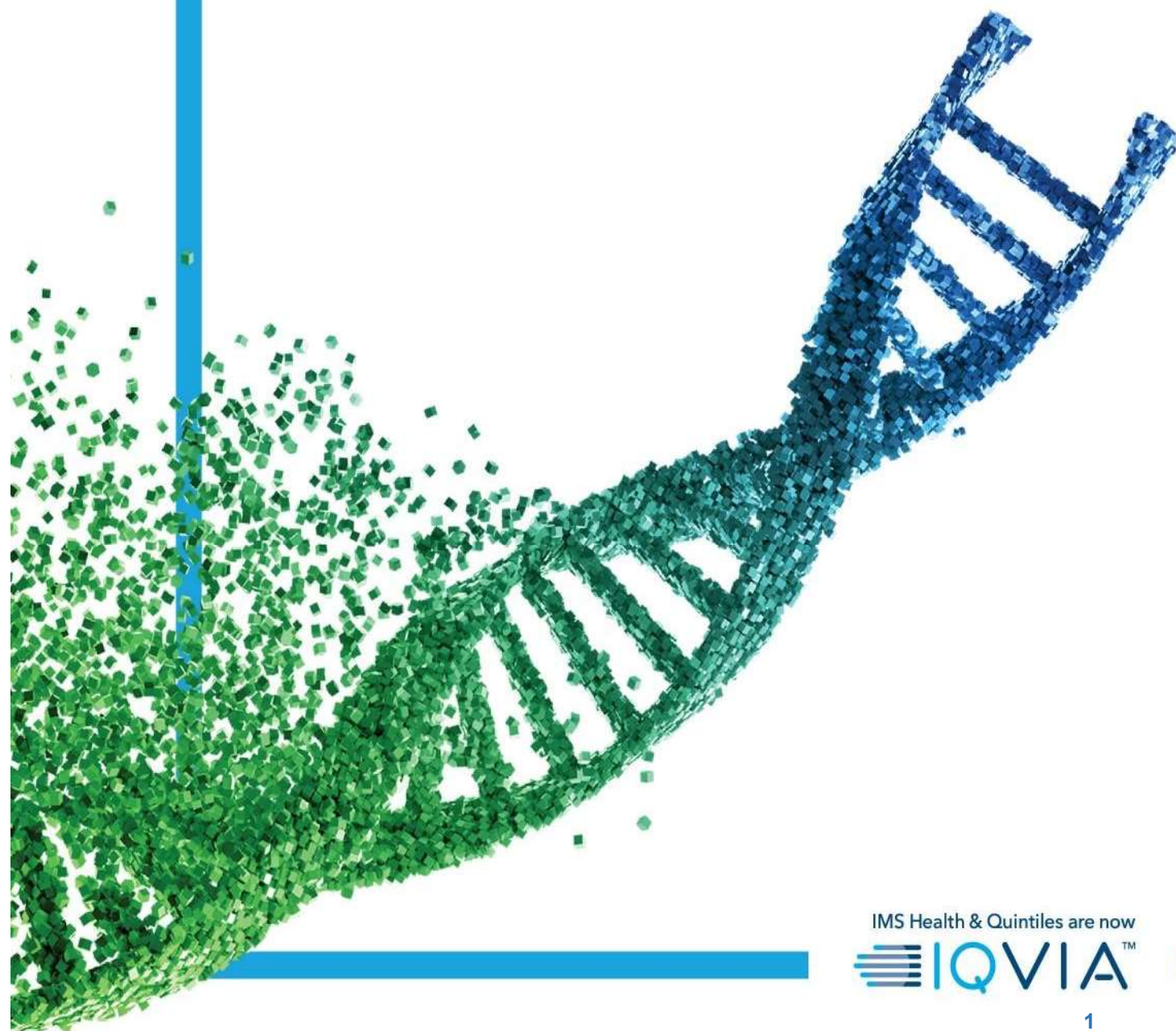


**DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE
PREPARADO PARA A AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE
SUPLEMENTAR**

*Fotovaporização seletiva a laser para o
tratamento de Hiperplasia Benigna da Próstata*

Março de 2019



IMS Health & Quintiles are now



PROJETO: Fotovaporização seletiva a laser para o tratamento de Hiperplasia Benigna da Próstata

Preparado para: Boston Scientific

Preparado por: IQVIA, RWI

CONTEÚDOS

LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
1. A Hiperplasia Prostática Benigna (HPB).....	7
1.1. Características clínicas e diagnóstico.....	7
2. Diretrizes Clínicas e Guidelines.....	8
3. Terapias Atualmente Utilizadas.....	11
3.1. Terapias medicamentosas.....	11
3.2. Tratamentos Minimamente Invasivos.....	12
3.3. Tratamento Cirúrgico.....	13
4. Necessidades não Atendidas.....	14
5. A Tecnologia: Fotovaporização Seletiva a Laser.....	15
5.1. Mecanismo de ação.....	15
6. Evidências Clínicas.....	17
6.1. Revisão Sistemática de Efetividade e Segurança em Mundo Real.....	17
6.1.1. Pergunta Estruturada.....	17
6.1.2. Critérios de Elegibilidade.....	17
6.1.3. Bases de dados e estratégia de busca.....	18
6.1.4. Critérios de qualidade.....	19
6.1.5. Resultados.....	19
6.1.5.1. Seleção dos artigos.....	19
6.1.5.2. Revisões Sistemáticas e Meta-análises.....	20
6.1.5.1. Estudos observacionais.....	24
6.1.6. Nível das Evidências Apresentadas.....	32
6.2. Revisão Sistemática de Eficácia e Segurança.....	32
6.2.1. Pergunta Estruturada.....	32
6.2.2. Critérios de Elegibilidade.....	33
6.2.3. Bases de dados e estratégia de busca.....	33
6.2.4. Critérios de qualidade.....	34

6.2.5.	Resultados	34
6.2.5.1.	Seleção dos artigos.....	34
6.2.5.2.	Revisões Sistemáticas de Literatura	34
6.2.5.3.	Estudos Clínicos Randomizados	38
6.3.	Nível das Evidências Apresentadas.....	51
7.	Avaliações por Agências de ATS.....	52
8.	Análise de custo-efetividade	53
8.1.	Objetivo	53
8.1.1.	Estrutura do modelo	53
8.1.2.	Custos assumidos	54
8.1.2.1.	Custos de equipamento e consumíveis.....	54
8.1.2.2.	Custos de hospitalização	55
8.1.2.3.	Custos de manejo de eventos adversos.....	56
8.1.3.	Parâmetros para análise de sensibilidade	58
8.2.	Resultados	59
9.	Análise de Impacto Orçamentário.....	60
9.1.	Objetivo	60
9.2.	Parâmetros.....	60
9.2.1.	Horizonte temporal e taxa de desconto.....	60
9.2.2.	População	60
9.2.3.	Custos assumidos	62
9.2.3.1.	Custo total do tratamento por procedimento.....	62
9.2.4.	Market share.....	63
9.2.5.	Parâmetros para análise de sensibilidade univariada	63
9.3.	Resultados	63
9.3.1.	Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia proposta	63
9.3.1.	Análise de sensibilidade univariada	64
9.4.	Conclusões.....	65
10.	Referências Bibliográficas	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).	17
Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	18
Tabela 3. Classificação de Nível Oxford Centre for Evidence Based Medicine	19
Tabela 4. Estudos observacionais incluídos	25
Tabela 5 - Resumo dos estudos encontrados e seus níveis de evidência (Oxford).....	32
Tabela 6. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).	32
Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	33
Tabela 8. Resumo das características pré-operatórias	35
Tabela 9. Mudanças nos parâmetros funcionais após o tratamento com GL XPS	36
Tabela 10. Eventos adversos relacionados ao tratamento classificados pelo critério Clavien-Dindo	37
Tabela 11. Desfechos de IPSS, Qmax e ausência de complicações em 6 meses	39
Tabela 12. Resultados dos parâmetros de recuperação	40
Tabela 13. Resultados dos parâmetros funcionais.....	42
Tabela 14. Resultados dos parâmetros funcionais.....	44
Tabela 15. Resultados dos questionários de bexiga hiperativa e incontinência	45
Tabela 16. Causa do evento	48
Tabela 17. Avaliação da não-inferioridade do GL XPS	49
Tabela 18 - Resumo dos estudos encontrados e seus respectivos níveis de evidência (Oxford)	51
Tabela 19. Custos médios da Ressecção Transuretral da Próstata (RTUP).....	55
Tabela 20. Custos médios de hospitalização para cada procedimento	56
Tabela 21. Itens considerados para o manejo de eventos adversos.....	57
Tabela 22. Custo de manejo por evento adverso	57
Tabela 23. Probabilidade de ocorrência dos eventos adversos por procedimento	58
Tabela 24. Parâmetros de custo médio dos eventos adversos por paciente para cada procedimento.....	58
Tabela 25. Custos relacionados à transfusão de sangue em decorrência de sangramentos perioperatórios	58
Tabela 26. Parâmetros populacionais para análise de impacto orçamentário	62
Tabela 27. Custo médio total dos procedimentos por paciente de alto risco	62
Tabela 28. Market share por procedimento em cenário de incorporação	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema gráfico da atuação de GreenLight XPS e imagens cistoscópicas do procedimento.....	16
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos	20
Figura 3. Resultados da meta-análise de rede – parâmetros intraoperativos.....	21
Figura 4. Resultados da meta-análise de rede – parâmetros pós-operativos.....	22
Figura 5. Resultados da meta-análise de rede – tempo de cateterização	23
Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos	34
Figura 7. Média de variáveis funcionais medidas no pré-operatório e pós-operatório no final do seguimento.....	36
Figura 8. IPSS e IPSSQoL em 6 meses.....	39
Figura 9. Resultados de Qmax e VRU	40
Figura 10. Resultados de volume prostático e PSA	41
Figura 11. PSA sérico e volume prostático na baseline e em 12 meses	43
Figura 12. Resultados dos escores de satisfação	46
Figura 13. Proporção de pacientes que continuaram livres de complicações	47
Figura 14. Proporção de pacientes sem eventos adversos grau IIIa	47
Figura 15. Proporção de pacientes sem eventos adversos grau IIIb	48
Figura 16. Resultados de IPSS e Qmax.....	50
Figura 17. Estrutura do modelo de Árvore de Decisão Utilizado	54
Figura 18. Resultado da análise de sensibilidade do modelo de custo-minimização...	59
Figura 19. Impacto orçamentário com ou sem a incorporação da fotovaporização seletiva a laser (milhões de reais).....	64
Figura 20. Resultado da análise de impacto orçamentário (milhões de reais).....	64
Figura 21. Resultado da análise de sensibilidade do impacto orçamentário (em milhões de reais).....	65

