



MEDICINA

FELIPPE SILVA OLIVEIRA BISPO

**COMPARAÇÃO ENTRE ESTADIAMENTOS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS DE
PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE PRÓSTATA GLEASON 6,
SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICAL**

SALVADOR

2022

FELIPPE SILVA OLIVEIRA BISPO

**COMPARAÇÃO ENTRE ESTADIAMENTOS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS DE
PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE PRÓSTATA GLEASON 6,
SUBMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientador: Juarez Araújo Andrade.

Coorientadores: Ubirajara Barroso, Marcos Leal e Lucas Batista.

SALVADOR

2022

RESUMO

Introdução: O câncer de próstata é um problema mundial de saúde pública. Genética, idade avançada e raça negra são os principais fatores para o seu desenvolvimento. O diagnóstico é realizado a partir do toque retal, dosagem do antígeno prostático específico (PSA), além de exames de imagem. Na identificação de alteração patológica, a biópsia assume o papel de análise microscópica tecidual e definição terapêutica. A avaliação histológica é baseada na classificação ISUP (International Society Urologic Pathologic), última atualização da escala de Gleason. Atualmente, as opções para o tratamento da neoplasia prostática localizada são: prostatectomia radical, vigilância ativa, além de radioterapia e braquiterapia. O Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) recebe pacientes com biópsias realizadas por urologistas e radiologistas de múltiplos centros dotados de técnicas variadas para coletar amostras, dificultando padronização. A maioria dos pacientes atendidos tem baixo nível socioeconômico e cultural, e possui dificuldade de acesso ao local de tratamento. Essas características dificultam a repetição da biópsia e aumentam a insegurança do HUPES no retorno dos pacientes. Em virtude das particularidades descritas e considerando a existência de subestadiamento das biópsias prostáticas, o HUPES optou por submeter alguns pacientes Gleason 6 a prostatectomia radical, mesmo estes sendo, teoricamente, indicados para a vigilância ativa. **Objetivo:** investigar o percentual de subestadiamento em pacientes com câncer de próstata com escore de Gleason 6, submetidos a prostatectomia radical no HUPES, em Salvador (BA). **Metodologia:** Foi realizada consulta de prontuários médicos de pacientes atendidos no serviço de urologia do HUPES entre janeiro de 2019 e junho de 2021, submetidos a prostatectomia radical, com diagnóstico através de biópsia por agulha com resultado Gleason 6. O estudo foi transversal, não intervencionista e observacional, além de ter caráter descritivo, secundário, individualizado, retrospectivo e clínico. Foram realizadas análises descritivas das frequências e distribuições das principais características pessoais e clínicas dos pacientes. **Resultados:** no período analisado, 124 pacientes realizaram prostatectomia radical, sendo 35 Gleason 6. A média de idade foi de 67,5 ($\pm 5,71$) anos, sendo a maioria parda (68,6%). 28,6% obtiveram resultados coincidentes, ou seja, Gleason 6 na biópsia por agulha e no exame anatomopatológico. As maiores medianas do PSA total e do volume prostático foram de pacientes Gleason 7 (4+3). **Conclusão:** Houve subestadiamento em 71,4% das biópsias pré-operatórias em pacientes com câncer prostático Gleason 6 submetidos a prostatectomia radical.

Palavras-chave: Câncer de próstata. Biópsia por agulha. PSA.

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer is a worldwide public health problem. Genetics, advanced age and black race are the main factors for its development. Diagnosis is based on digital rectal examination, prostate-specific antigen (PSA) measurement, in addition to imaging tests. In the identification of pathological alterations, the biopsy assumes the role of tissue microscopic analysis and therapeutic definition. The histological evaluation is based on the ISUP (International Society Urologic Pathologic) classification, the latest update of the Gleason scale. Currently, the options for the treatment of localized prostate cancer are: radical prostatectomy, active surveillance, in addition to radiotherapy and brachytherapy. The Professor Edgard Santos University Hospital (HUPES) receives patients with biopsies performed by urologists and radiologists from multiple centers equipped with different techniques to collect samples, making standardization difficult. Most of the patients treated have a low socioeconomic and cultural level, and have difficulty accessing the treatment site. These characteristics make it hard to repeat the biopsy and increase the uncertainty of HUPES when patients return. Due to the particularities described and considering the existence of understaging of prostate biopsies, HUPES chose to submit some Gleason 6 patients to radical prostatectomy, even though these are, theoretically, indicated for active surveillance. **Objective:** to investigate the percentage of understaging in patients with prostate cancer with a Gleason score of 6, undergoing radical prostatectomy at HUPES, in Salvador (BA). **Method:** Medical records of patients treated at the HUPES urology service between January 2019 and June 2021, who underwent radical prostatectomy, diagnosed through needle biopsy with a Gleason 6 result, were consulted. The study was cross-sectional, non-interventional and observational, in addition to being descriptive, secondary, individualized, retrospective and clinical. Descriptive analyzes of the frequencies and distributions of the main personal and clinical characteristics of the patients were performed. **Results:** in the analyzed period, 124 patients underwent radical prostatectomy, 35 of which were Gleason 6. The mean age was 67.5 (\pm 5.71) years, most of them brown (68.6%). 28.6% obtained coincident results, that is, Gleason 6 in the needle biopsy and in the anatomopathological examination. The highest medians of total PSA and prostate volume were from Gleason 7 patients (4+3). **Conclusion:** There was understaging in 71.4% of preoperative biopsies in patients with Gleason 6 prostate cancer undergoing radical prostatectomy.

Keywords: Prostate cancer. Needle biopsy. PSA.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	OBJETIVOS	7
2.1	Geral (primário)	7
2.2	Específico (secundário)	7
3	REVISÃO DE LITERATURA	8
4	METODOLOGIA	13
4.1	Desenho do estudo	13
4.2	Local e período do estudo	13
4.3	População do estudo	13
4.4	Instrumentos de coleta de dados	13
4.5	Coleta de dados	13
4.6	Variáveis do estudo	.14
4.7	Plano de análises	14
4.8	Aspectos éticos	14
5	RESULTADOS	.15
6	DISCUSSÃO	17
7	CONCLUSÃO	20
	REFERÊNCIAS	21
	ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP	28

1 INTRODUÇÃO

A neoplasia de próstata é o segundo tipo de câncer mais diagnosticado no público masculino, estando atrás apenas de cânceres de pele não-melanoma. Ademais, o tumor prostático é a segunda maior causa de morte oncológica nessa mesma população. Diante disso, nota-se que a tumoração prostática demanda atenção e controle¹. Os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento são: o avançar da idade, raça negra, polimorfismos genéticos e hereditariedade². No Brasil, o comportamento de tal enfermidade segue o padrão mundial, com os casos mais prevalentes na região sudeste.^{3,4,5}

Para constituir o diagnóstico de câncer de próstata é crucial a realização de exame físico através toque retal, além da obtenção de parâmetros laboratoriais representados principalmente por dosagem do antígeno prostático específico (PSA). Resultados de PSA com níveis acima de 10 ng/dl são majoritariamente considerados preditores de lesões malignas, assim como elevação discreta em pacientes jovens, altos níveis de velocidade ou densidade do PSA, além da baixa relação livre/total acompanhados de alterações em exames de imagem, como a ressonância magnética.^{6,7}

Havendo suspeição, o paciente é encaminhado para realização de biópsia por agulha, para diagnosticar e definir o tratamento. A análise histológica é respaldada pela escala de Gleason, que possui cinco graus teciduais que mudam de acordo com a diferenciação. Geralmente a amostra apresenta dois graus predominantes, que são somados e variam em intervalo de dois a dez. O escore de Gleason sofreu alteração entre 2014 e 2015 e hoje está associado às regras propostas pela *International Society of Urologic Pathology* (ISUP). Logo, ISUP 1 equivale a Gleason ≤ 6 , os ISUP 2 e 3 correspondem a Gleason 7 (3+4) e 7 (4+3); o ISUP 4 refere-se ao Gleason 8, além do ISUP 5 que abrange Gleason 9 e 10^{8,9}. O escore Gleason 6 detinha um prognóstico ruim se comparado ao atual¹⁰. Isso porque, células fusionadas, cribriformes, ou malformadas, antes ISUP 1, passaram a cumprir critérios para ISUP 2 e 3^{11,12}.

