



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Qualidade de vida dos portadores de câncer de próstata
localizado, submetidos a prostatectomia radical, radioterapia
ou braquiterapia**

João Maurício Sanches Conceição

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

C744	<p>CONCEIÇÃO, João Maurício Sanches</p> <p>Qualidade de vida dos portadores de câncer de próstata localizado, submetidos a prostatectomia radical, radioterapia ou braquiterapia/ João Maurício Sanches Conceição. (Salvador, Bahia): JMS, Conceição, 2014</p> <p>VII., 42 fls. : il. [tab. quadros].</p> <p>Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)</p> <p>Professor orientador: Murilo Pedreira Neves Junior</p> <p>Palavras chaves: 1. Câncer de próstata localizado. 2. Prostatectomia radical - Tratamento. 3. Radioterapia. 4. Braquiterapia. 5. Qualidade de vida. I. Neves Júnior, Murilo Pedreira . II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.</p> <p>CDU: 616.65-006</p>
------	--



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Qualidade de vida dos portadores de câncer de próstata localizado, submetidos a prostatectomia radical, radioterapia ou braquiterapia

João Maurício Sanches Conceição

Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Junior**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Qualidade de vida dos portadores de câncer de próstata localizado, submetidos a prostatectomia radical, radioterapia ou braquiterapia* de **João Maurício Sanches Conceição.**

Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Junior**

COMISSÃO REVISORA:

- **Murilo Pedreira Neves Junior** (Presidente), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia.
- **Adson Neves**, Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia.
- **Junia Raquel Dutra Ferreira**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Patologia Humana e Experimental (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2014.

Em algum lugar, alguma coisa incrível está esperando para ser conhecida. – Carl Sagan

EQUIPE

- João Maurício Sanches Conceição, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Endereço para contato: Rua Silveira Martins, 3200, apt 401 Azaléia. Bairro Cabula – 41150000 Salvador, Bahia, Brasil. Correio-e: joao.mauricio.jones@gmail.com;
- Murilo Pedreira Neves Junior, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Murilo Neves**, pela receptividade, simpatia e importantes contribuições no meu processo de formação pessoal e profissional.
- ◆ À **Carolina Rocha**, pelas fundamentais contribuições na elaboração e construção desse trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS.....	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	6
III.1. INTRODUÇÃO	6
III.2. EPIDEMIOLOGIA.....	6
III.3. FISIOPATOLOGIA	7
III.4. APRESENTAÇÃO CLÍNICA	9
III.5. CARACTERÍSTICAS TUMORAIS.....	10
III.6. CLASSIFICAÇÃO.....	10
III.7. PROGNÓSTICO	13
III.8. TRATAMENTO.....	14
III. 9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA.....	17
IV. METODOLOGIA	19
V. RESULTADOS	21
VI. DISCUSSÃO	28
VII. CONCLUSÃO	31
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

QUADROS

QUADRO 1. Classificação TNM dos tumores da Próstata	12
QUADRO 2. Classificação de Grupos de Risco no Câncer de Próstata.....	12
QUADRO 3. Descritores utilizados e número de trabalhos selecionados	21
QUADRO 4. Principais variáveis entre os trabalhos selecionados.....	22

TABELAS

TABELA 1. Escores quanto ao critério “função”	25
TABELA 2. Escores EPIC finais	26
TABELA 3. Concordância entre os trabalhos quanto aos melhores e piores escores entre os tratamentos analisados	27

I. RESUMO

QUALIDADE DE VIDA DOS PORTADORES DE CÂNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO, SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICAL, RADIOTERAPIA OU BRAQUITERAPIA. Introdução: O câncer de próstata (CP) é uma doença de imensa relevância no mundo moderno. De fato, quanto mais a Medicina evolui, mais significativa fica essa patologia para a humanidade, uma vez que a prevalência do CP tem seu crescimento quase exponencial, chegando aos limiares de 100% de acometimento em homens acima de 100 anos. Nos países desenvolvidos é causa essencial de mortalidade e morbidade entre homens e, mesmo nos países em desenvolvimento, suas taxas tem crescido vastamente nos últimos anos. O surgimento de diversas modalidades terapêuticas para o tratamento do CP levantou dúvidas quanto à eficácia de cada método e as informações da literatura ainda são conflitantes no que tange as diferenças entre mortalidade e eficácia. O fator qualidade de vida (HRQoL ou Health Related Quality of Life) se torna então de grande importância na decisão conjunta pautada na boa relação médico-paciente, trazendo informações que possam ajudar numa tomada de decisão mais esclarecida. Para a análise do fator “qualidade de vida” foram selecionados trabalhos que compararam dois ou três dos principais métodos terapêuticos, sendo eles: prostatectomia radical, radioterapia de feixe externo e braquiterapia. Esses trabalhos tiveram em comum o mesmo questionário e instrumento de pontuação, o EPIC (Extended Prostate Index Composite) uniformizando as análises posteriores. Objetivo: Comparar, através de uma revisão sistemática, o desfecho “qualidade de vida” nos pacientes tratados com radioterapia externa, braquiterapia ou prostatectomia radical como tratamentos primários do câncer de próstata localizado. Metodologia: Este trabalho tem como desenho de estudo uma revisão sistemática, utilizando o PUBMED como principal ferramenta de busca e coleta de dados. Os critérios de inclusão e exclusão foram pautados na proposta de avaliação das modalidades de tratamento do câncer de próstata localizado, excluindo-se outros estágios de doença, com o desfecho principal sendo a qualidade de vida. Para permitir o cruzamento dos dados obtidos apenas foram

mantidos os trabalhos com avaliações de qualidade de vida pautadas em propostas similares, baseadas nos mesmos escores. A qualidade de vida foi avaliada a partir do modelo EPIC, com pontuações de 0 a 100 para 3 sistemas distintos: função sexual, função urinária e função intestinal, excluindo o domínio hormonal. Pontuações maiores indicavam melhor satisfação do paciente em relação àquele critério específico. Resultados: Os trabalhos trazem significativa convergência quanto aos modificadores de qualidade de vida mais comumente alterados para cada tratamento. Todos os trabalhos apontaram a prostatectomia radical como o tratamento com os piores resultados quanto ao domínio “função sexual”, enquanto a braquiterapia obteve, em 83,33% dos trabalhos, o melhor escore para esse domínio. Em contrapartida, a braquiterapia obteve os piores escores em “irritação/obstrução urinária” na metade dos trabalhos. 71,42% dos estudos indicaram inferioridade da prostatectomia radical quanto ao domínio “incontinência urinária” e 60% indicaram inferioridade da radioterapia externa quanto ao domínio “função intestinal”. Discussão: A escolha do tratamento para o câncer de próstata localizado deve levar em consideração fatores como a segurança e a precisão terapêutica, entretanto, não há dúvidas que a decisão terapêutica deve considerar fortemente os anseios do doente e o que ele entende por qualidade de vida. Considerando o forte potencial transformador do tratamento no cotidiano e qualidade de vida do indivíduo, o médico não pode se abster de *conversar* com seu paciente e expor o que a ciência e a pesquisa médica oferecem como informações relevantes. Sobretudo, o paciente deve tomar essa decisão de forma conjunta com o seu médico e de forma consciente e informada sobre todas as possíveis mudanças com potencial de alterar sua qualidade de vida. O presente estudo tem como proposta o oferecimento dessas informações de relevância clínica para o auxílio do entendimento e tomada de decisão consciente do paciente e de seu médico.