1. A Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)

1.1. Características clínicas e diagnóstico

A próstata é uma glândula localizada abaixo da bexiga, envolvendo a uretra, formada por dois lobos e encapsulada por uma camada externa de tecido. Em idades mais avançadas, é comum que a próstata fique maior, condição essa conhecida por hiperplasia benigna da próstata, ou hiperplasia prostática benigna (HPB).

A causa deste aumento de tamanho não é completamente conhecida e raramente causa sintomas antes dos 40 anos de idade. Porém, mais da metade dos homens na faixa dos 60 anos de idade e 90% dos homens entre 70 e 90 anos de idade apresentam sintomas relacionados a HPB. Estes sintomas incluem, dificuldade ao urinar, fluxo urinário reduzido, noctúria, incapacidade de esvaziar a bexiga e incontinência urinária. A HPB é uma condição progressiva e pode resultar em infecções do trato urinário, cálculos na bexiga e hematúria. Se não tratada por período estendido, pode desenvolver retenção urinária aguda e insuficiência renal (1). Uma vez diagnosticado, as opções terapêuticas disponíveis incluem tratamentos farmacoterápicos, terapias minimamente invasivas, cirurgia ou vigilância ativa (2).

A vigilância ativa consiste no monitoramento do paciente juntamente com ações educacionais para modificação da rotina e comportamento, como aumento no consumo de líquidos, evitar anti-histamínicos, diminuição no consumo de cafeína e álcool (3). Esta opção é recomendada para pacientes que os sintomas não são significativos, não desenvolveram sintomas do sistema urinário inferior (STUI), ou obstrução urológica. As opções para tratamento farmacoterápico incluem alfabloqueadores (alfuzosina, doxazosina, tansulosina e terazosina), inibidores de 5-alfa-redutase (finasterida e dutasterida) e agentes anticolinérgicos (4). A escolha do tratamento farmacológico é influenciada pela presença de outros sintomas urológicos, tamanho da próstata e nível sérico de antígenos prostático específico (PSA) (4).

As diretrizes da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) (5) indicam que a avaliação de pacientes com STUI com provável etiologia por HPB deve se dar através da história clínica do paciente, questionário de sintomas via *International Prostate Symptom Score* (IPSS), exame físico incluindo toque retal, exame de urina, dosagem de creatinina plasmática e dosagem sérica de PSA (4).

A história clínica do paciente deve abordar a condição global de saúde do paciente, duração e natureza dos STUI, antecedentes cirúrgicos, doenças metabólicas e

neuroológicas que podem afetar o trato urinário e uso de medicamentos. Antecedentes familiares de câncer de próstata HPB e liriase também devem ser avaliados(4).

O questionário de sintomas IPSS é instrumento validado e utilizado mundialmente para quantificar os STUI. A graduação dos sintomas e do incômodo que acarretam impacto na qualidade de vida pode auxiliar na decisão terapêutica. Escores até 7 são considerados sintomas leves; entre 8 e 19, moderados; e de 20 a 35, intensos. A confiabilidade do escore é afetada pelo estado cognitivo, grau de escolaridade e outras condições que interfiram na compreensão das perguntas. Em estudo clínico com 5.986 pacientes avaliados, o escore IPSS foi considerado como critério independente para definir aumento do risco de HPB em 35% dos casos ($p < 0,001$) (6).

Os requisitos mínimos para o exame físico são o exame neurológico sumário e o toque retal. Deve-se pesquisar a função sensitiva e motora do períneo e membros inferiores. O exame digital da próstata deve avaliar o volume, consistência, formato e presença de nódulos, além do tônus do esfíncter anal (4).

A análise dos elementos do sedimento na urina pode demonstrar hematúria, piúria, glicosúria, proteinúria e outras anormalidades que implicarão necessidade de investigações complementares.

O nível do PSA apresenta correlação estreita com o volume prostático e pode ser utilizado como instrumento de estimativa do volume da glândula. Em estudo clínico com 5.986 pacientes avaliados, o valor do PSA foi considerado como critério independente para definir aumento do risco de HPB em 34% dos casos ($p < 0,001$) (6).

2. Diretrizes Clínicas e Guidelines

Diretrizes de Urologia – Associação Médica Brasileira (AMB) e Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), 2014 (7)

As diretrizes de urologia possuem as seguintes recomendações para o tratamento da HPB:

- **Terapia medicamentosa:** vigilância ativa em homens com sintomas leves ou moderados, com impacto mínimo na qualidade de vida. Dentre as terapias medicamentosas, são feitas as seguintes considerações:
 - Alfabloqueadores promovem melhora rápida no tratamento dos sintomas do trato urinário inferior (STUI) associados à HPB, porém seu mecanismo de ação não interfere na evolução da doença.

- Inibidores da 5-alfa-redutase são recomendados para homens com STUI, próstata aumentada e/ou PSA elevado. Podem prevenir a progressão da doença reduzindo a necessidade de cirurgia e retenção urinária aguda.
- Antagonistas de receptores muscarínicos devem ser considerados com cautela em homens com STUI que apresentam predominantemente sintomas de armazenamento vesical.
- Os inibidores da PDE5 são recomendados no tratamento dos STUI associados à HPB, podendo ser uma opção no tratamento dos pacientes que apresentam disfunção erétil e STUI associados à HPB.
- **Tratamentos Minimamente Invasivos:**
 - A termoterapia transuretral por micro-ondas (TUMT) e ablação prostática através de agulha transuretral (TUNA) podem ser opções aos pacientes idosos e/ou com comorbidades que desejam adiar ou evitar a Ressecção Transuretral da Próstata (RTUP).
 - Stents são alternativas ao cateterismo vesical de demora em homens sem condições clínicas para o procedimento cirúrgico.
 - Os tratamentos minimamente invasivos, em geral apresentam resultados clínicos insatisfatórios quando comparados aos tratamentos cirúrgicos, além de alta taxa de retratamento.
- **Tratamento cirúrgico:** recomendado para pacientes com sintomas urinários moderados ou intensos, que apresentam indicação absoluta para a cirurgia (retenção urinária recorrente ou refratária, incontinência por transbordamento, infecções recorrentes do trato urinário, cálculos ou divertículos na bexiga, hematúria macroscópica devido à HPB, dilatação do trato urinário superior devido à HPB com ou sem insuficiência renal), ou que não obtiveram alívio suficiente dos sintomas do trato urinário inferior ou do resíduo pós-miccional após terapia medicamentosa.
 - A RTUP monopolar é o procedimento cirúrgico padrão para próstatas entre 30 e 80 g. A RTUP bipolar é uma alternativa com eficácia semelhante à da monopolar, e a escolha entre a ressecção monopolar ou bipolar deve ser baseada na experiência do cirurgião.
 - A incisão transuretral da próstata (ITUP) é recomendada para próstatas menores que 30 g.
 - A prostatectomia aberta é a primeira opção de tratamento cirúrgico em homens com próstatas maiores do que 80 g. As complicações perioperatórias são maiores quando comparadas às da RTUP. É o

procedimento mais eficaz e duradouro para o tratamento dos STUI decorrentes da HPB.

- A fotovaporização seletiva da próstata com laser é uma alternativa menos invasiva do que a RTUP para homens com STUI moderado a intenso devido a HPB. A segurança intraoperatória para pacientes anticoagulados ou de alto risco cardiovascular é superior à da RTUP e deve ser considerada (força de evidência grau A e B).
- A Enucleação da próstata com holmium laser (HoLEP) é uma alternativa menos invasiva que a cirurgia aberta para homens com STUI moderado a intenso e próstatas grandes.
- A prostatectomia simples laparoscópica ou robótica pode ser realizada como alternativa à cirurgia aberta para próstatas grandes, porém não há dados publicados suficientes para basear uma recomendação de tratamento.

