-y>
8. Gobbi E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer* 2018; 96: 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.03.015>

9. Daniels B, Kiely BE, Houssami N, Lord SJ, Dobbins T, Lu CY, et al. Survival outcomes for Australian women receiving trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer following (neo)adjuvant trastuzumab: a national population-based observational study (2006-2014). *Br J Cancer* 2018; 118(3): 441-7. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.405>
10. Blondeaux E, Ferreira AR, Poggio F, Puglisi F, Bighin C, Sottotetti F, et al. Clinical outcomes of patients with breast cancer relapsing after (neo)adjuvant trastuzumab and receiving trastuzumab rechallenge or lapatinib-based therapy: a multicentre retrospective cohort study. *ESMO Open* 2020; 5(4): e000719. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000719>
11. Lv S, Wang Y, Sun T, Wan D, Sheng L, Li W, et al. Overall survival benefit from trastuzumab-based treatment in HER2-positive metastatic breast cancer: a retrospective analysis. *Oncol Res Treat* 2018; 41(7-8):450-5. <https://doi.org/10.1159/000488202>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº 18, de 25 de julho de 2012. Torna pública a decisão de incorporar o medicamento trastuzumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento do câncer de mama localmente avançado [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [acessado em 4 out. 2021]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2012/prt0018_25_07_2012.html
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 19, de 25 de julho de 2012. torna pública a decisão de incorporar o medicamento trastuzumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento do câncer de mama inicial [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [acessado em 4 out. 2021]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2012/prt0019_25_07_2012.html
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 29, de 2 de agosto de 2017. Torna pública a decisão de incorporar o trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [acessado em 4 out. 2021]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2017/prt0029_03_08_2017.html
15. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Monitoramento de tecnologias em saúde. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [acessado em 23 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/monitoramento-de-tecnologias-em-saude#monitoramento-de-tecnologias>
16. Ballalai A, Souza NNR, Silva JFA, Suavinha MM, Sousa CF, Decimoni TC, et al. Dados de mundo real no processo de tomada de decisão: uma análise sob a perspectiva do sistema brasileiro de saúde suplementar. *J Bras Econ Saude* 2019; 11(3): 283-95. <https://doi.org/10.21115/JBES.v11.n3.p283-95>
17. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública* 2010; 44(3): 559-65. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>
18. Poder Judiciário do Estado do Rio de Janeiro. Portal Extrajudicial. Consulta de Nascimentos e Óbitos. Dados para pesquisa [Internet]. [acessado em 15 mar. 2022]. Disponível em: <http://www4.tjrj.jus.br/Portal-Extrajudicial/CNO/>
19. Banco de Preços em Saúde. Acesso ao sistema [Internet]. Brasília [acessado em 15 out. 2021]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>
20. Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 1091. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6311-z>
21. Lima EOL, Silva MM. Perfil sociodemográfico e clínico-patológico de mulheres hospitalizadas com câncer mamário localmente avançado ou metastático. *Rev Enferm UFSM* 2020; 10: e56. <https://doi.org/10.5902/2179769240000>
22. Medeiros GC, Bergmann A, Aguiar SS, Thuler LCS. Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2015; 31(6): 1269-82. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00048514>
23. Brum IV, Guerra MR, Cintra JRD, Bustamante-Teixeira MT. Câncer de mama metastático: aspectos clinicopatológicos e sobrevida segundo o sítio de metástase. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2017; 50(3): 158-68. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v50i3p158-168>
24. Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Duarte-Torres RM, Torres-Mejía G, Alonso-Ruiz P, Lazcano-Ponce E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. *Salud Pública Méx* 2008; 50(2): 119-25.
25. Rosa LM, Radünz V. Taxa de sobrevida na mulher com câncer de mama: estudo de revisão. *Texto Contexto Enferm* 2012; 21(4): 980-9. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072012000400031>
26. Mariotto AB, Etzioni R, Hurlbert M, Penberthy L, Mayer M. Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26(6): 809-15. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0889>
27. Dos-Santos-Silva I, De Stavola BL, Renna Junior NL, Nogueira MC, Aquino EML, Bustamante-Teixeira MT, et al. Ethnoracial and social trends in breast cancer staging at diagnosis in Brazil, 2001-14: a case only analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7(6): e784-97. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30151-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30151-2)
28. Gerratana L, Fanotto V, Bonotto M, Bolzonello S, Minisini AM, Fasola G, et al. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis* 2015; 32(2): 125-33. <https://doi.org/10.1007/s10585-015-9697-2>