A prostatectomia radical, padrão ouro para tratamento da doença localizada, surgiu em 1905 e era associada a problemas pós-operatórios como sangramentos, incontinência urinária e dificuldade de ereção^{13,14}. Entre as décadas de 70 e 80, Patrick Walsh revolucionou a técnica cirúrgica a partir da sua descoberta sobre o feixe neurovascular e desenvolveu o método da ligadura da drenagem dorsal peniana, reduzindo danos na ereção e a perda sanguínea^{15,16}. Entre 1990 e 2000, o cenário melhorou, pois houve o advento da laparoscopia e da cirurgia robótica, mitigando o potencial invasivo do procedimento.^{17,18}. A abordagem da vigilância ativa é um

tanto recente e é uma opção aplicada em pacientes portadores de câncer de próstata com baixo potencial metastático. Ademais, não é um tratamento paliativo, mas sim um rastreamento da condição do paciente por meio de exames periódicos, como biópsias, exames de imagem e toque retal¹⁹.

As biópsias pré-operatórias de pacientes atendidos no Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), em sua maioria, são realizadas por urologistas e radiologistas de diversas instituições, que usam técnicas variadas para coletar a amostra. Outrossim, o estudo histológico é feito por patologistas de múltiplos centros, e a maioria dos pacientes atendidos no serviço de urologia do HUPES tem alta dificuldade econômica, sociocultural e de acesso ao local. Assim, a Urologia entende que repetir a biópsia confirmatória previamente à prostatectomia radical em pacientes com escore de Gleason 6 provocaria um grande atraso e dificultaria condutas terapêuticas definitivas. Ademais, o HUPES suspeita que o elevado subestadiamento nas biópsias possa justificar a intervenção cirúrgica em um número expressivo de pacientes selecionados. Portanto, o objetivo geral do estudo é investigar o percentual de subestadiamento em pacientes portadores de câncer de próstata com escore de Gleason 6, submetidos a prostatectomia radical no HUPES.

O presente estudo será uma importante via de conhecimento e produção de evidências acerca do nível de precisão diagnóstica oferecida pelos atuais estadiamentos pré-operatórios do câncer de próstata, a partir da comparação com os resultados de exames anatomopatológicos realizados nas peças cirúrgicas. Dessa forma, a realização da pesquisa é justificada pela necessidade de se investigar o percentual de subestadiamento em pacientes Gleason 6 (ISUP 1), promovido pelas biópsias por agulha. A partir daí, os resultados da pesquisa serão capazes de orientar a conduta terapêutica (prostatectomia radical ou vigilância ativa) mais adequada e eficiente no tratamento da doença, nesse específico extrato populacional, reduzindo então o risco de piora significativa do prognóstico. Para isso, a análise será feita por meio da consulta de prontuários de pacientes atendidos pelo serviço de urologia do HUPES.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral (primário)

Investigar o percentual de subestadiamento em pacientes portadores de câncer de próstata com escore de Gleason igual a 6, submetidos a prostatectomia radical no Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), através da consulta de prontuários entre o período de janeiro de 2019 a junho de 2021.

2.2 Específico (secundário)

Estabelecer, de maneira descritiva, uma correlação entre os resultados de biópsias por agulha e seus respectivos valores de PSA e volume da próstata.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A neoplasia de próstata é o subtipo de câncer mais diagnosticado no público masculino, tendo cerca de 1,6 milhões de casos incidentes no ano de 2015. Ademais, é uma doença que possui aparição mais comum nos países emancipados, que apresentam índices socioeconômicos desenvolvidos, visto que a probabilidade de diagnóstico nesses locais é de 1 em 6 casos suspeitos aos 79 anos de idade em média. Vale destacar que tal doença tem enorme relevância e merece grande atenção por parte da saúde pública, visto que figura como a quinta maior causa de morte entre os diversos outros subtipos de câncer em nível mundial^{20,21}. No Brasil, as taxas de mortalidade seguem uma tendência de crescimento em pacientes que apresentam idade maior que 50 anos, sendo que a região nordeste apresenta os maiores indicadores após o ano de 2013, enquanto as regiões sul e sudeste vêm registrando um padrão de estabilização e queda no número de mortes pela doença há cerca de 15 anos²².

O fator idade surge como um dos principais fatores de risco para o câncer de próstata. Isso porque, mundialmente, os diagnósticos da doença ocorrem, em sua maioria, aos 65 anos e são muito raras as aparições em faixa etárias menores que 50 anos. Por isso, os países mais acometidos por tal neoplasia são aqueles que apresentam envelhecimento populacional e, conseqüentemente, melhores classificações no índice de desenvolvimento humano²³. Apesar de ter menor incidência se comparado às formas esporádicas, o contexto genético também apresenta influência na predisposição para o desenvolvimento do câncer de próstata. A transmissão por hereditariedade ocorre tanto por síndrome autossômica dominante, quanto por síndrome ligada ao sexo^{24,25}. Ademais, a etnia ou raça do indivíduo influenciam diretamente na possibilidade de desenvolver a doença e estão intrinsecamente relacionadas à questão genética. Vale destacar que negros possuem maiores chances de serem portadores de formas graves do câncer de próstata, assim como são mais suscetíveis a metástases se comparados a populações europeias e asiáticas²⁶.

Outrossim, a neoplasia de próstata pode estar associada a sinais e sintomas que merecem investigação e que ajudam em um possível diagnóstico, apesar de não serem específicos para a doença. Dessa forma, o profissional de saúde deve estar atento para: fluxo urinário reduzido ou intermitente, hesitação urinária, alteração da frequência, noctúria, incontinência urinária, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga, além de gotejamento pós-miccional²⁷. Por fim, a hematúria macroscópica é um sintoma que pode indicar acometimento de maior gravidade, além de estar associado a alguns casos de neoplasias urológicas, tais como a prostática^{28,29}.

O principal exame laboratorial para diagnóstico de câncer de próstata é a mensuração do antígeno prostático específico (PSA) sérico. A grande maioria das publicações e referências, principalmente americanas, tratam níveis entre 0 e 4 µg/L como dentro da normalidade. Entretanto, há alguns outros aspectos que devem ser analisados em conjunto na realização do diagnóstico, como idade do paciente, situação clínica, bem como a velocidade de um possível avanço e crescimento dos níveis de PSA em um curto espaço de tempo, mesmo estando dentro dos limites considerados normais, já que pode ser um indicativo do avanço da neoplasia. Além disso, resultados de PSA a partir de 10 µg/L são considerados grandes indicadores de acometimentos malignos. Vale destacar que o profissional de saúde deve estar atento em caso de alteração no PSA, visto que acometimentos não malignos como hiperplasia prostática benigna, prostatite e demais inflamações locais podem apresentar elevação nos níveis do antígeno.^{30,31}

Aliado ao PSA, o exame de toque retal é constantemente utilizado na atual prática clínica por médicos urologistas, principalmente. É uma técnica antiga que permite o profissional detectar alterações morfológicas da próstata. Entretanto, algumas evidências mais recentes têm questionado a prática periódica de tal exame no cuidado primário. Isso porque, muito se discute sobre a real efetividade na diminuição de mortalidade que esse exame pode promover no câncer de próstata, assim como muito se debate sobre o desconforto promovido ao paciente, dada a característica invasiva do exame³². Por vezes, o toque retal é apontado como um exame que não apresenta a devida precisão, bem como pode oferecer risco de resultados falso-positivos, os quais geralmente estão associados a fenômenos como “overtreatment” e “overdiagnosis”. Por isso, para aumentar a acurácia do diagnóstico, o toque retal e o PSA sérico possuem ampla utilização em conjunto³³.

