



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM  
SAÚDE

**FLÁVIO DA SILVA AZEVEDO**

**EFICÁCIA DA VIGILÂNCIA ATIVA COMPARADA COM A PROSTATECTOMIA  
RADICAL EM PACIENTES IDOSOS COM CÂNCER DE PRÓSTATA  
LOCALIZADO E DE BAIXO RISCO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

RIO DE JANEIRO

2018

**FLÁVIO DA SILVA AZEVEDO**

**EFICÁCIA DA VIGILÂNCIA ATIVA COMPARADA COM A PROSTATECTOMIA  
RADICAL EM PACIENTES IDOSOS COM CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO  
E DE BAIXO RISCO: REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Projeto de Dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Orientadores: Dr. Jose Ueleres Braga

Msc. Bruna Medeiros Gonçalves de Veras

RIO DE JANEIRO

2018

A164e Azevedo, Flávio da Silva.

Eficácia da vigilância ativa comparada com a prostatectomia radical em pacientes idosos com câncer de próstata localizado e de baixo risco: revisão sistemática da literatura / Flávio da Silva Azevedo. – Rio de Janeiro, 2018.

66 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Câncer de próstata. 2. Vigilância ativa. 3. Prostatectomia. 4. Mortalidade. I. Título.

**FLÁVIO DA SILVA AZEVEDO**

**EFICÁCIA DA VIGILÂNCIA ATIVA COMPARADA COM A PROSTATECTOMIA  
RADICAL EM PACIENTES IDOSOS COM CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO  
E DE BAIXO RISCO: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aprovada em: 20 de Dezembro de 2018

Banca Examinadora:

---

Prof. Marisa Santos, Ph.D.  
Instituto Nacional de Cardiologia – INC

---

Prof. Bernardo Tura, Ph.D.  
Instituto Nacional de Cardiologia – INC

---

Prof. Rafael Tavares Jomar  
Instituto Nacional do Câncer - INCA

*Aos meus pais **Reynaldo e Odete** que dignamente me apresentaram à importância da família e ao caminho da honestidade e persistência.*

## **AGRADECIMENTOS**

*Aos **Profs. Jose Ueleres Braga e Bruna Medeiros**, o meu reconhecimento pela oportunidade de realizar este trabalho ao lado de pessoas que transpiram sabedoria; meu respeito e admiração pela sua serenidade, capacidade de análise do perfil de seus alunos, e pelo seu Dom no ensino da Ciência, inibindo sempre a vaidade em prol da simplicidade e eficiência.*

### **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

*À **Deus** por me presentear com esta vida e a oportunidade de desenvolver meu conhecimento.*

*À **minha família**, pela minha educação, paciência e estímulo.*

*A realização de um projeto de pesquisa como este só foi possível com o apoio de vários colaboradores,*

*Aos **membros do GRUDA, do NATS do INC, do LAETS UNIRIO – PPGENFBIO** que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho, o meu reconhecimento e gratidão.*

*Aos colegas da **Turma IV do Mestrado em ATS do Instituto Nacional do Câncer**, obrigado pela parceria e companheirismo.*

*Aos meus superiores **Dr. Gécio Luiz Quintella Mendes e Enf. Ângela Coe**, pela paciência conselhos e pelo apoio e disponibilidade de tempo proporcionada que me permitiu concluir este trabalho.*

*Aos **Profs. Drs. Marisa Santos, Bernardo Tura e Katia Senna do INC** que exemplificam a ética e competência profissionais, a dedicação e o aprimoramento contínuos, pelo incentivo e oportunidade de convívio.*

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.

**Albert Einstein**

## RESUMO

O objetivo do presente estudo é avaliar a eficácia e a segurança da vigilância ativa no tratamento do câncer de próstata localizado e de baixo risco em pacientes idosos em comparação com a prostatectomia radical. Os principais tratamentos para o Câncer de Próstata são a Prostatectomia radical, a Radioterapia, a Vigilância Ativa e a Conduta Expectante. O princípio da vigilância ativa é somente iniciar o tratamento, com intenção curativa, quando houver sinal de progressão da doença. Conduta reservada para tumores localizados com baixo risco de evolução, em pacientes com expectativa de vida de dez anos ou mais. Inclui consulta médica, exame de Antígeno Prostático Específico (PSA) trimestral e toque retal (DRE) semestral, além de biópsias transretais prostáticas realizadas anualmente. Foi realizada uma Revisão Sistemática de Literatura através de busca nas bases, COCHRANE, EMBASE, MEDLINE, SCOPUS, LILACS em 01 a 03 de Abril de 2018. Excluídos registros duplicados do mesmo estudo, utilizando o gerenciador de referências Rayyan. Extração de dados e a avaliação da qualidade realizada independentemente por dois autores. Os conflitos foram resolvidos com orientação de um mediador. Foram selecionados 436 ensaios clínicos randomizados, destes 135 eram duplicados, 218 relatos excluídos e 82 artigos com texto completo excluídos, com justificativa. Um único artigo atendeu os critérios de elegibilidade dos estudos. Em uma média de 10 anos, a mortalidade específica por CaP foi baixa, independentemente do tratamento designado, sem diferença significativa entre os tratamentos. A prostatectomia radical foi associada com menores incidências de progressão da doença e metástases do que a vigilância ativa. Tivemos como limitações em nosso estudo, conceitos similares para Vigilância Ativa e Conduta Expectante, variando segundo autores ou grupo de pesquisa.

Palavras-chave: câncer de próstata, vigilância ativa, prostatectomia, mortalidade.



## **ABSTRACT**

The aim of the present study is to evaluate the efficacy and safety of active surveillance in the treatment of localized and low-risk prostate cancer in elderly patients compared to radical prostatectomy. The main treatments for Prostate Cancer are Radical Prostatectomy, Radiation Therapy, Active Surveillance and Expectant Behavior. The principle of active surveillance is only to initiate treatment, with curative intent, when there is a sign of progression of the disease. Conduct reserved for localized tumors with a low risk of evolution in patients with a life expectancy of ten years or more. Includes medical consultation, quarterly Prostate Specific Antigen (PSA) and rectal examination (DRE) semester, in addition to prostate transrectal biopsies performed annually. A Systematic Review of Literature was carried out by searching the bases, COCHRANE, EMBASE, MEDLINE, SCOPUS, LILACS on 01 to 03 April 2018. Duplicate records of the same study were excluded, using the Rayyan reference manager. Data extraction and quality evaluation performed independently by two authors. The conflicts were resolved with the guidance of a mediator. A total of 436 randomized clinical trials were selected, of which 135 were duplicates, 218 excluded reports and 82 excluded full text articles, with justification. A single article met the eligibility criteria of the studies. In an average of 10 years, the specific mortality by CaP was low, independently of the designated treatment, without significant difference between the treatments. Radical prostatectomy was associated with lower incidences of disease progression and metastasis than active surveillance. We had as limitations in our study, similar concepts for Active Surveillance and Expectant Conduct, varying according to authors or research group.

Key words: prostate cancer, active surveillance, prostatectomy, mortality.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

## **Quadros**

<b>QUADRO 1:</b> CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER DE Próstata (TNM 2002).....	17
<b>QUADRO 2:</b> CRITÉRIOS CONSIDERADOS PARA QUE OS PACIENTES SEJAM ELEGÍVEIS À TERAPIA FOCAL.....	28
<b>QUADRO 3:</b> QUADRO RESUMO DOS TRATAMENTOS DISPONÍVEIS PARA CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO.....	31
<b>QUADRO 4:</b> QUADRO COMPARATIVO VIGILÂNCIA ATIVA X CONDOTA EXPECTANTE.....	33
<b>QUADRO 5:</b> CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS.....	36
<b>QUADRO 6:</b> BASE DE DADOS E RESULTADOS.....	39
<b>QUADRO 7:</b> QUADRO COMPARATIVO VIGILÂNCIA ATIVA X CONDOTA EXPECTANTE COM ARTIGOS QUE ATENDERAM AOS DESFECHOS SOLICITADOS (Morte por CaP, Morte por Qualquer Motivo e Progressão da Doença).....	48
<b>QUADRO 8:</b> BUSCA NA COCHRANE.....	64
<b>QUADRO 9:</b> BUSCA NA EMBASE.....	65
<b>QUADRO 10:</b> BUSCA NA LILACS.....	66
<b>QUADRO 11:</b> BUSCA NA MEDLINE.....	67
<b>QUADRO 12:</b> BUSCA NA SCOPUS.....	68

## **Figuras**

<b>FIGURA 1</b> FLUXOGRAMA INICIAL DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	40
<b>FIGURA 2</b> GRÁFICO DO RISCO DE VIÉS.....	45
<b>FIGURA 3</b> RESUMO DO RISCO DE VIÉS.....	45
<b>FIGURA 4</b> GRÁFICO DO RISCO DE VIÉS.....	47
<b>FIGURA 5</b> RESUMO DO RISCO DE VIÉS.....	48

## **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1:</b> CARACTERÍSTICA DO ESTUDO INCLUIDO NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	43
<b>Tabela 2:</b> ESTUDO 1 – RISCO DE VIÉS – DESFECHO PROGRESSÃO DA DOENÇA.....	43
<b>Tabela 3:</b> ESTUDO 1 – RISCO DE VIÉS – DESFECHO MORTALIDADE POR CaP E MORTALIDADE POR QUALQUER MOTIVO.....	46
<b>Tabela 4:</b> MORTES POR CÂNCER DE PRÓSTATA DE ACORDO COM SUBGRUPO.....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACD Adenocarcinoma ductal

ATS Avaliação de Tecnologia em Saúde

CaP Câncer de Próstata

CE Conduta Expectante – Watchful Waiting

DRE Digital Rectal Exam – Exame de Toque Retal

FLA Ablação focal a laser

HDR *High-Dose Rate* - Alta taxa de dose

HIFU Ultra-som focalizado de alta intensidade

INC Instituto Nacional de Cardiologia

INCA Instituto Nacional do Câncer

PRL Prostatectomia Radical Laparoscópica

PDT Terapia Fotodinâmica

PSA Antígeno Prostático Específico

QV Qualidade de Vida

PLAR Prostatectomia Laparoscópica Assistida por Robô

RM Ressonância Magnética

PR Prostatectomia Radical

RT Radioterapia Externa

TRUS Ultra-som transretal

VA Vigilância Ativa - Active Surveillance

## **SUMÁRIO**

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Câncer de Próstata.....	14
1.2 Fatores de Risco.....	15
1.3 Câncer de Próstata Localizado.....	16
1.4 Epidemiologia do Câncer de Próstata no Brasil e no Mundo.....	17
1.5 Rastreamento do Câncer de Próstata.....	18
1.6 Diagnóstico do Câncer de Próstata.....	22
1.7 Estadiamento do Câncer de Próstata.....	22
1.8 Tratamento do Câncer de Próstata.....	23
1.8.1 Vigilância Ativa.....	25
1.8.2 Radioterapia.....	27
1.8.3 Prostatectomia Radical .....	28
1.8.4 Prostatectomia Radical Laparoscópica.....	29
1.8.5 Prostatectomia Laparoscópica Assistida por Robô.....	29
2. OBJETIVOS.....	34
2.1 Questão de Estudo.....	34
3. MÉTODOS.....	35
3.1 Busca na Literatura.....	35
3.2 Critério de Elegibilidade dos Estudos.....	35
3.3 Seleção dos Estudos.....	36
3.4 Avaliação do Risco de Viés.....	37
3.5 Extração dos Dados.....	37
3.6 Aspectos Éticos e Legais.....	38
4. RESULTADOS.....	39
5. DISCUSSÃO.....	51
6. CONCLUSÕES.....	54
REFERÊNCIAS.....	55

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Câncer de Próstata

A próstata é uma glândula que só o homem possui e que se localiza na parte baixa do abdômen. Situando-se logo abaixo da bexiga e à frente do reto, a próstata envolve a porção inicial da uretra. Também produz parte do sêmen, líquido que contém os espermatozoides (1).

O Câncer de Próstata (CaP) é o sexto tipo mais comum no mundo e a neoplasia maligna visceral mais comum em homens, também denominado de carcinoma da próstata. Consiste em um tumor que, na grande maioria dos casos, é de crescimento lento (leva cerca de 15 anos para atingir 1 cm<sup>3</sup>), que não chega a dar sinais durante a vida e nem a ameaçar a saúde do homem, porém alguns desses tumores podem crescer de forma rápida, espalhando-se para outros órgãos e podendo levar à morte. As células cancerosas podem espalhar-se a partir da próstata para outras partes do corpo (metástases), particularmente os ossos e os linfonodos. Em estágios avançados pode causar dificuldades para urinar, hematuria, dor intensa, anemia grave, podendo evoluir para insuficiência renal e infecção generalizada (1).

São duas as formas básicas do CaP: o histológico (latente) e o clínico (invasivo). O câncer histológico consiste em um achado incidental à autópsia ou à prostatectomia radical. Já o câncer clínico, pode ser localizado, que é um câncer assintomático, cujo nódulo suspeito é identificado durante o exame de toque retal, denominado DRE ou pelo Antígeno Prostático Específico, denominado PSA.

- Avançado: sintomas urinários, dificuldade em iniciar ou interromper a corrente de urina, disúria, frequência ou hematuria.

- Metastizante: achado de metástases ósseas osteoblásticas é praticamente diagnóstico do câncer de próstata.

De acordo com estudos de autópsia (2), a forma latente está presente em 30% dos homens acima de 50 anos. Estes estudos demonstraram ainda a presença de CaP em 40% dos homens com 60 anos, aumentando até 70% nos homens acima dos 80 anos. No entanto, o risco de CaP clinicamente significativo e o risco de câncer fatal em homem de 50 anos são estimados em 9,5% e 2,9%, respectivamente (2).

O CaP é mais frequentemente detectado através de exame físico por DRE ou monitoração dos exames de sangue, como o teste do PSA. O PSA é uma substância produzida pelas células da glândula prostática, encontrado principalmente no sêmen, mas também pode ser encontrada no sangue. A maioria dos homens saudáveis têm níveis menores de 4 ng/ml de PSA no sangue (1).