Guidelines para o tratamento de STUI devido à HPB - Associação Canadense de Urologia (Canadian Urological Association, CUA), 2018 (8)

Como muitos dos métodos a seguir se repetem em relação ao tópico anterior, os mesmos não serão novamente explicados de forma minuciosa e mais detalhes serão abordados na próxima seção (Terapias Atualmente Utilizadas).

- **Terapia medicamentosa:** além do uso de alfabloqueadores, inibidores de 5-alfarredutase, antimuscarínicos e inibidores de PDE5 citados anteriormente, a CUA recomenda o tratamento combinado de alfabloqueadores com inibidores de 5-alfarredutase para o tratamento dos STUI.
- **Tratamento cirúrgico:**
 - RTUP monopolar e bipolar são as opções de tratamento padrão para homens com STUI moderado a intenso e volume de próstata entre 30 e 80g.
 - Para próstatas maiores do que 80g, a primeira linha de tratamento cirúrgico é a prostatectomia aberta.
 - A enucleação com HoLEP é recomendada como uma alternativa à RTUP e à prostatectomia, se performada por um cirurgião treinado no procedimento.
 - A fotovaporização seletiva da próstata com uso de laser também é recomendada como uma alternativa à RTUP (recomendação baseada em evidências de alta qualidade) e é sugerida como uma opção de abordagem cirúrgica para homens em uso de anticoagulantes ou com

alto risco cardiovascular (recomendação baseada em evidências de qualidade moderada). Para esses pacientes, a diretriz também sugere o uso de vaporização a laser com diodo, porém a qualidade das evidências é baixa.

- A incisão transuretral da próstata é recomendada para homens com STUI intenso e pequeno volume de próstata (menor do que 30g).
- **Tratamento minimamente invasivo:** TUMT é sugerida como uma consideração para o tratamento de pacientes cuidadosamente selecionados. O guideline sugere que TUNA não seja oferecida como opção de tratamento.

Guidelines para o tratamento de STUI devido à HPB - Associação Urológica Americana (American Urological Association, AUA), 2018 (2)

Além das recomendações similares às existentes nas outras diretrizes, a AUA traz recomendações para pacientes com complicações médicas. Em pacientes com maior risco de sangramentos, por exemplo, aqueles que estão sob uso de terapia anticoagulante, devem ser considerados como opção de tratamento: HoLEP (enucleação da próstata com Holmium laser), fotovaporização seletiva da próstata com uso de laser e ThuLEP (enucleação com Thulium laser).

3. Terapias Atualmente Utilizadas

3.1. Terapias medicamentosas

Alfabloqueadores

Estão envolvidos na regulação do tônus da musculatura lisa da próstata e do colo vesical e são mediadores críticos na sintomatologia do trato urinário inferior e na fisiopatologia dos STUI devido a HPB. Por essa razão, os alfabloqueadores são drogas de primeira linha no tratamento dos sintomas da HPB (9). Alfabloqueadores atualmente disponíveis: doxazosina, tansulosina, alfuzosina, terazosina, silodosina. Apesar de existirem pequenas diferenças entre os alfabloqueadores, todos são igualmente eficazes e levam a uma queda objetiva de 4 a 6 pontos do IPSS-AUA, o suficiente para a maioria dos pacientes referir melhora significativa dos sintomas. São consideradas drogas muito eficazes como monoterapia no tratamento dos STUI associados a HPB (10). Os pacientes candidatos a monoterapia com alfabloqueadores são principalmente aqueles com STUI moderados a severos e com impacto na qualidade de vida. A melhora sintomática é percebida pelo paciente em até quatro semanas e pode se estender por longo período. Os alfabloqueadores são eficazes no tratamento dos STUI associados à HPB, mas o seu mecanismo de ação não impede a progressão da doença, apenas o alívio dos sintomas (10,11). Os efeitos colaterais mais comuns de alfa-bloqueadores são

astenia, tontura e hipotensão ortostática, ejaculação retrógrada. A silodosina está associada à melhora dos sintomas, porém, aumenta a disfunção ejaculatória em homens com STUI moderados a graves associados com HPB (12).

Inibidores de 5-alfa-redutase

Existem atualmente duas medicações que atuam inibindo a 5-alfa redutase (5AR): a finasterida e a dutasterida. A finasterida é o inibidor seletivo da isoenzima tipo II e a dutasterida, o inibidor não seletivo, inibindo as isoenzimas I e II. Os inibidores de 5-alfa-redutase podem ser prescritos a homens com sintomas do trato urinário baixo e próstata aumentada (>40 mL) ou PSA elevado (>1,6 ng/mL) e podem prevenir a progressão da doença, reduzindo a necessidade de cirurgia e retenção urinária aguda. Uma limitação ao uso da monoterapia com inibidores da 5AR é o período de ação: para a melhora sintomática dos STUI associados à HPB são necessários entre quatro e seis meses de terapia. A finasterida e a dutasterida têm eficácia semelhante na redução do volume prostático e melhora dos sintomas urinários na HPB (13). Os efeitos adversos mais relevantes incluem diminuição da libido, disfunção erétil e distúrbios de ejaculação. De 1 a 2% dos pacientes desenvolvem ginecomastia (aumento das mamas com sensibilidade na mama ou mamilo) (13).

Agentes Anticolinérgicos

Estes medicamentos têm a propriedade de inibir a ação da acetilcolina e, conseqüentemente, reduzir a contratilidade do músculo detrusor. As drogas disponíveis atualmente no Brasil são: oxibutinina, tolterodina, darifenacina e solifenacina. Os antagonistas de receptores muscarínicos devem ser considerados em homens com sintomas do trato urinário baixo que apresentam predominantemente sintomas de armazenamento vesical (14). Essa classe medicamentosa deve ser utilizada com cautela em homens com HPB e obstrução infravesical, principalmente associadas a resíduo pós-miccional elevado (>200mL), devido à possibilidade de esvaziamento incompleto e desenvolvimento de retenção urinária aguda (14). Os efeitos adversos mais comuns incluem boca seca, constipação, dificuldades de micção, nasofaringite, tontura, confusão mental e agitação.

3.2. Tratamentos Minimamente Invasivos

Termoterapia Trans-Uretral por Micro-Ondas (TUMT)

Nesta terapia, uma antena emissora de micro-ondas é inserida via uretra, através da qual, o tecido prostático é aquecido entre 45 e 60°C. O calor produzido leva à destruição do tecido prostático, apoptose e denervação, reduzindo a obstrução. O TUMT é um procedimento ambulatorial, geralmente administrado em uma só sessão(15).

Ablação Prostática Através de Agulha Trans-Uretral (TUNA)

Este procedimento usa radiofrequência com agulhas inseridas via uretra e guiadas por citoscópio até serem posicionadas nos lobos laterais da próstata. A temperatura no tecido atinge cerca de 80 a 100°C, formando uma cavidade de cerca de 1 cm. Estas cavidades se unem criando destruição do parênquima prostático(5). Esta terapia é indicada para pacientes com próstatas menores que 60 gramas e apresenta altas taxas de retratamento(16).

Stent prostático

Os stents são endopróteses uretrais metálicos ou de poliuretano, colocado na uretra prostática. Estes stents, quando expandidos, aliviam a obstrução e, dentro de algumas semanas é recoberta pelo epitélio uretral. Por se tratar da inserção de um corpo estranho, o uso destes stents pode estar associado a complicações como incrustações, infecções, dor crônica(5) e taxas de falha chegando a 25%(17).

3.3. Tratamento Cirúrgico

Prostatectomia

A prostatectomia aberta consiste na enucleação da porção interna da próstata por via suprapúbica ou retropúbica. Este procedimento é o mais invasivo e deve ser utilizado em pacientes com volume prostático superior a 80-100mL(5).

Ressecção Transuretral da Próstata (RTUP)

A RTUP é considerada o padrão-ouro para o tratamento da HPB. Consiste na inserção de um loop ligado a um gerador elétrico de alta frequência via uretra, até chegar à uretra prostática. Este loop, com o auxílio da corrente elétrica, destrói o tecido prostático e alivia a obstrução(18). Apesar de ser a principal opção para o tratamento da HPB, a RTUP está associada a complicações peri-operatórias e pós-operatórias, sendo as principais retenção de coágulo, sangramento excessivo (com necessidade de transfusão sanguínea), perfuração da cápsula prostática com extravasamento de líquido para o retroperitônio, incontinência urinária, ejaculação retrógrada, disfunção erétil, infecção urinária e hematúria recorrente(19).

Enucleação da próstata com holmium laser (HoLEP)

Enquanto a ressecção cirúrgica é realizada em próstatas menores que 60 mL, este procedimento normalmente é realizado em próstatas de maior volume. Complicação pós-operatória mais comum após a HoLEP é a disúria. A HoLEP possui resultados semelhantes à ressecção, porém possui custo mais alto. Esta técnica se baseia em uso de laser em comprimento de onda de 2140nm a fim de realizar a ablação do tecido prostático, aumentando a largura da porção da uretra que passa entre a próstata.

