



CURSO DE MEDICINA

RAFAEL GARCEZ DE SANTANA PEREIRA

**AS AÇÕES DA VIGILÂNCIA ATIVA PARA O RASTREAMENTO E
ACOMPANHAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA E SUAS REPERCUSSÕES:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR – BA
2023**

Rafael Garcez De Santana Pereira

**AS AÇÕES DA VIGILÂNCIA ATIVA PARA O RASTREAMENTO E
ACOMPANHAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA E SUAS REPERCUSSÕES:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado ao curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito para aprovação no componente Metodologia da Pesquisa III.

Orientador: Dr. Eduardo Café

**SALVADOR – BA
2023**

RESUMO

Introdução: A vigilância ativa consiste no monitoramento do câncer de próstata de baixo risco e localizado, considerada uma estratégia mais conservadora em relação a outras opções como a prostatectomia radical, radioterapia e a terapia hormonal. Por isso, ela tem seu valor em determinados cenários específicos. Com isso em mente, analisamos na literatura atual quais as repercussões dessa prática e, como comparação, dos outros tipos de manejos do câncer de próstata. **Objetivo:** O presente estudo busca descrever a vigilância ativa e comparar com outros tipos de manejos do câncer de próstata e suas repercussões em questão de mortalidade, progressão clínica, sobrevida, entre outras variáveis que indicam um melhor prognóstico ou não nesses pacientes. **Métodos:** Conduzimos uma revisão sistemática de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Utilizamos as bases de dados eletrônicas MEDLINE/Pubmed, Cochrane e SciELO para a busca de artigos elegíveis. Para a avaliação da qualidade metodológica dos artigos utilizamos o checklist do *Joanna Briggs Institute* (JBI), com ponto de corte de 70%. **Resultados:** Após todos os métodos de triagem, foram selecionados 5 estudos para a composição dessa revisão sistemática. Os artigos pontuaram uma média de 82,44% no checklist JBI, sendo que as pontuações variaram de 76,90% até 84,61%. A duração dos estudos variou de 4 a 29 anos e o número de participantes de 227 a 1643. **Conclusão:** A vigilância ativa demonstrou ser uma alternativa segura em paciente com muito baixo risco e baixo risco com score Gleason menor que 6 e câncer localizado. Ademais, há indícios de poder ser estendida para pacientes de risco intermediário com relativa segurança, mas que possuam uma expectativa de vida menor que 10 anos e não queiram passar pelo tratamento definitivo por algum motivo específico. Os tratamentos radicais demonstraram-se eficazes em diversos aspectos no controle do câncer de próstata.

Palavras chave: Vigilância ativa, prostatectomia radical, terapia hormonal, radioterapia, câncer de próstata

ABSTRACT

Background: Watchful waiting consists in the monitoring of prostate cancer of low risk and localized, it's a more conservative strategy in comparison to others options of conduct like radical prostatectomy, radiotherapy and hormonal therapy. Because of that, it's have value in specific scenarios. With that in mind, we analyzed in the current literature what are the repercussions of this practice and, for comparison, the others types of management of prostate cancer. **Objective:** The present study aims to describe the watchful waiting and compare to others types of management of prostate cancer and they repercussions in questions like mortality, clinical progression, survival, and others variables that indicate a better prognostic or not in the patients lives. **Methods:** We conducted a systematic review according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) recommendations. The electronic databases MEDLINE/PubMed, Cochrane and SciELO were used to search eligible articles. The methodological quality of the selected articles was analyzed with the Joanna Briggs Institute(JBI) Checklist, with 70% cutoff. **Results:** After all methods of selection, 5 studies were chosen to compose this systematic review. The articles have scored an average of 82,44% in the JBI checklist. The scores variation was 76,90% to 84,61%. Study times variation were 4 to 29 years and the number of participants 227 to 1643. **Conclusion:** Watchful waiting has shown to be an safe alternative in patients with very low risk and low risk with Gleason score below 6 and localized prostate cancer. Furthermore, it showed clues that can be expanded to moderate risk with relative safety, but only in patients with less than 10 years of life expectancy and that don't want to go through the definitive treatment for specific reasons. The radical treatments has shown to be efficient in diverse aspects in the control of prostate cancer.

Keywords: Watchful waiting, radical prostatectomy, hormonal therapy, radiotherapy, prostate cancer

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	Error! Bookmark not defined.
2 OBJETIVO	Error! Bookmark not defined.
2.1. Geral	Error! Bookmark not defined.
2.2. Específico	Error! Bookmark not defined.
3 REVISÃO DE LITERATURA	Error! Bookmark not defined.
4 METODOLOGIA	Error! Bookmark not defined.
4.1. Desenho do estudo	Error! Bookmark not defined.
4.2. Estratégia de busca	Error! Bookmark not defined.
4.3. Critérios de inclusão e exclusão	Error! Bookmark not defined.
4.4. Identificação e seleção de estudos	Error! Bookmark not defined.
4.5. Extração de dados	Error! Bookmark not defined.
4.6. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados	Error!
Bookmark not defined.	
4.7. Aspectos éticos	Error! Bookmark not defined.
5 RESULTADOS	Error! Bookmark not defined.
5.1. Seleção dos artigos	Error! Bookmark not defined.
5.2. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos	Error! Bookmark not
defined.	
5.3. Características dos estudos selecionados..	Error! Bookmark not defined.
5.4. Resultados dos estudos	Error! Bookmark not defined.
6 DISCUSSÃO	Error! Bookmark not defined.
7 CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS	31
APÊNDICE	36

GLÓSSARIO DE SIGLAS

ASAP: *Atypical small acinar proliferation*;

CaP: Câncer de próstata;

DRE: *Digital rectal exam*;

ERSPC: *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*;

INCA: Instituto Nacional de Câncer;

JBI: Instituto Joanna Briggs ou *Joanna Briggs Institute*;

PIN: Neoplasia próstática intraepitelial;

PR: Prostatectomia Radical;

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*;

PSA: Antígeno prostático específico;

RNM: ressonância nuclear magnética multiparamétrica;

RT: Radioterapia;

SBU: Sociedade Brasileira de Urologia;

TH: Terapia hormonal;

USPSTF: *United States Preventive Service Task Force*;

VA: Vigilância Ativa;

1. INTRODUÇÃO

A próstata é uma glândula do sistema genital masculino, localizada imediatamente anterior ao reto e abaixo da bexiga urinária, cuja principal função é produzir o líquido prostático que, adicionado ao esperma, facilita a fecundação¹. O câncer de próstata (CaP) é notadamente reconhecido como um problema de saúde pública no mundo todo, dada a sua prevalência, principalmente, em uma população envelhecida, possuindo uma grande magnitude no quadro de morbimortalidade masculina. Mundialmente, o CaP é o segundo maior diagnóstico de câncer em homens e a quinta maior causa de morte¹.

No Brasil, o CaP passa a ser o tipo mais comum de câncer entre a população masculina, de acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA)². Em termos de mortalidade, é a segunda maior causa de mortes por câncer. A incidência do CaP aumentou nos últimos tempos, principalmente devido a eficácia do rastreamento pelo Antígeno Prostático Específico (PSA)³.

A idade é um dos fatores de risco mais bem estabelecidos para o CaP, com cerca de 50% dos homens mais velhos do que 50 anos ou 80% dos mais velhos que 80 anos apresentando algum nível de neoplasia prostática, com ou sem sintomas⁴. Alguns outros fatores de risco são: história familiar em primeiro grau e negros⁵, embora o segundo possa existir devido à diferença no estilo de vida das populações, já que algumas dietas também são associadas a risco ou proteção⁶. Prosseguindo, o CaP em sua fase inicial não causa sintomas, por estar longe da uretra e ocorrer na periferia do tecido da glândula prostática. Normalmente, a doença é assintomática nos estágios iniciais e os sintomas urinários podem estar relacionados a hiperplasia prostática benigna concomitante, que causa compressão uretral que gera sintomas miccionais⁷. Em contrapartida, um CaP avançado pode estar relacionado a uma piora na qualidade de vida geral do acometido⁸.

Dessa forma, o diagnóstico precoce é essencial, para evitar que o câncer atinja estágios incuráveis e para facilitar o tratamento, evitando sequelas e possíveis complicações. Por isso, o rastreamento utilizando os métodos de antígeno prostático específico (PSA) e toque retal é recomendado pela Sociedade Brasileira de Urologia, para todos os homens entre 50 a 75 anos, ou a partir dos 45 anos para homens negros ou com história familiar em primeiro grau⁹.

Desde o início da aplicação do PSA como forma de diagnóstico precoce, a mortalidade passou a decair, principalmente na população mais idosa. Além disso, houve um aumento de tumores localizados, ou seja, não se desenvolveram a ponto de se expandir para outras partes do corpo, gerando um prognóstico melhor para o paciente¹. A partir de exame do PSA ou toque retal alterados, a confirmação do diagnóstico de câncer será feita através da histopatologia do tecido prostático, pela remoção do tecido com biópsia guiada por ultrassom¹⁰. O tratamento para o CaP depende do estadiamento de risco do paciente: pacientes com câncer de muito baixo risco podem se beneficiar da vigilância ativa, sem um tratamento definitivo. Em pacientes de baixo risco, pode ser realizada a prostatectomia radical(PR), radioterapia(RT), Terapia Hormonal(TH) ou até a vigilância ativa(VA), dependendo da situação. Em pacientes com risco intermediário, as opções são terapia radical através da PR , RT e/ou TH. Já em pacientes com alto risco, em geral são necessários tratamentos multimodais, ou seja, há necessidade de combinar tratamentos como, por exemplo: radioterapia com terapia hormonal ou prostatectomia radical com radioterapia¹.