Em caso de detecção de anormalidade nos exames de PSA (geralmente com níveis acima de 4 µg/L) e toque retal, o paciente geralmente é submetido à biópsia prostática. É um procedimento mais invasivo, porém de extrema importância para analisar microscopicamente a situação histológica da próstata. A gravidade da neoplasia prostática é quantificada e classificada de acordo com a prevalência e presença de células indiferenciadas, as quais são grandes indicadoras de um processo cancerígeno na região. As biópsias atualmente são feitas por meio de duas principais abordagens: transretal e transperineal. As atuais evidências não trazem diferenças de acurácia diagnóstica entre as técnicas, mas sim os efeitos colaterais ou protetores e as complicações de cada uma delas. A abordagem transperineal, por exemplo, proporciona

menores chances de sangramento retal e febre, enquanto a abordagem transretal é responsável por provocar menor dor após a realização do procedimento^{34,35}.

O sistema de estadiamento utilizado nas biópsias por agulha é o escore de Gleason. Tal dispositivo teve surgimento entre as décadas de 60 e 70, com conceitos e classificações bem diferentes do que se construiu na atualidade. Naquela época, graus histológicos variavam de um a cinco (de acordo com a diferenciação tecidual), sendo que as amostras geralmente possuíam dois padrões. Esses padrões geralmente tinham seus números somados e o resultado poderia variar de dois a dez³⁶.

A escala de Gleason sofre atualizações e readequações constantemente, tendo sido a última realizada no ano de 2015 pela “International Society of Urologic Pathology” (ISUP). Dessa forma, os padrões ou graus histológicos que variavam de dois a dez, passaram a variar de seis a dez no escore de Gleason. A classificação é composta então por cinco grupos (ISUP 1 a 5), os quais abrangem os subtipos histológicos com Gleason variando de seis a dez³⁶.

O primeiro grupo (ISUP 1), abrange apenas o escore de Gleason 6 (3+3), em que há somente glândulas individuais, bem formadas e discretas. Já o grupo 2 (ISUP 2), engloba o escore de Gleason 7 (3+4), em que há predominantemente glândulas bem formadas, com menor número de glândulas malformadas, fundidas ou cribriformes. O grupo 3 (ISUP 3), apresenta padrão oposto ao ISUP 2, já que há predominância de células malformadas, cribriformes ou fundidas, e possuem menor componente de células prostáticas bem formadas e possui correspondência com o escore de Gleason 7 (4+3). Além disso, o grupo 4 (ISUP 4) correspondente ao escore de Gleason 8 (4+4), apresenta amostra com células completamente malformadas, cribriformes ou fundidas, assim como glândulas predominantemente bem formadas com menores áreas com carência de glândulas, assim como áreas maiores com falta de glândula. Por fim, o grupo 5 (ISUP 5), com os escores de Gleason 9 e 10, geralmente apresenta ausência de formação glandular (ou associada a necrose), com ou sem glândulas fundidas, cribriformes ou malformadas³⁶.

Além disso, o câncer de próstata possui algumas alternativas de tratamento, as quais foram surgindo e vêm sendo aprimoradas ao longo do tempo, a fim de melhorar o prognóstico e reduzir ao máximo os efeitos colaterais no paciente. Uma das medidas terapêuticas existentes é a prostatectomia radical, a qual é cirúrgica e possui basicamente três tipos de abordagem: suprapúbica, perineal e retropúbica. Vale destacar que durante muitos anos o conhecimento acerca da anatomia da próstata e de estruturas adjacentes esteve muito escasso e deficiente,

tornando tal procedimento ainda mais complexo na ausência de tecnologia e demais recursos presentes na atualidade. Portanto, para atingir o nível de acurácia que possui hoje, a prostatectomia radical necessitou passar por um longo processo de lapidação. Um dos grandes nomes da urologia, o médico Patrick Walsh, foi um dos maiores responsáveis por promover a redução de efeitos colaterais que antes aumentavam e muito a morbimortalidade dos pacientes submetidos ao procedimento. A primeira medida de Walsh foi promover a redução de sangramento, através da descoberta da trifurcação da veia dorsal peniana, bem como da localização e conformação dos ligamentos pubo-prostáticos. Além de mitigar o sangramento, suas descobertas acerca da inervação prostática foram essenciais para reduzir a perda da potência sexual ou incontinência urinária. Isso se deve à localização dos nervos pélvicos, os quais passam externamente à fáscia de Denonvilliers e próstata, permitindo a sua retirada sem maiores repercussões³⁷

A prostatectomia radical pode ser realizada nas modalidades aberta, laparoscópica ou laparoscópica assistida por robô. Em comparação com a cirurgia robótica laparoscópica, a cirurgia aberta apresenta maior probabilidade de ocorrência de margens cirúrgicas positivas. A análise de margens cirúrgicas é realizada por um patologista, o qual avaliará um fragmento do tecido retirado pelo cirurgião contendo tanto a região de células cancerígenas quanto uma região que circunda o tumor e que aparentemente (macroscopicamente) não é cancerígena. A intenção dessa etapa é certificar se realmente todo o tumor foi removido durante o procedimento cirúrgico, ou se ainda há resquícios ou persistência do câncer. Dessa forma, se as células cancerígenas ainda estiverem presentes na amostra, a margem cirúrgica será positiva; caso contrário, as margens cirúrgicas serão consideradas negativas. Ainda em comparação com a cirurgia robótica laparoscópica, a cirurgia aberta apresenta maiores riscos de complicações após o procedimento, maior tempo de internação hospitalar e transfusão sanguínea, bem como menor dispêndio.

Ao ser comparada com a cirurgia aberta, a cirurgia laparoscópica não assistida por robô apresenta maior tempo de duração, assim como de estadia hospitalar, além de menor perda sanguínea, apesar de maiores chances de transfusão sanguínea. A cirurgia aberta, entretanto, proporciona menores custos financeiros e menores chances de margem cirúrgica positiva e problemas de ereção. As taxas de incontinência urinária apresentam tendência de queda na cirurgia laparoscópica desde 2010, apresentando números atuais menores que a cirurgia aberta. Por fim, ao comparar a cirurgia laparoscópica com a prostatectomia radical laparoscópica assistida por robô, esta última apresenta menor tempo de internamento hospitalar, bem como

de sangramento. Além disso, com o auxílio robótico, as taxas de margem positiva cirúrgica, disfunção erétil e complicações no pós-operatório são diminuídas³⁸.

Outra alternativa de tratamento mais recente é a vigilância ativa. Entretanto, é uma terapêutica direcionada para tumores prostáticos que oferecem baixo risco de vida ao paciente. Dessa forma, a nível microscópico e histológico, a neoplasia deverá ser bem diferenciada e não poderá apresentar comportamento invasivo ou metastático, de modo que não deve haver grande quantidade de células pleomórficas, fusionadas, cribriformes ou até mesmo malformadas. Portanto, de acordo com a escala de Gleason, tumores que apresentam critérios de estadiamento condizentes com o ISUP 1 ou Gleason 6 (3+3) são os mais adequados para serem submetidos a tal tipo de tratamento^{39,40}.