Fotovaporização seletiva da próstata com laser

A fotovaporização seletiva da próstata, ou *Photoselective Vaporization of the Prostate* (PVP) com o uso de laser possui a mesma finalidade da ablação a laser, promovendo a remoção imediata do tecido prostático através da vaporização deste. A técnica consiste na utilização de um sistema que produz um feixe de luz com comprimento de onda de 532nm, que é completamente transmitido pela água e seletivamente absorvido pela hemoglobina. A temperatura da hemoglobina aumenta e dissipa o calor para o tecido circundante, vaporizando o excesso de tecido prostático. A fotovaporização a laser possui eficácia comparável à RTUP com menores taxas de risco de perfuração capsular e sangramento severo, menores períodos de hospitalização e de utilização de cateter (20). Possui segurança intraoperatória para pacientes anticoagulados ou de alto risco cardiovascular superior à da RTUP, devendo ser considerada como a opção de tratamento para esses pacientes (7,21).

4. Necessidades não Atendidas

Com o aumento da expectativa de vida (22), há também a expectativa de que aumentem os números de casos de HPB, bem como de que a carga da doença e seus custos agregados aumentem concomitantemente. O envelhecimento da população vem acompanhado também de um maior uso de terapias anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários, devido à maior incidência de doenças cardiovasculares. Isto faz com que, cada vez mais, seja preciso lidar com pacientes apresentando quadros clínicos mais complexos, com múltiplas comorbidades e de maior risco cirúrgico. Consequentemente, a decisão de se tratar cirurgicamente os pacientes sintomáticos com hiperplasia prostática benigna pode ser desafiadora.(23).

A ressecção transuretral prostática (RTUP) ainda é considerada o padrão-ouro no tratamento da HPB sintomática, porém, as possíveis complicações peri-operatórias e pós-operatórias desta intervenção permanecem como uma das maiores barreiras na sua utilização (19). Por conta do risco de sangramentos (2-9%) (8) e da necessidade de transfusões de sangue perioperatórias, a RTUP deve ser realizada com cautela em pacientes de alto risco, como aqueles que usam anticoagulantes orais (AO) ou antiagregantes plaquetários e/ou que tenham maior volume de próstata. No caso de pacientes sob anticoagulação oral, a prática mais comum é descontinuar a terapia anticoagulante/antiplaquetária alguns dias antes da realização da RTUP e realizar uma terapia-ponte pré-operatória com heparina ou heparina de baixo peso molecular (24). No entanto, em estudo conduzido por Ong et al. em 2015 (25), pacientes anticoagulados crônicos que foram submetidos à terapia-ponte com enoxaparina tiveram maior risco de

complicações hemorrágicas após a RTUP (44%) quando comparados a pacientes sem anticoagulantes/antiagregantes plaquetários (8%). Além disso, pacientes que continuaram a terapia antiplaquetária no período perioperatório tiveram maior taxa de complicações (17%) do que os que pararam a terapia (4%). Pacientes em anticoagulação oral também tiveram complicações tromboembólicas significativamente maiores e permanência hospitalar prolongada quando comparados a pacientes não anticoagulados.

Neste contexto, a fotovaporização a laser se mostra uma alternativa tão eficaz quanto a RTUP com menores taxas de risco como perfuração capsular e sangramento severo. Além disso, estudos controlados randomizados utilizando a fotovaporização seletiva com o laser mostram que este procedimento apresenta menores períodos de hospitalização e utilização de cateter (20). A fotovaporização a laser pode ser utilizada de modo seguro e eficaz em pacientes com volume prostático próstata maior que 100 mL e em pacientes fazendo uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários (23). A fotovaporização a laser é, inclusive, recomendada para o tratamento cirúrgico de pacientes com HPB sintomática e que possuem maior risco de sangramento pelas diretrizes da Associação Americana de Urologia (AUA) (21), da Associação Canadense de Urologia (CUA) (8) e da Sociedade Brasileira de Urologia do Brasil (SBU) (7). Em questionário realizado entre os membros ativos da Sociedade Endourológica (Endourological Society) em 2017, foi demonstrado que a maioria (39%) dos entrevistados realizava fotovaporização seletiva com laser GreenLight nos pacientes em uso contínuo de AO; o segundo procedimento mais performado nesses pacientes foi a RTUP (35% dos entrevistados) (26).

5. A Tecnologia: Fotovaporização Seletiva a Laser

5.1. Mecanismo de ação

O equipamento utilizado para gerar o laser, bem como a fibra ótica responsável por sua aplicação na fotovaporização da próstata são respectivamente o GreenLight™ XPS (GL XPS), registrado na ANVISA sob o nº 10341350907, e a fibra MoXy com registro nº 10341350905 na ANVISA. Ambos são utilizados para a realização da fotovaporização seletiva da próstata no tratamento da HPB.

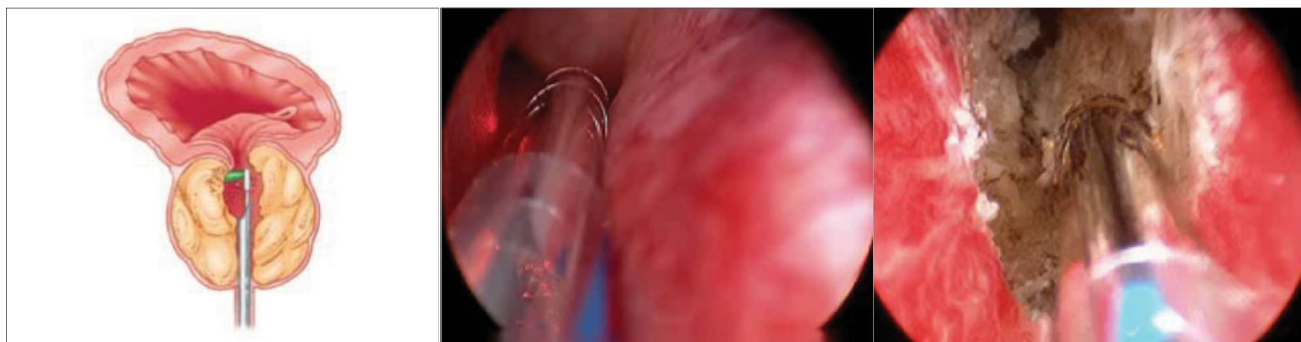
Durante o procedimento, um cistoscópio avança até a bexiga para avaliação da anatomia local para determinar o grau de obstrução do colo vesical. Uma vez determinada a quantidade de tecido a ser retirada, começa o procedimento com laser (Figura 1).

O sistema produz um feixe de luz verde com comprimento de onda de 532nm. A duração do pulso é de aproximadamente 100ns com energia de ~8 miliJoules à potência máxima (180W). O feixe de luz é completamente transmitido pela água e seletivamente absorvido pela hemoglobina. A temperatura da hemoglobina aumenta e dissipa o calor para o tecido circundante. O processo de vaporização é repetido em várias camadas do tecido prostático. Desta forma, o laser emitido pelo GreenLight™ XPS vaporiza a próstata e, concomitantemente, coagula o sangue do tecido em profundidade entre 1 e 2 mm (27).

O sistema de GL XPS 180 W utiliza uma fibra ótica MoXy que promove maior efeito de vaporização do tecido sem prejudicar a profundidade da vaporização e da coagulação, permitindo remoção de quase o dobro de tecido no mesmo tempo de procedimento que a versão anterior do equipamento (GL 120-W) (28).

Desta forma, através de seu mecanismo de ação, o GL XPS proporciona remoção do tecido com ausência de sangramento, podendo ser utilizado em pacientes com próstatas grandes, pacientes com comorbidades e pacientes que fazem uso de anticoagulantes orais ou antiplaquetários (23)(29).

Figura 1 - Esquema gráfico da atuação de GreenLight XPS e imagens cistoscópicas do procedimento



6. Evidências Clínicas

6.1. Revisão Sistemática de Efetividade e Segurança em Mundo Real

Nesta seção, é apresentado a revisão sistemática de estudos de eficácia e segurança da fotovaporização seletiva da próstata no tratamento de pacientes com hiperplasia prostática benigna, **com foco em grupos de pacientes de maior risco médico**.

6.1.1. Pergunta Estruturada

Pergunta: A fotovaporização seletiva da próstata usando o laser GreenLight XPS 180W é eficaz, segura e apresenta vantagens para o tratamento de hiperplasia prostática benigna em pacientes que possuem maior risco médico de sangramentos devido ao uso de terapias anticoagulantes/antiplaquetárias?

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 1).

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

P – População	Pacientes com hiperplasia prostática benigna e em uso de terapia anticoagulante / antiplaquetária
I – Intervenção	Fotovaporização seletiva a laser
C – Comparadores	Ressecção transuretral de próstata
O – Desfechos	Desfechos de eficácia e segurança: <ul style="list-style-type: none"> • Medida de IPSS, Qmax • Eventos adversos • Média de tempo da internação hospitalar • Complicações pós-operatórias
Desenho de Estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase II e III e estudos observacionais

6.1.2. Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase II e III, e estudos observacionais;
- Envolvendo pacientes em uso de terapia anticoagulante/antiplaquetária que utilizaram o laser GreenLight XPS 180W para o tratamento da hiperplasia prostática benigna como fotovaporização seletiva;

- Envolvendo pacientes em uso de terapia anticoagulante/antiplaquetária que utilizaram o atual tratamento “padrão-ouro” (Ressecção transuretral de próstata) para o tratamento de hiperplasia prostática benigna.