Palavras-chave: 1. Câncer de próstata localizado. 2. Prostatectomia radical - Tratamento. 3. Radioterapia. 4. Braquiterapia. 5. Qualidade de vida.

II. OBJETIVOS

Principal:

Comparar os resultados disponíveis na literatura acerca da decisão terapêutica entre prostatectomia radical, radioterapia e braquiterapia no tratamento primário do câncer de próstata localizado, considerando como desfecho os resultados positivos e negativos acerca da qualidade de vida dos pacientes.

Secundários:

1. Determinar as diferenças específicas entre os tratamentos avaliados em relação às funções urinária, sexual e intestinal.
2. Determinar os tratamentos com os melhores e os piores resultados no escore EPIC para cada domínio avaliado.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III. 1. INTRODUÇÃO

A próstata é um órgão retroperitoneal masculino que envolve o colo da bexiga, anteriormente ao reto, forma um anel ao redor da uretra e não possui uma cápsula distinta. No adulto, o parênquima prostático pode ser dividido em três principais zonas ou regiões biologicamente e anatomicamente distintas: as zonas periférica, central e de transição. A próstata pesa aproximadamente 20g e produz 40% a 50% dos fluidos que constituem o sêmen (McNeal et al., 1981). Os tipos de lesões proliferativas são diferentes em cada região. Por exemplo, a maioria das hiperplasias surge na zona de transição, enquanto a maioria dos carcinomas é originada na zona periférica. Histologicamente, a próstata é composta por glândulas revestidas por duas camadas de células: uma camada basal de epitélio cuboide baixo coberta por uma camada de células secretoras colunares (McNeal et al., 1988).

III. 2. EPIDEMIOLOGIA

Em todo o mundo, o câncer de próstata é uma importante causa de morte e configura uma das neoplasias com a maior prevalência, especialmente em homens mais velhos. No Brasil, o câncer de próstata representa, atualmente, a segunda causa de óbitos por câncer em homens, sendo superado apenas pelo câncer de pele não-melanoma, nas regiões Sudeste (78/100 mil) e Nordeste (43/100 mil), o câncer da próstata é o mais incidente entre os homens (Brasil, INCA). A última estimativa mundial apontou o câncer da próstata como sendo o segundo tipo de câncer mais frequente em homens, cerca de 915 mil casos novos no ano de 2008. Aproximadamente 75% dos casos diagnosticados no mundo ocorrem em países desenvolvidos. A taxa de incidência mundial cresceu cerca de 25 vezes, sendo as mais altas observadas na Austrália, Nova Zelândia, Europa Ocidental e América do Norte. Parte desse aumento pode ser reflexo das práticas de rastreamento por meio do teste Antígeno Prostático Específico (PSA). No Brasil, o aumento da expectativa de vida, a melhoria e a evolução dos métodos

diagnósticos e da qualidade dos sistemas de informação do país podem explicar o aumento das taxas de incidência ao longo dos anos (Brasil, INCA, Estimativa 2012). O aumento da incidência do câncer de próstata em homens mais velhos e a forte correlação da patologia com o processo de envelhecimento é inquestionável. Não é incomum o achado de câncer de próstata em necropsias de pacientes que morreram devido a outros processos patológicos (achado incidental em necropsia). Em homens acima de 70 anos, a taxa desse achado pode chegar aos 70% (Ekman et al., 1999).

Existe ainda uma variedade significativa com relação a grupos étnicos e demograficamente distintos no que diz respeito tanto à incidência do câncer prostático quanto a mortalidade e gravidade da doença. A população asiática, por exemplo, é menos afetada, enquanto a população negra é indiscutivelmente mais atingida. Fatores ambientais também são contributivos na distribuição das taxas de incidência do câncer de próstata, uma vez que é demonstrado um aumento na incidência do câncer em grupos asiáticos que migraram para países ocidentais, ainda assim, não chegando a se tornar equivalente à incidência da população local, fortalecendo o conceito de contribuição de múltiplos fatores, entre eles os ambientais e genéticos (Ekman et al., 1999).

III. 3. FISIOPATOLOGIA

A etiologia do câncer de próstata está longe de ser completamente desvendada. Diversos fatores são suspeitados como componentes patogênicos, como raça, idade, história familiar, níveis hormonais e dieta. Particularmente em relação à alimentação, deve ser dada atenção especial à associação de dietas ricas em gordura com maior predisposição ao surgimento do câncer de próstata, assim como o consumo de fibras exerce função inversa, juntamente com alguns alimentos específicos como selênio, derivados da soja e vitamina D (Huang et al., 2012; Chen et al., 2003).

Existem evidências bem estabelecidas de que a testosterona possui um papel importante na proliferação celular prostática e sobrevivência das células estromais e epiteliais. Os andrógenos ligam-se aos ARs (Androgen Receptor) ativando cascatas e induzindo genes pró-crescimento e pró-sobrevivência, entretanto, sua relação com o câncer de próstata ainda gera controvérsia. Ainda assim, existem evidências importantes do papel dos hormônios no surgimento e curso do câncer prostático, confirmadas principalmente através de efeitos terapêuticos da castração ou tratamentos antiandrogênicos, além das diversas evidências experimentais (Nieto et al., 2007; Godoy et al., 2013). O gene que codifica os ARs presente no cromossomo X contém uma sequência polimorfa de repetições do códon CAG, codificador da glutamina. Grandes expansões na extensão desse gene, relacionadas a um maior número de repetições desse códon, causam uma doença rara chamada doença de Kennedy. Entretanto, mesmo em indivíduos normais, que não possuem essa condição, a variação na extensão desse gene é suficiente para afetar a função do AR. Indivíduos com extensões mais curtas do gene, como os indivíduos da população negra, desenvolvem uma maior sensibilidade do AR aos andrógenos. Da mesma forma, a população asiática possui extensões mais longas desse gene, que levam a uma menor sensibilidade dos ARs aos andrógenos, enquanto caucasianos normalmente possuem genes de extensão intermediária. Existe, portanto, uma evidente relação inversamente proporcional entre menor incidência e mortalidade do câncer de próstata com a extensão das repetições do códon CAG no gene do AR (Albertelli et al., 2006). Apesar dos diversos mecanismos em que atuam os hormônios androgênicos no câncer de próstata, a terapia antiandrogênica não é definitiva. A resposta ao tratamento, quando presente, tem tempo limitado de ação, já que por diversos fatores e através de vias compensatórias, o organismo consegue burlar a falta de hormônios, seja aumentando a sensibilidade dos ARs, seja suprimindo completamente sua necessidade utilizando vias acessórias e alternativas (Nieto et al., 2007).

III. 4. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Nos estágios iniciais, o câncer de próstata é completamente assintomático. O fato de ser muito mais frequente na porção periférica e posterior da glândula exerce um importante papel sobre isso, já que sintomas urinários típicos da hiperplasia prostática benigna como disúria, redução do jato urinário, noctúria, polaciúria e outros só aparecem mais tardiamente ou mesmo podem não surgir nunca (Corrêa et al., 2003). Em alguns casos, os primeiros sintomas de um câncer prostático já podem ser relativos a invasão de outras estruturas ou processo metastático. Dores lombares ou em membros inferiores, dor perineal, sangramento retal, dores aos níveis dos rins são exemplos, além de sintomas consumptivos como perda de peso, anorexia e astenia. A alta prevalência do câncer de próstata, por exemplo, levanta fortes suspeitas em casos determinados. Lesões osteoblásticas em esqueleto axial em homem quase sempre é resultante de metástase oriunda de tumor prostático, assim como fraturas patológicas de fêmur podem levantar importantes suspeitas (Sartor, UpToDate 2013).