Além do escore de Gleason, o câncer prostático necessita ainda ser avaliado a partir de outros critérios importantes, os quais definirão se há baixo risco. O primeiro deles é o valor do PSA, o qual deverá ser menor ou igual a 10. Ademais, há ainda os critérios de tumor de muito baixo risco, em que o escore de Gleason é igual a 6, a densidade do PSA deve ser ≤ 0.15 ng/mL/g, além do acometimento de no máximo dois núcleos, sendo cada um deles afetados em uma abrangência menor ou igual a 50%, incluindo os segmentos não neoplásicos. A vigilância ativa não corresponde a um tratamento expectante ou observacional, mas sim a um conjunto de medidas e exames necessários para a monitorização constante do paciente. Dessa forma, a regularidade do tratamento é um quesito muito importante a ser cumprido, tanto pelo paciente, quanto pelo profissional de saúde responsável, a fim de que se obtenha sucesso. Os principais exames que o paciente deve realizar periodicamente são: dosagem de PSA, toque retal, além de biópsias e exames de imagem^{40,41}.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Estudo observacional, não intervencionista, retrospectivo, transversal, descritivo, secundário, individuado e clínico.

4.2 Local e período do estudo

Hospital Universitário Professor Edgar Santos, localizado na Universidade Federal da Bahia. Foram analisados prontuários do serviço de urologia entre janeiro de 2019 e junho de 2021.

4.3 População do estudo

Pacientes portadores de câncer de próstata com escore de Gleason igual a 6 que foram submetidos ao tratamento de prostatectomia radical no Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES), localizado na Universidade Federal da Bahia (UFBA), entre janeiro de 2019 e junho de 2021. Amostra de conveniência. Critérios de inclusão: pacientes que tiveram estadiamento pré-operatório através de biópsia por agulha com resultado igual a 6 na escala de Gleason e que foram posteriormente submetidos a prostatectomia radical no HUPES. Critérios de exclusão: pacientes submetidos ao tratamento de vigilância ativa após resultado de biópsia por agulha.

4.4 Instrumentos de coleta de dados

Planilha elaborada no Microsoft Excel, versão 2016, Statistical Package for Social Sciences, versão 22.0 para Windows (SPSS inc, Chicago, II).

4.5 Coleta de dados

Consulta de prontuários médicos de pacientes atendidos no Hospital Universitário Edgar Santos (HUPES) com diagnóstico de câncer de próstata Gleason 6 na biópsia pré-operatória e que foram posteriormente submetidos a prostatectomia radical no HUPES, no período entre o ano de 2019 e junho de 2021. Na coleta de prontuários foram colhidos dados, tais como: idade dos pacientes, raça ou etnia, além de resultados de estadiamentos pré e pós-operatórios de biópsias prostáticas, os quais terão como base a escala de Gleason, com variação de 6 a 10. Os dados foram coletados presencialmente, através do Serviço de Arquivo Médico do Hospital, e transferidos manualmente para a planilha do excel. Todas as informações foram transferidas

para um banco de dados, sem identificação pessoal, além de terem sido tratadas exclusivamente pela equipe de pesquisa e armazenadas em um HD Externo usado apenas para esse objetivo, que ficou sob a responsabilidade exclusiva do pesquisador assistente.

4.6 Variáveis do estudo

Foram levadas em consideração variáveis demográficas, tais como: idade (em anos) e raça/cor de pele (pretos ou negros, pardos, brancos e não-declarados). Além disso, variáveis clínicas e diagnósticas, como a escala de Gleason (com variação de 6 a 10), bem como valores de PSA e volume da próstata foram utilizadas.

4.7 Plano de análises

Foram realizadas análises descritivas das frequências e distribuições das principais características pessoais e clínicas dos pacientes envolvidos. A idade em anos foi expressa através de média e desvio padrão, seguida de raça/ cor de pele, a qual foi expressa em frequência relativa (porcentagem). A outra variável utilizada foi o escore de Gleason, em que também foram descritas as frequências relativas (porcentagem). Por fim, as variáveis de PSA e volume da próstata foram expressas por meio da mediana e intervalo interquartil de seus resultados. Todas as variáveis foram expressas de maneira descritiva. Para melhor visualização dos resultados obtidos, os dados foram apresentados em tabelas e gráficos.

4.8 Aspectos éticos

Em consonância com a Resolução nº 466 de 12 de outubro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e resoluções complementares. Para ter início, este projeto foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), inscrito com o CAAE de número 52954621.6.0000.5544 e aprovado sob o número de parecer 5.104.347. As informações obtidas foram utilizadas com fins restritos à pesquisa a que se destina, garantindo a confidencialidade e anonimato dos participantes. Após a análise dos dados, esses permanecerão guardados em local seguro, com o pesquisador principal e deletados da base de dados no prazo máximo de cinco anos. Os pesquisadores se comprometem a utilizar as informações obtidas somente para fins acadêmicos e sua divulgação exclusivamente em eventos e revistas científicas.

5 RESULTADOS

Entre o período de janeiro de 2019 a junho de 2021, 124 pacientes foram submetidos à intervenção cirúrgica de prostatectomia radical como forma de tratamento para o câncer de próstata no Hospital Professor Edgard Santos (Complexo Magalhães Neto -UFBA). Entretanto, dentre esses pacientes, 35 tiveram classificação 6 na Escala de Gleason na biópsia pré-operatória por agulha e atendem ao pré-requisito do objetivo do estudo. Os demais 89 pacientes não foram submetidos à análise, visto que obtiveram resultados entre 7 e 9 Escala de Gleason antes da cirurgia.

A média de idade dos 35 pacientes foi de 67,5 (\pm 5,71) anos, sendo a maioria representada por pardos (68,6%), seguidos de negros/pretos (20,0%), como pode ser visualizado na Figura 1.

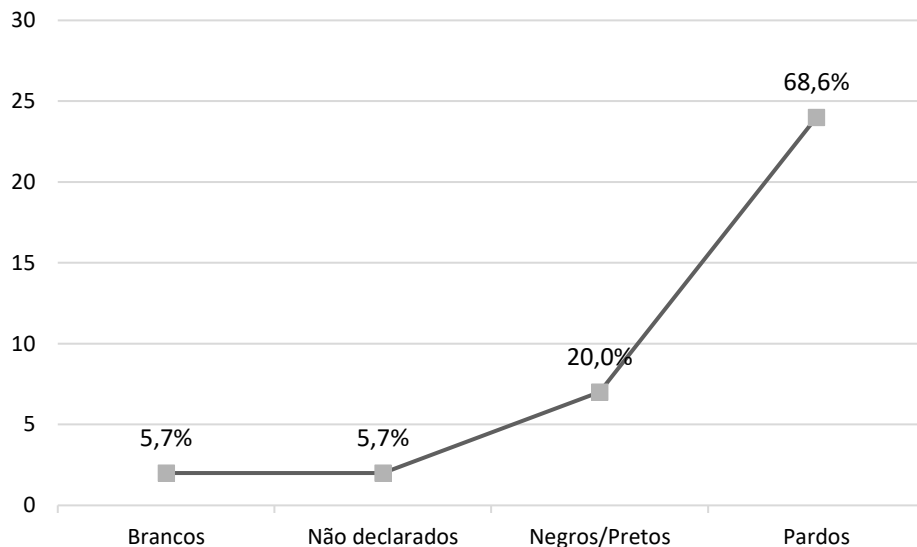


Figura 1 - Perfil étnico dos indivíduos submetidos à prostatectomia radical de janeiro de 2019 a junho de 2021.