A chance de um homem desenvolver CaP aumenta proporcionalmente com o aumento do nível do PSA referência. Se o nível do PSA de um paciente é elevado, o médico pode sugerir a repetição do exame após um determinado intervalo de tempo ou a realização de uma biópsia da próstata para fechar o diagnóstico. Outros tipos de exames, como raios-X e exames de imagem para os ossos, podem ser realizados para determinar se o CaP evoluiu com metástases (1).

O CaP pode ser tratado com cirurgia, radioterapia, terapia hormonal, quimioterapia, ou combinação destes. A decisão de se tratar ou não um CaP localizado (um tumor que está contido no interior da próstata) com intenção de cura é um dilema entre os benefícios esperados e os possíveis efeitos danosos em relação à sobrevivência e à qualidade de vida do paciente (1) (3) (4).

## **1.2 Fatores de Risco**

A etiologia do CaP é desconhecida, embora evidências epidemiológicas tenham identificado alguns fatores de risco que incluem a raça negra, a idade acima de 50 anos, a dieta não saudável e o histórico familiar da doença (5).

O CaP é raro em homens de menos de 50 anos, e aumenta com a idade indefinidamente de forma linear (6). Três quartos dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos (7). Afro-americanos têm incidências de dez a 40 vezes maiores que os asiáticos (6). É interessante observar que os negros americanos são o grupo racial com a maior incidência relativa (de 1,6 em comparação com os homens brancos dos Estados Unidos) e também o que apresenta as formas mais agressivas da doença. A mortalidade associada à doença ajustada por idade é 2,4 vezes maior para Afro-Americanos do que para brancos (2).

Embora a frequência de CaP detectado por autópsia seja similar em diferentes partes do mundo e, portanto, diferentes grupos raciais (8), este achado contrasta com a incidência de CaP clínico, a qual difere, significativamente,

dependendo da área geográfica considerada, sendo mais alta nos Estados Unidos e países nórdicos da Europa, e baixa no sudeste da Ásia. As diferenças observadas entre este grupo e os demais podem ser reflexo da atuação de fatores exógenos (ambiente biológico, ambiente físico, atmosfera, clima, poluição, etc.) que, provavelmente, afetam o risco de progressão do câncer latente para a sua forma clínica (8).

O CaP apresenta, também, um componente genético e familiar relevante. Do ponto de vista da recorrência, o câncer pode ser classificado em esporádico, familiar ou hereditário. O câncer esporádico compreende a maioria dos casos de câncer que, embora possa ter determinantes genéticos importantes em sua etiologia, confere um baixo risco de recorrência familiar. Agregação familiar de câncer, ou câncer familiar, caracteriza-se pela recorrência familiar de algumas formas comuns de câncer, sem um padrão definido de herança e com alta frequência de tumores múltiplos e em idade precoce. É causado por uma combinação de fatores ambientais (exposição ambiental) e genéticos (polimorfismos modificadores de risco) (5) (6) (9).

O câncer hereditário é caracterizado por síndromes geneticamente determinadas, com alto risco de desenvolvimento de câncer, e compreende centenas de distúrbios relativamente raros e de etiologia monogênica. Estima-se que represente em média 5% a 10% das ocorrências de alguns tipos de câncer na população, sua etiologia confere um baixo risco de recorrência familiar (9).

Há outros possíveis fatores de risco para CaP que estão associados ao estilo de vida e à atitude em relação à saúde como uma dieta com elevado conteúdo de gordura animal e baixa ingestão de vitamina E, selênio e isoflavonóides, reduzida exposição à radiação solar, afetando os níveis de vitamina D e consumo excessivo de álcool. Mais recentemente, têm sido apontados como potenciais elementos etiológicos fatores virais e inflamatórios, muito embora se aguarde comprovação científica (10).

### **1.3 Câncer de Próstata Localizado**

O CaP Localizado é aquele cujo tumor é confinado à Próstata e não apresenta metástases (7).

O CaP é classificado de acordo com dois sistemas: TNM (tumor, nódulo, metástase) e *American Urologic Staging* (onde as fases a, b e c são aplicáveis ao



câncer de próstata não metastático) (Quadro 1). Assim, uma doença clinicamente localizada corresponde a T0, T1 ou T2 e às fases a ou b.

Quadro1 – Classificação do Câncer de Próstata (TNM 2002)

<p><b>T- TUMOR PRIMÁRIO</b>  TX O tumor primário não pode ser avaliado  T0 Sem evidência de tumor primário  T1 Tumor não palpável ou visível por método de imagem  T1a Tumor em achado histológico incidental (5% ou menos do tecido ressecado)  T1b Tumor em achado histológico incidental (&gt; 5% ou menos do tecido ressecado)  T1c Tumor identificado por biópsia prostática (ex.: biópsia indicada por aumento de PSA)  T2 Tumor confinado à Próstata.  T2a Tumor envolve a metade de um lobo ou menos.  T2b Tumor envolve mais da metade de um lobo, mas não ambos os lobos.  T2c Tumor envolve ambos os lobos.  T3 Tumor que se estende através da cápsula prostática.  T3a Extensão extra capsular (uni ou bilateral)  T3b Tumor invade vesícula seminal.  T4 Tumor é fixo ou invade estruturas adjacentes (que não as vesículas seminais): colo da bexiga, esfíncter externo, reto, músculos do pavimento pélvico ou parede pélvica.</p>
<p><b>N – GÂNGLIOS LINFÁTICOS REGIONAIS</b>  NX Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados  N0 Ausência de metástases em gânglios linfáticos regionais  N1 Metástases em gânglios linfáticos regionais.</p>
<p><b>M – METÁSTASES À DISTÂNCIA</b>  MX Metástases à distância não podem ser avaliadas.  M0 Ausência de metástases à distância  M1 Metástases à distância  M1a Gânglios linfáticos não regionais  M1b Ossos  M1c Outros locais</p>

Fonte: Adaptado de Sobin & Wittekind, 2002 (11).

Em homens com CaP clinicamente localizado, a sobrevivência livre de doença é de 70% em 5 anos e de 40% em 10 anos (12)

#### 1.4 Epidemiologia do Câncer de Próstata no Brasil e no Mundo

O CaP é a sexta neoplasia maligna mais comum no mundo em número de novos casos, o terceiro carcinoma mais comum nos homens e a neoplasia mais frequente em homens europeus, americanos e de algumas regiões de África (3).

Representa cerca de 10% do total de cânceres. No Brasil, é o segundo mais comum em homens (atrás apenas do câncer de pele não melanoma). Estimam-se 68.220 casos novos de CaP para o Brasil em 2018. Esses valores correspondem a um risco estimado de 66,12 casos novos a cada 100 mil homens (4).

O CaP continua a ser um problema de saúde na sociedade. Representa cerca de 25% dos novos diagnósticos de câncer e cerca de 9% das mortes por esta doença (5). Além disso, tem sido observado um aumento considerável no diagnóstico deste tipo de carcinoma, especialmente em homens com idade inferior a 50 anos (5).

Estima-se que, em aproximadamente dez anos, devido à sobrediagnóstico, o CaP se torne a neoplasia maligna de homem mais comum em todo o mundo (3).

Sua taxa de incidência é cerca de seis vezes maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento. Mais do que qualquer outro tipo, é considerado um câncer da terceira idade, já que cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos. O aumento observado nas taxas de incidência no Brasil pode ser parcialmente justificado pela evolução dos métodos diagnósticos (exames), pela melhoria na qualidade dos sistemas de informação do país e pelo aumento na expectativa de vida. Entretanto, muitos homens que desenvolvem CaP não apresentam sintomas e acabam morrendo por outras causas (7).

### **1.5 Rastreamento (“*Screening*”) do Câncer de Próstata**

Existem dois tipos de rastreamento, também chamado de triagem ou *screening*: o oportunista e o populacional. O rastreamento oportunista é aquele que acontece quando a pessoa vai ao consultório e o médico pede um exame que pode identificar ou não a existência de alguma doença. O rastreamento populacional é realizado por programas governamentais e consiste em uma investigação sobre um grupo populacional com o objetivo de detectar doenças precocemente. O rastreamento do CaP, como qualquer intervenção em saúde, pode trazer benefícios e malefícios/riscos que devem ser analisados e comparados antes da incorporação na prática clínica e como programa de saúde pública. O benefício esperado é a redução na mortalidade pelo CaP. Os possíveis malefícios incluem resultados falso-positivos, infecções e sangramentos resultantes de biópsias, ansiedade associada ao sobrediagnóstico (*overdiagnosis*) de câncer e danos resultantes do

sobretratamento (*overtreatment*) de cânceres que nunca iriam evoluir clinicamente. Entre 2008 e 2013 diversas instituições de saúde atualizaram suas diretrizes sobre o rastreamento do CaP (*National Health Service* do reino Unido em 2010, U.S. *Preventive Service Task Force* dos EUA em 2012 sobre as recomendações feitas em 2008, *Cochrane Collaboration* em 2013) (13).

A U.S. *Preventive Service Task Force* (USPSTF) dos EUA, em sua revisão de 2012 das recomendações de 2008, fez recomendação contrária à realização rotineira do PSA para o rastreamento do CaP (recomendação grau D). Segundo a revisão, essa prática deve ser desencorajada, pois há moderada ou alta certeza de que os danos associados ao rastreamento do CaP superam seus possíveis benefícios, os quais seriam no máximo muito pequenos. Esta recomendação é direcionada à população masculina dos EUA, independentemente da faixa etária (13).

A *Cochrane Collaboration* atualizou sua revisão sistemática em 2013, que avalia o rastreamento do CaP acompanhado ou não de DRE. A conclusão dos revisores foi que o rastreamento não diminui significativamente a mortalidade global ou por CaP, em uma metanálise de cinco ensaios clínicos randomizados. Malefícios associados ao rastreamento e a exames de confirmação diagnóstica são frequentes e moderados em intensidade. Sobrediagnóstico e sobretratamento são comuns e associados a danos relacionados aos tratamentos disponíveis. Os pesquisadores concluíram que todos os homens antes de decidirem ou não pelo rastreamento devem conhecer os danos associados ao mesmo. E que homens com expectativa de vida entre 10 a 15 anos devem ser informados de que é improvável a existência de qualquer benefício do rastreamento para eles (13).

Em 2010, o *National Health Service* (NHS) do Reino Unido publicou documento sobre rastreamento do CaP. O objetivo era a orientação de médicos generalistas a informar sobre benefícios, limitações e implicações em realizar a dosagem de PSA em indivíduos assintomáticos. A conclusão do documento é que um programa de rastreamento do câncer de próstata não deve ser implementado no Reino Unido. Em vez disso, um programa de gestão do risco de CaP foi introduzido para quando houver a solicitação de realização do PSA por usuários do NHS. Neste caso, o profissional deve apresentar informações de qualidade sobre os benefícios e malefícios de se realizar este teste, e o usuário pode tomar uma decisão orientada pela realização ou não do exame.

Os resultados dos dois grandes estudos randomizados internacionais que investigam o impacto do rastreamento do câncer de próstata na mortalidade, o *European Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) e o *Prostate, Lung, Colorectal and Ovary* (PLCO) foram publicados em 2009. Os resultados do ERSPC apontam que após o seguimento de 11 anos o rastreamento reduziu a mortalidade específica por CaP em 21% (redução do risco relativo), mas não reduziu a mortalidade geral. Os resultados do PLCO apontam que, após 13 anos de seguimento, não há evidências de redução da mortalidade nos homens que participam de programas de rastreamento organizado em comparação com indivíduos do grupo controle. Por outro lado, existem evidências de malefícios, como resultados falso-positivos, sobrediagnóstico e sobretratamento, em particular nos homens mais velhos (13).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a detecção precoce de um câncer compreende duas diferentes estratégias: uma que se destina ao diagnóstico em pessoas que apresentam sinais iniciais da doença (é o chamado diagnóstico precoce) e outra voltada para pessoas sem nenhum sintoma e aparentemente saudáveis (rastreamento). A decisão do uso do rastreamento do CaP por meio de exames de rotina (toque retal e dosagem de PSA) em homens sem sinais e sintomas sugestivos de CaP, como estratégia de saúde pública, deve se basear em evidências científicas de qualidade sobre possíveis benefícios e danos associados a essa intervenção. Por existirem evidências científicas de boa qualidade de que o rastreamento do CaP produz mais danos do que benefícios, o Instituto Nacional de Câncer mantém a recomendação de que não se organizem programas de rastreamento para o CaP e que homens que demandam espontaneamente a realização de exames de rastreamento sejam informados por seus médicos sobre os riscos e provável ausência de benefícios associados a esta prática (13) (14).

Objetivando o controle da doença, recomenda-se a não realização do rastreamento populacional, ao invés disso, sugere que seja feita a capacitação dos profissionais, a organização da assistência e o esclarecimento à população (13) (14).

**Capacitação dos profissionais** - Profissionais de saúde devem conhecer sinais e sintomas de alerta da doença, tanto para orientar a população quanto para providenciar o diagnóstico e o tratamento com agilidade e qualidade(14).

**Organização da assistência** - É preciso garantir acesso aos homens com sinais e sintomas urinários na atenção primária de forma que o processo de investigação diagnóstica seja iniciado o mais breve possível. Além disso, é essencial assegurar a referência para unidades secundárias para confirmação diagnóstica dos casos suspeitos identificados na atenção primária (14) (15).

Os casos sintomáticos devem ser priorizados com relação aos identificados no eventual rastreamento oportunístico, uma vez que esses últimos geralmente representam apenas sobrediagnóstico (14) (15).

**Esclarecimento à população** - Os homens que demandarem espontaneamente a realização de rotina de PSA e/ou DRE devem ser informados sobre o balanço entre os possíveis benefícios e os riscos do rastreamento, para que participem do processo de tomada de decisão. Devem ser orientados quanto aos sinais e sintomas suspeitos de CaP e a importância de procurar um serviço de saúde na presença desses (14) (15) (16).

Não realizar campanhas para convocar homens assintomáticos para a realização de rastreamento com PSA e/ou DRE (15) (16).

Agilidade na confirmação diagnóstica e no tratamento dos casos. A partir da suspeita de um caso, o paciente deve ser encaminhado imediatamente para:

- Serviços de saúde especializados de média complexidade.
- Serviços de saúde habilitados na alta complexidade em oncologia – Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Unacon) e Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Cacon).