29. Wu SG, Sun JY, Yang LC, Tang LY, Wang X, Chen XT, et al. Patterns of distant metastasis in Chinese women according to breast cancer subtypes. *Oncotarget* 2016; 7(30): 47975-84. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10099>
30. Pinheiro AB, Lauter DS, Medeiros GC, Cardozo IR, Menezes LM, Souza RMB, et al. Câncer de mama em mulheres jovens: análise de 12.689 casos. *Rev Bras Cancerol* 2013; 59(3): 351-9. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2013v59n3.500>
31. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J, et al. Advanced stage at diagnosis and worse clinicopathologic features in young women with breast cancer in Brazil: a subanalysis of the AMAZONA III study (GBECAM 0115). *J Glob Oncol* 2019; 5: 1-10. <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00263>
32. Chen JC, Li Y, Fisher JL, Bhattacharyya O, Tsung A, Bazan JG, et al. Modified radical mastectomy in De Novo Stage IV inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2022; 29(11): 6681-8. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11975-6>
33. Moraes EL, Osorio-De-Castro CGS, Caetano R. Compras federais de antineoplásicos no Brasil: análise do mesilato de imatinibe, trastuzumabe e L-asparaginase, 2004-2013. *Physis (Rio J.)* 2016; 26(4): 1357-82. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-73312016000400015>
34. Cervi SM, Martins RM, Britto RS, Corrêa PM, Lencina CL. Perfil da judicialização de medicamentos antineoplásicos do serviço de oncologia do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas. *Rev Contexto Saúde* 2020; 20(40): 215-25. <https://doi.org/10.21527/2176-7114.2020.40.215-225>
35. Castro AMA. O impacto de políticas públicas no acesso ao trastuzumabe para o tratamento de pacientes com câncer de mama em um Hospital Universitário. [dissertação de mestrado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2020.
36. Capucho HC, Brito A, Maiolino A, Kaliks RA, Pinto RP. Incorporação de medicamentos no SUS: comparação entre oncologia e componente especializado da assistência farmacêutica. *Ciênc Saúde Coletiva* 2022; 27(6): 2471-9. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022276.16282021>
37. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos [Internet]. [acessado em 27 set. 2022]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q?substancia=23119>
38. Resende HM, Ladislau L, Cardoso ACF, Brandão JDP, Assis BR, Cardoso P, et al. Biosimilar use in breast cancer treatment: a national survey of Brazilian oncologists' opinions, practices, and concerns. *JCO Glob Oncol* 2021; 7: 1316-24. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00649>

ABSTRACT

Objective: To characterize associated factors and overall survival of women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab after its incorporation into the SUS, and additionally to present the direct costs of this technology. **Methods:** This is a retrospective cohort, based on data from computerized medical records from one of the units of the National Cancer Institute (INCA), in Rio de Janeiro-RJ, Brazil. Women with HER-2 positive metastatic breast cancer undergoing trastuzumab treatment from September 2017 to August 2018 were included. Overall survival was estimated using the Kaplan-Meier method and compared between groups using the log-rank test. **Results:** 136 women were selected, whose median age at diagnosis was 51 years (range: 21–81 years). The median OS was 43.63 months (95%CI 33.92–53.34). It is observed that the median OS for the population already diagnosed with metastatic disease (stage IV) was significantly lower than for patients diagnosed in stages I-III (37.43 months vs. 48.6 months, $p < 0,01$). Women without previous use of trastuzumab had a higher median OS than patients pretreated with trastuzumab (45.16 months vs. 40.73 months, $p < 0,01$). **Conclusion:** Trastuzumab improves survival in HER-2 positive metastatic breast cancer. Brain and multiple metastases are associated with a worse prognosis. It is essential to avoid advanced staging and perform surgical treatment, with emphasis on radical mastectomy. The SUS must adopt policies and strategies for early diagnosis and guarantee access to trastuzumab, considering its high cost.