Após a retirada da próstata, 10 pacientes (28,6%) tiveram resultado confirmatório da biópsia por agulha (anterior ao procedimento cirúrgico), ou seja, Gleason 6 (3+3); 51,4% dos pacientes são Gleason 7 (3+4), correspondendo à maioria, 11,4% são Gleason 7(4+3), ocupando o terceiro lugar, além de pacientes Gleason 9 (4+5), representando 5,7%, e por fim, Gleason 8 (3+5), com 2,9% (Figura 2).

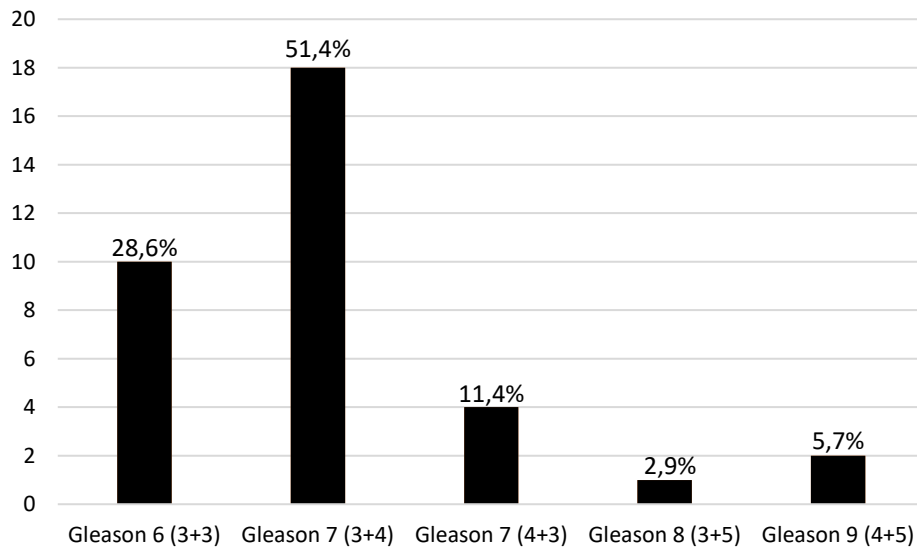


Figura 2 - Quantificação dos resultados de exames anatomopatológicos entre janeiro de 2019 e junho de 2021.

A tabela 1 apresenta os resultados dos exames anatomopatológicos (pós-cirúrgicos), baseados na escala de Gleason, e os respectivos valores de PSA total e volume da próstata, os quais foram obtidos antes da prostatectomia radical nesses mesmos pacientes. A maior mediana do PSA total foi descrita entre os pacientes Gleason 7 (4+3), seguidos dos pacientes Gleason 9 (4+5). Com relação ao volume da próstata, os pacientes Gleason 7 (4+3) novamente expressaram maior mediana, enquanto os pacientes Gleason 8 (3+5) tiveram menor mediana.

Tabela 1 - Correlação entre o escore de Gleason e valores de PSA total e volume da próstata

	PSA Total	Volume da Próstata
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)
Gleason 6 (3+3)	6.18 (4.48-8.06)	18.22 (12.99-44.55)
Gleason 7 (3+4)	7.00 (4.86-10.10)	22.50 (17.32-29.92)
Gleason 7 (4+3)	11.80 (9.55-24.47)	28.35 (19.48-34.09)
Gleason 8 (3+5)	9.30 (9.30-9.30)	10.80 (10.80-10.80)
Gleason 9 (4+5)	10.93 (6.77-10.93)	15.36 (14.17-15.36)

6 DISCUSSÃO

A média de idade dos pacientes do estudo é condizente com o padrão de acometimento mundial pelo câncer de próstata. Isso porque, os diagnósticos feitos são majoritariamente de pacientes que apresentam faixa etária em torno de 65 anos. O perfil étnico prevalente entre os pacientes do estudo é composto por pardos. Entretanto, segundo dados de pesquisas que apresentam maiores amostras, a raça negra tem maior incidência do câncer de próstata (seja ele localizado, ou com outros pontos de disseminação), enquanto brancos apresentam as menores taxas de acometimento por neoplasia metastática.⁴²

Os resultados dos exames anatomopatológicos reforçam a insegurança com relação à classificação do escore de Gleason obtido por biópsia por agulha. 71,4% dos resultados não são condizentes com a conclusão do exame pré-cirúrgico e são de pior prognóstico. Dessa forma, pacientes que muitas vezes são direcionados para o tratamento de vigilância ativa, na verdade, têm indicação de realização de prostatectomia radical, visto que o número de células indiferenciadas supera àquele que a biópsia por agulha constatou. Isso ocorre muito em razão da realização da biópsia em múltiplos centros, bem como por diferentes urologistas ou radiologistas. Além disso, as técnicas para a realização de tal exame são variadas, e dificultam uma padronização dos laudos⁴³.

Assim, a medida mais segura seria ter dois resultados de biópsia por agulha para comparação de resultados e posterior definição da melhor conduta terapêutica. Entretanto muitos pacientes atendidos no HUPES são residentes do interior, portanto, o deslocamento para um centro maior é dificultado e a solicitação de uma nova biópsia gera insegurança com relação ao retorno do paciente para o serviço de saúde. Os tumores de alto grau na escala de Gleason proporcionam grande dificuldade para o profissional que realiza a biópsia, resultando em subestadiamento, ou seja, uma falsa diminuição da gravidade do tumor prostático nos laudos^{44,45}.

A prostatectomia radical atualmente pode ser realizada, basicamente, por meio de três técnicas: cirurgia aberta, via laparoscópica e cirurgia robótica. Os três métodos, por conta do avanço da medicina nos últimos anos, permitem a realização de incisões pequenas, as quais submetem o paciente a um menor período de recuperação; a cirurgia aberta, por exemplo, necessita de uma abertura de cerca de 8 a 10 cm apenas. A cirurgia robótica no Brasil ainda é praticada em menor número no serviço público, estando presente, ainda em pequenas proporções se comparado com países desenvolvidos, no serviço privado. É uma modalidade que ainda exige custos relativamente altos de obtenção do robô, dos insumos, bem como todo o processo de

manutenção dos equipamentos⁴⁶. Se a análise de custos entre as cirurgias robótica e aberta forem feitas a longo prazo, ou seja, englobando o procedimento em si mais o período posterior de recuperação que o paciente utiliza os serviços de saúde, os gastos de ambas as modalidades são semelhantes. Entretanto, se comparados os custos apenas do procedimento, a cirurgia aberta tem uma boa vantagem por ser bem menos dispendiosa⁴⁷.

Os resultados do estudo demonstram que pacientes Gleason 7 (4+3) apresentaram mediana de valores de PSA superior aos pacientes Gleason 7 (3+4). Vale destacar que o padrão 4+3 em mais de sua metade é formado por células do tipo 4, enquanto o padrão 3+4 possui quantidade inferior⁴⁸. Perda de polaridade das células epiteliais prostáticas cancerígenas, perda de células basais, bem como interrupção da membrana basal e suas junções são características marcantes deste tipo celular. Todos esses fatores contribuem significativamente para a liberação aumentada de PSA na região de estroma prostático, bem como para a corrente sanguínea. Isso leva a um intenso estresse oxidativo celular, além de provocar um processo citotóxico. Por fim, as células tipo 4 podem produzir enzimas que destroem diretamente a membrana basal, possibilitando a perda da arquitetura celular e a invasão de células cancerígenas para estruturas linfáticas, vasculares e região de pseudocapsular. Portanto, se comparados, pacientes Gleason 7 (4+3) deverão apresentar maiores valores de PSA, como foi constatada na mediana do estudo. Padrões com predominância de células tipo 3, ou seja, Gleason 6 (3+3) e Gleason 7 (3+4), tendem a ter menores valores de PSA por não apresentarem destruição da membrana basal, devido à não produção de enzimas citotóxicas que poderiam desorganizar a arquitetura celular^{49,50,51}.