Com esse foco, o rastreamento é proposto para descobrir-se o câncer em seus estágios iniciais e assim reduzir a mortalidade da doença. Essa campanha foi muito difundida pelo mundo, ganhando nome que se chama de “Novembro Azul”, em que ocorre a conscientização dos homens sobre o perigo do câncer de próstata e o incentivo a prática do rastreio¹¹. A VA consiste no monitoramento do câncer de próstata de baixo risco e pouco volume, sendo uma estratégia mais conservadora, em pacientes que o câncer não vai gerar repercussões maiores do que os efeitos adversos possíveis do seu tratamento, como uma prostatectomia radical, terapia hormonal ou uma radioterapia. Na VA há um acompanhamento periódico do paciente, para identificar possíveis pioras ou o quadro evolua e o câncer se torne agressivo, gerando um risco a sua saúde. Esse acompanhamento é feito a cada 6 meses, com toque retal, PSA, ressonância multiparamétrica e, mais raramente, a biópsia prostática¹².

Tendo em vista a prática da vigilância ativa, essa revisão sistemática visa analisar e buscar evidências de como a vigilância ativa pode beneficiar os pacientes expostos a ela, e como essa prática repercute nos pacientes que optam por ela ao invés de realizar os tratamentos radicais. Além disso, buscamos observar, na medida do possível, as diferenças nos efeitos adversos nessa população entre os tratamentos radicais e a VA, e por fim, quais grupos se beneficiam mais de um ou de outra modalidade.

2. OBJETIVO

Geral: Descrever a validade do uso da vigilância ativa dentro no contexto do tratamento de câncer próstata em relação aos outros tipos de tratamentos disponíveis para os homens com câncer de próstata a partir da literatura científica.

Específico: Identificar qual grupo de pacientes se beneficiaria mais da VA a partir dos estudos disponíveis entre as populações de pacientes de diferentes estadiamentos de risco expostos a vigilância ativa em comparação aos pacientes que passaram pelo tratamento definitivo (prostatectomia radical, radioterapia ou terapia hormonal).

3. REVISÃO DE LITERATURA

A próstata é uma glândula encontrada no sexo masculino e se encontra abaixo da bexiga e anteriormente ao reto. Posteriormente e um pouco acima à próstata temos também as vesículas seminais, as quais produzem boa parte do fluído seminal. A uretra, que é o tubo que leva a urina e o sêmen para fora do corpo, através do pênis, passa pelo centro da próstata. O tamanho da próstata pode mudar com o avançar da idade, podendo ser muito maior em homens mais velhos, já em jovens pesa cerca de 20g, do tamanho aproximado de uma noz¹³.

O câncer de próstata, como todo câncer, inicia-se quando as células começam a crescer fora de controle, afetando a próstata e as estruturas que circundam ela. A maioria dos cânceres de próstatas são adenocarcinomas, que se desenvolvem a partir das células glandulares que produzem o fluído prostático que é adicionado ao sêmen. Os outros tipos de carcinomas, que são muito mais raros, são o carcinoma de pequenas células, tumores neuroendócrinos, carcinomas de células transicionais e os sarcomas. Alguns desses podem crescer em uma velocidade acelerada e se espalhar rapidamente, porém, em outros casos, há um crescimento lento. Sendo relatado homens morrerem por outras causas, sem saber que tinham câncer de próstata, por não terem sintomas e diminuição da qualidade de vida por causa disso, possuindo uma variação chamada de câncer de próstata de baixo risco¹⁴.

Algumas pesquisas sugerem que o câncer de próstata se inicia em condições pré-cancerígenas, as vezes encontradas em homens que fizeram o procedimento de biópsia prostática para encontrar células cancerígenas. Essas células podem ter morfologia e função similares ao carcinoma, uma alta incidência em próstatas cancerígenas e secretam PSA em níveis intermediários se comparados entre uma próstata benigna e um adenocarcinoma.¹⁵

A neoplasia prostática intraepitelial (PIN, em inglês) já foi considerada o precursor mais bem estabelecido do carcinoma prostático, apresentando uma morfologia parecida com o câncer, mas sem o crescimento exacerbado característico da célula cancerígena. É classificada em “PIN” de baixo grau, quando as células estão mais próximas do normal, e “PIN” de alto grau, quando há um padrão anormal, mais próximo da célula cancerígena. Se for encontrado “PIN” de alto grau, é possível que o indivíduo desenvolverá câncer prostático com o tempo.¹⁶ Além disso, há a ocorrência da atrofia inflamatória proliferativa (PIA, em inglês),

quando as células da próstata parecem menor do que o normal e há sinais inflamatórios no local. Acredita-se que a "PIA" podem desenvolver-se em "PIN" de alto grau ou até células cancerígenas diretamente ¹⁷.

Atualmente, o precursor do câncer prostático mais bem aceito pelos urologistas é o *atypical small acinar proliferation*(ASAP), ocorrendo em 5% das biópsias de próstatas realizadas. Além disso, 30-50% dos pacientes com diagnósticos iniciais de ASAP possuem uma progressão para câncer prostático em uma biópsia repetida meses após a biópsia original. Atualmente, a Associação Europeia de Urologia recomenda a repetição da biópsia após 3 a 6 meses no local em que foi encontrado o ASAP¹⁸.

Seguindo o tema, fator de risco é tudo que aumente a chance do indivíduo desenvolver uma doença. Alguns podem ser modificados como etilismo ou tabagismo, mas alguns são imutáveis, como idade ou histórico familiar. Mas ter fatores de risco não significa que a pessoa possuirá uma doença, é uma questão de probabilidades. Dos fatores de risco do câncer de próstata temos a idade como um dos principais, sendo raro em homens mais novos que 40 anos, crescendo exponencialmente em homens acima de 50 e, a maioria dos casos, ocorrem em homens acima dos 65 anos.¹⁹ Também é relatado que há uma prevalência maior em homens negros, seguidos de brancos e menos prevalente em asiáticos e hispânicos.²⁰ Ademais, o histórico familiar também apresenta uma importância significativa na história da doença, quanto mais parentes afetados(principalmente se for irmão ou pai) maior a chance de desenvolver câncer de próstata, pior ainda se o câncer apareceu em idade jovem nesses parentes.¹⁹ Um fator de risco não tão bem estabelecido é a dieta, uma dieta rica em gordura, especialmente poli insaturadas, mostram uma correlação com a incidência de câncer de próstata e mortalidade. Enquanto Vitamina D e Licopeno parecem ter uma ação protetora contra o câncer de próstata²⁰.

Os sintomas de um câncer prostático avançado podem ser relacionados a uma piora na qualidade de vida geral do acometido, apresentando um quadro de sintomas do trato urinário inferior como noctúria, jato urinário fraco, micção frequente, gotejamento pós-miccional, sangue na urina e/ou no sêmen, e em casos de metástase: fraqueza nas pernas ou pés e dores em quadril, costas coxas, ombros ou ossos em caso de disseminação⁸.

Assim, há a possibilidade da realização do rastreamento populacional do câncer próstata, para encontrar o câncer antes da existência de sintomas. Câncer de próstata pode ser encontrado cedo regularmente através da testagem de antígeno prostático específico (PSA, em inglês) no sangue. O “PSA” é uma proteína produzida por células na glândula prostática (normais ou cancerígenas), encontrada em sua maior parte no sêmen e uma menor quantidade no sangue.²¹⁻²⁴ Vários fatores além do câncer podem elevar os níveis de “PSA” sérico, como hiperplasia benigna de próstata, idade avançada, prostatite, ejaculação, andar de bicicleta, medicamentos e procedimentos urológicos²⁵.

Valores de PSA total até 4,0 ng/mL podem ser considerados normais, paciente com níveis maiores que 10 ng/mL considera-se um risco elevado de câncer de próstata²⁵, podendo indicar outro exame como a ressonância nuclear magnética multiparamétrica e nos casos suspeitos biópsia prostática⁹. Entre 4 ng/mL e 10 ng/mL são níveis que podem ser encontrados em doenças benignas, como a hiperplasia prostática, e é uma faixa de difícil avaliação, sendo necessário a realização de outros exames para investigação⁹. Outro exame realizado é o toque retal (DRE, em inglês), em que o médico coloca o dedo com lubrificante no reto do paciente para tentar sentir a glândula prostática.²⁶

TABELA 1. Chance de Diagnosticar Câncer de Prostata Baseado no Exame de Toque Retal e Nível de PSA.