Considerando que os achados clínicos comumente são insuficientes ou inexistentes, o médico precisa lançar mão de outros recursos para o diagnóstico preciso do câncer de próstata. O exame retal digital, ou toque retal, além de exames laboratoriais como o PSA e a fosfatase ácida sérica podem contribuir com informações relevantes no diagnóstico. O exame retal digital permite a avaliação preventiva da próstata, apesar das limitações morfológicas, baixa aceitação da população e relativamente baixas sensibilidade e especificidade. Tem utilidade diagnóstica também limitada, já que normalmente também será necessária uma biópsia por agulha fina para confirmação (Schröder et al., 1998). O PSA é o teste mais importante tanto no diagnóstico quanto no tratamento do câncer de próstata (Gretzer et al., 2003). O PSA é produzido no epitélio prostático e secretado no sêmen. É uma serina protease cuja função é clivar e liquefazer o coágulo seminal formado após a ejaculação. Apenas pequenas quantidades de PSA circulam no SORO nos homens normais, já no câncer esses níveis se elevam, tanto no localizado quanto no avançado. O PSA, entretanto, não é um marcador

específico de câncer, portanto, outras condições podem levar a níveis séricos mais elevados dessa substância, como prostatite, HPB e a própria ejaculação. É de devida importância o bom manuseio do teste, já que, se tratando de um teste de câncer, deve ser utilizado com cautela, avaliando a evolução dos resultados para uma boa prática médica.

III. 5. CARACTERÍSTICAS TUMORAIS

O câncer de próstata, apesar de sua alta prevalência, especialmente em homens mais velhos, possui um variado espectro de agressividade. A maioria dos tumores é de crescimento lento, podendo levar mais de 10 anos para atingir o tamanho de 1 cm³. Ainda assim, mesmo uma baixa frequência de tumores de comportamento agressivo, no contexto da prevalência mundial da doença, pode representar um problema alarmante de saúde. A reduzida variedade e frequência de sintomas no câncer prostático são fatores determinantes para ampliar a magnitude do problema. Muitos pacientes, mesmo aqueles com tumor de crescimento lento, podem ter seu diagnóstico realizado em fases tardias do problema, eventualmente em estágios irreparáveis. A disseminação linfática do tumor tem relevante gravidade, uma vez que a classificação TNM de estadiamento considera apenas os valores N0 ou N1, ou seja, qualquer disseminação linfonodal, independente da extensão, é considerada um sinal determinante de maior gravidade e pior prognóstico e, assim como nas metástases hematogênicas, são associadas com evolução fatal, apesar da sobrevida global diferir substancialmente entre esses dois grupos (INCA; Sartor 2013).

III. 6. CLASSIFICAÇÃO

O principal esquema de classificação utilizado para o câncer de próstata é o sistema de Gleason (Epstein et al., 2010). Através desse sistema, os tumores prostáticos são estratificados em cinco graus com base nos padrões glandulares de diferenciação. O grau 1 representa maior

diferenciação celular e o grau 5 representa menor diferenciação. Os tumores com grau 1 de Gleason costumam apresentar aspecto mais uniforme, com células agrupadas em nódulos bem circunscritos, enquanto os tumores com grau 5 não exibem diferenciação glandular e as células tumorais infiltram o estroma em cordões ou lâminas. Os tumores prostáticos, porém, costumam apresentar um padrão misto, contendo regiões em estágios distintos de diferenciação, sendo classificados como um padrão dominante e um secundário. Dessa forma, a pontuação de Gleason é dada de 2 a 10, ao invés de 1 a 5. O grau do aspecto dominante do tumor é somado ao grau do aspecto secundário, por exemplo, se um tumor apresenta em grande extensão o grau 5 e uma porção menor o grau 4, sua pontuação no sistema de Gleason é 9 (sendo o máximo 10). Por outro lado, se apenas um único padrão é visualizado no tumor sua pontuação final será seu grau na escala de Gleason, multiplicado por 2. Essa estrutura básica é resultante de diversas modificações sobre uma pontuação original aplicada há mais de 40 anos e suas variações foram sendo estudadas e aplicadas na prática médica para uma melhor compatibilidade dos achados anatomopatológicos com a gravidade e o prognóstico da doença (Epstein et al., 2010). A classificação e o estadiamento são essenciais para a determinação do prognóstico no câncer de próstata.

O estadiamento do câncer de próstata segundo a designação TNM segue critérios relativos ao momento do diagnóstico, se o achado foi incidental (Epstein et al., 1994), se é possível visualizar ou palpar o tumor, se está confinado à próstata ou não, tamanho da lesão, se existe envolvimento linfonodal ou metástase à distância (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação TNM dos tumores da Próstata.

T	Tumor Primário	
Tx	Tumor não pode ser avaliado	
T0	Não há evidência de tumor primário	
T1	Tumor não diagnosticado clinicamente, não palpável ou visível por meio de exame de imagem	
	T1a	Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado
	T1b	Achado histológico incidental em mais que 5% de tecido ressecado
	T1c	Tumor identificado por biópsia de agulha (p. ex., devido a PSA elevado)
T2	Tumor limitado a próstata, palpável ou visível ¹	
	T2a	Envolvimento \leq a 5% de um dos lobos
	T2b	Envolvimento $>$ 5% de um dos lobos, mas não os dois lobos
	T2c	Tumor envolve os dois lobos
T3	Extensão extraprostática local ²	
	T3a	Extensão extracapsular
	T3b	Invasão da vesícula seminal
T4	Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores e/ou parede pélvica	
N	Linfonodos Regionais³	
Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados	
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional	
N1	Metástase em linfonodo regional	
M	Metástase à distância⁴	
M0	Sem metástase à distância	
M1	Metástase à distância presente	
	M1a	Metástase para linfonodos distantes
	M1b	Metástases ósseas
	M1c	Outras localizações

Sobin LH, Wittekind CH, editors (2002) TNM classification of malignant tumours 6th edition. New York: Wiley-Liss

¹Tumor encontrado em um ou ambos os lobos por biópsia de agulha, mas não palpável ou visível por exame de imagem, e classificado como T1c.

² Invasão do ápice prostático, ou da cápsula prostática (mas não através), não é classificado como T3, mas como T2.

³ Os linfonodos regionais são os nódulos da pelve verdadeira, os quais são essencialmente os nódulos abaixo da bifurcação da artéria ilíaca comum. Lateralmente, não há efeito na classificação N.

⁴ Quando mais de uma localização de metástase está presente, deve ser usada a categoria mais avançada.

III. 7. PROGNÓSTICO

Para doentes recentemente diagnosticados com câncer de próstata, qualquer informação sobre o prognóstico é muito importante. Geralmente, os pacientes com alta carga tumoral tem maior tendência a ter uma evolução ruim, ao contrário dos pacientes com uma baixa carga tumoral, independentemente do regime de tratamento. Em outras palavras, a doença estabelece o prognóstico mais do que a escolha do tratamento. Para os pacientes com metástases à distância (fase M1), o prognóstico é pobre, com uma média de sobrevivência de 24-48 meses. O prognóstico depende da doença no momento do diagnóstico, se existem metástases ósseas, elevada concentração sérica de PSA, ou altas concentrações de marcadores de *turnover* ósseo. Terapia hormonal paliativa costuma ser o tratamento padrão para pacientes com estágio da doença M1, e a avaliação contínua do PSA após castração proporciona boa informação prognóstica: menor o PSA, melhor o prognóstico (Glass et al., 2003; Jorgensen et al., 1995 e Wak et al., 2002).