Evidências indicam que quanto maior a classificação do tumor, maior a quantidade de margem positiva, pior o prognóstico, maior a extensão e, por fim, maiores são os valores de PSA^{52,53}. O estudo não apresenta tal comportamento com relação a este último indicador muito provavelmente por conta da pequena quantidade de pacientes Gleason 8 e 9. Entretanto, percebe-se que mesmo com a presença de tal limitação, é possível notar que os valores das medianas são bem próximos do escore imediatamente abaixo: Gleason 7 (3+4). Portanto, se houvesse uma amostra maior, provavelmente o padrão crescente dos valores das medianas do PSA seria observado.

Ao contrário do que foi observado nesse estudo, evidências indicam que quanto menor o volume da próstata, maior a incidência de cânceres de alto grau no escore de Gleason, portanto, tumores mais agressivos^{54,55}.

Vale destacar que o estudo possui algumas limitações, como a coleta de dados em um único centro, bem como tem caráter descritivo não analítico e conta com uma amostra populacional reduzida.

7 CONCLUSÃO

Houve subestadiamento em 71,4% das biopsias pré-operatórias por agulha em pacientes com câncer de próstata Gleason 6 submetidos a prostatectomia radical no Hospital Universitário Professor Edgar Santos, entre o período de janeiro de 2019 a junho de 2021. Dessa forma, fica evidente que o tratamento cirúrgico foi bem aplicado nesses pacientes. Ademais, as medianas de maior valor, tanto do PSA, quanto do volume prostático, foram de pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata Gleason 7 (4+3).

Apesar das limitações, principalmente com relação ao número reduzido de pacientes e do caráter não analítico, o estudo evidencia que apoiar-se exclusivamente nos resultados dos escores de Gleason das biópsias prostáticas realizadas em múltiplos centros e por diferentes profissionais, acarreta risco expressivo de evolução da doença em um número significativo de pacientes, com conseqüente piora do prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. [Internet].2019. Acesso em: [09 junho 2021];144(8):1941–53. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350310/>].
2. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer*. [Internet]. 2016. Acesso em: [09 junho 2021];138(6):1388–400. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26488767/>].
3. Tourinho-Barbosa RR, Pompeo ACL, Glina S. Prostate cancer in Brazil and Latin America: Epidemiology and screening. *International Braz J Urol*. [Internet].2016. Acesso em: [09 junho 2021];42(6):1081–90. Disponível em: [<https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0690>].
4. Romero FR, Romero AW, de Almeida RMS, Filho RT. The prevalence of prostate cancer in Brazil is higher in Black men than in White men: Systematic review and meta-analysis. *International Braz J Urol*. [Internet].2012. Acesso em: [09 junho 2021];38(4):440–7. Disponível em: [<https://doi.org/10.1590/S1677-55382012000400002>].
5. Glina S, Toscano J, Mello LF, Martins FG, Vieira VLA, Damas CGS. Results of screening for prostate cancer in a community hospital. *Brazilian Journal of Urology*. [Internet].2001. Acesso em: [09 junho 2021];27(3):235–43. Disponível em: [http://www.brazjurol.com.br/maio_2001/Glina_235_243.pdf].
6. Welch HG, Albertsen PC. Reconsidering Prostate Cancer Mortality — The Future of PSA Screening. *New England Journal of Medicine*. [Internet].2020. Acesso em: [23 junho 2021];382(16):1557–63. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294352/>].
7. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in the United States: Implications of various definitions for abnormal. *J Natl Cancer Inst*. [Internet].2005. Acesso em: [02 novembro 2021];97(15):1132–7. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16077071/>].
8. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. [Internet].2005. Acesso em [23 junho 2021];29(9):1228–42. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16096414/>].

9. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* [Internet].2015. Acesso em: [23 junho 2021];69(3):428–35. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26166626/>].
10. Van Der Kwast TH, Roobol MJ. Defining the threshold for significant versus insignificant prostate cancer. *Nat Rev Urol.* [Internet]. 2013. Acesso em: [02 novembro 2021];10(8):473–82. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23712205/>].
11. Matoso A, Epstein JI. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology.*[Internet].2019. Acesso em: [23 junho 2021];74(1):135–45. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30565298/>].
12. Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol.* [Internet].2011. Acesso em: [02 novembro 2021];60(2):291–303. Disponível em: [<https://doi.org/10.1590/S1677-55382011000300021>].
13. Costello AJ. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nat Rev Urol.*[Internet].2020. Acesso em: [09 junho 2021];17(3):177–88. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32086498/>].
14. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *Journal of Urology.* [Internet].1982. Acesso em [02 novembro 2021];128(3):492–7. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7120554/>].
15. Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini’s plexus during radical retropubic surgery. *Journal of Urology.*[Internet].1979. Acesso em: [02 novembro 2021].;121(2):198–200. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/423333/>].
16. Walsh PC. Radical prostatectomy for the treatment of localized prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am.* [Internet].1980. Acesso em: [02 novembro 2021];7(3):583–91. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7456171/>].
17. Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Saint F, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: Preliminary results. *Urology.* [Internet].2000. Acesso em: [02 novembro 2021];55(5):630–3. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10792066/>].

18. Ballantyne GH, Moll F. The da Vinci telerobotic surgical system: The virtual operative field and telepresence surgery. *Surgical Clinics of North America*. [Internet]. 2003. Acesso em: [02 novembro 2021];83(6):1293–304. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14712866/>].
19. Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer: A review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. [Internet].2017. Acesso em: [08 junho 2021];317(24):2532–42. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28655021/>].
20. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study [Inteenet].2016. Acesso em: [06 novembro 2021] *The Lancet*. 2017;390(10100):1211–59. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919117/>].
21. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. [Internet].2018. Acesso em: [06 novembro 2021];8(12):1–19. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29311132/>].
22. Braga SFM, de Souza MC, Cherchiglia ML. Time trends for prostate cancer mortality in Brazil and its geographic regions: An age–period–cohort analysis. *Cancer Epidemiol*. [Internet].2017. Acesso em: [06 novembro 2021];50:53–9. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28810175/>].
23. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol*. [Internet].2012. Acesso em: [06 novembro 2021];30(2):195–200. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22476558/>].
24. Fromont G, Yacoub M, Valeri A, Mangin P, Vallancien G, Cancel-Tassin G, et al. Differential expression of genes related to androgen and estrogen metabolism in hereditary versus sporadic prostate cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. [Internet]. 2008. Acesso em [06 novembro 2021];17(6):1505–9. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18559568/>].
25. Adjakly M, Ngollo M, Dagdemir A, Judes G, Pajon A, Karsli-Ceppioglu S, et al. Prostate cancer: The main risk and protective factors-Epigenetic modifications. *Ann Endocrinol (Paris)*. [Internet].2015. Acesso em: [06 novembro 2021];76(1):25–41. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25592466/>].