Referências	PSA < 4.0 ng/ml		PSA > 4.0 ng/ml	
	Toque Retal Normal	Toque Retal Anormal (suspeito)	Toque Retal Normal	Toque Retal Anormal (suspeito)
Cooner et al (1990)	9 %	17%	25%	62%
Hammerer and Huland (1994)	4%	21%	12%	72%
Ellis et al (1994)	6%	13%	24%	42%
Catalona et al (1994)	—	10%	32%	49%

Polascik TJ et cols. J Urol 162: 293, 1999

Fonte: <https://drpaulorodrigues.com.br/cancer-de-prostata/>

Os casos suspeitos durante o rastreamento, frequentemente são um câncer de estágio inicial e pode aumentar a probabilidade de cura do que se não fosse realizado o rastreamento e esperasse que os sintomas aparecessem.^{11,22} Com os sinais sugestivos de uma alteração prostática, como PSA elevado (que varia de acordo com a idade do paciente) e/ou toque retal positivo, é recomendada a realização de uma ressonância nuclear magnética multiparamétrica (RNM) da próstata²⁷. Atualmente é considerado o melhor exame para

observar a anatomia da próstata, dessa forma é possível ter um panorama geral da lesão presente, da extensão extracapsular do câncer, acometimento linfonodal e metástase óssea²⁷. Assim, as lesões prováveis vistas no RNM serão classificadas conforme o PIRADS, onde avalia-se a importância clínica daquele caso. Temos uma classificação de I a V, onde I a II considera-se benigno, III há suspeita de malignidade, IV e V sugerem fortemente a presença de um câncer local, e está indicada a biópsia prostática²⁸.

TABELA 2 – Escore PI-RADS

Escore PI-RADS	Descrição	Risco de CaP clinicamente significativo	Conduta
1	Doença clinicamente significativa altamente improvável	~ 3%	Observação
2	Doença clinicamente significativa improvável	~ 10%	Observação
3	Doença clinicamente significativa é equívoca	~ 7-40%	Ponderar biópsia dirigida
4	Doença clinicamente significativa provável	~ 65%	Biópsia dirigida
5	Doença clinicamente significativa altamente provável	~ 85%	Biópsia dirigida

Fonte: <http://neouro.com.br/artigos/dr-luis-felipe-piovesan-ressonancia-cancer-de-prostata/>

Ademais, com esse exame sendo realizado antes da biópsia há o benefício localizar qual sítio para retirada dos fragmentos, melhorando a acurácia¹⁰. A biópsia da próstata normalmente é guiada com o ultrassom transretal²⁹, e são retiradas uma amostra de no mínimo 12 fragmentos para um estudo microscópico da próstata. A amostra será analisada por um patologista e caso dê positivo para célula cancerígena, será classificado pelo Escore de Gleason, que é muito importante para o médico ter uma visão do grau de malignidade daquele tumor. A escala leva em consideração 3 graus distintos de diferenciação glandular, comparando com às células prostáticas normais. Sendo o grau 3 o mais diferenciado e com o melhor prognóstico, e o grau 5 o menos diferenciado e com o pior prognóstico, com piora do quadro conforme aumenta o grau. O escore de Gleason é formado pela soma de dois padrões mais encontrados na amostra da biópsia, gerando a pontuação final. Podendo variar de 6 até 10, sendo 10 considerado o câncer de maior risco possível, de crescimento acelerado e malignidade elevada. Sendo que um mesmo Escore de Gleason pode significar um prognóstico diferente, dependendo de qual tecido é mais prevalente naquela amostra, ou seja um Gleason de 7, 3+4 é melhor do que um Gleason de 7, 4+3, onde o número da frente diz quais tipos de células é mais prevalente³⁰. Existe também o escore de ISUP que é uma revisão do escore de Gleason, que classifica os tumores de 1 a 5, com seus equivalentes, da outra escala³¹.

TABELA 3. Correlação entre as escalas de Gleason e da ISUP para classificar o câncer de próstata

Escore de Gleason	Escore da ISUP	Características do tumor
6 (3+3)	1	Crescimento lento
7 (3+4)	2	Crescimento intermediário
7 (4+3)	3	Crescimento intermediário
8 (4+4)	4	Crescimento rápido
9 ou 10 (4+5, 5+4, 5+5)	5	Crescimento muito rápido

Fonte: <https://fernandokorkes.com/o-que-e-isup-ou-gleason-no-cancer-de-prostata/>

Agora, voltando um pouco no tempo, no ano de 2012 surgiu uma controvérsia em relação ao rastreio do câncer de próstata, em que a associação americana (USPSTF – United States Preventive Service Task Force) realizou uma publicação contraindicando o rastreio do câncer de próstata. Pois, neste trabalho, não havia comprovação na redução de mortalidade com a prática, de acordo com os dados deles 1 morte por câncer de próstata seria evitada a cada 1000 homens rastreados, às custas de 30 a 40 homens com incontinência urinária e disfunção erétil devido ao tratamento³². Com isso, diversos países aderiram a esse protocolo. Ou seja, não deveria ser realizado toque retal e o PSA em pacientes sem sintomas. Porém, houve respostas de outras entidades, demonstrando que o documento do USPSTF cometeu diversos erros na análise na elaboração dessa recomendação. Podemos citar o fato de terem ignorado a redução da mortalidade de 40% por câncer de próstata nos últimos 15 anos em países onde o diagnóstico precoce é realizado rotineiramente, no estudo 45% dos homens do grupo de controle haviam feito exames anteriormente para o diagnóstico de câncer de próstata e 52% dos pacientes deste mesmo grupo realizaram o exame do PSA durante o estudo. Portanto, podemos concluir que o estudo comparou grupos muito iguais, além disso, não tinham oncologista ou urologistas em seu time de análise¹.

A justificativa do estudo levava em conta que, em paciente assintomáticos, o rastreamento estaria gerando um problema de “overdiagnosis” e “overtreatment”, que podem ser traduzidos grosseiramente como exageros nos diagnósticos e nos tratamentos. Argumentando que os malefícios gerados pelo rastreamento seriam maiores do que os mortes evitadas, pois gerariam tratamentos desnecessários, com sequelas³². Devido a adoção desse protocolo, surgiram consequência posteriores, como a substancial redução do rastreamento por PSA em todas faixas etárias, declínio da solicitação de biópsia e diminuição da incidência de câncer de próstata, já que estavam ocorrendo menos rastreio e menos diagnósticos. Porém, começou a

umentar o número de câncer diagnosticados em estágios mais avançados, com maior incidência de doença metastática ao diagnóstico. Com o impedimento do diagnóstico precoce, houve uma redução na possibilidade de realizar um tratamento eficaz³³.

Assim, houve o contra argumento de outras entidades demonstrando os diversos erros de análise nos estudos do USPSTF para a elaboração da recomendação, adotada pela American Cancer Society, que influenciou muitos países³³. Além dos malefícios demonstrados com a abolição do rastreamento em pacientes assintomáticos. Podemos citar o estudo de Gotemborg, que revelou uma redução relativa de 44% no risco de morte por câncer na população, com acompanhamento por 14 anos, na realização de rastreamento populacional, estimando-se que precisava rastrear 293 homens e tratar 12 para prevenir uma morte por câncer de próstata³⁴. Além disso, temos o European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer(ERSPC), que atualmente está atualizado para 16 anos de seguimento, chegando a conclusões que o rastreamento com PSA reduz significativamente a mortalidade por câncer de próstata, mostrando maior benefício com um longo acompanhamento, como foi nesse estudo de 16 anos. Além disso, se infere que rastreamentos repetidos podem ser importantes para reduzir a mortalidade populacional por essa doença³⁵.

Com as evidências em mão, muitas entidades voltaram atrás na sua opinião sobre o rastreamento, principalmente com os riscos de deixar de pratica-lo. É digno de nota dizer que o ‘overtreatment’ realmente era um problema, mas que a solução não era deixa de rastrear e sim ter uma abordagem diferente naqueles que eram diagnosticados com câncer. Assim a estratificação do risco do câncer se tornou parte essencial do manejo dos pacientes. É por isso que, atualmente, se difere o câncer de próstata em baixo, moderado e alto risco. Sem dúvida, em câncer de alto e moderado risco é necessária a realização do tratamento, com uma prostatectomia radical, terapia, radioterapia ou multiterapia. Porém, em câncer de baixo risco, em que o crescimento é lento, surgiu o conceito de vigilância ativa, para acompanhar justamente essa população que sofreria do ‘overtreatment’ se fosse tratada, e que possivelmente terão mais benefícios se não forem tratadas, e sim acompanhadas³⁶.

Assim, estratégias individualizadas pós rastreamento, adaptadas a estratificação de risco para cada paciente surgiram. Surgiram diversos dados que justificam a dosagem do PSA por volta dos 40 anos. Com seguimento de 30 anos, mais de 90% dos óbitos por CaP ocorrerão em homens que, entre 40 e 49 anos, apresentaram PSA acima da mediana da idade, que seria de

acordo com o estudo um PSA de 0,68 ng/mL. De forma complementar, homens com um PSA abaixo da mediana apresentaram risco baixíssimo de desenvolvimento de câncer de próstata mais tarde em sua vida. Justificando, assim, um foco maior nessa faixa etária, com um rastreamento mais intensivo, com acompanhamento durante os anos, para aqueles com PSA acima de 0,7ng/mL³⁷.