Grupos de risco prognóstico são agora comumente usados para pacientes com câncer de próstata localizado. Estes grupos são geralmente baseados em variáveis, como a fase T clínica, concentração sérica de PSA e avaliação da biópsia ou nota no sistema Gleason, disponíveis antes do tratamento ser iniciado. Grupos de risco podem então ser utilizados para estabelecer desfechos pós-tratamento após vários tratamentos curativos tais como cirurgia ou radioterapia (D'amico et al., 2001; Beard et al., 2005). A estratificação de risco pode ser verificada no Quadro 2.

Quadro 2. Classificação de Grupos de Risco no Câncer de Próstata.

Baixo Risco	Estágios T1c a T2a, PSA ¹ de 10ng/mL ou menos e escore de Gleason de 6 ou menos.
Risco Intermediário	Estágio T2b, ou PSA maior do que 10 ng/ml, mas menos do que 20 ng/mL, e escore de Gleason de 7.
Alto Risco	Fase T2c de doença, ou PSA de 20 ng/ml ou mais, e pontuação de Gleason de 8 ou superior.

Jan-Erik Damber, Gunnar Aus Prostate cancer Lancet 2008; 371: 1710–21

¹PSA: Antígeno Prostático Específico.

III. 8. TRATAMENTO

A escolha de tratamento depende de variados fatores. Classificação, estágio, idade do paciente, expectativa, disponibilidade, viabilidade, comorbidades, fatores prognósticos, vontade do paciente e outros. A escolha normalmente flutua em torno das seguintes modalidades: Vigilância ativa; Prostatectomia, podendo variar no acesso e no tipo de cirurgia; Radioterapia, dentre as variadas modalidades desse tratamento; Terapia hormonal, normalmente limitada e utilizada em associação com outra terapia; Crioterapia; e Ultrassom de alta intensidade. Dentro dessas modalidades podem coexistir combinações de tratamento, associações, terapias adjuvantes ou neoadjuvantes, monoterapias. Ainda não está claro, pra muitos estágios de doença, quais estratégias são mais efetivas ou trazem o maior benefício. Ainda vale ressaltar que cada tipo de tratamento exhibe uma gama significativa de variações. Dentre as modalidades de prostatectomia, existem as laparoscópicas ou abertas, auxiliada por robô, com acesso perineal ou retropúbico. Dentre as radioterapias existem as de alta frequência, frequência modulada, raio externo, braquiterapia.

O estágio mais comumente diagnosticado no câncer de próstata é o localizado e para tal estágio existem recomendações específicas de tratamento. As características do tumor e a expectativa de vida do paciente são critérios fundamentais para a escolha de tratamento nesse estágio. Para muitos casos, nos quais o grau de diferenciação celular é elevado, mesmo na ausência de tratamento ativo o comportamento tumoral costuma ser extremamente indolente e, por esse motivo, a escolha de vigilância e acompanhamento pode ser a mais adequada nesses casos (Johansson et al., 2004). Nos casos de tumores com grau de diferenciação menor e, principalmente, em pacientes com mais expectativa de vida, por exemplo em pacientes mais jovens, a escolha do tratamento normalmente se baseia em uma estratégia com objetivo curativo. Ainda assim é difícil avaliar adequadamente quando um paciente deve ou não ser tratado com uma terapia de intenção curativa, sendo sempre necessária a definição da expectativa de vida individual do paciente. Mesmo pacientes mais velhos, quando existe uma boa expectativa de vida, o tratamento curativo deve ser oferecido (Wong et al., 2006). Alguns pacientes com extensão extracapsular do tumor ainda podem ter tratamentos com intenção curativa oferecidos. A radioterapia tem sido a opção padrão para estes homens, em muitos casos combinada com terapia hormonal neoadjuvante ou adjuvante e os resultados de alguns estudos tem mostrado benefício na sobrevida desses pacientes e controle bioquímico (Thompson et al., 2006). A falha do tratamento inicial, com radioterapia ou prostatectomia radical, normalmente é precocemente assinalada pela elevação do PSA. Na ocorrência de falha do tratamento inicial, o tratamento de segunda linha com intenção curativa pode ser oferecido aos pacientes com boa expectativa de vida. Para os pacientes com expectativa de vida baixa e para muitos homens que receberam tratamento radioterápico primário, a indicação é a manutenção da observação e, se necessário, terapia hormonal prolongada.

A terapia de privação de andrógenos tem sido a principal alternativa para os pacientes com câncer prostático em estágio avançado desde a década de 1940. Pode ser baseada em métodos bioquímicos de redução dos níveis hormonais, supressão da glândula pituitária e até mesmo remoção testicular. Apesar de uma resposta de fato ocorrer em muitos pacientes tratados, a redução da

qualidade de vida nesses pacientes deve ser observada. São diversos os efeitos colaterais do tratamento, além da perda de função sexual, como depressão, mudança da composição corporal e letargia. A partir da década de 1980, novas alternativas de terapia antiandrogênica foram introduzidas, melhorando sua utilização, mesmo considerando que essa terapia não tem função curativa e sim, exclusivamente paliativa, retardando a progressão da doença (Damber et al., 2004).

A prostatectomia radical (também chamada de prostatectomia) é uma cirurgia que se baseia na excisão da glândula prostática e posterior ligadura da uretra com a bexiga. As complicações mais comuns da prostatectomia são: incontinência urinária, disfunção erétil. Existem duas maneiras de realizar a prostatectomia: cirurgia aberta e auxiliada por robô. A probabilidade de cura depende principalmente da habilidade e experiência do cirurgião, não especificamente se a cirurgia é feita aberta ou com um robô.

Duas formas de Radioterapia (RT) são mais utilizadas para tratar o câncer de próstata: feixe (raio) externo e braquiterapia. Estas são por vezes utilizados em conjunto. A Radiação com Feixe Externo (External Beam Radiation - EBRT) usa uma máquina que se move em torno do paciente direcionando os feixes de radiação na pelve. A RT geralmente é feita diariamente, cinco dias por semana, durante 5 a 8 semanas. Cada tratamento leva apenas alguns minutos, e geralmente o paciente pode continuar suas atividades normais durante o tratamento. A RT é por vezes utilizada em combinação com a terapia de privação de andrógeno. Possíveis efeitos secundários de radioterapia incluem a urgência miccional, dor na bexiga, disfunção erétil e inchaço e dor no reto. Estes sintomas são geralmente temporários.

Na braquiterapia, é posicionada uma fonte radioativa diretamente na próstata. Existem dois tipos de braquiterapia, ambas realizadas sob anestesia. Um tipo de braquiterapia, chamada de baixa dose, envolve a colocação de “sementes” do tamanho de um arroz na glândula prostática emitindo radiação. As sementes perdem gradualmente a sua radioatividade ao longo do tempo e não são

removidas. O segundo tipo de braquiterapia, chamada de alta dose, envolve a implantação temporária de uma fonte radioativa na próstata removendo-a em seguida, depois de um ou dois dias. Esse tratamento pode ser combinado com a EBRT (Klein, UpToDate 2013).