Os serviços de saúde especializados de média e alta complexidades devem oferecer exames de confirmação diagnóstica dos casos suspeitos em tempo oportuno. As unidades de alta complexidade também devem garantir agilidade no tratamento dos casos confirmados da doença, uma vez que o intervalo de tempo entre essas etapas influencia diretamente o prognóstico (14) (15) (16).

O procedimento “biópsia de próstata”, da tabela do Sistema Único de Saúde (SUS), deve ser garantido por regulação dos estados e municípios para todos os pacientes encaminhados pelos serviços de saúde. Só assim o gestor do SUS poderá monitorar e avaliar o tempo que o paciente leva para realizar o exame (15) (16).

O INCA, baseando-se nas evidências disponíveis até então, publicou uma nota técnica conjunta com o Ministério da Saúde em 2015, reforçando a recomendação de não implementação de um programa de rastreamento do CaP no Brasil (16).

### **1.6 Diagnóstico do Câncer de Próstata**

De fato, com o uso generalizado do teste do PSA, o diagnóstico e a incidência deste câncer têm vindo a aumentar exponencialmente, ocorrendo, em simultâneo, a detecção da doença em idades mais precoces e em estádios ainda iniciais - mais de dois terços dos homens têm doença clinicamente localizada na altura do diagnóstico (17). No entanto, porque um PSA elevado não é específico para câncer, a biópsia guiada por ecografia transretal é considerada como padrão ouro.

Outra técnica que complementa a avaliação do paciente é o toque retal (DRE), o qual fornece informações importantes sobre volume, consistência e limites da glândula. Uma próstata dura e fixa é altamente suspeita. O rastreamento do CaP é realizado por meio do DRE e da dosagem do PSA. O diagnóstico do CaP é feito pelo estudo histopatológico do tecido obtido pela biópsia da próstata. O PSA é considerado normal até 4 ng/ml. Um homem com nível de PSA na faixa entre 4 ng/ml e 10 ng/ml, têm uma chance de 1 em 4 de ter a doença. Se o PSA se encontra acima de 10 ng/ml, a possibilidade de ter CaP é superior a 50%.e por isso a indicação para que se faça biópsia para confirmação. A generalização do PSA acarreta que 50% dos pacientes diagnosticados com CaP possuem tumores de pequeno volume, em grupo de risco baixo, com sobrevida extremamente alta. Há uma probabilidade de 18% de um homem ser diagnosticado com CaP durante toda a vida, mas somente 2,8% de mortalidade pela doença (18).

### **1.7 Estadiamento e Risco do Câncer de Próstata**

Entender a extensão da doença (Estadiamento) é o passo seguinte ao diagnóstico. O objetivo do estadiamento é entender se o tumor está confinado a próstata e se existe alguma possibilidade de haver disseminação tumoral para outras partes, no caso da próstata principalmente para linfonodos pélvicos e para os ossos. Ao final desse passo, a doença é classificada em três situações de acordo com a

sua extensão. O tumor é localizado, quando é confinado a próstata e sem metástases; o tumor é localmente avançado, quando este cresceu além dos limites da capsula prostática e sem metástases e o tumor é avançado quando este está com metástase “espalhado” (19).

O tratamento irá variar de acordo com a agressividade da doença. O principal parâmetro da agressividade da doença é dado pelo resultado do Escore de Gleason da Biópsia (19).

O Escore de Gleason total é a soma de dois números e varia de 2 a 10:

- Escore de Gleason < ou = 6 baixo grau;
- Escore de Gleason = 7 grau intermediário e
- Escore de Gleason > ou = 8 alto grau.

Com essa informação do Escore de Gleason, Toque retal, PSA classifica-se o Tumor de acordo com Risco de Recorrência (Classificação de D’Amico):

- Baixo risco: tumor confinado a próstata e PSA < 10 ng/mL e Escore de Gleason  $\leq$  6;
- Risco Intermediário: Escore de Gleason = 7, PSA > 10ng/mL e menor que 20 ng/mL e
- Alto risco: suspeita de tumor fora dos limites da próstata, PSA > 20 ng/mL e Escore de Gleason  $\geq$  8.

Portanto o CaP Localizado e de Baixo Risco é aquele que é confinado à próstata e não possui metástases e seu PSA é menor que 10ng/ml e possui Escore de Gleason menor ou igual a 6 (20).

### **1.8 Tratamento do Câncer de Próstata**

O CaP localizado é uma doença crônica, onde a decisão de qual a terapêutica a instituir é extremamente complexa e dependente de fatores como a idade e o estado geral de saúde do paciente. Deve ser realizada uma avaliação completa das comorbidades a fim de se selecionar o tratamento mais adequado aos indivíduos.

O tratamento curativo está indicado quando a perspectiva média de vida do paciente é superior a 10 anos e a doença está localizada. Nestes casos, as opções mais utilizadas são a prostatectomia radical, a radioterapia (RT) e a braquiterapia. Quando não se verificam aqueles pressupostos, não está indicado o tratamento com

intuito curativo e sim paliativo, e as opções disponíveis são: hormonoterapia, conduta expectante, observação ou palição.

A Vigilância Ativa pode, igualmente, ser aplicada a pacientes de baixo risco de forma a evitar tratamentos agressivos, estando indicada para aqueles que, depois de devidamente informados, a aceitem. Como o CaP geralmente cresce de forma lenta, alguns homens, especialmente os mais velhos, muitas vezes não iniciam imediatamente o tratamento contra a doença. Nesses casos, os médicos recomendam abordagens conhecidas como a Conduta Expectante, Observação Vigilante ou Vigilância Ativa. Alguns médicos utilizam esses termos para significar a mesma coisa, enquanto outros consideram significados diferentes (21):

**Vigilância Ativa** – É o monitoramento do CaP por meio de exames e consultas. O paciente é acompanhado de perto, fazendo exames regulares de PSA a cada 3 meses e DRE a cada 6 meses. Biópsias poderão ser realizadas, para verificar a evolução da doença. Mas, se a qualquer momento for constatado o crescimento do tumor ou alguma alteração com base nos resultados dos exames de acompanhamento, o tratamento é iniciado (21).

**Conduta Expectante** – É o monitoramento do CaP com acompanhamento menos intensivo, o que pode significar menos exames, dependendo das alterações nos sintomas, para decidir se o tratamento é necessário. É meramente paliativo (21).

Apesar disto, a maioria dos pacientes acaba por exigir um tratamento ativo (21). Mesmo com outras opções de tratamento do CaP localizado, a prostatectomia radical foi a que ganhou maior popularidade durante as últimas três décadas. Um estudo prospectivo randomizado demonstrou que os tratamentos clássicos (prostatectomia radical, radioterapia e braquiterapia) - os mais utilizados - reduzem a mortalidade específica da doença, a mortalidade global, e o risco de progressão local e metastática quando comparado com os doentes não tratados (22). No entanto, são ainda associados a uma morbidade bastante significativa. É com base na tentativa de diminuir esta morbidade, que surge o interesse na terapêutica focal do CaP. Em contribuição para o crescente interesse, encontram-se ainda: a detecção de estádios baixos da doença, as biópsias e exames de imagem de melhor qualidade técnica e a prevalência de carcinoma unifocal ou carcinoma dominante com tumores secundários de baixo potencial maligno (23).

Médicos de todo o mundo tentam encontrar um tratamento ideal que ofereça excelentes resultados oncológicos e, simultaneamente, uma morbidade mínima aos



doentes que também o exigem. Com efeito, devido ao acesso à informação, muito mais pacientes começam a questionar outras hipóteses de tratamento que não as anteriores, para evitar muitas das complicações a elas associadas e para obter um melhor perfil de risco/benefício (24).

Os tratamentos cirúrgicos menos invasivos, como a prostatectomia radical laparoscópica (PRL) e a prostatectomia robótica (PLAR), têm tido uma utilização crescente. No entanto, apesar dos vários desenvolvimentos e modificações técnicas, as suas maiores complicações são a incontinência urinária e disfunção erétil o que acaba exercendo um efeito negativo significativo sobre a qualidade de vida dos pacientes (24).

Todos os tratamentos disponíveis têm potenciais complicações e/ou morbidade associadas. Assim, às mais conhecidas técnicas - como a RP e as suas novas vertentes (PRL e PLAR), a radioterapia externa e a Braquiterapia, juntam-se modalidades mais recentemente desenvolvidas, como a crioterapia, o ultra-som focalizado de alta intensidade (*high-intensity focused ultrasound* - HIFU), a ablação por laser e a terapia fotodinâmica (24).

Estas últimas surgem, em definitivo, como técnicas minimamente invasivas. Porém, a maioria destas abordagens inovadoras ainda não possui grande evidência científica, nem resultados confiáveis a médio e longo prazo para serem consideradas o tratamento padrão nos homens com CaP. Contudo, estas terapêuticas “experimentais” mostram-se francamente promissoras e representam, aparentemente, o futuro (24).

### **1.8.1 Vigilância Ativa (VA)**

A VA é o monitoramento do CaP por meio de exames e consultas para evitar ou postergar o máximo de tempo possível a cirurgia ou a radioterapia. O princípio da VA consiste em não iniciar o tratamento (com intenção curativa) salvo caso de sinal de evolução da doença. Esta conduta é reservada aos tumores localizados com baixo risco de evolução, nos pacientes com expectativa de vida com 10 ou mais anos (25). A vigilância ativa, geralmente não é oferecida a homens jovens e com bom estado geral de saúde, devido à possibilidade da doença evoluir após 20 ou 30 anos (21).

O tratamento com cirurgia ou radioterapia tem riscos definidos e os efeitos colaterais podem superar os possíveis benefícios para alguns indivíduos. Devido a esses efeitos adversos, a vigilância ativa tem sido adotada como uma opção válida para homens com CaP assintomático localizado e de baixo risco - estadió clínico T1c ou T2a, ou é um tumor limitado à próstata, PSA <10ng/ml, escore de Gleason = 6 e apenas 1 ou 2 fragmentos ipsilaterais positivos em pelo menos uma biópsia (20).

A vantagem que se apresenta é o adiamento do tratamento radical cirúrgico, por tempo indeterminado, diminuindo deste modo as possíveis complicações associadas a esta terapêutica. No entanto, temos de fazer um balanço do que é melhor para o paciente, ou se optarmos por esse procedimento existe a possibilidade de perdermos a “janela” de tratamento (O período de **janela de tratamento** é o tempo necessário para poder fazer o tratamento do paciente antes que este não seja mais possível) para alguns tipos de câncer. Não se possui no momento, a capacidade de prever com precisão quais os tipos de câncer vão progredir mais rapidamente e também o fator ansiedade associado à noção de que alguém está vivendo com um câncer não tratado (26).

Alguns homens não se sentem confortáveis com esse tipo de abordagem, e preferem correr os riscos dos possíveis efeitos colaterais do tratamento mais radical (prostatectomia radical) para tentar retirar ou destruir o tumor (19) (21).

Com a vigilância ativa a doença será cuidadosamente monitorada. Normalmente, essa abordagem inclui consulta médica, exame do PSA e exame de DRE a cada 3 a 6 meses. Biópsias transretais de próstata guiada por ultrassom podem ser realizadas anualmente. O tratamento poderá ser iniciado se o tumor crescer, baseado nos resultados do PSA ou alterações no exame de DRE, resultados dos exames de imagem ou da biópsia. Na biópsia, um aumento na Gradação de Gleason (19) ou na extensão do tumor (baseado no número de amostras da biópsia que contém a doença) são sinais para que o tratamento seja iniciado, geralmente com radioterapia ou cirurgia (27).

Nem todos os médicos concordam com a frequência dos exames durante a vigilância ativa e nem com o melhor momento para iniciar o tratamento, se houver alterações nos exames de acompanhamento. Alguns estudos iniciais de vigilância ativa mostraram que apenas um quarto dos homens precisa ir para o tratamento definitivo com radioterapia ou cirurgia. Uma análise feita com mais de 5.300 homens mostrou que 7% destes homens com CaP clinicamente localizado, escolheram a

vigilância ativa como uma opção inicial. O fato de não se tratar um CaP diagnosticado, gera ansiedade, e além disto a maior dificuldade encontra-se justamente na seleção dos candidatos e nos parâmetros que se adequam para a vigilância, o que permitiria a intervenção imediata, sem que fossem comprometidas as taxas de cura (27).

### **1.8.2 Radioterapia**

A Radioterapia pode ser dividida em externa e intersticial (Braquiterapia). A Radioterapia externa consiste na emissão de raios-x externos gerados por acelerador linear e a Braquiterapia intersticial na implantação transperineal de sementes radioativas intersticiais diretamente no tumor. As sementes radioativas, em número de 100, são levadas até a próstata por agulhas e posicionadas sob o controle de ecografia e raios X, com distribuição homogênea em todo o tecido prostático. esse procedimento é realizado no centro cirúrgico, sob anestesia. As sementes permanecem definitivamente no local implantado, mas sua atividade radioativa tem meia-vida de 59 dias. Logo, após alguns meses, elas encerram sua função.

A Radioterapia externa (RXT) é Indicada para pacientes que tenham contra-indicação de cirurgia, já a Braquiterapia intersticial está indicada isoladamente nos pacientes com bom prognóstico ou complementar à RXT externa (28). A radioterapia externa do CaP evoluiu muito nas duas últimas décadas. Embora a probabilidade de erradicar o CaP se eleve aumentando a dose de radiação, na radioterapia clássica o uso de doses superiores a 70 Gy tem como resultado altas taxas de toxicidade. A proximidade da próstata à bexiga, reto, feixes neurovasculares e tecido erétil do pênis – estruturas rádio sensíveis -, torna evidente o risco de potenciais complicações gastrointestinais, genito-urinárias e sexuais, em todos os pacientes submetidos à radioterapia externa (29). As taxas de controle bioquímico são relatadas como sendo excelentes e equivalentes às da prostatectomia radical e da radioterapia externa (30).

As principais complicações locais agudas e subagudas incluem: retenção urinária aguda, sintomas do trato urinário inferior e sintomas proctológicos, como urgência, hemorragia ou ulceração. As complicações crônicas incluem incontinência urinária e disfunção erétil, sendo que as manifestações urinárias são mais comuns

após a Braquiterapia do que após a radioterapia externa, especialmente em pacientes com hiperplasia prostática (31). A maioria dos pacientes não tem efeitos tardios após a Braquiterapia. A incontinência urinária é observada em menos de 5% dos pacientes tratados (32).