Por ventura, para se resolver o problema de *overtreatment*, é necessário se dissociar o rastreamento da realização obrigatória do tratamento radical. É importante saber quais pacientes apresentam ou apresentarão câncer ao longo de sua vida, mas nem todos precisam de um tratamento definitivo. As quais devem ser reservadas para aqueles com câncer de próstata de moderado e alto risco, podendo resultar na morte do paciente se não forem realizados, justificando os riscos presentes na realização dos tratamentos. Porém nos casos de câncer de próstata de muito baixo e baixo risco, a opção conservadora, como a VA, passa a ter mais espaço e preferência em alguns casos³⁸.

Na estratificação de baixo risco, moderado risco e alto risco são utilizados os números da PSA, da escala de Gleason e do volume tumoral pela RNM. Para baixo risco, o PSA deve ser menor que 10 ng/mL, o Gleason 6, menos de 35% dos fragmentos da biópsia e toque T1c, além do volume tumoral menor que 1 na RNM. Para moderado risco, o PSA deve ser entre 10-20 ng/mL, Gleason 7, 35 a 50% dos fragmentos na biópsia, toque prostático T2a e T2b e 1 a 1,5 na RNM, tendo um desses critérios já passa a ser moderado risco. Em alto risco, o PSA deve ser maior que 20 ng/mL, Gleason 8,9 ou 10, mais de 50% dos fragmentos na biópsia, toque retal T2c e T3a e volume tumoral maior que 1,5 na RNM, tendo um desses critérios passa a ser alto risco³⁶.

TABELA 4. Classificação de Risco D'Amico

Variáveis	Baixo risco	Risco intermediário	Alto risco
PSA sérico (ng/ml)	10	10,1 a 20	20,1 a 50
Escore de Gleason	= 6	7	= 8
% fragmentos + na biópsia	< 35	35 a 50	> 50
Toque prostático	T1c	T2a e T2b	T2c e T3a

Fonte: https://www.researchgate.net/figure/DAmico-risk-classification-for-localised-prostate-cancer_tbl1_271592613

O protocolo de vigilância ativa foi incluído nos principais manuais de recomendação das principais sociedades de urologia no Brasil e no mundo, tais como a Sociedade Brasileira de

Urologia (SBU), e outras como a Americana e a Europeia. Que recomendam a vigilância ativa para homens com câncer de próstata baixo risco e de muito baixo risco, com Gleason 6, até 2 fragmentos da biópsia comprometido pelo câncer e os fragmentos devem ter menos de 50% de comprometimento. Além disso, o PSA deve ser menor do que 10 ng/mL. Como também, é recomendado para pacientes com mais de 65 anos, com expectativa de vida menor do que 10 anos ou com comorbidades que aumentem riscos de intervenção cirúrgica⁹.

Segundo as diretrizes, na vigilância ativa, há um acompanhamento contínuo do paciente com o câncer de próstata de baixo risco. Há a realização de exames de imagem com cortes seccionais (RNM) em até 6 meses do início da vigilância ativa, para estabelecer uma taxa de crescimento tumoral. Após isso exame de imagem anual continuamente (RNM). Assim como há a realização periódica de PSA e toque retal, para avaliar a evolução do quadro. Também é recomendada a realização de uma biópsia confirmatória dois anos após o início do acompanhamento. Por fim, caso haja evolução com reclassificação patológica durante o seguimento, é recomendado o tratamento definitivo⁹.

Com tudo isso em mente, vimos que, a vigilância ativa dificilmente é um processo passivo, mas sim um acompanhamento intensivo do paciente para observar se ele evolui para um quadro em que a doença se apresentaria de forma agressiva, sem submetê-lo a um tratamento desnecessário. Essa revisão sistemática tem como objetivo analisar como a vigilância ativa repercute nos pacientes submetidos a ela, ou seja, homens com câncer de próstata.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo:

O estudo apresentado consiste em uma revisão sistemática e sua construção foi realizada de acordo com o protocolo PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*³⁹

4.2 Fonte de Dados e Estratégia de Busca:

A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/Pubmed, Cochrane, SciELO, através da combinação de descritores, incluído no Medical Subject Headings(MeSH), Descritores em Ciências da Saúde(DECs) e contrações de descritores, para responder a questão dos benefícios e malefícios relacionados à prática do rastreamento do câncer de próstata.

População masculina, com câncer de próstata, acompanhado por vigilância ativa, comparando com grupo controle que realizou o tratamento definitivo (prostatectomia radical, terapia hormonal e/ou radioterapia), para descrever os benefícios e malefícios da prática.

A estratégia de busca foi guiada pela seguinte questão norteadora, subsidiada pela estratégia PICO⁴⁰: Quais as repercussões da vigilância ativa dentro do contexto do rastreamento do câncer de próstata em relação aos benefícios e/ou malefícios para os homens com câncer de próstata? Nessa questão foi considerada como norte as seguintes estratégias: P = População masculina com cancer de próstata; I = acompanhamento por vigilância ativa. C = Prostatectomia Radical, Terapia Hormonal e/ou Radioterapia(tratamentos definitivos radicais)... O = Outcomes - Resultados – Benefícios, aplicações, utilidade

4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão:

Estão inclusas publicações escritas em inglês, português e espanhol. Os termos empregados na busca são os seguintes: (Prostate cancer), (Active surveillance), (Watchful Waiting), (Vigilância Ativa),. Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca

também foram procuradas, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho e à revisão da literatura.

Estão incluídos ensaios clínicos randomizados encontrados nas bases de dados após a aplicação da estratégia de busca, realizados em seres humanos, sexo masculino, com idade acima de 18 anos, publicados nos últimos 15 anos, em português, inglês, espanhol. Que estudam os benefícios e/ou malefícios da prática da vigilância ativa em homens com câncer de próstata em relação a um outro grupo que passa por outro tipo de tratamento.

Os critérios de exclusão foram estudos que não atinjam 70% em relação ao risco de avaliação do viés metodológico, pela checklist Joanna Briggs Institute⁴¹.

4.4 Identificação e seleção dos estudos:

Duas pessoas realizaram a leitura dos títulos, resumos e conclusão de cada estudo encontrado nas bases de dados eletrônicas através da aplicação da estratégia de buscas para identificar e manter os trabalhos que preencham os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Após isso, será realizada uma leitura completa dos estudos para assegurar que os estudos estão de acordo com os critérios da revisão sistemática. Quaisquer divergências foram discutidas por ambos para garantir que os trabalhos atendam aos critérios de inclusão e exclusão.

4.5 Extração de dados:

Os dados foram coletados e sintetizados através de um formulário de coleta pré-definido. As características coletadas incluíram: data de publicação, país de origem, título, tipo de estudo, duração do estudo, número de participantes. As variáveis incluem: tipo de tratamento (radioterapia, prostatectomia, terapia hormonal), idade e estadiamento do risco do paciente em relação ao câncer de próstata (muito baixo risco, baixo risco, moderado risco, alto risco), progressão clínica, mortes, metástases, efeitos adversos.

4.6 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados:

Para avaliação da qualidade metodologia dos estudos selecionados, estes serão submetidos a análise mediante o checklist Instituto Joanna Briggs – JBI, com 70%⁴¹.

4.7 Aspectos éticos

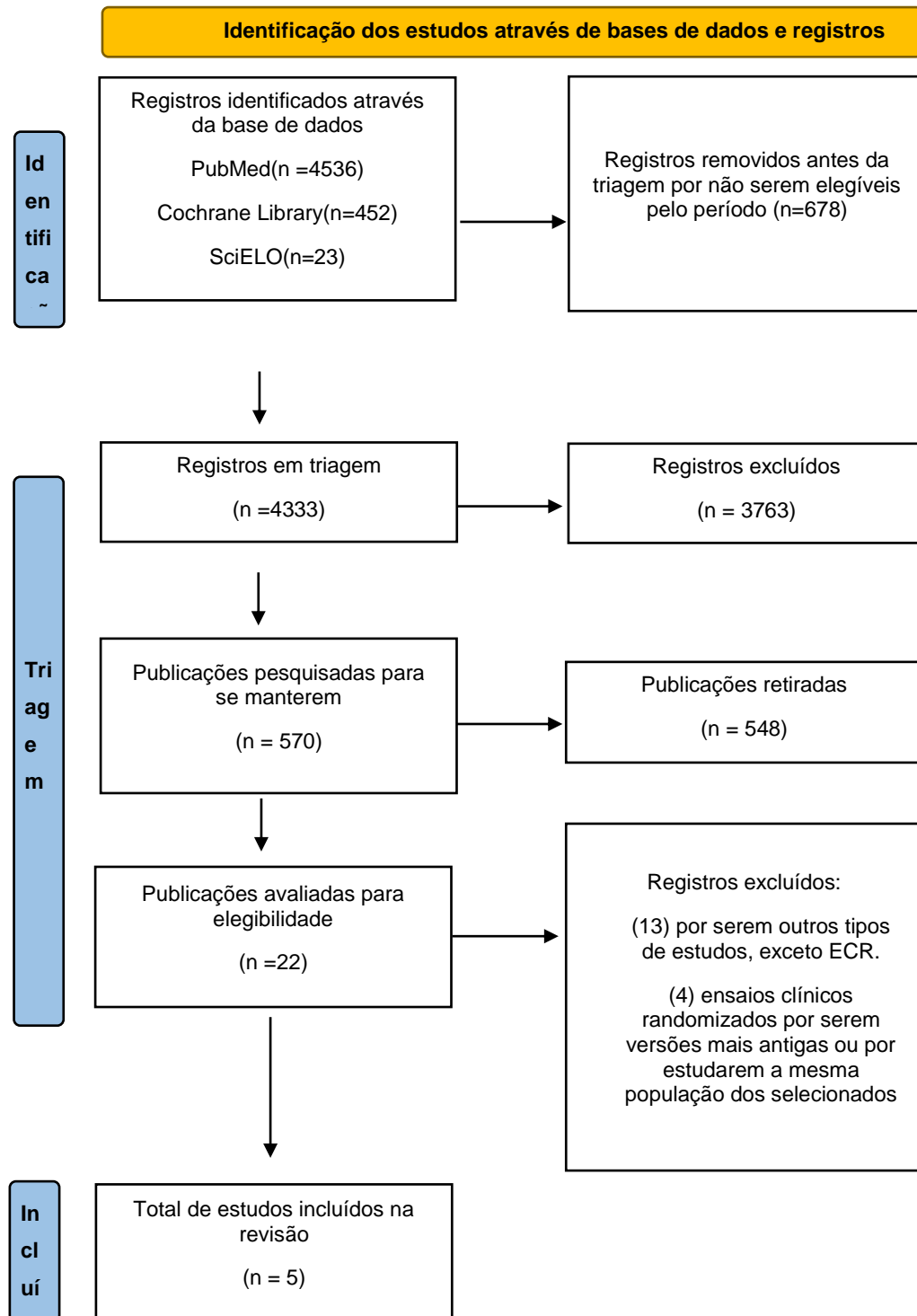
A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde, é dispensada para esse estudo por se tratar de uma revisão sistemática de literatura.