III. 9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Diante das alternativas terapêuticas desenvolvidas ao longo do tempo para a abordagem curativa do câncer de próstata, se tornou imprescindível, dentro do contexto da relação médico-paciente, graduar o impacto tanto do próprio processo de adoecimento quanto do tratamento na qualidade de vida do paciente. Isso se torna ainda mais necessário quando não há consensos determinados quanto a mortalidade e taxa de cura dentro dessas alternativas, tornando todas as possibilidades relativamente viáveis. Para o câncer de próstata, especificamente, a avaliação da qualidade de vida é essencial como fator determinante da decisão terapêutica, uma vez que esta implicará em potenciais mudanças de estilo de vida além de fatores de incômodo intrínsecos aos tratamentos, como irritação urinária, problemas intestinais e alterações de função sexual.

Para avaliação da HRQoL (Health Related Quality of Life) doravante chamada apenas de “qualidade de vida”, são utilizados protocolos baseados em questionários objetivos enviados aos pacientes através de endereço eletrônico, correio ou respondidos por telefone, de acordo com as definições logísticas da pesquisa em questão. São muitos os instrumentos utilizados em qualidade de vida de pacientes com câncer de próstata e para cada um desses instrumentos é necessária uma validação no país a ser feita a pesquisa, para a adequação das questões relativas a linguagem, compreensão e objetivo do questionário.

O questionário EPIC (Extended Prostate Index Composite), adotado uniformemente nos artigos selecionados para este trabalho, consiste na avaliação dos domínios urinários, intestinais,

sexuais e hormonais, relativos aos tratamentos para CP, com 50 questões, totalizando pontuações de 0 (zero) a 100, sendo 0 (zero) a pontuação que indica o maior desconforto possível ou sintomas mais graves e 100 a pontuação que indica ausência de sintomas, para cada domínio estudado. Além da pontuação total, duas sub escalas são consideradas: função e distúrbio (do inglês, bother). Da mesma forma, maiores pontuações na escala de “função” indicam uma função do domínio melhor, mais positiva e adequada, enquanto uma maior pontuação em “distúrbio” indica menor grau de incômodo e de sintomas. Para o domínio urinário, há ainda uma possível subdivisão das possíveis alterações, classificando-as entre dois grupos distintos: sintomas irritativos/obstrutivos ou incontinência. A escolha da ferramenta EPIC foi baseada na sua grande utilização nos artigos científicos do tema e por abranger os principais domínios afetados nos tratamentos para CP, através de um questionário amplo.

IV. METODOLOGIA

Desenho de Estudo

Revisão Sistemática.

Base de Dados

A base de dados pesquisada foi o MEDLINE através da ferramenta PUBMED

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

Estratégia de busca

Critérios de inclusão:

- a) Estudos prospectivos e retrospectivos acerca do desfecho “qualidade de vida”, que incluíssem a ferramenta EPIC, em pacientes portadores de câncer de próstata localizado submetidos a radioterapia, braquiterapia ou prostatectomia radical.
- b) Língua portuguesa ou inglesa.
- c) Publicações dos últimos 10 anos .
- d) Outros filtros: “clinical trials”; “comparative studies”; “humans”.

Critérios de exclusão:

- a) Estudos anteriores a 2003.
- b) Estudos não comparativos ou que não abordassem pelo menos duas das três seguintes modalidades de tratamento: radioterapia, braquiterapia ou prostatectomia radical.
- c) Não inclusão do método EPIC – Extended Prostate Index Composite – para avaliação do desfecho “qualidade de vida”.
- d) Estudos com pacientes portadores de câncer de próstata avançado.
- e) Línguas que não a inglesa e a portuguesa.
- f) Textos não disponíveis para visualização.

Identificação e seleção de artigos:

Após a definição dos critérios de inclusão e exclusão, passou-se à fase de seleção dos artigos da base de dados eletrônica do MEDLINE, acessado através do PUBMED pelo link <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

A ferramenta Medical Subject Headings (MeSH) foi utilizada para a definição de sinonímias dos termos de pesquisa (Quadro 3). Na primeira etapa de seleção, os termos escolhidos foram adicionados ao filtro avançado de pesquisa do PubMed, resultando num total de 189 artigos. Numa segunda etapa, foram acrescentados alguns dos principais critérios de inclusão ao filtro de busca: tempo de publicação menor que 10 anos, disponibilidade do texto completo gratuitamente, estudos comparativos/ ensaios clínicos e língua inglesa ou portuguesa, resultando em 39 artigos. A terceira etapa consistiu na seleção individual dos artigos após leitura do título e verificação do cumprimento dos critérios de inclusão, resultando em 14 artigos. A quarta e última etapa consistiu na leitura dos resumos dos artigos selecionados anteriormente e uma nova verificação do cumprimento de todos os critérios, tanto de inclusão como exclusão, resultando em 7 artigos.

Para o cruzamento dos dados obtidos nos trabalhos selecionados, foi necessária a padronização e exclusão de potenciais variáveis. A escala utilizada na avaliação da qualidade de vida foi fixada, sendo escolhido o método EPIC, cuja pontuação de 0 a 100 permite o cruzamento dos dados dos artigos.

Quadro 3. Descritores utilizados e número de trabalhos selecionados.

Etapa		Sintaxe	Número de artigos encontrados
Primeira seleção de artigos através dos filtros de busca avançados	#1	(((((prostate cancer) AND localized) AND prostatectomy) AND radiotherapy) AND epic) OR expanded prostate index composite) OR extended prostate index composite)	189
Refinamento da pesquisa e adição de filtros	#2	AND (free full text[sb] AND "last 10 years"[PDat]) AND ((Comparative Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp])	39
Aplicação de critérios de inclusão após leitura de títulos	#3	-	11
Aplicação de critérios de inclusão e exclusão após leitura de resumo ou texto completo	#4	-	7*

*Motivos de exclusão:

- a) ausência de dados numéricos tabelados dos resultados (n = 3)
- b) ausência de valores absolutos para os resultados ou ausência de uma *baseline* adequada para que sejam obtidos os valores absolutos a partir de valores relativos (n = 2)
- c) ausência de comparação direta entre os tratamentos (n = 2)
- d) suspeita de trabalho inválido por possuir tabelas idênticas a um outro artigo original (n = 1)

Foram avaliadas as principais características gerais dos trabalhos selecionados e dispostos no Quadro

4.

Quadro 4. Principais variáveis entre os trabalhos selecionados

	<i>Juanita Mary Crook et al.</i>	<i>Steven J. Frank et al.</i>	<i>Alan Katz et al.</i>	<i>Montserrat Ferrer et al.</i>	<i>Katsuyoshi Hashini et al.</i>	<i>Montse Ferrer et al.</i>	<i>Yolanda Pardo et al.</i>
<i>Ano de publicação</i>	2011	2006	2012	2008	2009	2013	2010
<i>Tipo do estudo</i>	prospectivo	retrospectivo	retrospectivo	prospectivo	prospectivo	prospectivo	prospectivo
<i>Instrumento utilizado na avaliação de HRQoL*</i>	EPIC	EPIC	EPIC	EPIC	EPIC/SF-8	EPIC	EPIC/SF-36
<i>Amostra</i>	168	625	339	614	184	704	435
<i>Perdas de seguimento</i>	-	-	-	-	0	67	-
<i>Tempo seguido entre tratamento e avaliação</i>	2 anos	4.0 – 4.7 anos	0 – 3 anos	2 anos	0-1 ano	5 anos	0-3 anos
<i>Diferença entre as médias de PSA** pré-tratamento entre os grupos***</i>	0,2 ng/ml	xxx	1,83 ng/ml	3,2 ng/ml	2,7 ng/ml	1,1 ng/ml	1,4 ng/ml
<i>Diferença entre as médias de idade dos grupos</i>	2 anos	3 – 7 anos	4,34 anos	5,2 anos	3 anos	5,9 anos	5,3 anos
<i>Divisão entre prostatectomia com ou preservação de nervo</i>	não	não	sim	não	não	não	não