A disfunção erétil é uma complicação comum de todas as terapêuticas potencialmente curativas para o CaP e pode ter um efeito adverso na qualidade de vida (33). A terapia focal tem sido já utilizada com sucesso para o tratamento de doenças em outros órgãos, incluindo o rim e o fígado (34). O candidato ideal a tratamento localizado obedece aos critérios expostos no Quadro 2.

Quadro 2 – Critérios considerados para que os pacientes sejam elegíveis à Terapia Focal (Radioterapia)

PSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA&lt;10ng/mL, PSA density(PSAD)&lt;0,15 ng/mL/g</li> </ul>
Estadio Clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1NxMx ou T2aNxMx</li> </ul>
Avaliação Patológica / Escore de Gleason*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3+3 ou menos (sem grau 4 ou 5)</li> <li>• Não mais do que duas regiões adjacentes positivas para câncer</li> <li>• O comprimento total do tumor &lt; 10mm e &lt; 7 mm em qualquer fragmento; &lt; 1/3 dos fragmentos positivos para câncer</li> </ul>
Imagem Radiológica por Ressonância Magnética (RM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior dimensão &lt; 15mm, se o volume da próstata &gt; 25 gramas ou &lt; 10 mm, se o volume &lt; 25 gramas</li> <li>• Contato capsular &lt; 5 mm em imagens axiais</li> <li>• Sem sinais de extensão extracapsular ou invasão das vesículas seminais</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esquema de biópsia de no mínimo 10 fragmentos, além de 2 adicionais por cada 10 gramas numa próstata &gt; 40g (máximo de 18 fragmentos)</li> </ul>	

Fonte: Adaptado de Sartor, 2008: 35

Os materiais necessários à aplicação destas terapêuticas devem ser colocados e dirigidos por imagem, de forma a acompanhar a ablação do tecido em tempo real e impedir que a energia libertada durante o procedimento escape para fora da zona alvo (36).

### 1.8.3 Prostatectomia Radical ou Prostatovesiculectomia Radical (PR)

Prostatectomia radical é o nome que se dá à cirurgia de retirada da próstata, vesículas seminais e alguns tecidos adjacentes. A cirurgia é indicada como um dos

tratamentos nos casos de câncer da próstata localizado, ou seja, aquele em que o tumor está localizado no interior da glândula, com a finalidade de curá-lo (37).

O procedimento cirúrgico tem sido usado nas últimas décadas por ser extremamente eficiente na eliminação dos tumores malignos (37).

Atualmente é aceita como o padrão ouro do tratamento cirúrgico do CaP localizado a PR (37). 85% dos pacientes submetidos à PR não apresentam evidência de doença após cinco anos e 2/3 após 10 anos (28)(38). Várias modificações foram adicionadas à técnica original da PR, porém o princípio do controle local do tumor com menor morbidade, incluindo a preservação da função sexual, sempre foi mantido; e é neste sentido, que os esforços são dirigidos para reproduzir os resultados da PR com técnicas menos invasivas. O avanço tecnológico fez com que surgissem procedimentos alternativos como a prostatectomia radical laparoscópica (PRL) e a prostatectomia assistida por Robô (PLAR) (37) (38).

#### **1.8.4 Prostatectomia Radical Laparoscópica (PRL)**

A PRL utiliza tecnologias dotadas de funções como a visão tridimensional 3-D (sistema *Viking*) e a articulação de instrumentos (39).

Após a década de 1990, a PRL tornou-se mesmo, em alguns centros, o tratamento cirúrgico de escolha para o tratamento do CaP. No pós-operatório é possível a ocorrência de algumas complicações, como sejam as gastrointestinais, urológicas e vasculares e, as mais relatadas, a incontinência urinária e a disfunção erétil (39).

No momento vem sendo o método de Prostatectomia mais utilizada no INCA nos últimos dois anos.

#### **1.8.5 Prostatectomia Laparoscópica Assistida por Robô (PLAR)**

É o procedimento de robótica mais comum no mundo, embora constitua apenas 10% do volume total de prostatectomias radicais. A sua proporção tem aumentado significativamente e, em paralelo, a proporção das cirurgias de prostatectomia radical (incluindo a PRL) tem diminuído (40).

Esta nova modalidade, realizada com o sistema *Da Vinci* (41), traduz-se em uma prostatectomia mais anatômica, mais fácil de aprender, e mais reprodutível do que a PRL (40).

A PLAR surge como uma possibilidade de superar mais rapidamente a curva de aprendizagem associada à PRL e a tirar partido da vantajosa visão tridimensional (3D), dos sete graus de liberdade de movimento (que imitam os movimentos executados durante a cirurgia aberta), da ausência de tremor e do padrão ergonômico que seria superior em relação à laparoscopia. Estas características permitiriam ao cirurgião efetuar manobras complexas, tais como uma sutura intracorpórea e nós. A difusão da tecnologia é bloqueada pelo investimento inicial de capital e custos de manutenção muito elevados, além da dependência tecnológica e de insumos dos fabricantes exclusivos desses robôs, seus instrumentais, acessórios e insumos que constituem o sistema robótico (42).

Em relação às evidências, a literatura recente tem feito a comparação entre a PR e a PLAR. Vários estudos foram levados a cabo comparando as duas técnicas. Embora a perda de sangue seja superior na PR, o tempo de cirurgia é geralmente mais longo na PLAR. O tempo de internação é mais curto para a PLAR do que para a RP (43); (44) - tempo médio de permanência hospitalar de 1,5 dias para a PLAR e de 2,3 dias para a PR (45).

Estudos mais recentes revelaram que as taxas de incontinência urinária e preservação da função erétil são relativamente similares tanto na PR como na PLAR. A continência urinária situa-se nos 75% aos 3 meses para a RP e nos 76% aos 3 meses para a PLAR (43). Estudos relataram uma potência sexual de 50% aos 700 dias nos pacientes submetidos à PR e de 50% aos 340 dias nos submetidos à PLAR (46).

Há uma tendência na PRL e na PLAR para causar lesões da uretra devido à tração excessiva. Atualmente, os cirurgiões que executam a PLAR procuram alcançar uma continência urinária mais precoce, e estudos e resultados recentes mostram que esta é viável (46)(47).

Muitos médicos presumem ainda que a PLAR está associada a menor morbidade e a menor dor pós-operatória que a PR. Tanto o grupo da PR como o da PLAR relataram uma dor de intensidade inferior a três numa escala de dez pontos (47).

Os cirurgiões que são experientes em ambos os procedimentos cirúrgicos (PR e PRL) podem, fazer uma transição para a PLAR e até mesmo, melhorar os seus resultados (48). No entanto, embora a maioria dos artigos anteriores tenha demonstrado ótimos resultados relativos a cirurgiões experientes em cirurgia aberta que fizeram a transição para PLAR, a literatura recente indica que a introdução da PLAR com um programa estabelecido de PRL também se pode traduzir por taxas de sucesso apreciáveis (48).

As principais modalidades terapêuticas curativas para o tumor localizado e de baixo risco, a Prostatectomia Radical (PR) e Radioterapia, tem efeitos colaterais como incontinência urinária e disfunção erétil afetando a Qualidade de Vida (QV) dos pacientes (49). O Quadro 3 apresenta um resumo dos tratamentos atualmente disponíveis para o CaP localizado.

Quadro 3 - Quadro Resumo dos Tratamentos Disponíveis para CaP Localizado (1)

TRATAMENTO	VANTAGENS	DESVANTAGENS	MORBIDADE
Prostatectomia Radical	Possui dados a longo prazo. Elimina todo o Tumor da Próstata	Trata um elevado nº de pacientes com doença insignificante. - Morbidade	- Impotência Sexual. * - Incontinência Urinária.*1 - Estenose da Uretra.*2 - Redução da QVRS
TRATAMENTO	VANTAGENS	DESVANTAGENS	MORBIDADE
Vigilância Ativa ( <i>Active Surveillance</i> )	- Evita o Tratamento em pacientes com CaP insignificante. - Permite realizar a posteriori todas as outras opções de tratamento. - Prolongamento da Qualidade de vida	Possibilidade de Perda da "janela" de oportunidade para a cura. Necessidade de repetidas biópsias. Necessidade de repetidos DRE. Necessidade repetidos	- Ansiedade.

<sup>1</sup> \* A prostatectomia radical pode causar impotência. Os riscos variam entre 30 e 100% e dependem da idade, do estágio do CaP, do tamanho do tumor e como estava a função erétil antes da cirurgia. Na maioria dos casos, a dificuldade de ter uma ereção melhora com o tempo, embora esse tempo varie bastante, podendo chegar a 18 meses (48) (49).

\*1 Noventa por cento dos casos de incontinência urinária em pacientes com CaP ocorrem por lesão no esfíncter durante a cirurgia. Estágio do câncer e a idade do paciente também influenciam. Após a cirurgia, o homem fica entre uma a duas semanas com sonda. Os pacientes normalmente têm reversão do quadro de incontinência em alguns meses. Em caso de persistência da incontinência, poderá haver necessidade de tratamento cirúrgico (46) (47) (48).

\*2 Estenose da uretra é um estreitamento de um segmento da uretra, que pode resultar em diminuição do fluxo urinário, acarretando em uma série de complicações (46) (47).

	relacionada a saúde(QVRS). - Redução do Sobrediagnóstico - Tratamento com Intenção de Cura.	exames de PSA.	
Conduta Expectante ( <i>Watchful Waiting</i> )	- Evita o Tratamento em pacientes com CaP insignificante. - Permite realizar a posteriori todas as outras opções de tratamento. - Prolongamento da QVRS. - Redução do Sobrediagnóstico	Possibilidade de Perda da “janela” de oportunidade para a cura. Tratamento Paliativo	Ansiedade.
Terapia Focal (Radioterapia)	Morbilidade Mínima. Destroi a lesão “index” do carcinoma. Pode reduzir a mortalidade por CaP. Permite realizar a posteriori todas as outras opções de tratamento.	Deixa tumor fora da área de ablação. Necessidade de repetidas biópsias.	- Impotência Sexual. - Incontinência Urinária. - Disfunção Intestinal (diarreia) - Redução da QVRS.
CaP = Câncer de Próstata DRE = Exame de Toque Retal PSA = Antígeno Prostático		QVRS = Qualidade de Vida relacionada com a Saúde	

Fonte: Adaptado de Lindner et al. , 2010: 36

No Quadro 4 é apresentada a comparação entre a vigilância ativa e a conduta expectante, porém, no presente estudo, como o paciente será um homem com 60 anos ou mais, com câncer de próstata localizado e de baixo risco, consideraremos a conduta expectante como sendo diferente da vigilância ativa.



Quadro 4 - Quadro Comparativo Vigilância Ativa x Conduta Expectante

	<b>Vigilância Ativa (Active Surveillance)</b>	<b>Conduta Expectante (Watchful Waiting)</b>
<b>Intenção de tratamento</b>	Curativo	Paliativo
<b>Seguimento</b>	Agenda pré-definida	Não pré-definido
<b>Avaliação/Marcadores Utilizados</b>	DRE(Digital Rectal Exam Exame de Toque Retal), PSA, re-biopsy, optional MRI(Magnetic Resonance Imaging)	Não pré-definido
<b>Expectativa de vida</b>	>10 anos	<10 anos
<b>Objetivo</b>	Minimizar a toxicidade do tratamento sem comprometer a sobrevida	Minimizar a toxicidade do tratamento
<b>Comentários</b>	Somente para um segmento de pacientes de baixo risco	Pacientes em qualquer estágio da doença

Fonte: Adaptado de Albertsen, 2010: 49

A estratégia ideal de tratamento para um paciente com CaP deve proporcionar sobrevivência a longo prazo e livre de doença, com morbidade mínima e máxima preservação da qualidade de vida (50).

## **2. OBJETIVOS**

Avaliar a eficácia da vigilância ativa comparada com prostatectomia radical em pacientes com 60 anos ou mais, com câncer de próstata localizado e de baixo risco.

### **2.1 Questão de Estudo**

A Revisão Sistemática possui como pergunta: *“Qual a eficácia da vigilância ativa quando comparada com a prostatectomia radical em pacientes com 60 anos ou mais, com câncer de próstata localizado e de baixo risco?”*

### 3. METODOS

A elaboração do texto da dissertação e do artigo com os resultados da revisão seguiram a recomendação do *guideline* PRISMA (52).

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática para sintetizar as evidências acerca da eficácia de vigilância ativa comparada com a prostatectomia radical em pacientes com 60 anos ou mais com câncer de próstata localizado e de baixo risco.

#### 3.1 Busca na Literatura

Foi realizada busca nas bases de dados *Medline* (acessada via PUBMED), Colaboração Cochrane(via Cochrane Brasil), Lilacs (acessado via BVS), Scopus(via Portal CAPES) e Embase (via ELSEVIER). As buscas efetuadas foram realizadas em 01 a 03 de Abril de 2018

A estratégia de busca utilizou filtros e descritores específicos para cada uma das bases de dados consultadas, conforme os Quadros apresentados no APÊNDICE B. Foram ativados os filtros “*Humans*”, “*Male*” e “*Clinical Trial*” durante a busca realizada.

#### 3.2 Critérios de elegibilidade dos estudos:

Adotou-se a estratégia PICO para elegibilidade dos estudos, conforme demonstrado no Quadro 5.

Quadro 5: Critérios de Elegibilidade dos Estudos

<b>Critérios</b>	<b>Descrição</b>
População (Pacientes)	Adultos com 60 anos ou mais, com CaP localizado e de baixo risco.
Intervenção	Vigilância Ativa
Comparador	Prostatectomia Radical (convencional, Laparoscópica e Assistida por Robô)
Medidas de Desfecho (outcomes)	Progressão da doença, Morte por CaP, Morte por Qualquer motivo
Tipo de Estudo	Ensaio Clínico Controlado, Randomizados ou Não

Fonte: Elaboração Própria, 2017

Foram consultados os registros de ensaios clínicos (clinicaltrials.gov) e de Revisões Sistemáticas do PROSPERO para identificar estudos ainda não publicados ou em andamento. Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: *“localized prostate neoplasms”* AND (*“active surveillance”* OR *“watchful waiting”*), com os filtros: *“Interventional Studies”*, *“Male”*, *“Group Senior”*, *“interventional or clinical trials”*.