5. RESULTADOS

5.1 Seleção dos Artigos:

Através da aplicação da estratégia de busca foram encontrados um total de 5011 artigos. Entre os quais, 4536 foram identificados na PubMed, 452 na Cochrane Library, 23 na SciELO. Na triagem, aplicando os filtros de 2010 a 2023, adultos, humanos, homens e ensaio clínicos randomizados foram reduzidos para 570 resultados. Destes que restaram, 493 foram excluídos pela triagem por título 55 na triagem por resumo por fugirem do tema ou não serem compatíveis com o que se busca nessa revisão. Dessa forma, restaram 22 artigos para leitura de texto completo e avaliação da elegibilidade. Após essa análise, 17 artigos foram removidos, 13 por serem outros tipos de estudos sem ser ensaio clínico randomizados, 4 ensaios clínicos foram excluídos por serem estudos com a mesma população dos selecionados ou serem versões mais antigas, restando apenas 5 ensaios clínicos randomizados (Figura 1) que passaram pela análise de viés da Joanna Briggs Institute (JBI).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos da revisão sistemática.



5.2 Avaliação do viés e qualidade metodológica dos estudos:

A análise da qualidade dos artigos incluídos na presente revisão sistemática foi realizada a partir do checklist Joanna Briggs Institute (JBI)⁴¹. Os artigos pontuaram uma média de 82,44%, sendo que as pontuações variaram de 76,90% até 84,61% (Figura 2). Vide descrição de cada item no Apêndice A.

	Hamdy et al ⁴²	Bill-Axelsson et al ⁴³	Godtman et al ⁴⁴	Shore et al ⁴⁵	Wilt et al ⁴⁶
1					
2					
3					
Item					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
Total	76,90%	76,90%	84,61%	84,61%	84,61%

Figura 2. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos. Salvador, Bahia. 2023.

Legenda: Cor verde: Preencheu critério; Cor amarela: Não está claro no estudo ; Cor vermelha: Não preencheu critério.

5.3 Características dos estudos selecionados:

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática são ensaios clínicos randomizados publicados entre 2016 a 2023. Com duração de 4 a 29 anos, duração média de 17,3 anos. O tamanho da população inicial dos estudos varia de 227 a 1643 pacientes, sendo 1.643. Com uma média de 869 pacientes por estudo. Todos estudos incluíram homens adultos com câncer de próstata diagnosticados. As idades dos homens inclusos nos estudos foram variadas. A maioria da população estudada era de idosos com uma média de 60 anos de idade, no início dos estudos. Todos os estudos incluíram a vigilância ativa como tratamento do grupo de intervenção principal, o tratamento controle foi variado em cada um. Sendo prostatectomia

radical no Bill-Axelsson et al⁴³ e Wilt et al⁴⁷; prostatectomia radical e radioterapia no Hamdy et al⁴⁸ ; Shore et al⁴⁵ fez Enzalutamida associada com VA no grupo controle; Por fim, no Godtman et al⁴⁴ foi realizado o interrompimento da VA e realização de alguma terapia radical (PR, RT, TH ou associação destas). A maioria dos estudos incluíram pessoas de todos tipos de risco no estadiamento do paciente, excetuando o Shore et al⁴⁵ e Godtman et al⁴⁴ que não incluíram o grupo de alto risco. Os estudos foram feitos baseados em uma população idosa afetada por uma doença com importante mortalidade, muitos dos estudos apresentam um tempo de segmento longo (exceto Shore et al⁴⁵, com 4 anos).

Quadro 1. Características dos Estudos Seleccionados. Salvador, Bahia. 2023.

Autor(es)/ano	Título	País de origem	Duração do Estudo	Número de participantes	Idade dos participantes no início do estudo
Bill-Axelson et al, 2018 ⁴³	Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer – 29 Year Followup	Inglaterra	29 anos	695	Menos de 75 anos
Hamdy et al, 2023 ⁴²	Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer	Inglaterra	15 anos	1643	50 a 69 anos
Shore et al, 2022 ⁴⁵	Enzalutamide Monotherapy vs Active Surveillance in Patients with low risk or intermediate-risk localized prostate cancer	EUA e Canadá	4 anos	227	Mais de 18 anos
Wilt et al, 2017 ⁴⁶	Follow up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer	Inglaterra	19,5 anos	731	Menos de 75 anos
Godtman et al, 2016 ⁴⁴	Long-term Results of Active Surveillance in the Goteborg Randomized, Population-based Prostate Cancer Screening Trial	Suécia	19 anos	474	50 a 64 anos

Quadro 2. Resultados dos Estudos Seleccionados. Salvador, Bahia. 2023.

Autores	Tipos de tratamento do grupo intervenção	Tipos de tratamento do grupo controle	Estadiamento do risco do paciente dos participantes	Mortes por todas as causas	Número de morte por CaP	Metástase	Progressão Clínica	Complicações do grupo tratamento controle
Bill-Axelson, et al ⁴³	Vigilância Ativa	Prostatectomia Radical	Baixo, Moderado e Alto risco	553(80%)	181(110 do grupo VA e 71 do PR)	92(PR) 150(VA)		1 morte na cirurgia
Hamdy et al ⁴²	Vigilância Ativa	Prostatectomia Radical ou Radioterapia	Baixo, Moderado e Alto Risco	356(21,7%)	45(17 VA;12 PR; 16 RT)	51(VA) 26(PR) 27(RT)	141(VA), 58(PR), 60(RT)	9(evento cardiovascular/tromboembólico); 14(transusão de sangue), lesão retal(1), 9(problemas de anastomose)
Shore et al ⁴⁵	Vigilância Ativa	Enzalutamida+VA	Baixo e Moderado Risco	3	0	0	32(ENZ) 42(VA)	Fatiga (62);Ginecomastia (41);Dor nos mamilos(34);Sensibilidade nos peitos(29);Disfunção Erétil(20)
Wilt et al ⁴⁶	Vigilância Ativa	Prostatectomia Radical	Baixo, Moderado e Alto Risco	468(64%) 223(PR) 245(VA)	69(9,4%) 27(PR) 42(VA)	70 ou 19,2%(PR) 106 ou 28,9%(VA)	40.9%(PR) 68.4%(VA)	Mortes por tratamento cirúrgico(4)
Godtman et al ⁴⁴	Vigilância Ativa	Interrompimento da VA e realização da terapia radical(PR, RT, TH)	Muito baixo risco(51%), Baixo (27%), Moderado(22%)	46(mbr) 36(br) 26(mr)	2(br) 4(mr) 6 total	1(br)	170	Não relatado

Legenda: PR, prostatectomia radical; VA, vigilância ativa; RT, radioterapia; ENZ, enzalutamida; TH, terapia hormonal; mbr, muito baixo risco; br, baixo risco; mr, moderado risco;

5.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS

Bill-Axelsson et al(2018)⁴³ compara o tratamento radical com prostatectomia com a vigilância ativa em um longo período de seguimento(29 anos). Os dados foram analisados de Outubro de 1989 até 31 de Dezembro de 2017. Quantidade de tempo de vida ganhos foram estimados. Ao fim desse período, dos 347 homens no grupo da cirurgia por prostatectomia radical, 261 morreram por diversas causas, com incidência cumulativa de mortes de 71%. Já no grupo da vigilância ativa, dos 348 homens, 292 morreram representando uma incidência cumulativa de mortes de 83,9% dos homens. Dos 695 homens que foram incluídos na análise, 181 morreram devido ao câncer próstata (71 no grupo da prostatectomia radical e 110 no grupo da vigilância ativa). A incidência cumulativa de mortes por câncer de próstata foi de 19,6% no grupo da cirurgia e 31,3% na conduta expectante (CI 95%). O risco relativo representado por prostatectomia radical vs vigilância ativa durante todo esse período foi de 0.55(95% CI, 0.41-0.74; P<0,001), sendo um dado estaticamente relevante. No primeiro ano o risco relativo de morte por câncer de próstata foi de 0.45(95% CI, 0.33 a 0.61) em homens com menos de 65 anos e 0.47(95% CI, 0.29 a 0.76) em homens com mais de 65 anos.