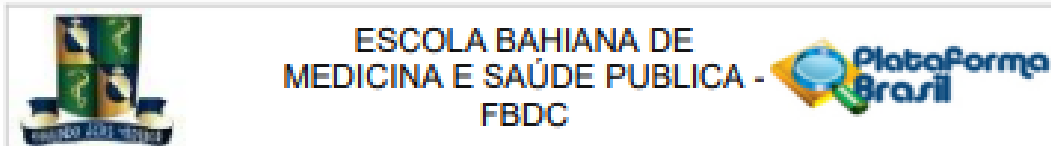
26. Zeigler-Johnson CM, Rennert H, Mittal RD, Jalloh M, Sachdeva R, Malkowicz SB, et al. Evaluation of prostate cancer characteristics in four populations worldwide. *Can J Urol*. [Internet].2008. Acesso em: [06 novembro 2021];15(3):4056–64. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18570709/>].
27. Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P, Nilsen TIL. Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer: The HUNT 2 Cohort, Norway. *Int J Cancer*. [Internet].2008. Acesso em: [06 novembro 2021];123(8):1924–8. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18661522/>].
28. Bruyninckx R, Buntinx F, Aertgeerts B, Van Casteren V. The diagnostic value of macroscopic haematuria for the diagnosis of urological cancer in general practice. *British Journal of General Practice*. [Internet].2003. Acesso em: [06 novembro 2021];53(486):31–5. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1314489/>].
29. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther*. [Internet].2018. Acesso em: [06 novembro 2021];35(9):1285–94. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30097885/>].
30. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. [Internet].2004. Acesso em: [06 novembro 2021] May 27;350(22):2239–46. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15163773/>].
31. Tormey WP. The complexity of PSA interpretation in clinical practice. *Surgeon*. [Internet].2014. Acesso em: [06 novembro 2021];12(6):323–7. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24998102/>].
32. Morgan E, Drummond FJ, Coyle C, Sharp L, Gavin AT. Physical after-effects in men undergoing prostate biopsy in routine clinical practice: Results from the PiCTure study. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. [Internet].2017. Acesso em: [06 novembro 2021];35(10):604.e11-604.e16. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705689/>].
33. Najj L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: A systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med*. [Internet].2018. Acesso em: [06 novembro 2021];16(2):149–54. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29531107/>].

34. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* [Internet].2019. Acesso em: [06 novembro 2021];17(1):1–11. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760274/>].
35. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* [Internet].2017. Acesso em: [06 novembro 2021];71(4):618–29. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27568654/>].
36. Gleason DF, Mellinger GT, Ardring LJ. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *Journal of Urology.* [Internet].1974. Acesso em: [23 junho 2021] ;111(1):58–64. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4813554/>].
37. Sriprasad S, Feneley MR, Thompson PM. History of prostate cancer treatment. *Surg Oncol.* [Internet].2009. Acesso em: [07 novembro 2021];18(3):185–91. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19647427/>].
38. Basiri A, de la Rosette JJ, Tabatabaei S, Woo HH, Laguna MP, Shemshaki H. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol.* [Internet].2018. Acesso em: [07 novembro 2021];36(4):609–21. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29362896/>].
39. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with gleason score (GS) \leq 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *American Journal of Surgical Pathology.* [Internet].2012. Acesso em: [07 novembro 2021];36(9):1346–52. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22531173/>].
40. Romero-Otero J, García-Gómez B, Duarte-Ojeda JM, Rodríguez-Antolín A, Vilaseca A, Carlsson S V., et al. Active surveillance for prostate cancer. *International Journal of Urology.* [Internet].2016. Acesso em: [07 novembro 2021];23(3):211–8. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26621054/>].
41. Tosoian JJ, Johnbull E, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Partin AW, et al. Pathological outcomes in men with low risk and very low risk prostate cancer: Implications on the practice

- of active surveillance. *Journal of Urology*. [Internet].2013. Acesso em [07 novembro 2021];190(4):1218–23. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643603/>].
42. Siegel DA, Mary ;, O’neil E, Richards TB, Dowling NF, Weir HK. Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity — United States, 2001–2017 [Internet]. 2020. Acesso em: [23 agosto 2022]. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33056955/>].
43. Streicher J, Meyerson BL, Karivedu V, Sidana A. A review of optimal prostate biopsy: indications and techniques. *Ther Adv Urol*. [Internet].2019. Acesso em: [28 agosto 2022] Jan;11:175628721987007. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31489033/>].
44. Cohen MS, Hanley RS, Kurteva T, Ruthazer R, Silverman ML, Sorcini A, et al. Comparing the Gleason Prostate Biopsy and Gleason Prostatectomy Grading System: The Lahey Clinic Medical Center Experience and an International Meta-Analysis. *Eur Urol*. [Internet].2008. Acesso em: [23 agosto 2022] Aug;54(2):371–81. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18395322/>].
45. Jones TA, Radtke JP, Hadaschik B, Marks LS. Optimizing safety and accuracy of prostate biopsy. Vol. 26, *Current Opinion in Urology*. Lippincott Williams and Wilkins; [Internet].2016. Acesso em: [23 agosto 2022] p. 472–80. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27214580/>].
46. Bivalacqua TJ, Pierorazio PM, Su LM. Open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: Optimizing the surgical approach. Vol. 18, *Surgical Oncology*. [Internet]. 2009. Acesso em: [08 setembro 2022]. p. 233–41. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286370/>].
47. Okhawere KE, Shih IF, Lee SH, Li Y, Wong JA, Badani KK. Comparison of 1-Year Health Care Costs and Use Associated with Open vs Robotic-Assisted Radical Prostatectomy. *JAMA Netw Open*. [Internet].2021. Acesso em: [08 setembro 2022] Mar 22;4(3). Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33749767/>].
48. Trock BJ, Guo CC, Gonzalgo ML, Magheli A, Loeb S, Epstein JI. Tertiary Gleason Patterns and Biochemical Recurrence After Prostatectomy: Proposal for a Modified Gleason Scoring System. *Journal of Urology*. [Internet].2009. Acesso em: [09 setembro 2022] Oct;182(4 SUPPL.):1364–70. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19683280/>].

49. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Vol. 144, Cell. [Internet].2011. Acesso em: [09 setembro 2022] p. 646–74. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376230/].
50. Williams SA, Singh P, Isaacs JT, Denmeade SR. Does PSA play a role as a promoting agent during the initiation and/or progression of prostate cancer? Vol. 67, Prostate. [Internet].2007. Acesso em: [09 setembro 2022] p. 312–29. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17143882/].
51. Lavery HJ, Droller MJ. Do gleason patterns 3 and 4 prostate cancer represent separate disease states? Vol. 188, Journal of Urology. [Internet].2012. Acesso em: [09 setembro 2022] p. 1667–75. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22998919/].
52. Guimaraes MS, Quintal MM, Meirelles LR, Magna LA, Ferreira U, Billis A. Gleason Grading System as Predictor Factor Clinical. Vol. 34, Urology International Braz J Urol. [Internet]. 2008. Acesso em: [09 setembro 2022] P 23-29. Disponível em: [https://doi.org/10.1590/S1677-55382008000100005].
53. Sarıkaya S, Resorlu M, Oguz U, Yordam M, Faruk Bozkurt O, Unsal A. Evaluation of the pathologic results of prostate biopsies in terms of age, Gleason score and PSA level: Our experience and review of the literature. Archivio Italiano di Urologia e Andrologia. [Internet].2014. Acesso em: [09 setembro 2022];86:4. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641453/].
54. Freedland SJ, Isaacs WB, Platz EA, Terris MK, Aronson WJ, Amling CL, et al. Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: A search database study. Journal of Clinical Oncology. [Internet].2005. Acesso em: [14 setembro 2022];23(30):7546–54. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16234520/].
55. Al-Khalil S, James CI, Cammack T, de Riese W. Association of prostate volume with incidence and aggressiveness of prostate cancer. Res Rep Urol [Internet].2016. Acesso em: [14 setembro 2022];8:201–5. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27822463/].