### 3.3 Seleção dos Estudos

Após a busca dos estudos, foram excluídos registros duplicados do mesmo estudo, utilizando como ferramenta o gerenciador de referências Rayyan <https://rayyan.qcri.org>. O endereço do trabalho de revisão encontra-se em: <https://rayyan.qcri.org/reviews/23358>.

A seleção dos estudos foi realizada por dois avaliadores independentes, com as discordâncias resolvidas através de Moderador.

Primeiramente foi realizada a avaliação dos títulos e resumos.

Na avaliação dos estudos, foi considerada a intervenção vigilância ativa e a prostatectomia radical e pelo menos uma das medidas de desfecho comparando essas intervenções (tempo de progressão da doença, mortalidade e sobrevida global).

Estudos em outros idiomas que não o inglês, o espanhol e português foram excluídos (3 em alemão e 2 em francês). Além disso, foram excluídas cartas, editoriais, revisões, estudos de factibilidade técnica, resumo de conferências, estudos em animais, relato de caso e série de casos.

Os artigos selecionados por adequação de títulos e resumos tiveram seus textos completos avaliados segundo os critérios de elegibilidade no Quadro 5. Em todas as etapas de seleção dos estudos, os motivos pelos quais publicações foram excluídas, estão registrados, de modo a possibilitar a elaboração posterior do fluxograma da revisão sistemática.

### **3.4 Avaliação de Risco de Viés**

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos, foi utilizada a ferramenta da colaboração Cochrane (51), composta de duas partes, em que estão contidos sete domínios: geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, mascaramento de participantes e profissionais, mascaramento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato seletivo de desfecho e outras fontes de vieses. A primeira parte consiste em descrever o que foi relatado no estudo que está sendo avaliado e a segunda parte no julgamento quanto ao risco de viés para cada um dos domínios analisados.

### **3.5 Extração dos Dados**

Um formulário de extração de dados foi elaborado através do uso do software Epi Data 3.1 e está demonstrado no Apêndice B. Antes do início efetivo da extração, o formulário foi testado pelos revisores em alguns artigos, para avaliar a necessidade de ajustes.

Os estudos selecionados foram numerados para melhor identificação durante o processo de avaliação. A extração dos dados foi realizada por dois revisores independentes com resolução das discordâncias por consenso.

O formulário foi composto por informações gerais e características dos estudos selecionados, características dos participantes, características do procedimento de intervenção (Vigilância Ativa), característica do comparador (prostatectomia radical), medidas de desfecho e itens relacionados à qualidade dos estudos.

- Informações gerais: identificação do artigo, título do artigo, autor, ano da publicação, periódico.
- Características do estudo: objetivo, tipo de estudo, critérios de inclusão e exclusão dos participantes, período e local de desenvolvimento do estudo.
- Características dos participantes: número de participantes, idade, fatores de risco para CaP (raça, dieta, tabagismo, sedentarismo, história familiar de doença, outros e ignorado).
- Medidas de desfecho: tempo médio de seguimento (em meses), perdas de seguimento, mortalidade, sobrevida global, tempo de progressão da doença.
- Itens relacionados à qualidade dos estudos (randomização, mascaramento, co-intervenções, relato seletivo de desfecho).

### **3.6 Aspectos Éticos e Legais**

O presente estudo não envolve pesquisa direta em seres humanos. Entretanto, apesar da não obrigatoriedade, o mesmo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia, sendo aprovado sob o número 66226817.7.0000.5272.

A realização da revisão sistemática foi precedida da elaboração de seu protocolo e teve como registro o número CRD 42017071812 de 12/07/2017, na base de revisões sistemáticas PROSPERO.

#### 4. RESULTADOS

O total de estudos encontrados em cada base de dados está apresentado no quadro 6. Tivemos 135 registros duplicados, em um total de 436 registros. A busca por ensaios clínicos em andamento em “*clinicaltrials.gov*” retornou 5 registros, sendo 1 concluído com resultado (Revisão Sistemática elaborado pela Colaboração Cochrane, “*Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer (Review)*”)., 1 eliminado, 1 em fase de recrutamento, 1 em fase anterior ao recrutamento e 1 de estado desconhecido.

Quadro 6: Base de Dados e Resultados

<b>Base de Dados</b>	<b>Resultados Parciais</b>
Cochrane	117
Embase	57
Lilacs	80
Pubmed	51
Scopus	131
Total	436

Fonte: Elaboração Própria, 2018

Na figura 1, é apresentado o fluxograma da revisão sistemática.

## PRISMA DIAGRAMA DE FLUXO

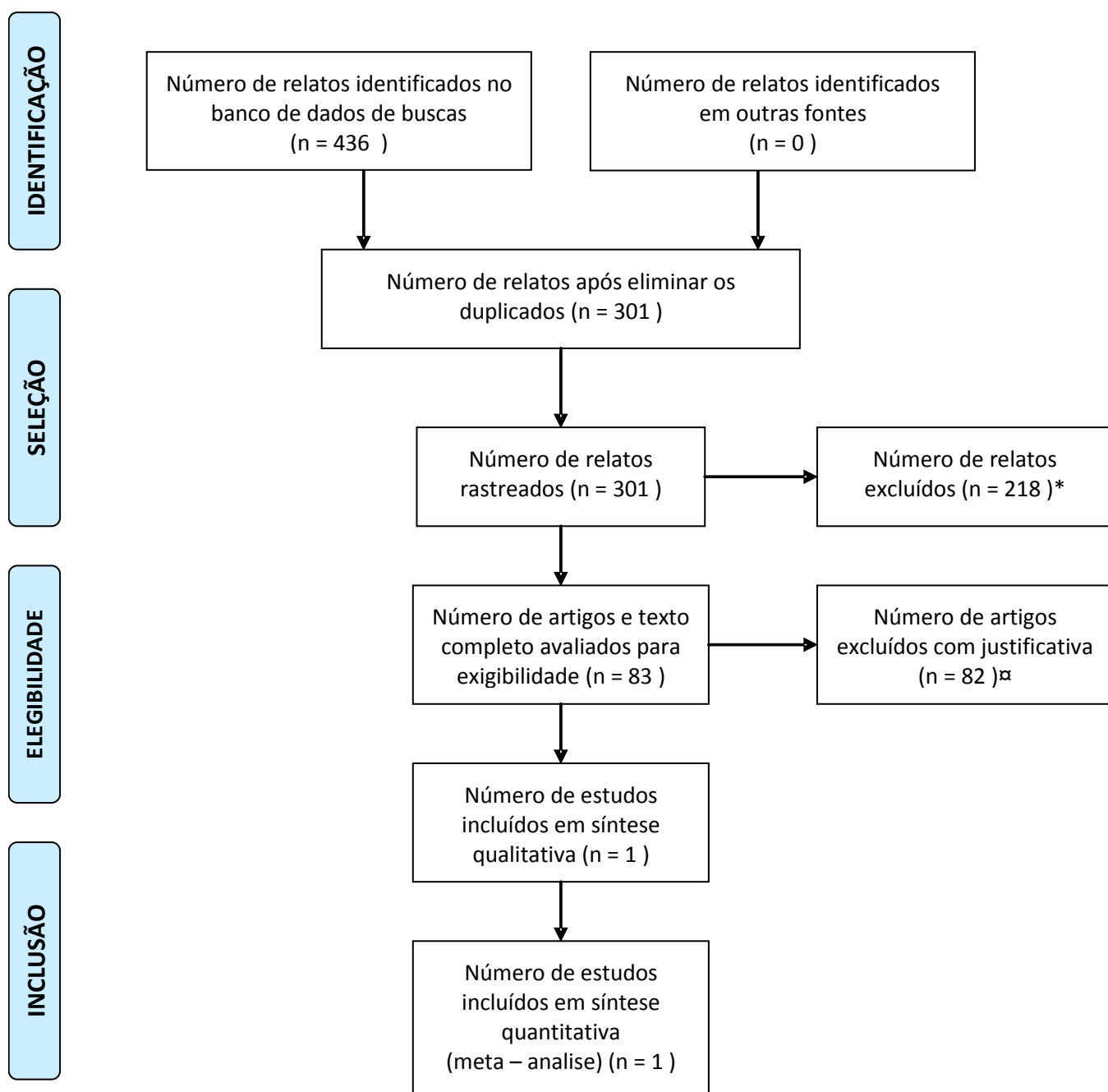


Figura 1: Fluxograma inicial da seleção dos estudos da revisão sistemática <sup>(2)</sup>

<sup>2</sup> \* 218 registros foram excluídos, pois: 84 estavam fora do escopo proposto (PICO); 5 eram de Língua estrangeira que não inglês, espanhol ou português; 9 por serem revisão narrativa; 13 por



Fonte: Adaptado de Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Ao final do processo de seleção, apenas um artigo foi selecionado. O estudo intitulado: “*10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer*” trata-se de um ensaio combinado de rastreamento e tratamento que avaliou a eficácia do antígeno específico da próstata (PSA) na alteração da mortalidade por câncer de próstata (CaP), utilizando três abordagens de tratamento: radioterapia, vigilância ativa e prostatectomia radical.

O recrutamento de pacientes foi incomum, pois os investigadores confiaram na triagem baseada na população para identificar homens com doença localizada. Seus esforços mostraram que o teste de PSA identifica principalmente homens com doença de Gleason 6 e alguns homens com doença de Gleason 7; homens com câncer de próstata de alto grau são encontrados com pouca frequência. Num intervalo de 10 anos (1999 a 2009), um total de 82.429 homens fizeram teste de PSA (com idades entre 50 e 69 anos sem nenhuma medida de PSA anterior).

Foram identificados 2.664 homens com doença de Gleason 6 e 7 principalmente que receberam um diagnóstico de CaP localizado e foram convidados a participar de um estudo randomizado comparando cirurgia, radiação e monitoramento ativo, e 1643 (62%) concordaram em participar, com a seguinte distribuição: 545 foram distribuídos aleatoriamente para vigilância ativa, 553 à prostatectomia radical e 545 para radioterapia. Após o acompanhamento mediano de 10 anos, houve 17 óbitos específicos do CaP: oito no grupo de vigilância ativa, cinco no grupo de prostatectomia radical e quatro no grupo de radiação. Estes resultados não diferiram significativamente ( $p = 0,48$ ). As mortes por qualquer causa também foram distribuídas igualmente entre os três grupos ( $p = 0,87$ ). A progressão da doença ocorreu com maior frequência no grupo de vigilância ativa ( $n = 112$ ) do que no grupo de cirurgia ( $n = 46$ ) ou no grupo de radiação ( $n = 46$ ;  $p = 0,004$ ). A

---

serem outros tipos de publicação, como cartas, editoriais e resumos de congresso, por exemplo e 107 com desenho de estudo fora do escopo proposto.

▫ 82 artigos com texto completo foram excluídos, pois: 17 avaliavam de uma intervenção diferente do proposto, 54 por tipo de população e 11 por referirem-se a cuidados paliativos – conduta expectante.

prostatectomia radical e a radioterapia oferecem alguma proteção contra a progressão da doença, mas o número de homens que progrediram dentro de 10 anos representou apenas 20% do número total randomizado para vigilância ativa. Isso sugere que a história natural do câncer de próstata de baixo grau pode ser de 15 a 20 anos ou mais.

Durante o acompanhamento de 10 anos, pouco mais da metade dos homens no braço de vigilância ativa optou por receber tratamento: metade eleita para cirurgia e metade para alguma forma de radiação ou terapia ablativa. Como estes homens diferiram daqueles que optaram por permanecer em vigilância ativa é incerto. Seus resultados, no entanto, não diferiram daqueles que receberam tratamento imediato, o que, portanto, apoia o conceito de vigilância ativa para homens com doença de baixo grau. Finalmente, o estudo confirmou que a cirurgia e a radiação são igualmente eficazes em 10 anos de acompanhamento. Prostatectomia radical e radioterapia foram associadas com menores incidências de progressão da doença e metástases do que a vigilância ativa.

Tabela 1: Características do estudo incluído na revisão sistemática

Autor e ano

FC Hamdy et Al., 2016

---

	Protec T study group
Período da randomização	1999 a 2009
Intervenção	Vigilância ativa
Comparador	Prostatectomia Radical
Critério de inclusão	Câncer de próstata localizado
Critério de exclusão	Câncer de próstata não localizado
Idade	Homens entre 50 e 69 anos
Seguimento	Seguimento por 10 anos
Principais resultados para o desfecho de interesse (Risco Relativo ou <i>odds ratio</i> )	Desfecho primário mortalidade por câncer de próstata após seguimento por 10 anos. Desfecho secundário taxas de progressão da doença, metástase e morte por qualquer causa.

## ESTUDO DE VIÉS

Tabela 2: Estudo 1: Risco de Viés – Desfecho: Progressão da Doença

<b>Domínio</b>	<b>Julgamento</b>
<p><b>Viés de Seleção</b></p> <p>1. Geração da sequência aleatória</p>	<p>Um total de 82.429 homens tiveram um teste de PSA; 2664 receberam um diagnóstico de câncer de próstata localizado. As opções de tratamento foram discutidas com os homens e 1643 homens (62% dos participantes elegíveis) concordaram em submeter-se à randomização para monitoramento ativo, prostatectomia radical ou radioterapia. Sendo a sequência aleatória.</p> <p>Não houve diferenças significativas no início do estudo entre os três grupos randomizados.</p> <p><b>(Baixo Risco de Viés)</b></p>
<p><b>Viés de Seleção</b></p> <p>2. Ocultação de localização</p>	<p>As atribuições de tratamento foram estratificadas de acordo com o local, com minimização estocástica para melhorar o equilíbrio entre os grupos em relação à idade, escore de Gleason e a média dos resultados do</p>

	<p>teste de PSA na linha de base e na primeira biópsia juntos. Após a randomização, os médicos e participantes estavam cientes das atribuições do grupo.</p> <p>1643 homens concordaram em submeter-se à randomização. 545 homens foram aleatoriamente designados para monitoramento ativo, 553 para prostatectomia radical e 545 para radioterapia.</p> <p><b>(Baixo Risco de Viés)</b></p>
<p><b>Viés de Performance</b></p> <p>3. Mascaramento de participantes e profissionais</p>	<p>Não houve mascaramento.</p> <p><b>(Alto Risco de Viés)</b></p>
<p><b>Viés de Detecção</b></p> <p>4. Mascaramento de avaliadores de desfecho</p>	<p>Não houve mascaramento.</p> <p><b>(Alto Risco de Viés)</b></p>
<p><b>Viés de Atrito</b></p> <p>5. Desfechos Incompletos</p>	<p>Desfecho para progressão da doença.</p> <p>Não houve perda de dados do desfecho.</p> <p><b>(Baixo Risco de Viés)</b></p>
<p><b>Viés de Relato</b></p> <p>6. Relato de Desfecho Seletivo</p>	<p>O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto;</p> <p><b>(Baixo Risco de Viés)</b></p>
<p><b>Outros Vieses</b></p> <p>7. Outras fontes de viés</p>	<p>O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.</p> <p><b>(Baixo Risco de Viés)</b></p>

Com base nos indicadores de qualidade vistos anteriormente, o estudo 1 foi julgado como tendo um "baixo risco de viés" para o desfecho Progressão da Doença.