O número necessário para tratar para prevenir uma morte por qualquer causa foi de 8.4.O grupo da prostatectomia radical ganhou uma média de 2,9 anos na expectativa de vida. Em relação a metástases, 92 homens no grupo de cirurgia radical e 152 no grupo da vigilância ativa apresentaram metástases distantes, com incidência cumulativa de 26.6%(PR) e 43.3%(VA), risco relativo de 0.54(95% CI, 0.42-0,7, P<0.001). Dentro do grupo da prostatectomia radical, extensão extracapsular foi associada com risco de morte por câncer de próstata cerca de 5 vezes maior do que aqueles que não a possuíam, com risco relativo de 5.21(95%, 2,42-11.22). Por fim, pacientes com Gleason 4+3(7) apresentaram 5 vezes mais risco de morte por câncer de próstata do que os pacientes com Gleason igual ou menor a 6 (risco relativo, 5.73; 95% CI, 1.59 até 20.67). Entre homens com Gleason de 8 e 9(nenhum possuía 10 no estudo) esse risco foi até 10 vezes maior(risco relativo, 10.63; 95% CI, 3,03 até 37,30)⁴³.

Hamdy et al(2023)⁴² é um estudo que compara prostatectomia radical, radioterapia e vigilância ativa em um período de 15 anos. 1643 homens foram selecionados e randomizados para os grupos de 545(VA), 553(PR) e 545(RT). Na estratificação de risco de D'Amico, 34% desses homens foram classificados como risco intermediário ou alto. Nessa versão atualizada,

61% dos pacientes que foram inicialmente randomizados para a vigilância ativa tiveram que passar por algum tratamento radical dentro desses 15 anos. Morte por câncer de próstata ocorreu em 45 homens (2.7%); 17(3.1%) no grupo da vigilância ativa; 12(2.2%) prostatectomia radical, e 16(2.9%) no grupo da radioterapia (P=0.53 na comparação geral). Morte por todas as causas ocorreu em 356 homens (21.7%). Metástases ocorreram em 51(9.4%) homens na VA, 26(4.7%) na PR e 27(5%) na RT. Progressão clínica ocorreu em 141(25,9%) na VA, 58(10,5%) na PR e 60(11%) na RT. Por fim, especificamente no grupo da vigilância ativa, 133 homens(24.4%) estavam vivos sem qualquer tratamento do câncer de próstata no período final desse estudo. Nenhuma complicação dos tratamentos foi reportada em 10 anos de análises⁴².

Shore et al(2022)⁴⁵ é um estudo que compara a monoterapia com Enzalutamida mais vigilância ativa contra apenas vigilância ativa, em pacientes com baixo risco ou moderado risco e com câncer localizado. O estudo durou de junho de 2016 até agosto de 2020(4 anos e 2 meses). Foram randomizados 114 pacientes para tratamento com enzalutamida e VA e 113 para apenas VA. Os pacientes tinham uma média de 66.1 anos, a maioria eram indivíduos de etnia branca (204; 89,9%), seguidos de indivíduos pretos ou afro-americanos (21; 9,3%), com apenas 1 hispânico e 1 asiático. Os resultados demonstram que o tratamento com enzalutamida reduziu o risco de progressão do câncer de próstata em 46% versus VA(HR, 0.54; 95% CI, 0.33-0.89; P=0.02)⁴⁵.

A incidência de progressão patológica do câncer de próstata no primeiro ano com enzalutamida foi de 7,9%, contra 23% do grupo com apenas VA. Com dois anos de estudo, a incidência se tornou similar entre os grupos (16% enzalutamida vs 16,4% VA; OR, 0,9; 95% CI, 0.36-2.24; P= 0.81). A progressão do PSA foi atrasada em 6 meses no grupo com enzalutamida comparado ao apenas VA(HR, 0.71; 95% CI, 0.53-0.97; P =.03). A chance de um resultado de biópsia negativo foi 3.5 vezes maior em 1 ano no grupo com enzalutamida, com 8,4% menos chance de ter '*cancer positive cores*', além disso a chance de ter elevações secundárias no PSA sérico em 1 ano eram 80% menor contra o grupo de apenas VA. Durante o primeiro ano de tratamento, a incidência de efeitos adversos foi de 92% no grupo com enzalutamida, sendo os mais comuns fadiga(62[55.4%]), ginecomastia(41[36.6%]), dor nos mamilos(34[30.4%]), sensibilidade no peito(29[25.9%]), e disfunção erétil(20[17.9%])⁴⁵.

Wilt et al(2017)⁴⁶ realizou um estudo com 19,5 anos de seguimento. Foram randomizados 731 homens com câncer de próstata localizado, para realizar prostatectomia ou observação. Em agosto de 2014, 468 dos 731 homens morreram (64%). A mortalidade por todas as causas não foi significativamente menor na cirurgia em relação a observação (*hazard ratio*, 0.84; 95% CI, 0,70 até 1,01; P=0.06) 223 dos 365 homens do grupo da prostatectomia morreram (61.3%), no grupo da observação 245 dos 367 morreram (66.8%). Mortes por câncer de próstata ou pelo tratamento ocorreram em 27 homens no grupo da cirurgia (7.4%) e em 42 homens (11.4%) no grupo da observação. A cirurgia foi relacionada com menor mortalidade por todas as causas no grupo de homens com câncer de próstata de risco intermediário (diferença absoluta, 14.5%;95% CI, 2.8 até 25,6)⁴⁶.

Em contrapartida, nos grupos de baixo risco (0,7% - 95% CI, -10,5 até 16.1) e alto risco não foram observadas essa diferença (2.3% - 95% CI, -11,5 até 16.1; P=0.08). A média de sobrevivência foi de 13 anos no grupo da cirurgia e 12,4 anos no grupo da observação. A mortalidade por câncer de próstata não foi significativamente menor no grupo de cirurgia radical comparado ao grupo de observação. (*hazard ratio*, 0.63; 95% CI, 0,39 até 1,02; P=0,06) Além disso, o tratamento feito devido a progressão da doença foi menos frequente no grupo da cirurgia em comparação ao da observação (26,2% de diferença absoluta; 95% CI, 19-32,9). Alguma progressão ocorreu em 40,9% dos homens que realizaram prostatectomia versus 68,4% dos homens que ficaram em observação. Tratamento por progressão do câncer ocorreu em 33.5% dos homens da PR e 59,7% dos homens em observação. Terapia de privação de andrógenos foi menos frequente no grupo que realizou a cirurgia versus o grupo em observação (21,7% versus 44,4%)⁴⁶.

Godtman et al(2016)⁴⁴ é um estudo que acompanha homens que passaram pelo *screening* de câncer de próstata em Goteborg e foram manejados para acompanhamento por vigilância ativa. Isso resultou em um estudo com a população de 474 homens, com uma média de 66 anos(63,1-68,1), distribuídos em escala de risco: muito baixo(244[51%]), baixo(126[27%]), moderado(104[22%]). A média de follow-up do dia do diagnóstico até o último dia de seguimento ou morte foi de 8 anos (0,1-18,3). 181 homens (38%) foram seguidos por mais de 10 anos, 31(6,5%) foram seguidos por mais de 15 anos. Um total de 202(43%) homens descontinuaram a VA e iniciaram tratamento. Nos anos 10 e 15, a sobrevivência sem tratamento foi de 47%(95% CI, 41-53) e 34%(95% CI, 25-43) respectivamente. No grupo de

risco muito baixo a sobrevivência sem tratamento nos anos 10 e 15 foram de 53%(95% CI 44-61) e 48%(95% CI 39-57), no grupo de baixo risco foi de 42%(95% CI 31-52) e 27%(95% CI 13-43) e no risco moderado apresentou 41%(95% CI 28-53) e 13%(95% CI 1-37). Além disso, homens no grupo de baixo e moderado risco eram mais prováveis de necessitarem de tratamento do que o grupo de muito baixo risco (hazard ratio 1.4,95% CI 1.01-1.94, P= 0.043 e hazard ratio 1.6, 95% CI 1.13-2.25, P= 0.008, respectivamente)⁴⁴.