Foram excluídos estudos que se enquadravam nos seguintes critérios:

- Revisões narrativas, estudos de casos, estudos epidemiológicos e *post-hoc analysis*;
- Estudos publicados como resumo ou anais de eventos científicos;
- Estudos realizados em outros idiomas além do inglês e português.

6.1.3. Bases de dados e estratégia de busca

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. As buscas eletrônicas foram realizadas até abril de 2019 nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed e CRD.

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 2). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foram inseridos critérios para população, comparadores e desfechos na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica.(7)

Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base de Dados	Endereço
PUBMED - Resultados: 78 títulos (((("transurethral resection of prostate") OR ((((((Greenlight) OR Green light) OR Photoselective vaporiz* of the prostate) OR Photovaporiz*) OR PVP) AND (((((180W) OR 180 W) OR 180-W) OR XPS)))) AND (((benign prostatic hyperplasia OR benign prostate) AND (anticoagulation OR anticoagulant OR antiplatelet OR antithrombotic)))	www.pubmed.gov
CRD - Resultados: 2 títulos benign prostate AND (Review_Completed_not_published OR Review_Completed_published OR Review_Completed_published_being_updated):RS	https://www.crd.york.ac.uk

Base de Dados	Endereço
Cochrane - Resultados: 33 títulos "transurethral resection" OR "photoselective vaporisation" in Title Abstract Keyword AND "anticoagulant" OR "antiplatelet"	cochranelibrary-wiley.com

6.1.4. Critérios de qualidade

O nível de evidência foi avaliado conforme a Classificação de *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Tabela 3).

Tabela 3. Classificação de Nível Oxford Centre for Evidence Based Medicine

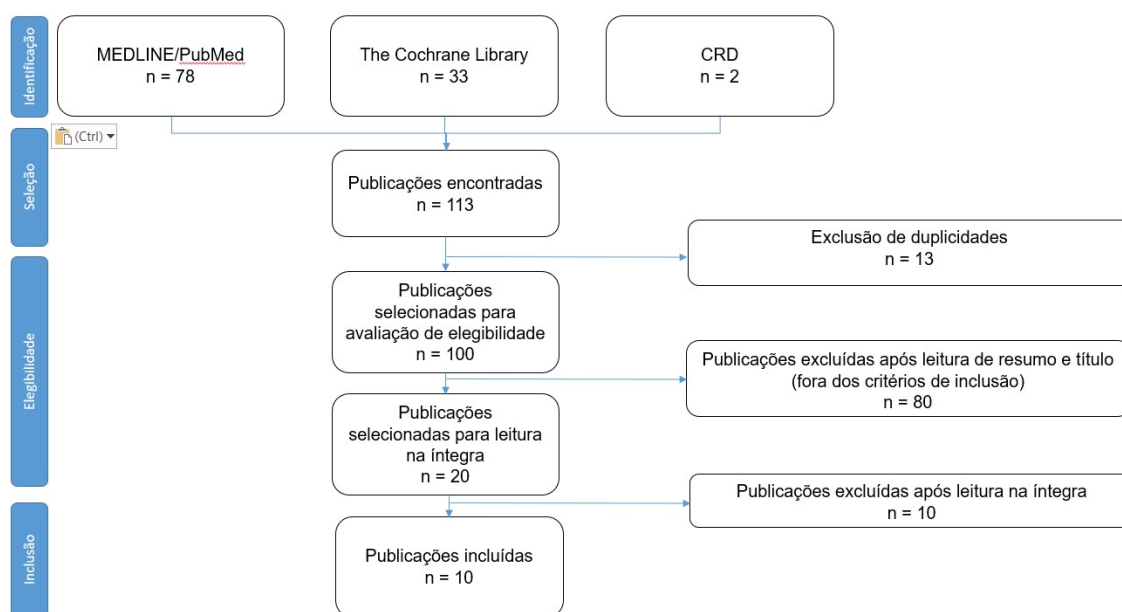
Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

6.1.5. Resultados

6.1.5.1. Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 113 títulos foram localizados. Com a remoção de duplicidades, foram obtidos 100 títulos. Aplicados os critérios de elegibilidade, foram selecionados 20 artigos para leitura na íntegra. Desses, 10 artigos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 2), sendo 2 revisões sistemáticas e 8 estudos observacionais. Nenhum estudo clínico randomizado foi encontrado nesta busca. Artigos selecionados incluídos estão descritos com mais detalhes na próxima subseção.

Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos



6.1.5.2. Revisões Sistemáticas e Meta-análises

Zheng et al (2018) (30)

Zheng e colaboradores realizaram uma revisão sistemática com meta-análise de rede para avaliar a eficácia e segurança da fotovaporização seletiva da próstata (PVP) em pacientes de alto risco com hiperplasia prostática benigna, com ou sem o uso contínuo de terapia anticoagulante (incluindo antiagregantes plaquetários e outros agentes anticoagulantes).

Foram incluídos 2.299 pacientes de 11 estudos, publicados entre 2008 e 2017, incluindo estudos de coorte prospectivos (n = 3) e retrospectivos (n = 8), reportando desfechos perioperativos da fotovaporização seletiva da próstata. Para serem incluídos, os pacientes dos estudos deveriam estar agrupados em grupos homogêneos de pacientes de HPB, por utilização de terapia anticoagulante ou não (grupo controle). Nenhum estudo clínico randomizados controlados dentro dos critérios de elegibilidade foi encontrado.

Os dados de dez parâmetros (tempo de operação, tempo do uso de laser, estenose uretral, infecção do trato urinário, disúria, perfuração de cápsula, tempo de cateterização e de re-cateterização) foram coletados desses pacientes. Oito estudos abordaram a transfusão de sangue, porém, não foi possível fazer uma análise, pois ela foi realizada em apenas 1 paciente de 2041 pacientes.

Dos 11 estudos incluídos, apenas dois (Knapp e Lee) utilizaram a versão mais recente do procedimento a laser (GreenLight XPS, potência 180W). Os outros estudos utilizaram versões mais antigas do procedimento (GreenLight 80W e 120W). Todos estudos foram classificados como de alta qualidade pela avaliação de qualidade da evidência segundo a escala de Newcastle-Ottawa.

Não houve diferença estaticamente significativa entre os pacientes em uso de terapia anticoagulante e os não-anticoagulados para os parâmetros analisados (Figura 3 e Figura 4), exceto pelo tempo de cateterização (MD - 0,54; IC 95% -0,82 a -0,26), com redução de 0,54 dias para os pacientes não anticoagulados (Figura 5).

A análise de subgrupo conduzida de acordo com a potência do procedimento a laser (80W, 120W e 180W) também não mostrou diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros, exceto pela redução no tempo de cateterização no subgrupo de PVP a 180W (Figura 5).