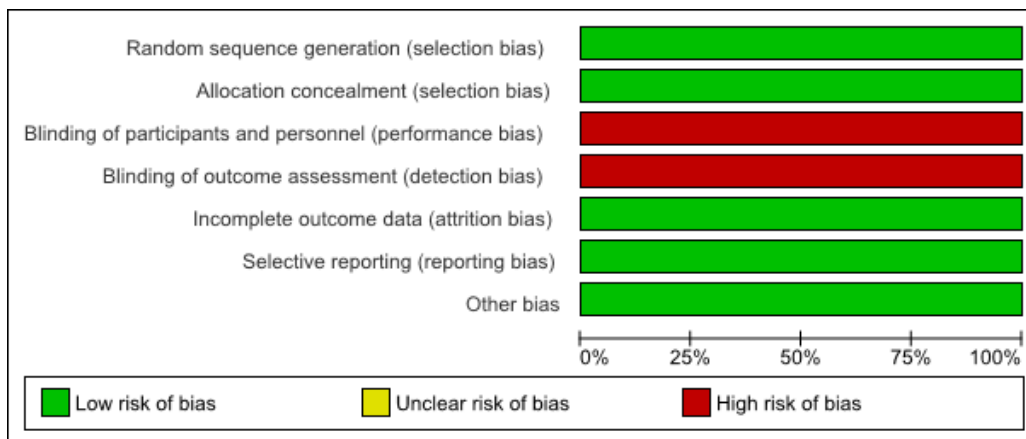


Figura 2 – Gráfico do Risco de Viés - Desfecho de Progressão da Doença

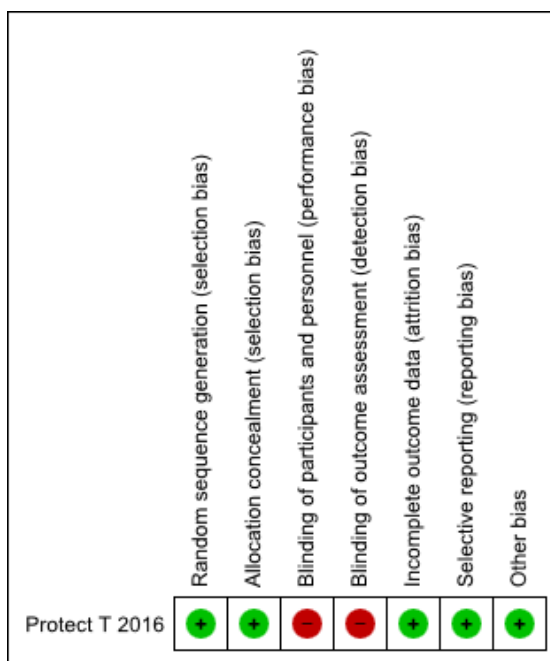


Figura 3 – Resumo do Risco de Viés - Desfecho de Progressão da Doença

Tabela 3: Estudo 1: Risco de Viés – Desfecho: Mortalidade por CaP e Mortalidade por qualquer motivo

Domínio	Julgamento
<p style="text-align: center;"><b>Viés de Seleção</b></p> <p>1. Geração da sequência aleatória</p>	<p>Um total de 82.429 homens tiveram um teste de PSA; 2664 receberam um diagnóstico de câncer de próstata localizado. As opções de tratamento foram discutidas com os homens e 1643 homens (62% dos participantes elegíveis) concordaram em submeter-se à randomização para monitoramento ativo, prostatectomia radical ou radioterapia. Sendo a sequência aleatória.</p> <p>Não houve diferenças significativas no início do estudo entre os três grupos randomizados.</p> <p><b>(Baixo Risco de Viés)</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>Viés de Seleção</b></p> <p>2. Ocultação de locação</p>	<p>As atribuições de tratamento foram estratificadas de acordo com o local, com minimização estocástica para melhorar o equilíbrio entre os grupos em relação à idade, escore de Gleason e a média dos resultados do teste de PSA na linha de base e na primeira biópsia juntos. Após a randomização, os médicos e participantes estavam cientes das atribuições do grupo.</p> <p>1643 homens concordaram em submeter-se à randomização. 545 homens foram aleatoriamente designados para monitoramento ativo, 553 para prostatectomia radical e 545 para radioterapia.</p> <p><b>(Baixo Risco de Viés)</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>Viés de Performance</b></p> <p>3. Mascaramento de participantes e profissionais</p>	<p>Não houve mascaramento.</p> <p>Não há alteração para todos os desfechos de mortalidade.</p> <p><b>(Baixo Risco de Viés)</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>Viés de Detecção</b></p> <p>4. Mascaramento de avaliadores de desfecho</p>	<p>Não houve mascaramento. Não há alteração para todos os desfechos de mortalidade.</p> <p><b>(Baixo Risco de Viés)</b></p>

<p style="text-align: center;"><b>Viés de Atrito</b></p> <p>5. Desfechos Incompletos</p>	<p>Desfechos para morte por CaP e morte por qualquer motivo. Não houve perda de dados dos desfechos.</p> <p><b>(Baixo Risco de Viés)</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>Viés de Relato</b></p> <p>6. Relato de Desfecho Seletivo</p>	<p>O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto;</p> <p><b>(Baixo Risco de Viés)</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>Outros Vieses</b></p> <p>7. Outras fontes de viés</p>	<p>O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.</p> <p><b>(Baixo Risco de Viés)</b></p>

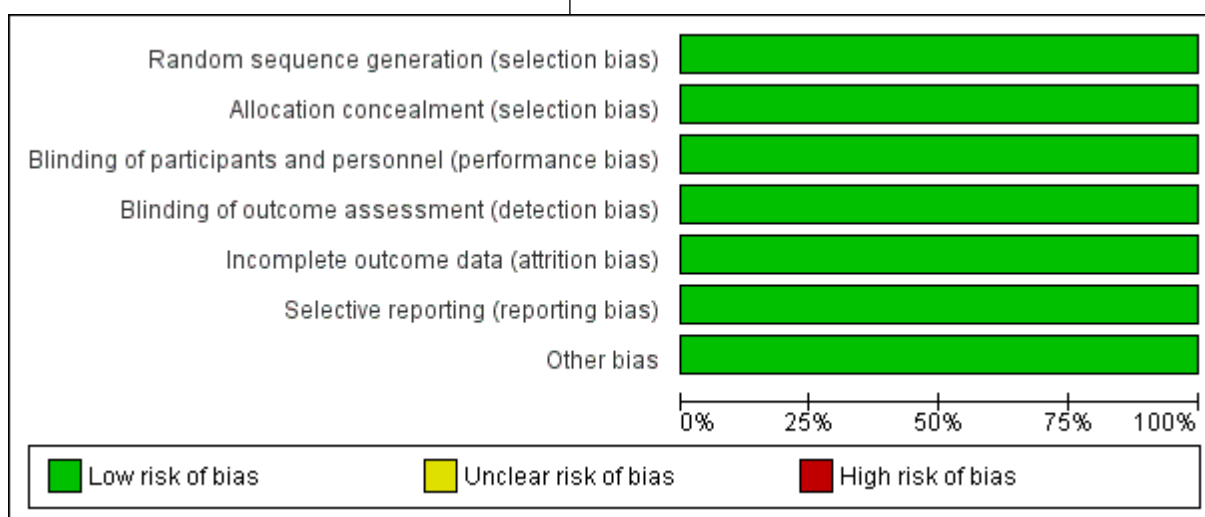


Figura 4 – Gráfico do Risco de Viés - Desfecho de Mortalidade por CaP e Mortalidade por qualquer motivo

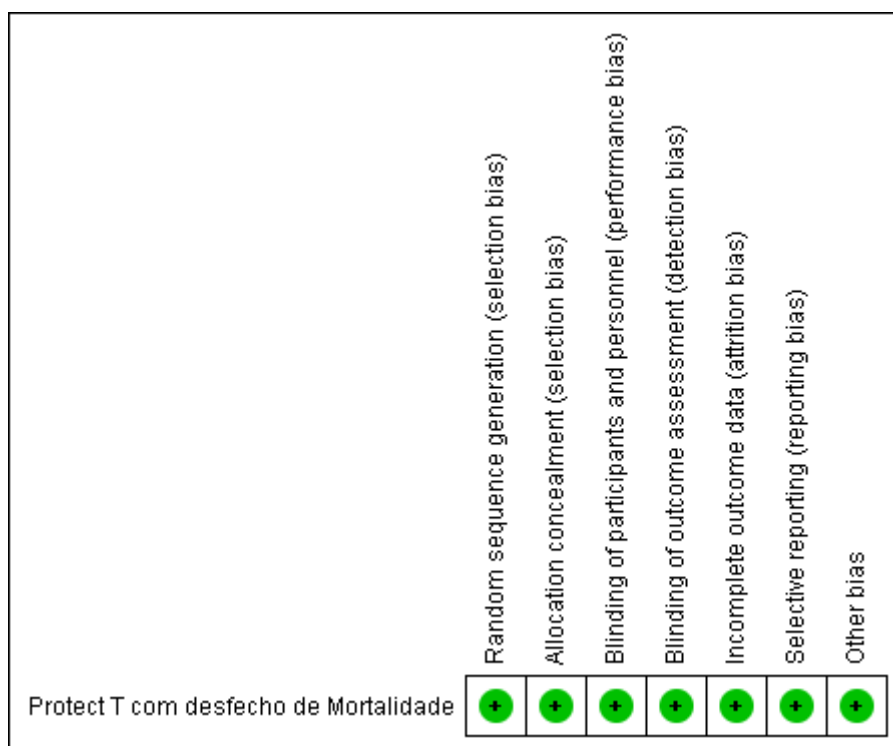


Figura 5 – Resumo do Risco de Viés – Desfecho de Mortalidade por CaP e Mortalidade por qualquer motivo

Com base nos indicadores de qualidade vistos anteriormente, o estudo 1 foi julgado como tendo um "baixo risco de viés" para o desfecho Morte por CaP e Morte por qualquer motivo.

QUADRO 7: Quadro comparativo Vigilância Ativa x Conduta Expectante (49), com artigos que atenderam aos desfechos solicitados (Morte por CaP, Morte por Qualquer Motivo e Progressão da Doença)

	<b>Vigilância Ativa (Active Surveillance)</b>	<b>Conduta Expectante (Watchful Waiting)</b>
<b>Intenção de tratamento</b>	Curativo	Paliativo
<b>Seguimento</b>	Agenda pré-definida	Não pré-definido
<b>Avaliação/ Marcadores Utilizados</b>	DRE(Digital Rectal Exam Exame de Toque Retal), PSA, re-biopsy, optional MRI(Magnetic Resonance Imaging)	Não pré-definido
<b>Expectativa de vida</b>	>10 anos	<10 anos
<b>Objetivo</b>	Minimizar a toxicidade do tratamento sem comprometer a sobrevida	Minimizar a toxicidade do tratamento
<b>Comentários</b>	Somente para um segmento de pacientes de baixo risco	Pacientes em qualquer estágio da doença



	<b>Artigos com Vigilância Ativa que atenderam aos Desfechos Solicitados</b>	<b>Artigos com Conduta Expectante que atenderam aos Desfechos Solicitados</b>
	<i>"10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer"</i> (53).	A Randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer –SPCG-4(54).
		"Management of localized prostate cancer:: The pendulum swings back to the middle" (55).
		"Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer" (56).
		"Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer" (57).
		"Results from Scandinavian prostate group trial number 4: A randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting".(58)
		"Radical prostatectomy reduced long-term mortality more than watchful waiting in early prostate cancer".(59)
		"Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer."(60)
		"Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: The Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial" (61)
		"The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial: VA / NCI / AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): Design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer." (62)
		"Individualized Estimation of the Benefit of Radical Prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group Randomized Trial." (63)
		"Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer." (64)

Fonte: Adaptado de Albertsen, 2010:49

Foram encontrados 11 ensaios clínicos de Conduta Expectante *versus* Prostatectomia Radical que avaliaram os mesmos desfechos estudados pela presente revisão (Morte por CaP, Morte por Qualquer Motivo e Progressão da Doença).

Apenas um ensaio clínico que avaliou Vigilância Ativa (VA) *versus* Prostatectomia Radical foi selecionado, incluindo os desfechos de interesse do presente estudo.

Análise dos diferenciais de eficácia considerando a faixa etária, o tipo de tratamento, nível de PSA, escore de Gleason.

Adicionalmente, são apresentados na tabela 3 dados de mortalidade por câncer de próstata, conforme diferentes subgrupos de pacientes definidos por faixa etária, tipo de tratamento, nível de PSA, escore de Gleason.

Tabela 4 – Mortes por Câncer de Próstata, de acordo com os subgrupos:

<b>Variável</b>	Número de Mortes devido ao câncer de próstata			Valor de P
	Vigilância ativa N= 545	Prostatectomi a N=553	Radioterapia N=545	
Idade na randomização				0,09
< 65 anos	1	3	1	
≥ 65 anos	7	2	3	
PSA no diagnóstico				0,72
< 6 ng/ml	5	3	4	
≥ 6ng/ml	3	2	0	
Gleason no diagnóstico				0,69
6	3	3	2	
≥7	5	2	2	

## 5. DISCUSSÃO

Na busca em literatura cinzenta não foi identificado nenhum artigo adicional em relação àqueles encontrados nas bases de dados consultadas. Ao consultar a página eletrônica “clinicaltrials.gov”, identificou-se o estudo de Revisão Sistemática da Cochrane, “*Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer (Review)*”.