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação entre estadiamentos pré e pós-operatórios de pacientes portadores de câncer de próstata Gleason 6, submetidos a prostatectomia radical

Pesquisador: Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 52954621.6.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.104.347

Apresentação do Projeto:

O câncer de próstata representa um grande problema de saúde pública mundial. Histórico familiar, idade avançada e raça negra são os principais fatores para o seu desenvolvimento. Atualmente, o diagnóstico da doença é realizado a partir do toque retal, dosagem do antígeno prostático específico (PSA), além de exames de imagem. Na identificação de alguma alteração patológica, a biópsia assume o relevante papel de análise microscópica tecidual e definição de conduta terapêutica.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar o percentual de subestadiamento em pacientes portadores de câncer de próstata com escore de Gleason igual a 6 submetidos a prostatectomia radical no Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informam:

Riscos: Acredita-se que o principal risco dessa pesquisa está relacionado à possibilidade de quebra de sigilo de identidades dos participantes. Porém, para minimizar tal risco, as variáveis selecionadas para compor a pesquisa serão exportadas para um banco de dados sem a identificação pessoal. Além disso, todas as informações serão tratadas exclusivamente pela equipe

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

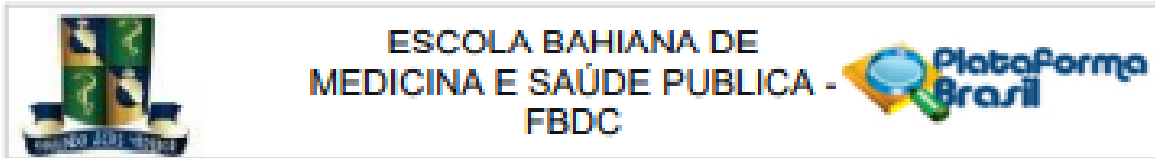
CEP: 40.285-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.104.347

de pesquisa e serão armazenadas em HD Externo usado apenas para esse objetivo, que ficará sob a responsabilidade exclusiva da pesquisadora assistente. Após o período determinado pela Resolução nº466/12, todos os dados serão excluídos e o dispositivo será formatado.

Benefícios: O presente estudo será uma importante via de conhecimento e produção de evidências acerca do nível de precisão diagnóstica oferecida pelos atuais estadiamentos pré-operatórios (principalmente a biópsia por agulha) do câncer de próstata. Acredita-se que a principal consequência será a definição da conduta terapêutica (vigilância ativa ou prostatectomia radical) mais adequada e eficiente no tratamento da doença em pacientes Gleason 6 da específica amostra populacional, reduzindo então o risco de piora significativa do prognóstico. Para isso, a análise será feita por meio de prontuários da amostra de pacientes atendidos pelo serviço de urologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos, em Salvador, no estado da Bahia.

O pesquisador propõe dispensa do TCLE e justifica que, trata-se de um estudo transversal, observacional (não intervencionista) e retrospectivo, o qual envolverá apenas a coleta de dados a partir de prontuários de pacientes que foram atendidos entre o período de janeiro de 2019 e junho de 2021 no Hospital Professor Edgar Santos, localizado na cidade de Salvador (BA). A partir daí, será possível atender o objetivo primário do estudo, que é obter o percentual de subestadiamento no préoperatório de pacientes com câncer de próstata Gleason 6 que foram submetidos a prostatectomia radical.

Comentário ético: os riscos são superados pelos benefícios. A dispensa do TCLE é cabível, considerando que, os dados serão colhidos de prontuários; os participantes de pesquisa foram submetidos a cirurgia anteriormente e provavelmente não se encontram mais hospitalizados; e a instituição hospitalar participante, por ser referência, recebe pacientes de diferentes regiões.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Desenho de pesquisa: Estudo observacional transversal.

Local: Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES), Salvador, BA.

População: pacientes portadores de câncer de próstata com escore de Gleason igual a 6 que foram submetidos ao tratamento de prostatectomia radical.

Amostra: n=35

Critério de Inclusão: Pacientes submetidos a prostatectomia radical que tiveram estadiamento pré-operatório através de biópsia com resultado igual a 6 na escala de Gleason e que foram

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

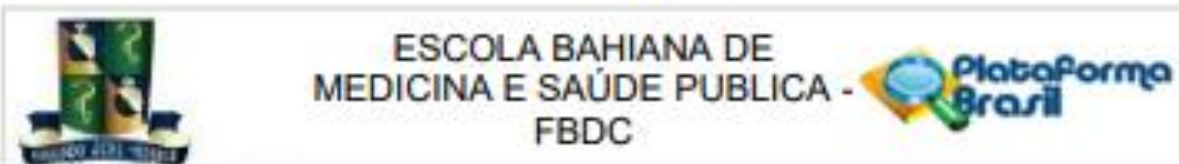
CEP: 40.285-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.104.347

posteriormente submetidos a prostatectomia radical no Hospital Universitário Professor Edgar Santos em Salvador, no estado da Bahia.

Critério de Exclusão: não mencionado.

Coleta e procedimentos: dados colhidos de prontuários médicos. Serão colhidos dados, tais como: idade dos pacientes, raça ou etnia, além de resultados de estadiamentos pré e pós-operatórios de biópsias prostáticas, os quais terão como base a escala de Gleason, com variação de 6 a 10.

Os dados serão estatisticamente analisados e valor de $p < 0,05$ será estatisticamente significativo.

Todas as informações serão tratadas exclusivamente pela equipe de pesquisa e serão armazenadas em HD Externo usado apenas para esse objetivo, que ficará sob a responsabilidade exclusiva da pesquisadora assistente. Após o período determinado pela Resolução nº 466/12, todos os dados serão excluídos e o dispositivo será formatado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

* Folha de rosto: adequadamente apresentada, assinada por pesquisador responsável e representante institucional;

* Termos de anuências anexados:

Anuência da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública assinada pelo responsável institucional;

Anuência do Complexo Hospitalar Prof. Edgard Santos – UFBA;

* Cronograma: coleta de dados prevista para 20/02/2022 a 05/05/2022, refere envio de relatórios ao CEP;

* TCLE: propõe dispensa;

* Orçamento: no valor de R\$ 509,00, com financiamento próprio.

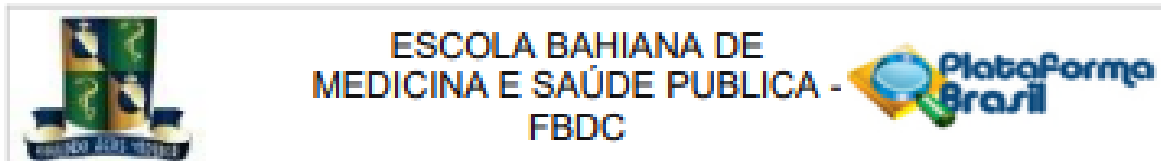
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise bioética desse protocolo de pesquisa, de acordo com a Resolução 466/12 do CNS e documentos afins, indicamos aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-Bahiana, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação deste

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274	CEP: 40.285-001
Bairro: BROTAS	
UF: BA Município: SALVADOR	
Telefone: (71)2101-1921	E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: S-104.347

protocolo de pesquisa dentro dos objetivos e metodologia proposta.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMações BÁSICAS DO PROJETO 1839165.pdf	27/10/2021 16:52:20		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_submissao_ao_cep.docx	27/10/2021 16:36:56	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Cronograma	Cronograma_projeto.docx	27/10/2021 15:58:34	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Orçamento	Orçamento_projeto.docx	27/10/2021 15:55:30	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_Nucleo_de_Pesquisa_e_Assinado_FBDC.pdf	27/10/2021 15:48:23	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_HUPES.pdf	27/10/2021 15:44:16	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Folha de Rosto	2021_FOLHADEROSTO_Nucleo_de_Pesquisa_e_Assinado.pdf	27/10/2021 15:38:59	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 13 de Novembro de 2021

Assinado por:
Nilton Jorge Dias
(Coordenador(a))

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

CEP: 40.285-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br