Figura 3. Resultados da meta-análise de rede – parâmetros intraoperativos

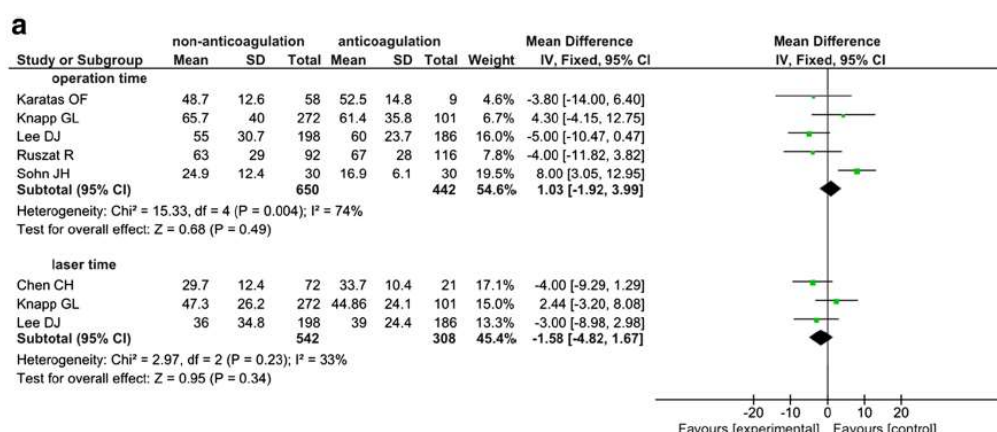


Figura 4. Resultados da meta-análise de rede – parâmetros pós-operativos

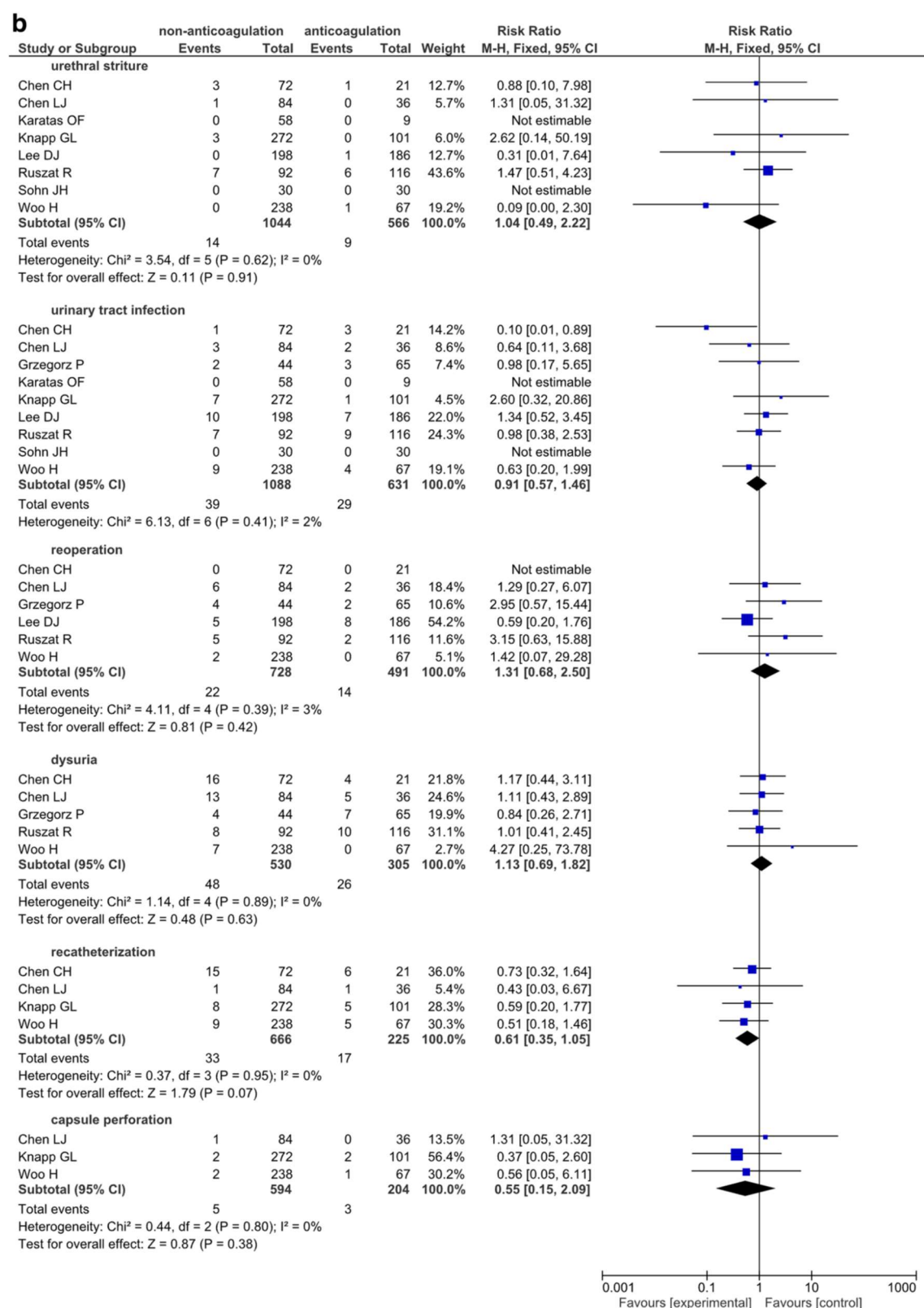
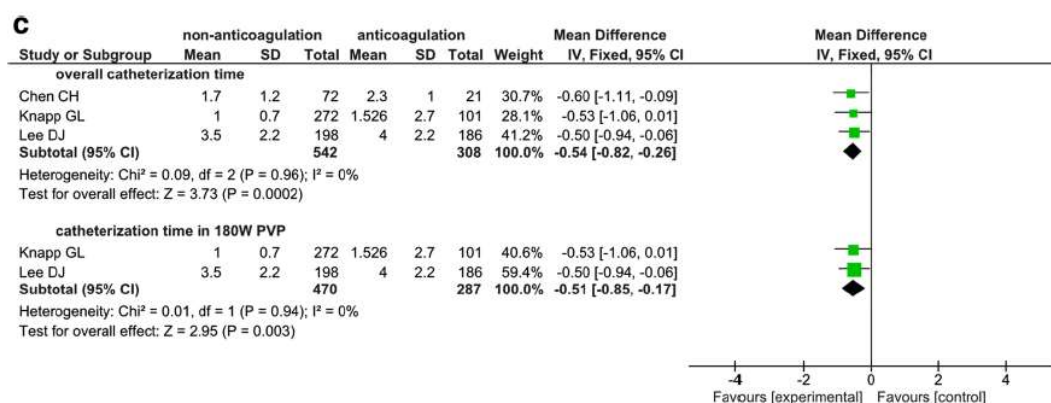


Figura 5. Resultados da meta-análise de rede – tempo de cateterização



A análise conclui que a fotovaporização seletiva da próstata é um procedimento seguro para pacientes de alto risco com HPB independentemente da administração de terapia anticoagulante. A baixa taxa de transfusão sanguínea (1 de 2041 pacientes) e os tempos de operação similares entre os dois grupos analisados diminui as preocupações relacionadas à ocorrência de sangramentos e maior complexidade do procedimento cirúrgico nesses pacientes. Além disso, a PVP não precisa estar associada à descontinuação da terapia anticoagulante em pacientes com comorbidades, principalmente com doenças cardiovasculares, que requerem o uso contínuo desses medicamentos.

Brassetti et al (2017) (31)

Brassetti e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com o objetivo de analisar e sumarizar os dados existentes referentes ao procedimento de fotovaporização seletiva da próstata com uso do laser GreenLight XPS (180W) para o tratamento de sintomas do trato urinário inferior decorrentes da HPB.

A revisão incluiu 39 artigos publicados nos últimos seis anos, incluindo todos os estudos observacionais, estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises encontrados através de busca com a menção a GreenLight XPS e variações como descritores do termo de busca.

Na subseção que analisa as evidências sobre o uso de GreenLight XPS para o tratamento de pacientes de alto risco, foi encontrado apenas um estudo para esta população específica, que usava aspirina, clopidogrel ou varfarina no momento da cirurgia. O estudo retrospectivo, multicêntrico observou que a taxa de sangramentos importantes perioperatórios em pacientes anticoagulados era comparável a de pacientes não anticoagulados (4,9% vs. 3,8%, p= 0,59). Não ocorreu nenhuma transfusão sanguínea nos grupos desse estudo.

6.1.5.1. Estudos observacionais

Os 8 estudos observacionais de coortes foram publicados entre 2010 e 2018. Dois desses estudos comparam o uso de RTUP em pacientes sob uso de terapia anticoagulante/antiplaquetária vs. pacientes sem uso desses medicamentos. De modo geral, estes estudos mostraram que os pacientes anticoagulados tiveram maior tempo de hospitalização, riscos importantes de sangramento e eventos tromboembólicos como complicações pós-operatórias.

Outros cinco estudos compararam coortes de pacientes sob uso de terapia anticoagulante/antiplaquetária *versus* pacientes sem uso desses medicamentos e que foram submetidos à fotovaporização seletiva da próstata (PVP) com o laser GreenLight XPS 180W. Os pacientes de ambos grupos obtiveram melhora nos parâmetros clínicos, como escore IPSS, ou *International Prostate Symptom Score*, nível de PSA e taxa máxima de fluxo urinário (Q_{máx}), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Além disso, foram relatados poucos eventos de transfusões de sangue, indicando um menor risco de sangramentos após o procedimento cirúrgico a laser.

Um outro estudo também estudou a eficácia e segurança da PVP em pacientes sob uso de anticoagulantes/antiplaquetários, comparando com as cirurgias convencionais (RTUP e prostatectomia). A média de internação hospitalar, em dias, foi significativamente menor para pacientes anticoagulados que fizeram PVP do que aqueles que se submeteram às cirurgias tradicionais.

Em geral, os estudos de vida real avaliando a PVP evidenciaram uma boa efetividade, segurança e tolerabilidade em pacientes com risco aumentado de sangramento. Detalhes referentes aos principais aspectos metodológicos e resultados de cada um desses estudos podem ser vistos na Tabela 4. Estudos observacionais incluídos.