*HRQoL: Health Related Quality of Life

**PSA: Prostate Specific Antigen

***o termo “grupos” refere-se aos pacientes que receberam um ou outro tipo de tratamento

****Sem diferença entre grupos

V. RESULTADOS

Para essa revisão sistemática foram escolhidos 7 artigos, baseados em estudos prospectivos e retrospectivos com resultados referentes à qualidade de vida dos pacientes após tratamento com radioterapia, braquiterapia ou prostatectomia radical. Cada estudo utilizou um instrumento específico de avaliação da qualidade de vida, baseados em questionário, que classificaria e pontuaria desfechos específicos e relativamente comuns ao tratamento. 4 desses desfechos, considerados os mais relevantes no pós-tratamento do CP, foram avaliados: Função intestinal, Função sexual, Incontinência urinária e Irritação/ obstrução urinária. Poucos estudos proveram um resultado global que cruzasse todas as pontuações ou indicasse a satisfação global do paciente com o tratamento. Todos os trabalhos são baseados num sistema idêntico de pontuação, entre 0 e 100, nos quais 0 significa menor função possível ou maior quantidade de sintomas e 100 significa ausência de sintomas ou melhor função possível. É importante notar que essa pontuação não prediz se o paciente já possuía ou não os aspectos estudados anteriormente, disso decorre a importância de uma *baseline*, ou seja, dados e escores obtidos anteriormente ao tratamento. Esses dados são então comparados aos escores obtidos após o tratamento. Nesse aspecto os estudos prospectivos tiveram vantagem, uma vez que foi possível prever essa limitação e realizar a avaliação antes do tratamento. Para os estudos observacionais, um escore de propensão pode ser utilizado para a correção desse viés, relacionando a *baseline* com os escores obtidos posteriormente aos tratamentos, porém nem todos os trabalhos selecionados aplicaram esse artifício. Na maioria dos artigos analisados houve uma diferença significativa nas faixas etárias entre os grupos. O fato de que pacientes mais velhos e com maiores comorbidades oferecem maior risco cirúrgico pode explicar essa variação de distribuição, na qual os grupos de braquiterapia ou radioterapia com feixe externo normalmente possuíam grupos de média etária mais elevada do que os grupos de prostatectomia radical. O tempo de seguimento, apesar de não ter sido limitador, diferiu entre os estudos. Em algumas avaliações, um dos principais objetivos

era mostrar a variação dos sintomas e das funções orgânicas ao longo de períodos fixos de tempo, por exemplo, com escores 3, 6, 9 e 12 meses após o tratamento (Montserrat Ferrer et al., 2008). Nesses casos foram escolhidos os escores fixados em 12 meses pós-tratamento. As tabelas 1 e 2 mostram as pontuações obtidas nos questionários EPIC para diferentes critérios em cada estudo analisado. Na tabela 1 constam apenas 5 dos 7 estudos, já que dois deles não apresentam os dados necessários quanto ao critério função, trazendo apenas os valores EPIC finais para cada tratamento (Tabela 2).

Tabela 1. Escores EPIC obtidos nos trabalhos selecionados quanto ao critério “função”

<i>Autor/ Ano</i>	Grupos	Amostra	Total	Média etária (anos)	PSA* ng/ml	Função intestinal	Função Sexual	Função urinária
<i>Juanita Mary Crook et al./ 2011</i>	Braqui	102	168	61,4 (6,2)	5,5 (2,1)	93,0 (11,62)	52,54 (24,06)	91,82 (8,53)
	EBRT	xxx		xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
	PR	66		59,4 (5,9)	5,3 (2,8)	94,37 (8,91)	39,22 (25,35)	88,15 (11,47)
<i>Steven J. Franket al./ 2006</i>	Braqui	74	443	64	xxx	89,4 (11,5)	37,8 (27,2)	85,8 (24,3)
	EBRT	135		68	xxx	85,8 (14,2)	28,0 (27,9)	90,1 (15,3)
	PR	234		61	xxx	93,0 (9,0)	25,1 (24,5)	83,7 (15,8)
<i>Katsuyoshi Hashine et al./ 2009</i>	Braqui	88	184	69	6,3	90,0 (9,7)	23,6 (21,4)	94,0 (11,5)
	EBRT	Xxx		xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
	PR	96		66	9,0	92,5 (9,0)	6,5 (12,3)	88,2 (14,3)
<i>Montserrat Ferrer et al./ 2008</i>	Braqui	275	614	66,9 (6,5)	6,9 (2,3)	97,0 (6,2)	48,5 (25,2)	95,2 (8,8)
	EBRT	205		69,2 (5,5)	10,1 (7,9)	97,2 (6,1)	49,1 (24,4)	95,9 (7,0)
	PR	134		64,0 (5,5)	7,9 (3,3)	98,0 (3,6)	34,2 (24,0)	93,8 (10,8)
<i>Alan Katz et al./ 2012</i>	Braqui	Xxx	339	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
	EBRT	216		69,25	6,13	94,91	49,17	93,35
	PR	123		64,91	7,96	97,61	22,93	81,86

Tabela 2. Escores EPIC finais.

<i>Autor/ Ano</i>	Grupos	Amostra	Total	Média etária (anos)	PSA * ng/ml	EPIC intestinal	EPIC Sexual	EPIC Urinário* (irritação/ incontinência)	
<i>Juanita Mary Crook et al./ 2011</i>	Braqui	102	168	61,4 (6,2)	5,5 (2,1)	93,0 (11,62)	52,54 (24,06)	91,82 (8,53)	
	EBRT	xxx		xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	
	PR	66		59,4 (5,9)	5,3 (2,8)	94,37 (8,91)	39,22 (25,35)	88,15 (11,47)	
<i>Steven J. Frank et al./ 2006</i>	Braqui	74	443	64	xxx	86,4	49,4	79,6	85,9
	EBRT	135		68	xxx	85,1	50,2	85,2	85,5
	PR	234		61	xxx	94,6	44,7	89,9	73,4
<i>Katsuyoshi Hashine et al./ 2009</i>	Braqui	88	184	69	6,3	96,7	88,3	94,5	
	EBRT	xxx		xxx	xxx	xxx	xxx	Xxx	
	PR	96		66	9,0	97,1	83,4	96,8	
<i>Montserrat Ferrer et al./ 2008</i>	Braqui	275	614	66,9 (6,5)	6,9 (2,3)	97,0 (6,2)	48,5 (25,2)	95,2 (8,8)	
	EBRT	205		69,2 (5,5)	10,1 (7,9)	97,2 (6,1)	49,1 (24,4)	95,9 (7,0)	
	PR	134		64,0 (5,5)	7,9 (3,3)	98,0 (3,6)	34,2 (24,0)	93,8 (10,8)	
<i>Alan Katz et al./ 2012</i>	Braqui	xxx	339	xxx	xxx	xxx	xxx	Xxx	
	EBRT	216		69,25	6,13	94,91	49,17	93,35	
	PR	123		64,91	7,96	97,61	22,93	81,86	
<i>Yolanda Pardo et al./ 2010</i>	Braqui	185	435	66,0	6,8 (2,1)	96,5 (7,2)	55,9 (23,3)	94,4 (11,1)	
	EBRT	127		69,5	8,2 (4,7)	97,8 (4,5)	54,1 (23,2)	95,5 (9,5)	
	PR	123		64,2	8,0 (3,3)	97,9 (3,7)	38,0 (23,5)	93,4 (11,1)	
<i>Montse Ferrer et al./ 2013</i>	Braqui	317	704	67,5	7,0	97,0	48,7	94,0	96,7
	EBRT	194		70,1	8,1	97,2	48,3	94,6	95,4
	PR	193		64,2	7,6	97,9	38,7	93,1	93,1