No total, 54 homens falharam na VA por diversos motivos. O hazard ratio para falhar a VA foi de 2.2(95% CI 1.05-4.57, p=0.036) para homens com tumor de baixo risco comparado a muito baixo risco. O hazard ratio foi de 4.8(95% CI 2.44-9.33, p<0.001) para o grupo de risco moderado comparado ao de muito baixo risco. Sobrevivência sem metástases foi de 99% em 10 anos e 93% em 15 anos. No total 114 homens morreram, nos quais 6 tiveram morte atribuída ao CaP. A sobrevivência em relação ao câncer de próstata nos marcos de 10 e 15 anos foi de 99,5% e 96% respectivamente. Essas estimativas estratificadas ficam 100% no grupo do muito baixo risco, 100% e 94% baixo risco e 98% e 90% no grupo de risco moderado. A sobrevivência geral nos anos 10 e 15 foi de 90% e 51% respectivamente⁴⁴.

6. DISCUSSÃO

Na Urologia, a escolha pela VA tem se tornado uma opção válida para certos perfis de pacientes diagnosticados com câncer próstata. Com o surgimento do argumento em que se atacava a realização do screening do CaP e por consequência os tratamentos radicais, surgiu-se a via alternativa da VA onde se percorreria um caminho mais conservador e menos invasivo no manejo do paciente, sem a necessidade de deixar de realizar o tão importante screening populacional^{1,32}. Assim, o manejo do CaP se tornou mais individualizado para cada paciente, dependendo de muitos fatores como: a gravidade do câncer estimada por seu estadiamento, os efeitos colaterais no paciente e acima de tudo a sua vontade. Atualmente a vigilância ativa é recomendada principalmente para pacientes com expectativa de vida menor do que 10 anos e com câncer de próstata de baixo risco³³.

Bill-Axelsson et al demonstrou uma leve vantagem para a PR, com um média de 2.9 anos de sobrevida em quem realizou o tratamento se comparado ao grupo da VA, nos 29 anos de estudo. Além disso, a PR apresentou um risco relativo de 0.55, demonstrando ser um fator protetor estaticamente significativa no tratamento do CaP, com um $P < 0.001$. No fim do estudo, a incidência cumulativa de mortes por câncer de próstata foi de 19,6% no grupo da cirurgia e 31,3% na conduta expectante, com uma diferença considerável entre os dois grupos estudados. Além disso, o grupo da prostatectomia teve menos evolução do seu quadro clínico com 92 homens no grupo de cirurgia radical e 152 no grupo da vigilância ativa apresentando metástases distantes, com incidência cumulativa de 26.6%(PR) e 43.3%(VA). Com risco relativo de 0.54(95% CI, 0.42-0,7, $P < 0.001$), novamente demonstrando o efeito protetor da prostatectomia radical. O risco relativo para morte por câncer de próstata no primeiro ano foi de 0.45 em homens com menos de 65 anos e 0.47 com mais de 65, demonstrando que não houve grandes diferenças entre os dois grupos em um curto período de tempo. No marco do ano 10 do estudo, no grupo da prostatectomia 25,93% dos homens morreram por diversas causas e 31,6% no grupo da vigilância ativa, apresentando valores próximos. O longo período de estudo demonstrou uma menor mortalidade e menor progressão clínica para o grupo da prostatectomia, principalmente entre os 10 a 23 anos de estudo, corroborando com a indicação que a vigilância ativa é melhor indicada para pacientes com expectativa de vida menor que 10 anos.

Hamdy et al demonstrou uma diferença insignificante de mortes por câncer de próstata nos 3 grupos analisados (VA, PR e RT), 17(3.1%) no grupo da VA; 12(2.2%) PR, e 16(2.9%) no grupo da RT com o P estatisticamente insignificante igual a =0.53. No entanto, cabe ressaltar que 61% do grupo da VA teve que fazer o tratamento curativo por diversos motivos. Não obstante, 133 homens (24.4%) estavam vivos sem qualquer tratamento do câncer de próstata no período final desse estudo com duração de 15 anos. O grupo que foi acompanhado por VA apresentou uma maior incidência de metástases e progressão clínica, mas isso não representou uma piora nos índices de sobrevivência desses pacientes. A baixa taxa de mortes nesse estudo pode ser explicada pela seleção de uma amostra populacional de risco menor que os demais estudos, incluindo no máximo pacientes de risco moderado, com câncer clinicamente localizado, o que difere, por exemplo do estudo de Bill-Axelson et al que incluiu grupos de riscos mais elevados. Esse estudo demonstrou que homens com câncer clinicamente localizado possui uma alta chance de sobrevivência, pelo menos por 15 anos, independente do tratamento escolhido. Por isso, a vigilância ativa é uma opção válida nesse grupo específico, quando se considera efeitos adversos como, impactos na vida sexual e no aparelho genitourinário.

Shore et al testa um protocolo novo combinando o uso da droga Enzalutamida com a VA, em comparação com a VA a apenas. Essa combinação demonstrou resultados promissores no primeiro ano de estudo, reduzindo o risco de progressão do câncer de próstata em 46% versus VA(HR, 0.54; 95% CI, 0.33-0.89; P=0.02), no controle da elevação do PSA sérico e nos resultados da biópsia. Porém, após o primeiro ano a diferença entre os grupos foi diminuindo até se tornarem bastante parecida. Com dois anos de estudo, a incidência se tornou similar entre os grupos (16% enzalutamida vs 16,4% VA; OR, 0,9; 95% CI, 0.36-2.24; P= 0.81). Apesar desses resultados promissores no primeiro ano de uso, a enzalutamida apresentou muitos efeitos adversos, sendo notificado por 92% das pessoas do grupo. Mais testes precisariam ser realizados para ver se a droga realmente trás benefícios no longo prazo.

Wilt et al apresenta um estudo com longo tempo de duração, com 61.3% mortes no grupo da cirurgia e 66.8% da vigilância ativa, com morte específica por câncer de próstata sendo de 27(7.4%) no grupo da PR e 42(11.4%) no grupo da VA, porém o P=0.06 em ambas as comparações demonstram uma irrelevância estatística. Supostamente a cirurgia apresentou uma menor mortalidade por todas as causas em pessoas com risco intermediário, porém o

mesmo não foi observado no grupo de baixo risco e alto risco. Além disso, o tratamento feito devido a progressão da doença foi menos frequente no grupo da cirurgia em comparação ao da observação (26,2% de diferença absoluta; 95% CI, 19-32,9). Assim, podemos inferir que por mais que as mortes não tenham sido muito maiores no grupo da VA, a progressão do quadro clínico pôde ser observada em várias perspectivas, porém sem significar em diminuição de sobrevida dos pacientes que passaram por VA. A diferença das médias da expectativa de vida demonstra que pacientes que passaram pelo tratamento curativo tiveram 0.6 anos a mais.

O estudo de Godtman et al demonstra como a VA funciona muito bem para grupos de muito baixo risco, com sobrevivência específica para o câncer de próstata sendo de 100% dos homens com muito baixo risco, sendo completamente seguro. Já nos outros grupos de baixo e moderado risco houve baixas com, 100% de sobrevivência no ano 10 para o grupo de baixo risco, representando uma certa segurança para esse grupo durante esse período e 94% no ano 15, já começando a ter baixas. No grupo de risco intermediário a sobrevivência foi de 98% no ano 10 e de 90% no ano 15. De certa forma, por mais que o risco intermediário tenha que se ter mais cautela ao optar por este tipo de acompanhamento, a sobrevivência continuou alta mesmo após 15 anos de estudo. O hazard ratio para falhar a VA foi de 2.2(95% CI 1.05-4.57, $p=0.036$) para homens com tumor de baixo risco comparado a muito baixo risco. O hazard ratio foi de 4.8(95% CI 2.44-9.33, $p<0.001$) para o grupo de risco moderado comparado ao de muito baixo risco, com o P demonstrando relevância em ambas as comparações, sendo assim há um risco bastante elevado do grupo de risco intermediário falhar a VA. homens no grupo de baixo e moderado risco eram mais prováveis de necessitarem de tratamento do que o grupo de muito baixo risco (hazard ratio 1.4,95% CI 1.01-1.94, $P= 0.043$ e hazard ratio 1.6, 95% CI 1.13-2.25, $P= 0.008$, respectivamente), tendo um risco 40% e 60% maior de ter que realizar o tratamento curativo respectivamente.

Essa revisão sistemática possui certas limitações. Entre elas, pode-se citar a heterogeneidade entre os tipos de tratamentos curativos a serem comparados com a vigilância ativa. Além disso há diferença nas populações em cada estudo. Essas divergências promovem diferenças entre os resultados obtidos e dificultam a síntese de qual seria a melhor conduta.

7. CONCLUSÃO

Em conclusão, a VA demonstrou ser uma alternativa muito segura em grupos específicos de pacientes, sendo eles homens com CaP de muito baixo risco e baixo risco, com Gleason menor que 6 e câncer localizado. Cabe ressaltar que foram apresentados indícios que a VA pode ser estendida com relativa segurança até homens com CaP de risco moderado, porém deve-se considerar os prós e contras que permeiam essa decisão.

Em relação à expectativa de vida do paciente, a atual recomendação é que se realize a VA em pacientes com uma expectativa menor do que 10 anos, o que foi corroborado pelos estudos aqui apresentados. Observa-se um alto índice de progressão clínica e de metástases nos grupos submetidos à VA, o que pode significar um pior prognóstico e uma contraindicação para essa abordagem em pacientes que possuem uma expectativa de vida maior do que 10 anos.