Tabela 4. Estudos observacionais incluídos

Autor, ano (referência)	Objetivo	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes randomizados	Características dos pacientes de alto risco	Principais resultados
Descazeaud, 2010 (32)	Analisar o impacto da anticoagulação oral na morbidade da RTUP	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico realizado entre 2007 e 2008	RTUP em pacientes sob AO (n = 206) vs. RTUP em pacientes não AO	612 homens - 206 pacientes sob AO - 406 pacientes não AO	População total - idade média: 72 - IPSS médio 20 [6-34] - volume de próstata (mL): 51,1 [14-190] Coorte AO/AP - idade média: 75 - IPSS médio 17,3 - volume de próstata (mL): 56]	Resultados intraoperatórios de pacientes sob AO vs não AO: - Hospitalização (dias): 6,4 vs 4,7 (p<0,001) - Coágulos na bexiga: 13% vs. 4,7% (p<0,001) - Transusão sangue: 1,9% vs. 1,0% Complicações pós-operatórias (3 meses) pacientes sob AO vs não AO: - Retenção urinária: 4,9% vs. 4,5% - Estenose uretral: 1,9% vs. 2,5% - Eventos tromboembólicos: 2,4% vs. 0,7% - Infecção Urinária: 4,4% vs. 3,7% - Hematúria tardia: 15% vs. 8,4%

Ong et al, 2015 (25)	Avaliar o manejo de terapia antiplaquetária(AP) e anticoagulante (AC) em homens realizando RTUP	Análise retrospectiva de pacientes de um hospital na Austrália, entre 2011 e 2013	RTUP em pacientes sob AP ou AC vs. RTUP em pacientes sem uso regular de AP ou AC	293 homens - 107 usando AP regular -25 usando AC regular - 166 sem uso regular de AP ou AC	População total - idade média: 71 - volume de próstata (mL): 60 [10-200]	<p>- pacientes usando AC submetidos à terapia-ponte com enoxaparina tiveram maior risco de complicações hemorrágicas após a RTUP (44%), de ter complicações tromboembólicas (17%, $p<0,001$) e estadia hospitalar prolongada (média 5,4 dias) comparado a outros pacientes.</p> <p>- pacientes que continuaram a terapia antiplaquetária no período peri operatório tiveram maior taxa de complicações (17%) do que os que pararam a terapia (4%).</p>
Lee, 2016 (33)	Caracterizar a eficácia e segurança do uso de GL XPS 180W em pacientes anticoagulados	Análise retrospectiva de pacientes em dois centros (EUA e Suíça), entre 2010 e 2013	PVP com GL XPS em pacientes sob uso de AP/AC vs. pacientes sem uso regular de AC/AP	384 pacientes -186 sob AC/AP	<p>População total: - idade média: 72 - volume de próstata: 61,5 mL</p> <p>Coorte com AO/AP - idade média: 75 - volume de próstata: 75 mL</p>	<p>Resultados intraoperatórios de pacientes sob AC/AP vs não AC/AP:</p> <p>- Estadia hospitalar (horas): 96 vs. 83,5 ($p<0,01$)</p> <p>- Transfusão sangue: 0 pacientes</p>

						<p>Complicações pós-operatórias (3 meses) pacientes sob AC/AP vs não AC/AP (n, %):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infecção do Trato Urinário: 4 (57,1%) vs. 1 (25%) - retenção urinária: 2 (28,6%) vs. 3 (75%) - estenose: 0 vs 0 - re-operação: 1 (14,3%) vs. 0 <p>Complicações pós-operatórias (2 anos):sem diferenças significativas para infecção do trato urinário, retenção, estenose e re-operação entre os grupos</p> <p>Os parâmetros de eficácia (IPSS, Qmax, PVR, nível PSA) melhoraram em relação ao baseline, não havendo diferença significativa entre os pacientes sob AC/AP vs não AC/AP</p>
--	--	--	--	--	--	--

Knapp, 2017 (34)	Comparar fatores Peri operativos e eventos adversos em homens realizando PVP com ou sem terapia anticoagulante contínua	Análise retrospectiva de registros médicos de um hospital em Sidney, Austrália, entre 2010 e 2016	PVP com GL XPS em pacientes sob uso de AP/AC vs. pacientes sem uso regular de AC/AP	373 pacientes - 59 sob uso de AC contínua	Coorte com AC/AP – média (SD) - idade média: 74,9 (10,3) - volume de próstata: 90,8 (58,7) mL - IPSS: 17,8 (6,9)	Resultados intraoperatórios de pacientes sob AC/AP vs não AC/AP: - Estadia hospitalar, horas: 46,6 vs. 23,1 ($p<0,001$) - Transfusão: 0 Complicações pós-operatórias (3 meses) pacientes sob AC/AP vs não AC/AP (n, %): - sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,07$) - diferença significativa na incidência de EA de maior grau na escala Clavien-Dindo ($p=0,01$)
Gardic, 2017 (35)	Avaliar o risco de sangramento em pacientes submetidos à cirurgia de próstata, sob uso de AC devido à válvula cardíaca mecânica	Análise retrospectiva de 7 centros na França, entre 1998 e 2014	- Cirurgias convencionais (RTUP, n = 38; e prostatectomia simples, n= 7) - PVP com GL XPS 180W (n= 13)	58 pacientes operados por HPB. Apenas pacientes sob uso de AC (devido à válvula	- idade média: 75,5 (SD = 8,2) - volume de próstata (mL): 57,2 (SD = 29,4)	Pacientes submetidos à PVP vs. cirurgias convencionais - Transfusão sangue: 0% vs. 33% ($p=0,010$) - Estadia hospitalar (dias): 3,4 vs. 9,9 ($p=0,014$) - Sangramento secundário: 3/13 vs. 8/45 ($p=0,7$)

				cardíaca mecânica)		- Re-intervenção: 2/13 vs. 10/45 (p=0,5)
Meskawi, 2018 (36)	Avaliar complicações em pacientes de alto risco usando terapia antitrombótica (ATT) submetidos à PVP com GL XPS 180W	Análise retrospectiva de uma base de um centro hospitalar, entre 2011 e 2016	PVP com GL XPS em pacientes sob uso de AP/AC vs. pacientes sem uso regular de AC/AP	422 pacientes - 148 pacientes em uso de ATT	- idade média: 73 - volume de próstata (mL): 71 (61) – pacientes AAS; 87 (86) – pacientes AP; 72 (61) – pacientes AC	Resultados intraoperatórios de pacientes controle vs. AAS vs. AP vs. AC: - Hospitalização (média, dias): 0,4 vs 0,5 vs. 2,9 vs. 1,3 (p<0,001) - Transfusão sangue: 0 vs. 1 vs. 1 vs. 0 Complicações pós-operatórias (3 meses) pacientes controle vs. AAS vs. AP vs. AC: - Retenção urinária: 0,7% vs. 1,1% vs. 4,2% vs 0 - Infecção Urinária: 2,2% vs. 4,6% vs. 4,2% vs. 0 - Hematúria tardia: 1,8% vs. 2,3% vs. 0 vs. 2,7%
Eken, 2018 (29)	Avaliar a eficácia e segurança do uso de GL XPS 180W para o tratamento de HPB em	Análise retrospectiva de registros médicos em um centro na	PVP com GL XPS em pacientes sob uso de AO vs. pacientes sem uso de AO	233 pacientes - 59 sob uso de AO	População total: - idade média: 70,16 (±6,4) - volume de próstata (mL): 57,2 ±19,4	Resultados intraoperatórios de pacientes sob AO vs não AO: - Transfusão sangue: 0

	pacientes sob anticoagulação oral (AO)	Turquia, entre 2012 e 2016			Coorte com AO: - idade média: 74,8 ($\pm 9,1$) - volume de próstata (mL): 61,5 \pm 20,7	Complicações pós-operatórias (3 meses) pacientes sob AO vs não AO: - Sangramento intraoperatório: 4,0% vs. 5,1% - Conversão para RTUP: 1,1 % vs. 1,7% - Recateterização: 4,7% vs. 5,1% - Retenção de coágulos: 131% vs. 3,4% - Hematúria transiente: 3,4% vs 6,8% - Infecção do trato urinário (uso de antibiótico): 2,9% vs. 3,4% - Disúria (urgência): 6,9% vs. 5,1% - Re-operação: 2,3% vs. 1,7%
Rajih, 2017 (23)	Avaliar a eficácia e segurança do uso de GL XPS 180W para o tratamento de HPB em pacientes de alto risco médico	Análise retrospectiva multicêntrica, entre 2010 e 2014	PVP com GL XPS em pacientes de alto risco médico vs. não alto risco	941 pacientes - 273 de alto risco médico. Critérios para alto risco médico: ASA ≥ 3	Grupo de alto risco: - idade média: 72,3 ($\pm 8,1$) - volume de próstata (mL): 82,8 \pm 48,2 - Uso de anticoagulantes: 14% (vs. 4,4% grupo controle; $p < 0,001$)	Resultados intraoperatórios de pacientes controle vs. alto risco: - Hospitalização (média, dias): 0,5 vs 0,6 ($p < 0,001$) - Transfusão sangue: 0 vs. 1 vs. 1 vs. 0

						Os dois grupos tiveram taxas de complicação após 90 dias, atendimento de emergência e número de consultas ambulatoriais semelhantes. Pacientes com alto risco tiveram mais readmissões hospitalares em 90 dias pós-cirurgia (3,7% vs 1,3%; p = 0,04).
--	--	--	--	--	--	---

AO – terapia anticoagulante oral; AC – anticoagulante; AP – antiplaquetário; ATT – terapia antitrombótica; AAS - aspirina

GL XPS 180W- laser GreenLight XPS 180W usado na fotovaporização seletiva da próstata (PVP)

RTUP – ressecção transuretral da próstata

6.1.6. Nível das Evidências Apresentadas

Tabela 5 - Resumo dos estudos encontrados e seus níveis de evidência (Oxford)

Estudo	Nível de evidência	Descrito	Motivo
Zheng et al (2018) (30)	2A	Sim	Revisão sistemática de literatura contendo estudos observacionais de coorte.
Brassetti et al (2017) (31)	2A	Sim	Revisão sistemática de literatura contendo estudos observacionais de coorte.
Descazeaud, 2010 (32)	2B	Sim	Estudo de coorte
Ong et al, 2015 (25)	2B	Sim	Estudo de coorte
Lee, 2016 (33)	2B	Sim	Estudo de coorte
Knapp, 2017 (34)	2B	Sim	Estudo de coorte
Gardic, 2017 (35)	2B	Sim	Estudo de coorte
Meskawi, 2018 (36)	2B	Sim	Estudo de coorte
Eken, 2018 (29)	2B	Sim	Estudo de coorte
Rajih, 2017 (23)	2B	Sim	Estudo de coorte

6.2. Revisão Sistemática de Eficácia e Segurança

Adicionalmente foi realizada outra revisão sistemática para avaliar a eficácia e segurança da fotovaporização seletiva da próstata no tratamento de **pacientes com hiperplasia prostática benigna (sem restrição de risco médico)**.