Na Tabela 3 constam os resultados coletados nos trabalhos comparando as modalidades de tratamento a partir dos escores EPIC para cada domínio, com valor máximo de 100. 2 dos 7 comparavam apenas braquiterapia e prostatectomia radical e um deles apenas radioterapia de feixe externo com prostatectomia radical. Foram estabelecidas duas categorias para a comparação: melhor escore para cada domínio e pior escore para cada domínio, estatisticamente significantes, de forma que é possível verificar a concordância entre os artigos.

Tabela 3. Concordância entre os trabalhos quanto aos melhores e piores escores entre os tratamentos analisados.

<i>Domínio</i>	<i>Tratamento com melhor escore EPIC (p < 0.05)</i>		
	<i>PR</i>	<i>EBRT</i>	<i>Braquiterapia</i>
<i>Função urinária*</i>	-	2 (40%)	3 (50%)
<i>irritação/ obstrução</i>	2 (28,57%)	-	-
<i>incontinência</i>	-	2 (40%)	4 (66,66%)
<i>Função sexual*</i>	-	2 (40%)	5 (83,33%)
<i>Sintomas sexuais</i>	-	1(20%)	2 (33,33%)
<i>Função Intestinal*</i>	1 (14,28%)	-	1 (16,66%)
<i>Sintomas intestinais</i>	-	-	-
<i>Domínio</i>	<i>Tratamento com pior escore EPIC (p < 0.05)</i>		
	<i>PR</i>	<i>EBRT</i>	<i>Braquiterapia</i>
<i>Função urinária*</i>	2 (28,57%)	-	-
<i>irritação/ obstrução</i>	-	1 (20%)	3 (50%)
<i>incontinência</i>	5 (71,42%)	-	-
<i>Função sexual*</i>	7 (100%)	1 (20%)	-
<i>Sintomas sexuais</i>	-	-	-
<i>Função Intestinal*</i>	-	3 (60%)	1 (16,66%)
<i>Sintomas intestinais</i>	-	1 (20%)	-

*Considerado função ou escore final

VI. DISCUSSÃO

Na Tabela 3 foram agrupados os resultados individuais de cada estudo, para a verificação da concordância entre eles, sobre qual tratamento proporcionava os maiores ou os menores escores em cada domínio do questionário EPIC. Todos os trabalhos, alcançando 100% de concordância, apontaram a prostatectomia radical como o tratamento que apresenta o pior escore para função sexual. Mesmo os artigos que fizeram a divisão do procedimento cirúrgico nas subcategorias de preservação ou não preservação do nervo cavernoso do pênis, o escore EPIC foi acentuadamente menor em ambas do que nas outras modalidades de tratamento, porém com melhores resultados para a cirurgia com preservação do nervo. Além disso, em 71,42% dos trabalhos houve semelhança na forte correlação entre prostatectomia radical e incontinência, principalmente a curto prazo. Quanto à função intestinal, o tratamento com os piores resultados foi a radioterapia, mostrando valores significativamente menores em 3 trabalhos. A braquiterapia teve os melhores resultados em função sexual e incontinência urinária, em 83,33% e 66,66% dos estudos, respectivamente, entretanto obteve os piores resultados na metade dos trabalhos em obstrução/ irritação urinária, o que contribuiu para alguma queda nos seus valores globais do escore EPIC urinário. Na maioria dos outros sintomas ou domínios não houve distinção com significância estatística entre os tratamentos.

Certamente são diversos os fatores limitadores para uma avaliação ampla da questão abordada nesse trabalho. São poucos os trabalhos disponíveis sobre a questão, num modelo comparativo adequado para uma revisão. A possibilidade de metanálise foi descartada uma vez que existem pontos divergentes na metodologia da maioria dos estudos. Muitos fatores precisam ser equilibrados e variáveis excluídas: o instrumento (questionário); os tratamentos comparados; tempo de acompanhamento; exclusão de terapias adjuvantes; fixação do estágio de doença. Além disso diversos outros aspectos próprios da metodologia de cada estudo podem ser limitadores para o cruzamento das informações. Como mostrado no Quadro 3, os 4 artigos excluídos na fase final de

seleção não cumpriram os seguintes critérios: apresentar todos os dados de forma tabelada além dos gráficos meramente visuais e ter como foco do estudo a comparação entre os tratamentos e não a avaliação de um único tratamento ao longo do tempo . Um dos artigos foi excluído por apresentar todas as suas tabelas suspeitamente similares ao de um outro trabalho original, publicado em país diferente. Quase todos os autores pediram exclusão da autoria numa nota de errata, o que diminuiu consideravelmente a confiabilidade do artigo. Entre os 7 trabalhos selecionados, 2 deles não incluíam radioterapia na comparação de tratamentos e 1 não incluiu braquiterapia. Mesmo entre esses, foram muitas as diferenças entre metodologia e desenho do estudo, variando de acordo com o o objetivo final ou as limitações da pesquisa. Apesar da especificidade do uso do questionário EPIC como método avaliativo, 2 estudos não mostraram em seus resultados todas as categorias disponíveis do instrumento, ou não mostraram todos os dados obtíveis com o uso do mesmo. Isso fica claro na Tabela 1, na qual categorias específicas como “sintomas sexuais” e “função sexual” são trazidas separadamente, com seus resultados distintos, enquanto na Tabela 2 são apresentados apenas os escores finais. Isso pode acabar se tornando um fator confundidor ou limitador, uma vez que, por exemplo, foram observados graves discordâncias entre “irritação/ obstrução urinária” e “incontinência urinária” nos tratamentos, como mostra a Tabela 3. Portanto, um resultado de escore urinário final poderia mascarar uma ou mesmo as duas categorias, unindo-as em um só valor. O objetivo inicial de cada estudo também é determinante para a escolha do modelo no qual ele será construído. No estudo de Yolanda Pardo et al., diversas avaliações foram feitas pós-tratamento em 1, 3, 6, 12, 24 e 36 meses, com o foco nas diferenças entre cada uma com a *baseline*, estabelecida antes do tratamento, apesar de também trazer dados comparando os tratamentos entre si. Além disso, dividiu o grupo de prostatectomia radical em duas subcategorias: com ou sem preservação do nervo cavernoso do pênis, com resultados distintos principalmente em relação a função sexual. Em contraste, no estudo de Steven J Frank et al, o modelo utilizado foi retrospectivo, sem acompanhamento dos pacientes após um tratamento e sim com o envio do questionário para todos os pacientes tratados numa determinada época e local, a amostra foi então formada por aqueles que responderam o questionário em tempo hábil, de forma que não existiu uma *baseline* para comparar

com o momento prévio ao procedimento, além disso não houve divisão da prostatectomia radical em subcategorias. Esses são apenas alguns exemplos da pouca uniformidade entre a grande maioria dos estudos que se debruçam sobre o tratamento do câncer de próstata com o foco em qualidade de vida.