Ademais, é de suma importância que se entenda os papéis importantíssimos dos tratamentos curativos radicais, como a PR e a RT, na diminuição da mortalidade por esse câncer que é muito comum e, em muitos casos, letal. Atualmente esses tratamentos, assim como os conhecimentos médicos-científicos, evoluíram muito, o que torna esses tratamentos uma alternativa cada vez mais segura. Apesar dos efeitos adversos correlacionados a esse tipo de tratamento, eles são muito eficientes em prolongar a sobrevida do paciente e reduzir a progressão clínica do CaP.

REFERÊNCIAS

1. Biff SARRIS A, José Leopoldino Fernandes CANDIDO F, Rory Pucci FILHO C, Luiz STAICHAK R, Catarino Kiska TORRANI A, Passos SOBREIRO B. CÂNCER DE PRÓSTATA: UMA BREVE REVISÃO ATUALIZADA PROSTATE CANCER: A BRIEF UPDATED REVISION. 19(1).
2. Nacional De Câncer I, Gomes Da Silva JA. MINISTÉRIO DA SAÚDE [Internet]. 2018. Available from: www.inca.gov.br
3. Gomes R, Emilia Figueiredo de Sousa Rebello L, Carvalho de Araújo F, Ferreira do Nascimento E, Oswaldo Cruz Av Rui Barbosa F. A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura Prostate cancer prevention: a review of the literature [Internet]. Available from: www.bibliomed.com.br
4. Vol L. Prostate cancer between prognosis and adequate / proper therapy Epidemiologic data Data collected by Cancer Research , UK [2]. 2017;10(1):5–12.
5. Tsodikov A, Gulati R, Carvalho TM De, Eveline AM, Hunter-merrill RA, Mariotto AB, et al. natural history models. 2018;123(12):2312–9.
6. Matsushita M, Fujita K. Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer. 2020;(Ci):1–18.
7. Dr. Luís Gustavo Morato. Artigo: Câncer de Próstata. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa São Paulo. 2020.
8. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. Adv Ther [Internet]. 2018;35(9):1285–94. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0766-1>
9. Sociedade Brasileira de Urologia. DIRETRIZES GUIA DE BOLSO [Internet]. 2017. Available from: www.portaldaurologia.org.br
10. MATLAGA BR, ESKEW LA, McCULLOUGH DL. Prostate Biopsy: Indications and Technique. J Urol [Internet]. 2003;169(1):12–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534705640244>

11. Modesto AAD, De Lima RLB, D'Angelis AC, Augusto DK. Um novembro não tão azul: Debatendo rastreamento de câncer de próstata e saúde do homem. *Interface: Communication, Health, Education*. 2018;22(64):251–62.
12. Walker CH, Marchetti KA, Singhal U, Morgan TM. Active surveillance for prostate cancer: selection criteria, guidelines, and outcomes. *World J Urol*. 2022 Jan 1;40(1):35–42.
13. Moore AFD. *Anatomia Orientada para a Clínica*. 8ª. Koogan G, editor. Guanabara Koogan; 2019. 1128 p.
14. CDC. What Is Prostate Cancer? | CDC [Internet]. 2020. p. 1–9. Available from: <https://www.pcf.org/about-prostate-cancer/what-is-prostate-cancer/>
15. Cipolla B, Guillé F, Lévêque JM, Ramée MP, Lobel B. [Precancerous conditions of the prostate]. *Prog Urol* [Internet]. 1992;2(4):675–9. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/1302111>
16. Lipski BA, Garcia RL, Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia: Significance and management. *Semin Urol Oncol*. 1996;14(3):149–55.
17. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: Implications for prostatic carcinogenesis. *American Journal of Pathology* [Internet]. 1999;155(6):1985–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65517-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65517-4)
18. Ynalvez LA, Kosarek CD, Kerr PS, Mahmoud AM, Eyzaguirre EJ, Orihuela E, et al. Atypical small acinar proliferation at index prostate biopsy: rethinking the re-biopsy paradigm. *Int Urol Nephrol*. 2018 Jan 1;50(1):1–6.
19. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2018 [cited 2022 Sep 28];8(12). Available from: [/pmc/articles/PMC6280714/](https://pmc/articles/PMC6280714/)
20. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer*. 2004;101(10 SUPPL.):2371–490.

21. Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. *Medical Clinics of North America*. 2018;102(2):199–214.
22. Tabayoyong W, Abouassaly R. Prostate Cancer Screening and the Associated Controversy. *Surgical Clinics of North America*. 2015 Oct 1;95(5):1023–39.
23. Eapen RS, Herlemann A, Washington SL, Cooperberg MR. Impact of the United States Preventive Services Task Force ‘D’ recommendation on prostate cancer screening and staging. *Curr Opin Urol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Sep 28];27(3):205–9. Available from: https://journals.lww.com/co-urology/Fulltext/2017/05000/Impact_of_the_United_States_Preventive_Services.4.aspx
24. Barry MJ, Simmons LH. Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality: Primary Prevention and Early Detection. *Med Clin North Am* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Sep 28];101(4):787–806. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577627/>
25. Tormey WP. The complexity of PSA interpretation in clinical practice. Vol. 12, *Surgeon*. Elsevier Ltd; 2014. p. 323–7.
26. Naji 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. 2018;149–54.
27. Panebianco V, Villeirs G, Weinreb JC, Turkbey BI, Margolis DJ, Richenberg J, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging for Local Recurrence Reporting (PI-RR): International Consensus -based Guidelines on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Recurrence after Radiation Therapy and Radical Prostatectomy. Vol. 4, *European urology oncology*. NLM (Medline); 2021. p. 868–76.
28. Dutruel SP, Jeph S, Margolis DJA, Wehrli N. PI-RADS: what is new and how to use it. *Abdominal Radiology*. 2020 Dec 1;45(12):3951–60.
29. Spirnak JP, Martin MD, Resnick I. TRANSRECTAL ULTRASONOGRAPHY.

30. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Vol. 17, *Modern Pathology*. 2004. p. 292–306.
31. JLH van Leenders G, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma [Internet]. 2020. Available from: www.ajsp.com
32. Moyer VA. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement [Internet]. Available from: www.annals.org
33. Eapen RS, Herlemann A, Washington SL, Cooperberg MR. Impact of the United States Preventive Services Task Force ‘D’ recommendation on prostate cancer screening and staging. Vol. 27, *Current Opinion in Urology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 205–9.
34. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Articles Lancet Oncol* [Internet]. 2010;11:725–57. Available from: www.thelancet.com/oncology
35. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer(Figure presented.). *Eur Urol*. 2019 Jul 1;76(1):43–51.
36. Hanna B, Ranasinghe W, Lawrentschuk N. Risk stratification and avoiding overtreatment in localized prostate cancer. Vol. 29, *Current Opinion in Urology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 612–9.
37. Preston MA, Batista JL, Wilson KM, Carlsson S V., Gerke T, Sjoberg DD, et al. Baseline prostate-specific antigen levels in midlife predict lethal prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Aug 10;34(23):2705–11.
38. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *Journal of Urology*. 2018 Mar 1;199(3):683–90.

39. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021.
40. Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (Pico) as a search strategy tool on literature search quality: A systematic review. *Journal of the Medical Library Association*. 2018 Oct 1;106(4):420–31.
41. *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020.
42. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023 Apr 27;388(17):1547–58.
43. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec 13;379(24):2319–29.
44. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Pihl CG, Stranne J, Hugosson J. Long-term Results of Active Surveillance in the Göteborg Randomized, Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol*. 2016;70(5):760–6.
45. Shore ND, Renzulli J, Fleshner NE, Hollowell CMP, Vourganti S, Silberstein J, et al. Enzalutamide Monotherapy vs Active Surveillance in Patients with Low-risk or Intermediate-risk Localized Prostate Cancer: The ENACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022 Aug 1;8(8):1128–36.
46. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jul 13;377(2):132–42.
47. Das S. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. Vol. 24, *Journal of Clinical Outcomes Management*. Turner White Communications Inc.; 2017.

48. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Oct 13;375(15):1415–24.

APÊNDICES

APÊNDICE A⁴¹

1. A verdadeira randomização foi usada para atribuição dos participantes a grupos de tratamento?
2. A alocação para grupos de tratamento foi ocultada?
3. Grupos de tratamento eram semelhantes na linha de base?
4. Os participantes foram cegos para a tarefa de tratamento?
5. Aqueles que entregavam as drogas/placebo, tiveram cegamento para a tarefa de tratamento?
6. Os resultados eram cegos para a tarefa de tratamento?
7. Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica além da intervenção de interesse?
- 8 O seguimento foi completo e, se não, foram as diferenças entre os grupos em termos de seu acompanhamento adequadamente descritos e analisados?
- 9 Os participantes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados?
- 10 Os desfechos foram medidos da mesma forma para os grupos de tratamento?
- 11 Os resultados foram medidos de forma confiável?
- 12 A análise estatística apropriada foi usada?
- 13 O projeto de ensaio foi apropriado, e quaisquer desvios do projeto RCT padrão (randomização individual, grupos paralelos) foram contabilizados na condução e análise do ensaio?

Fonte: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>