Keywords: Breast neoplasms. Neoplasm metastasis. Survival analysis. Trastuzumab. Unified health system.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Gonçalves, D.S.: Conceituação, Curadoria de dados, Escrita – primeira redação, Metodologia, Software. Migowski A.: Escrita – revisão e edição, Validação, Visualização. Costa, S.C.V.: Escrita – revisão e edição, Metodologia, Validação, Visualização. Costa, R.S.: Escrita – revisão e edição, Validação, Visualização. Senna, K.M.S.: Análise formal, Conceituação, Escrita – revisão e edição, Supervisão. Zimmermann, I.R.: Administração do projeto, Análise formal, Conceituação, Curadoria de dados, Escrita – revisão e edição, Metodologia, Software, Supervisão.

FONTE DE FINANCIAMENTO: nenhuma.



ERRATA



No artigo “Sobrevida global e fatores associados em mulheres com câncer de mama metastático tratadas com trastuzumabe em uma instituição pública de referência”, DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720230045.2>, publicado no periódico Rev Bras Epidemiol. 2023; 26: e230045:

Onde se lê:

Arn Migowski Rocha dos Santos¹

Leia-se:

Arn Migowski^{1,II}

Onde se lê:

COMO CITAR ESSE ARTIGO: Gonçalves DS, Santos AMR, Costa SCV, Costa RS, Senna KMS, Zimmermann IR. Sobrevida global e fatores associados em mulheres com câncer de mama metastático tratadas com trastuzumabe em uma instituição pública de referência. Rev Bras Epidemiol. 2023; 26: e230045. <https://doi.org/10.1590/1980-549720230045.2>

Leia-se:

COMO CITAR ESSE ARTIGO: Gonçalves DS, Migowski A, Costa SCV, Costa RS, Senna KMS, Zimmermann IR. Sobrevida global e fatores associados em mulheres com câncer de mama metastático tratadas com trastuzumabe em uma instituição pública de referência. Rev Bras Epidemiol. 2023; 26: e230045. <https://doi.org/10.1590/1980-549720230045.2>

Onde se lê:

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Gonçalves, D.S.: Conceituação, Curadoria de dados, Escrita – primeira redação, Metodologia, Software. Santos A.M.R.: Escrita – revisão e edição, Validação, Visualização. Costa, S.C.V.: Escrita – revisão e edição, Metodologia, Validação, Visualização. Costa, R.S.: Escrita – revisão e edição, Validação, Visualização. Senna, K.M.S.: Análise formal, Conceituação, Escrita – revisão e edição, Supervisão. Zimmermann, I.R.: Administração do projeto, Análise formal, Conceituação, Curadoria de dados, Escrita – revisão e edição, Metodologia, Software, Supervisão.

Leia-se:

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Gonçalves, D.S.: Conceituação, Curadoria de dados, Escrita – primeira redação, Metodologia, Software. Migowski A: Escrita – revisão e edição, Validação, Visualização. Costa, S.C.V.: Escrita – revisão e edição, Metodologia, Validação, Visualização. Costa, R.S.: Escrita – revisão e edição, Validação, Visualização. Senna, K.M.S.: Análise formal, Conceituação, Escrita – revisão e edição, Supervisão. Zimmermann, I.R.: Administração do projeto, Análise formal, Conceituação, Curadoria de dados, Escrita – revisão e edição, Metodologia, Software, Supervisão.

MÉTODOS**Onde se lê:**

Foi conduzida a análise de resíduos de Cox-Shell para avaliar a adequação do ajuste do modelo (Material Suplementar– S2).

Leia-se:

Foi conduzida a análise de resíduos de Cox- Snell para avaliar a adequação do ajuste do modelo (Material Suplementar– S2).