Decorre então da necessidade de similaridade estrutural entre os trabalhos selecionados a escolha de um só instrumento avaliativo, o Extended Prostate Index Composite. Essa ferramenta é tida como única e de grande abrangência, já que deriva de outros instrumentos anteriores de menor complexidade. É essencialmente a expansão do UCLA-PCI, porém muito mais completa, compreendendo os quatro domínios principais que influenciam na qualidade de vida pós-tratamento em câncer de próstata: urinário, sexual, intestinal e hormonal (John T Wei et al., 2000) Na maioria dos estudos coletados o domínio hormonal foi pouco avaliado ou com inconsistência de dados.

As principais características confundidoras dos estudos, inerentes a suas próprias estruturas, correspondiam ao formato. Um forte exemplo é a falta de randomização, pela característica observacional. Dessa maneira, é difícil obter homogeneidade nas amostras, já que a seleção de pacientes cirúrgicos, por exemplo, se dá pelo menor risco e menor faixa etária, enquanto pacientes de braquiterapia ou radioterapia são de faixa etária mais elevada e maior risco cirúrgico, isso se confirma na Tabela 2, que mostra que em todos os trabalhos a média etária nos pacientes de prostatectomia radical foi menor que nas outras modalidades de tratamento.

VII. CONCLUSÕES

Destaca-se a concordância de 100% entre os artigos que apontaram a prostatectomia radical como tratamento com as piores avaliações quanto à função sexual ou escore final do domínio sexual. A prostatectomia radical também obteve o pior resultado em incontinência urinária em 71% dos trabalhos (5 de 7). Comparativamente, a braquiterapia obteve os melhores resultados tanto em função sexual quanto em incontinência urinária (83,3 e 66,6%, respectivamente). Em contrapartida, na metade dos estudos, a braquiterapia obteve o pior resultado quanto a irritação/obstrução urinária. A função intestinal variou de forma pouco significativa entre a maioria dos estudos, entretanto, entre os tratamentos avaliados, a radioterapia obteve os piores resultados nesse quesito (60%). Apesar das limitações quantitativas e a inconstante uniformidade de método entre os estudos avaliados, alguns resultados parecem apontar uma forte tendência de relação entre alguns tratamentos e a frequência, gravidade e persistência de sintomas específicos e, conseqüentemente, suas influências na qualidade de vida do paciente. Há uma necessidade crescente, não só na validação dos questionários de qualidade de vida nos diferentes países, como na uniformidade de utilização do instrumento e metodologia de avaliação. Os dados hoje disponíveis na literatura são recentes e escassos e dificultam uma observação mais transversal dos achados sobre o tema.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A Oliver Sartor, MD Steven J DiBiase, MD. Bone metastases in advanced prostate cancer: Clinical manifestations and diagnosis. A Oliver Sartor, MD Steven J DiBiase, MD. ©2013 UpToDate®.
2. Albertelli MA, Scheller A, Brogley M, Robins DM. Replacing the mouse androgen receptor with human alleles demonstrates glutamine tract length-dependent effects on physiology and tumorigenesis in mice. *Mol Endocrinol*. 2006 Jun;20(6):1248-60. Epub 2006 Apr 6.
3. Alves E1, Medina R, Andreoni C. Validation of the Brazilian version of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) for patients submitted to radical prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2013 May-Jun;39(3):344-52.doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.03.07.
4. Beard C1, Chen MH, Cote K, Loffredo M, Renshaw A, Hurwitz M, D'Amico AV. Pretreatment predictors of post treatment PSA doubling times for patients undergoing three-dimensional conformal radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Urology*. 2005 Nov;66(5):1020-3.
5. BRASIL. INCA (Instituto Nacional do Câncer). Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acessado em 22/08/2013 às 19:41.
6. BRASIL. INCA (Instituto Nacional do Câncer). Ministério da Saúde. Estimativa 2012. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>. Acessado em 22/08/2013 às 21:15.
7. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2003 Nov;14(9):423-30.
8. Corrêa, N. A. B et al. Diagnóstico precoce de carcinoma de próstata: antígeno prostático específico (PSA), um marcador quase ideal. *Rev. Bras. Anál. Clín.*, Rio de Janeiro, v. 35, n.2, p. 63-64, 2003
9. D'Amico AV1, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, Rhude M, Rocha S, Wein A, Richie JP. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2185-8.
10. Damber JE. Decreasing mortality rates for prostate cancer: possible role of hormonal therapy? *BJU Int*. 2004 Apr;93(6):695-701.
11. Ekman P. *Eur Urol*. Genetic and environmental factors in prostate cancer genesis: identifying high-risk cohorts. 1999;35(5-6):362-9.
12. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994 Feb 2;271(5):368-74.
13. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol*. 2010 Feb;183(2):433-40. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.046. Epub 2009 Dec 14.

14. Eric A Klein, MD. Patient information: Prostate cancer treatment; stage I to III cancer (Beyond the Basics). ©2013 UpToDate®
15. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol*. 2003 Jan;169(1):164-9.
16. Godoy AS, Chung I, Montecinos VP, Buttyan R, Johnson CS, Smith GJ. Am J Physiol. Role of androgen and vitamin D receptors in endothelial cells from benign and malignant human prostate. *Endocrinol Metab*. 2013 Jun 1;304(11):E1131-9. doi: 10.1152/ajpendo.00602.2012. Epub 2013 Apr 2.
17. Gretzer MB, Partin AW. PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am*. 2003 Nov;30(4):677-86.
18. Huang M, Narita S, Numakura K, Tsuruta H, Saito M, Inoue T, Horikawa Y, Tsuchiya N, Habuchi T. A high-fat diet enhances proliferation of prostate cancer cells and activates MCP-1/CCR2 signaling. *Prostate*. 2012 Dec 1;72(16):1779-88. doi: 10.1002/pros.22531. Epub 2012 Apr 18.
19. Jorgensen T, Muller C, Kaalhus O, Danielsen HE, Tveter KJ. Extent of disease based on initial bone scan: important prognostic predictor for patients with metastatic prostate cancer. Experience from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 2 (SPCG-2). *Eur Urol*. 1995;28(1):40-6.
20. Kwak C1, Jeong SJ, Park MS, Lee E, Lee SE. Prognostic significance of the nadir prostate specific antigen level after hormone therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2002 Sep;168(3):995-1000.
21. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 1988 Aug;12(8):619-33.
22. McNeal JE. Urology. Normal and pathologic anatomy of prostate. 1981 Mar;17 (Suppl 3):11-6.
23. Nieto M, Finn S, Loda M, Hahn WC. . Epub 2007 Jan 20. Prostate cancer: Re-focusing on androgen receptor signaling. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(9):1562-8
24. Popiolek M1, Rider JR, Andrén O, Andersson SO, Holmberg L, Adami HO, Johansson JE. Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. *Eur Urol*. 2013 Mar;63(3):428-35. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.002. Epub 2012 Oct 13.
25. Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, Kranse R. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Dec 2;90(23):1817-23.
26. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomised clinical trial. *JAMA*. 2006 Nov 15;296(19):2329-35.

27. Wei JT¹, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology*. 2000 Dec 20;56(6):899-905.
28. Wong YN¹, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz JS, Wan F, Montagnet C, Armstrong K. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. *JAMA*. 2006 Dec 13;296(22):2683-93.