O objetivo da Revisão Sistemática da Cochrane foi comparar os efeitos benéficos e os nocivos da prostatectomia radical versus conduta expectante. Já no caso do presente estudo, o objetivo foi sintetizar as evidências acerca da eficácia da vigilância ativa comparada com prostatectomia radical em pacientes com 60 anos ou mais, com CaP localizado e de baixo risco.

Os critérios de inclusão utilizados no presente estudo foram restritos a uma população de idade  $\geq 60$  anos, bem como a um perfil específico de paciente, isto é, aquele com CaP localizado e de baixo risco. Além disso, a presente revisão diferenciou-se da Revisão publicada pela Cochrane pela intervenção de interesse. Enquanto uma investigava a eficácia da vigilância ativa, a outra tinha como foco a Conduta Expectante. A Revisão da Cochrane se refere à Conduta Expectante e nossa busca é sobre Vigilância Ativa. Essa Revisão da Cochrane é formada por dois estudos, um é o SPCG-4 Trial e o outro VACURG Trial, ambos paliativos.

Foi encontrado um único artigo que atendeu os Critérios de Elegibilidade dos Estudos, o que nos impossibilita de realizar a Metanálise. Esse único artigo resultante da busca é “*10 – Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer*”, esse estudo também conhecido como “Protect T”.

O estudo “Protect T” foi concebido para avaliar a eficácia das três principais abordagens contemporâneas de tratamento, Prostatectomia radical, radioterapia e vigilância ativa, para reduzir a mortalidade por câncer de próstata e melhorar os resultados clínicos em homens com doença clinicamente localizada detectada por PSA.

O manejo do CaP clinicamente localizado que é detectado com base nos níveis de antígeno prostático específico (PSA) permanece controverso.

O uso disseminado do teste de PSA resultou em um aumento dramático no diagnóstico e tratamento do câncer de próstata, mas muitos homens não se

beneficiam de intervenção porque a doença é indolente ou disseminada no momento do diagnóstico. O CaP geralmente progride lentamente e muitos homens morrem de causas conflitantes. Além disso, as intervenções para o CaP podem ter efeitos adversos na função sexual, urinária ou intestinal.

Os resultados mostram que a morte por CaP nesses homens permaneceu baixa em uma média de 10 anos de acompanhamento, em aproximadamente 1%, independentemente do tratamento designado, uma taxa consideravelmente menor do que a prevista para o início do estudo. A mortalidade por todas as causas também foi baixa - em aproximadamente 10%. A taxa de progressão da doença entre os homens designados para prostatectomia foi menos da metade da taxa entre homens designados para vigilância ativa ( $P < 0,001$  para a comparação geral), assim como a taxa de progressão da doença ( $P = 0,004$  para a comparação geral). Sendo assim a Prostatectomia Radical foi associada com menores incidências de progressão da doença e metástases do que a vigilância ativa (53).

As limitações do presente estudo se referem ao uso de conceitos similares para vigilância ativa e conduta expectante, variando segundo autores ou grupo de pesquisa. Sendo a primeira, tratamento com intenção curativa e a segunda paliativa. A vigilância ativa tem agenda pré-definida já a conduta expectante não. A expectativa de vida na VA é maior que 10 anos e na conduta expectante é menor que 10 anos. A VA é somente para um segmento de pacientes de baixo risco, já a conduta expectante atende pacientes em qualquer estágio da doença (27).

O tratamento é um dos componentes do programa nacional de controle do câncer. As metas são, principalmente, cura, prolongamento da vida útil e melhora da qualidade de vida. As principais modalidades de tratamento são a cirurgia e a radioterapia/ quimioterapia (incluindo manipulação hormonal), com apoio de outras áreas técnico-assistenciais, como enfermagem, farmácia, serviço social, nutrição, fisioterapia, reabilitação, odontologia, psicologia clínica, psiquiatria e a estomaterapia (cuidados de ostomizados)(7)(28). Embora cada área tenha papel bem-estabelecido, a abordagem multidisciplinar integrada é mais efetiva do que uma sucessão de intervenções isoladas no manejo do paciente (7) (28).

Cirurgia e radioterapia são apropriadas para tratamento da doença localizada e regional, e pode curar nos estádios precoces do câncer, especialmente quando há uma política de detecção precoce (14). A cirurgia robótica é uma técnica avançada e

menos invasiva. A cirurgia robótica é feita de forma mais precisa, os movimentos são mais firmes. Reduz o tempo de internação e o pós-operatório é melhor (40) (41) (49)

Somente o médico pode indicar e acompanhar a vigilância ativa. O paciente tem que ter notas baixas na chamada escala de Gleason, baixo valor de PSA e a doença tem que estar confinada à glândula prostática de pequeno volume. O monitoramento é feito com toque retal e dosagem de PSA a cada 3 a 6 meses, biópsia depois de um ano a um ano e meio e ressonância magnética. A vigilância ativa é uma estratégia interessante que pode ser usada como apoio nos serviços de oncologia no acompanhamento e gerenciamento das filas para cirurgia e tratamento, visando preservar a saúde e a vida do paciente, por exemplo, no atendimento da Lei dos 60 dias (18)(19)(20).

É desejável o investimento em ensaios clínicos pragmáticos (estudos prospectivos) como perspectivas futuras, ou, além disso, poderiam ser feitos estudos retrospectivos (observacionais).

## 6. CONCLUSÕES

Em uma média de 10 anos, a mortalidade específica por CaP foi baixa, independentemente do tratamento designado, sem diferença significativa entre os tratamentos.

Prostatectomia radical e radioterapia foram associados com menores incidências de progressão de doença e metástases do que a vigilância ativa. As comparações entre grupos no que diz respeito à progressão da doença devem ser interpretadas com cuidado devido às diferentes definições e métodos.

Um tratamento definitivo, como a prostatectomia radical (retirada da próstata) ou radioterapia (método capaz de destruir células tumorais com radiação ionizantes), somente será indicado caso ocorra progressão da doença em pacientes com expectativa de vida maior que dez anos.

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. ABC do Câncer: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer. 3 ed. Rio de Janeiro: INCA; 2017. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//livro-abc-3ed-8a-prova.pdf>>. Acesso em: 30 maio 2017.
2. Rhoden EL, Averbeck MA. Câncer de Próstata Localizado. Artigo de Revisão. Rev AMRIGS; 54(1):92-9.
3. Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. Lancet. 2003; 361(9360):59-64.
4. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>>.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J. Clin. 2009;59(4): 225–49.
6. Gonçalves IR, Padovani C, Popim RC. Caracterização epidemiológica e demográfica de homens com câncer de próstata. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2008; 13(4):1337-42.
7. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer de Próstata. [Site da Internet]. 2016. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata>>. Acessado em: 07 ago 2016.
8. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. Int J Cancer. 1977; 20(5):680-8.
9. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. Rev Scand J Urol Nephrol Suppl. 2005;(216):34-63.
10. Rhoden EL, Averbeck MA (2010) Localized prostate cancer. Revista da AMRIGS 54 (1): 92-9.
11. Sobin LH & Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 6 ed. Wiley-Liss: New York; 2002.
12. James ML. Prostate cancer (early). BMJ Clin Evid. 2006;10:1805.

13. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rastreamento do Câncer de Próstata. Rio de Janeiro: INCA; nov 2017. Disponível em:<<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//rastreamento-prostata-2013.pdf>>.
14. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer de próstata: detecção precoce. [site da internet]. 2017. Disponível:<[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/deteccao\\_precoce](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/deteccao_precoce)>. Acesso em : 20 maio 2017.
15. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Informativo detecção precoce. Boletim do INCA. 2014; 5(2).
16. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Nota técnica conjunta nº 001/2015. Posicionamento do Ministério da Saúde acerca da integralidade da saúde dos homens no contexto do Novembro Azul. 26 jun 2015. Disponível em:<<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/09/Integralidade-sa-de-homens.pdf>>.
17. Shao YH, Demissie K, Shih W, Mehta AR, Stein MN, Roberts CB et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J. Natl Cancer Inst.* 2009;101(18):1280–3.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Primária, 29. Brasília: Ministério da Saúde, 2010 . Disponível:<[http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos\\_ab/abcdad29.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcdad29.pdf)> . Acessado em: 07 jul 2016.
19. Gleason DF. The Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In Tannenbaum M (ed.) *Urologic Pathology: The Prostate*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1977; 171-98.
20. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J. Urol.* 2002; 167(4):1664–9.
21. Pichardo S, Gelet A, Curiel L, Chesnais S, Chapelon JY. New integrated imaging high intensity focused ultrasound probe for transrectal prostate cancer treatment. *Ultrasound in Med & Biol.* 2007; 34(7):1105–16.
22. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364(18):1708–17.
23. Marberger M, Carroll PR, Zelefsky MJ, Coleman JA, Hricak H, Scardino PT et al. New Treatments for Localized Prostate Cancer. *Urology.* 2008; 72(6 suppl): 36–43.



24. Robinson MR, Moul JW. Novel techniques for the treatment of localized prostate cancer: evidence of efficacy? *Curr Urol Rep.* 2007; 8(3):203–10.
25. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer.* 2002;95(2):281-6.
26. Barocas DA, Cowan JE, Smith JA Jr, Carroll PR, CaPSURE Investigators. What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? An analysis of the CaPSure database. *J Urol.* 2008; 180(4):1330–34.
27. Harlan SR, Cooperberg MR, Elkin EP, Lubeck DP, Meng M, Mehta SS et al. Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol.* 2003;170(5):1804-7.
28. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: Programa Nacional de Controle do Câncer de Próstata: Documento de Consenso. Rio de Janeiro: INCA. 2002. p. 32.
29. Zelefsky MJ, Eid JF. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(1):129–33
30. Khaksar SJ, Langley SE, Lovell D, Laing RW. Interstitial low dose rate brachytherapy for prostate cancer – a focus on intermediate-and high-risk disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006;18(7):513–8.
31. Nguyen CT, Zelefsky MJ, Kattan MW. The current state of brachytherapy nomograms for patients with clinically localized prostate cancer. *Cancer.* 2009;115(13 suppl):3121-7.
32. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol.* 2004;171(3):1098–104.
33. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. (2003a) Long-term urinary quality of life after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:454-61.
34. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R et al. Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. *Cancer.* 1993;72(5):1701-8.
35. Sartor AO, Hricak H, Wheeler TM, Coleman J, Penson DF, Carroll PR et al. Evaluating Localized Prostate Cancer and Identifying Candidates for Focal Therapy. *Urology.* 2008;72(6 suppl):12-24.
36. Lindner U, Trachtenberg J and Lawrentschuk N. Focal therapy in prostate cancer: modalities, findings and future considerations. *Nat Rev Urol.* 2010;7(10):562–71.

37. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982;128(3):492–7.
38. Godoy ARB, Maciel CLS, Avelino JC. A Percepção do Homem em relação ao Exame da Próstata. Bragança Paulista. Monografia [Graduação em Enfermagem] - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade São Francisco; 2011.
39. Anastasiadis AG, Salomon L, Katz R, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC. Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcome. *Urology*. 2003;62(2):292-7.
40. Dasgupta P, Kirby RS. The current status of robot-assisted radical prostatectomy. *Asian Journal of Andrology*. 2009;11(1):90–3.
41. Urobotics [Online] Maryland: Baltimore, 2005. Disponível em: <<http://urobotics.urology.jhu.edu/projects/T-RALP/index.php>>. Acessado em: 19 maio 2016.
42. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2001;87(4):408–10.
43. Ahlering TE, Woo D, Eichel L, Lee DI, Edwards R, Sharecky DW. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. *Urology*. 2004;63(5):819–22.
44. Kaul S, Savera A, Badani K, Fumo M, Bhandari A, Menon M. Functional outcomes and oncological efficacy of Vattikuti Institute prostatectomy with Veil of Aphrodite nerve-sparing: an analysis of 154 consecutive patients. *BJU Int*. 2006;97(3):467–72.
45. Menon M, Tewari A, Vattikuti Institute Prostatectomy Team. Robotic radical prostatectomy and the Vattikuti Urology Institute technique: an interim analysis of results and technical points. *Urology*. 2003;61(4 suppl 1):15–20.
46. Tewari AK, Bigelow K, Rao S, Takenaka A, El-Tabi N, Te A et al. Anatomic restoration technique of continence mechanism and preservation of puboprostatic collar: a novel modification to achieve early urinary continence in men undergoing robotic prostatectomy. *Urology*. 2007;69(4):726–31.
47. Webster TM, Herrell SD, Chang SS, Cookson MS, Baumgartner RG, Anderson LW et al. Robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy versus retropubic radical prostatectomy: a prospective assessment of postoperative pain. *J Urol*. 2005;174(3):912–4.
48. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Onc*. 2007;18(3):581–92.

49. Albertsen PC. The unintended burden of increased prostate cancer detection associated with prostate cancer screening and diagnosis. *Urology*. 2010;75(2):399-405.
50. Arai Y. Recent advances in nonsurgical management of localized prostate cancer. *Int J Clin Oncol*. 2007;12(6):393–4.
51. Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*. 2013;18(1):38-44.
52. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [site]. 2015. Disponível em:<<http://prisma-statement.org>>. Acesso em: 06 out 2016.
53. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-24.
54. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(11):781-9.
55. Vuong W, Sartor O, Pal SK. Management of localized prostate cancer: the pendulum swings (back to the middle). *Asian J Androl*. 2014;16(4):570-1
56. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):132-42.
57. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(3):203-13.
58. Holmberg L, Bill-Axelson A, Steineck G, Garmo H, Palmgren J, Johansson E et al. Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2012;2012(45):230-3.
59. HAJDENBERG, Julio. ACP Journal Club. Radical prostatectomy reduced long-term mortality more than watchful waiting in early prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2014;160(12):JC10.
60. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1708-17.
61. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(16):1144-54.

62. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, Jones KM, Kwon Y, Gingrich JR et al. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): Design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials*. 2009;30(1):81-7.
63. Vickers A, Bennette C, Steineck G, Adami HO, Johansson JE, Bill-Axelson A et al. Individualized Estimation of the Benefit of Radical Prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group Randomized Trial. *Eur. Urol*. 2012;62(2):204-9.
64. Hegarty J, Beirne PV, Walsh E, Comber H, Fitzgerald T, Wallace Kazer M. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;10(11):CD006590.

## APÊNDICE A

### - Formulário de Extração de Dados (Utilizado Software EpiData 3.1)

FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

INFORMAÇÕES GERAIS

Numero de Identificação na Pesquisa: \_\_\_\_\_

Título do Artigo: \_\_\_\_\_

Autor: \_\_\_\_\_

Ano da Publicação: \_\_\_\_\_

Periodico: \_\_\_\_\_

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

Objetivo do Estudo: \_\_\_\_\_

Tipo de Estudo: \_\_\_\_\_

Critérios de Inclusão: \_\_\_\_\_

Critérios de Exclusão: \_\_\_\_\_

Periodo de Desenvolvimento do Estudo: \_\_\_\_\_

Local de Desenvolvimento do Estudo: \_\_\_\_\_

CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES

Numero de Participantes: \_\_\_\_\_

Sexo: ( \_\_\_\_\_ ) Masculino ( \_\_\_\_\_ ) Feminino ( \_\_\_\_\_ ) Ignorado

Idade: \_\_\_\_\_ Media: \_\_\_\_\_ Desvio Padrão: \_\_\_\_\_ Mediana: \_\_\_\_\_ Limite

Inferior da Faixa: \_\_\_\_\_

Limite Superior da Faixa: \_\_\_\_\_ Ignorado( \_\_\_\_\_ )

Peso: \_\_\_\_\_ Media: \_\_\_\_\_ Desvio Padrão: \_\_\_\_\_ Mediana: \_\_\_\_\_ Limite

Inferior da Faixa: \_\_\_\_\_

Limite Superior da Faixa: \_\_\_\_\_ Ignorado( \_\_\_\_\_ )

Altura: \_\_\_\_\_ Media: \_\_\_\_\_ Desvio Padrão: \_\_\_\_\_ Mediana: \_\_\_\_\_ Limite

Inferior da Faixa: \_\_\_\_\_

Limite Superior da Faixa: \_\_\_\_\_ Ignorado( \_\_\_\_\_ )

Fatores de risco para CaP

Tabagismo: ( \_\_\_\_\_ ) Sim ( \_\_\_\_\_ ) Nao ( \_\_\_\_\_ ) Ignorado - N° de

fumantes: \_\_\_\_\_

Bebida Alcoólica: ( \_\_\_\_\_ ) Sim ( \_\_\_\_\_ ) Nao ( \_\_\_\_\_ ) Ignorado - N° de pessoas

que bebem: \_\_\_\_\_

Obesidade: ( \_\_\_\_\_ ) Sim ( \_\_\_\_\_ ) Nao ( \_\_\_\_\_ ) Ignorado - N° de obesos: \_\_\_\_\_

Raca: ( \_\_\_\_\_ ) Branca - N° \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_\_ ) Negra N° \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_\_ ) Ameríndios

N° \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_\_ ) Amarelos

N° \_\_\_\_\_

Comorbidades: ( \_\_\_\_\_ ) Sim ( \_\_\_\_\_ ) Nao ( \_\_\_\_\_ ) Ignorado - ( \_\_\_\_\_ ) Doenças

hepáticas ( \_\_\_\_\_ ) Doenças

pulmonares ( \_\_\_\_\_ ) Doenças gastrointestinais

DEFECHOS

Prosseguimento da Doença: ( \_\_\_\_\_ ) Sim ( \_\_\_\_\_ ) Nao - Tempo medio de

seguimento: \_\_\_\_\_

Mortalidade por CaP: ( \_\_\_\_\_ ) Sim ( \_\_\_\_\_ ) Nao - Tempo medio de

seguimento: \_\_\_\_\_

Mortalidade por Qualquer Motivo: ( \_\_\_\_\_ ) Sim ( \_\_\_\_\_ ) Nao - Tempo medio de

seguimento: \_\_\_\_\_

Eventos adversos: ( \_\_\_\_\_ ) Sim ( \_\_\_\_\_ ) Nao ( \_\_\_\_\_ ) Ignorado

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Critérios de Avaliação de Qualidade Metodológica de Ensaio Clínico

Vies de Seleção - Geração da Sequência Aleatória:

Baixo risco de vies ( \_\_\_\_\_ )

Alto Risco de vies ( \_\_\_\_\_ )

Risco de viés incerto ( \_\_\_\_\_ )

Vies de Seleção - Ocultação de Alocação

Baixo risco de vies ( \_\_\_\_\_ )

Alto risco de vies ( \_\_\_\_\_ )

Risco de viés incerto ( \_\_\_\_\_ )

Vies de Performance - Cegamento de Participantes e Profissionais

Baixo risco de vies ( \_\_\_\_\_ )

Alto risco de vies ( \_\_\_\_\_ )

Risco de vies incerto ( \_\_\_\_\_ )

Vies de Detecção - Cegamento de Avaliadores de Desfecho

Baixo risco de vies ( \_\_\_\_\_ )

Alto risco de vies ( \_\_\_\_\_ )

Risco de vies incerto (\_\_\_\_\_)   
Vies de Atrito - Desfechos Incompletos   
Baixo risco de vies (\_\_\_\_\_)   
Alto risco de vies (\_\_\_\_\_)   
Risco de vies incerto (\_\_\_\_\_)   
Viés de Relato - Relato de desfecho seletivo   
Baixo risco de vies(\_\_\_\_\_)   
Alto risco de vies(\_\_\_\_\_)   
Risco de viés incerto(\_\_\_\_\_)   
Outros Vieses - Outras fontes de vies   
Baixo risco de vies(\_\_\_\_\_)   
Alto risco de vies(\_\_\_\_\_)   
Risco de viés incerto(\_\_\_\_\_)   
RESULTADOS

Qual risco relativo ou odds ratio para cada desfecho? \_\_\_\_\_   
Qual o intervalo de confiança para cada desfecho? \_\_\_\_\_   
Qual o p-valor para cada desfecho? \_\_\_\_\_   
Houve análise de subgrupos? (\_\_\_\_\_) Sim (\_\_\_\_\_) Nao   
Quais os resultados para esses subgrupos? \_\_\_\_\_   
Odds ratio e Risco relativo? \_\_\_\_\_

## **APÊNDICE B – Estratégia e Resultado de Buscas nas Bases de Dados**

### Quadro 8: Estratégia de busca na base de dados Cochrane Library

Fonte: Elaboração Própria, 2018.

	<b>Descrição</b>	<b>Termos</b>	<b>Estratégia de Busca</b>	<b>Resultado</b>
P	Pacientes > 60 anos com câncer de próstata localizado e de baixo risco.	(Prostate OR Prostatic) AND (Cancer OR Cancers OR Neoplasm OR Neoplasms OR Carcinoma)	(Prostate OR Prostatic) AND (Cancer OR Cancers OR Neoplasm OR Neoplasms OR Carcinoma)	11417
I	Vigilância ativa	"Watchful Waiting"[Mesh] OR Active Surveillance t	Watchful Waiting OR Active Surveillance	2135
C	Prostatectomia radical (convencional, laparoscópica ou robótica)	Prostatectomy	prostatectomy	3085
O	Mortalidade ou Sobrevida Global e Progressão da Doença	Mortality OR Survival OR Disease Progression	Mortality OR Survival OR Disease Progression	134385
Final		Filtro: Trials	(Prostate OR Prostatic) AND (Cancer OR Cancers OR Neoplasm OR Neoplasms OR Carcinoma) AND ( Watchful Waiting OR Active Surveillance) AND prostatectomy AND ( Mortality OR Survival OR Disease Progression }	117

### Quadro 9: Estratégia de busca na base de dados EMBASE



	<b>Descrição</b>	<b>Termos</b>	<b>Estratégia de Busca</b>	<b>Resultado</b>
P	Pacientes > 60 anos com câncer de próstata	(Prostate OR Prostatic) AND (Cancer OR Cancers OR	'prostate'/exp OR prostate OR prostatic AND ('cancer'/exp OR cancer OR 'cancers'/exp OR cancers OR 'neoplasm'/exp	228220
	Descrição de baixo risco.	Neoplasm OR Neoplasms OR Carcinoma)	OR neoplasm OR 'neoplasms'/exp OR 'neoplasms OR 'carcinoma'/exp OR carcinoma)	<b>Resultado</b>
I	Vigilância ativa (Alguns autores utilizam como sinônimo de conduta expectante ou observação)	"Watchful Waiting"[Mesh] OR Active Surveillance	'watchful waiting'/exp OR 'watchful waiting' OR active AND ('surveillance'/exp OR surveillance)	67128
C	Prostatectomia radical (convencional, laparoscópica ou robótica)	Prostatectomy	'prostatectomy'/exp OR prostatectomy	52184
O	Progressão da doença, Mortalidade e Sobrevida Global	Mortality OR Survival OR Disease Progression OR Disease-Free Survival	'mortality'/exp OR mortality OR 'survival'/exp OR survival OR 'disease'/exp OR disease AND progression	229983
Final			('prostate'/exp OR prostate OR prostatic AND ('cancer'/exp OR cancer OR 'cancers'/exp OR cancers OR 'neoplasm'/exp OR neoplasm OR 'neoplasms'/exp OR neoplasms OR 'carcinoma'/exp OR carcinoma)) AND ( 'watchful waiting'/exp OR 'watchful waiting' OR active AND ('surveillance'/exp OR surveillance)) AND ( prostatectomy'/exp OR prostatectomy) AND ( 'mortality'/exp OR mortality OR 'survival'/exp OR survival OR 'disease'/exp OR disease AND progression))	57

Fonte: Elaboração Própria, 2018.

### Quadro 10: Estratégia de busca na base de dados LILACS

P	Pacientes > 60 anos com câncer de próstata localizado e de baixo risco.	(Prostate OR Prostatic) AND (Cancer OR Cancers OR Neoplasm OR Neoplasms OR Carcinoma)	(Prostate OR Prostatic) AND (Cancer OR Cancers OR Neoplasm OR Neoplasms OR Carcinoma)	58391
	<b>Descrição</b>	<b>Termos</b>	<b>Estratégia de Busca</b>	<b>Resultado</b>
I	Vigilância ativa (Alguns autores utilizam como sinônimo de conduta expectante ou observação)	"Watchful Waiting"[Mesh] OR Active Surveillance	"Watchful Waiting"[Mesh] OR Active Surveillance	829
C	Prostatectomia radical (convencional, laparoscópica ou robótica)	"prostatectomy"[MeSH Terms]	"prostatectomy"[MeSH Terms] OR "prostatectomy"[All Fields]	17542
O	Mortalidade ou Sobrevida Global ou Progressão da Doença	Mortality OR Survival OR Disease Progression	"Mortality" or "survival" or "disease progression"	14914
Final		Filtros: humanos Masculino Idoso Adulto Meia - Idade	(tw:((Prostate OR Prostatic) AND (Cancer OR Cancers OR Neoplasm OR Neoplasms OR Carcinoma))) AND (tw:(Watchful Waiting OR Active Surveillance )) AND (tw:(Prostatectomy)) AND (tw:( Mortality OR Survival OR Disease Progression))	80

Fonte: Elaboração Própria, 2018.

### Quadro 11: Estratégia de busca na base de dados MEDLINE

	<b>Descrição</b>	<b>Termos</b>	<b>Estratégia de Busca</b>	<b>Resultado</b>
P	Pacientes > 60 anos com câncer de próstata localizado e de baixo risco.	(Prostate OR Prostatic) AND (Cancer OR Cancers OR Neoplasm OR Neoplasms OR Carcinoma)	(Prostate OR Prostatic) AND (Cancer OR Cancers OR Neoplasm OR Neoplasms OR Carcinoma)	115967
I	Vigilância ativa (Alguns autores utilizam como sinônimo de conduta expectante ou observação)	"Watchful Waiting"[Mesh] OR Active Surveillance	"Watchful Waiting"[Mesh] OR Active Surveillance	703
C	Prostatectomia radical (convencional, laparoscópica ou robótica)	"prostatectomy"[MeSH Terms]	"prostatectomy"[MeSH Terms] OR "prostatectomy"[All Fields]	2794
O	Mortalidade ou Sobrevida Global ou Progressão da Doença	Mortality OR Survival OR Disease Progression	"Mortality" or "survival" or "disease progression"	81275
Final			((low[All Fields] AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]) AND localised prostate cancer[Title/Abstract]) AND ("active surveillance"[Title/Abstract] OR "watchful waiting"[Title/Abstract])) AND radical prostatectomy[Title/Abstract]) AND (mortality[Title/Abstract] OR ("Glob Impacts"[Journal] OR "global"[All Fields]) AND survive[Title/Abstract] OR disease progression[Title/Abstract]) AND "humans"[MeSH Terms]	51

Fonte: Elaboração Própria, 2018.

### Quadro 12: Estratégia de busca na base de dados SCOPUS

P	Pacientes > 60 anos com câncer de próstata localizado e de baixo risco.	(Prostate OR Prostatic) AND (Cancer OR Cancers OR Neoplasm OR Neoplasms OR Carcinoma)	( prostate OR prostatic ) AND ( cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR carcinoma )	601740
I	Vigilância ativa (Alguns autores utilizam como sinônimo de conduta expectante ou observação)	"Watchful Waiting" OR "Active Surveillance"	"Watchful Waiting" [mesh] OR "active surveillance"	1169
C	Prostatectomia radical (convencional, laparoscópica ou robótica)	Prostatectomy	Prostatectomy	86085
O	Tempo de Progressão, Mortalidade e Sobrevida Global	Mortality OR Survival OR Disease Progression	mortality OR survival OR disease progression	78707
Final			prostatectomy AND "Watchful Waiting" [mesh] OR active surveillance AND ( mortality OR survival OR disease progression ) AND ( prostate OR prostatic ) AND ( cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR carcinoma )	131

Fonte: Elaboração Própria, 2018.