6.2.1. Pergunta Estruturada

Pergunta: O GL XPS é eficaz, seguro e apresenta vantagens para o tratamento de pacientes com diagnóstico de hiperplasia prostática benigna?

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 6).

Tabela 6. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

P – População	Pacientes com hiperplasia prostática benigna
I – Intervenção	Fotovaporização seletiva
C – Comparadores	Ressecção transuretral de próstata
O – Desfechos	Desfechos de eficácia e segurança: <ul style="list-style-type: none"> • Medida de IPSS, Qmax • Eventos adversos • Complicações pós-operatórias

Desenho de Estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase II e III
--------------------------	--

6.2.2. Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase II e III;
- Envolvendo pacientes que utilizassem o GL XPS para o tratamento da hiperplasia prostática benigna;
- Estudos comparando com o atual tratamento “padrão-ouro” (Ressecção transuretral de próstata).

6.2.3. Bases de dados e estratégia de busca

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. As buscas eletrônicas foram realizadas até abril de 2019 nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed e CRD.

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 7). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foram inseridos critérios para população, comparadores e desfechos na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica.(7)

Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base de Dados	Endereço
PUBMED - Resultados: 180 títulos ((((Greenlight) OR Green light) OR Photoselective vaporiz* of the prostate) OR Photovaporiz*) OR PVP) AND (((180W) OR 180 W) OR 180-W) OR XPS)	www.pubmed.gov
CRD - Resultados: 5 títulos Photoselective vaporiz**	https://www.crd.york.ac.uk
Cochrane - Resultados: 43 títulos ((((Greenlight) OR Green light) OR Photoselective vaporiz* of the prostate) OR Photovaporiz*) OR PVP) AND (((180W) OR 180 W) OR 180-W) OR XPS)	cochranelibrary-wiley.com

6.2.4. Critérios de qualidade

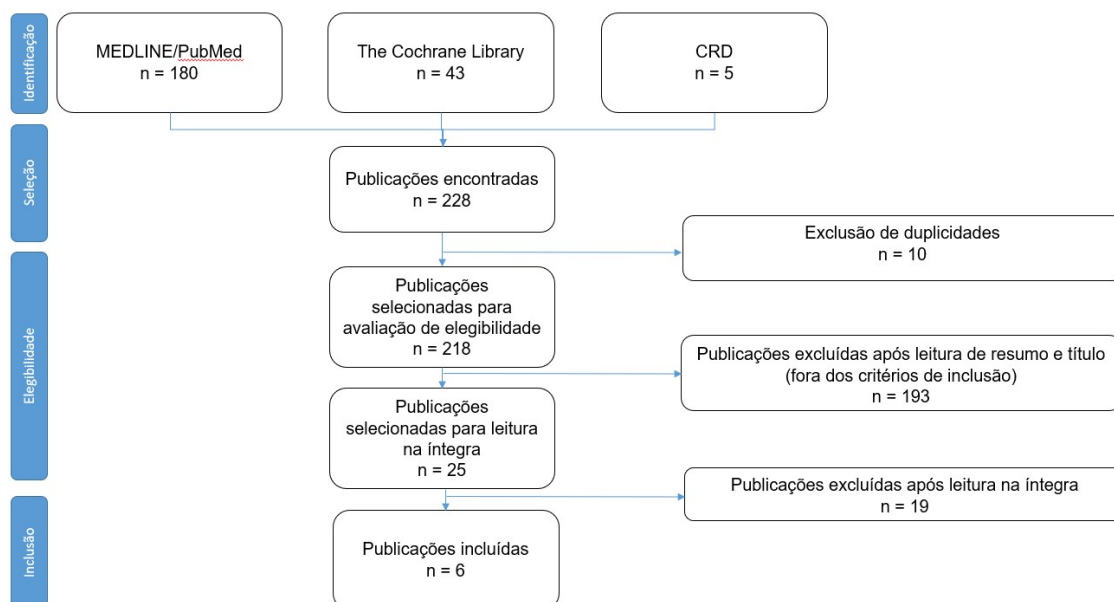
O nível de evidência foi avaliado conforme a Classificação de *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Tabela 3).

6.2.5. Resultados

6.2.5.1. Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 228 títulos foram localizados. Com a remoção de duplicidades, foram obtidos 218 títulos. Aplicados os critérios de elegibilidade, foram selecionados 25 artigos para leitura na íntegra. Desses, 6 artigos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 6). Artigos selecionados incluídos estão descritos com mais detalhes na próxima subseção.

Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos



6.2.5.2. Revisões Sistemáticas de Literatura

Brunken et al (2015)(38)

Brunken e colaboradores realizaram uma revisão sistemática para avaliar os desfechos clínicos do laser GreenLight® (GL) 180-W XPS para o tratamento de sintomas do trato urinário inferior (STUI) relacionados à hiperplasia prostática benigna (HPB).

Um total de 10 publicações referentes a 1640 pacientes foram incluídas. Quatro estudos fazem comparação com procedimentos mais antigos de laser 532-nm e um compara com ressecção transuretral de próstata (RTUP).

Os dados referentes às características pré-operatórias estão descritos na Tabela 8

Tabela 8. Resumo das características pré-operatórias

Autores	USTR	Tempo de operação, min	Tempo de laser, min	Energia laser, KJ	Energia laser/mL de volume de próstata	Duração IDC	Estadia pós- operatória, h
Bachmann et al. 2014	48,6	49,6	45	233	4,8	41	66
Bruyere et al. 2013	71	61	32	316	4,5	24	48
Emara et al. 2014	66,23	40	25	238	3,6	32	22
Ben-Zvi et al. 2013	79,1	43	22	226	2,9	17	7
Hueber et al. 2013	70,1	53	30	250	3,6	-	-
Misrai et al. 2014	50	50	30	231	4,8	>12	>24
Bachmann et al. 2012	67,6	-	-	324	5,3	-	-
Rieken et al. 2013	64	60	33	268	4,6	55	103
Campbell et al. 2013	68	56	45	400	6,1	12	18
Chung et al. 2012	51	46	27	211	4,6	15	22

USTR = Ultrassonografia Transretal

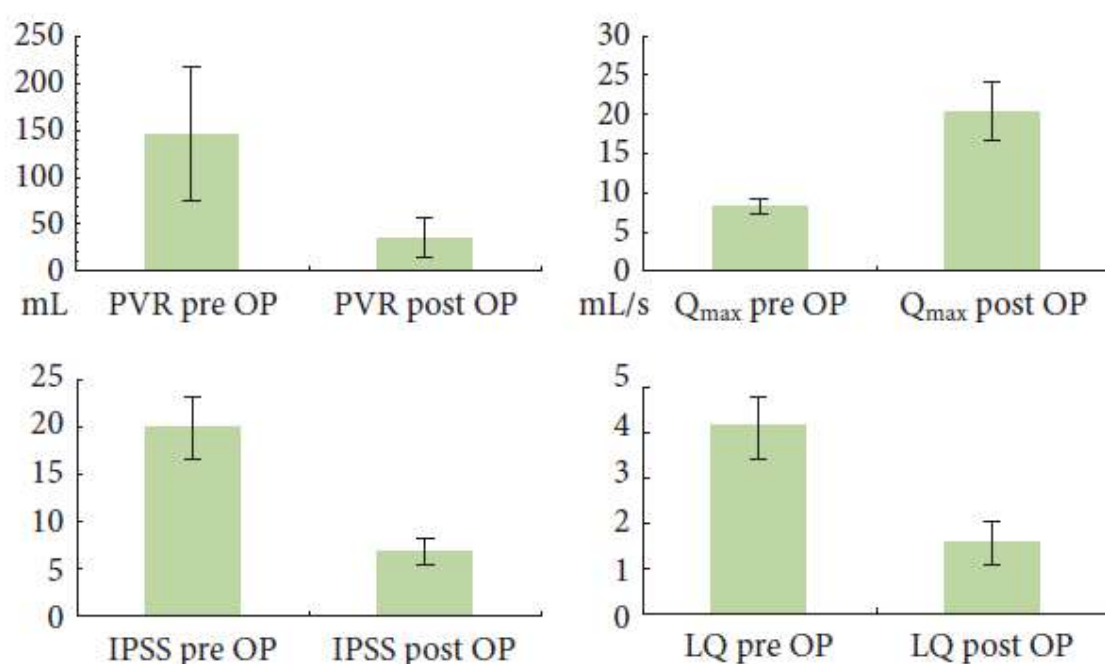
Nenhum dos estudos incluídos teve um seguimento longo. A duração de seguimento variou de zero a 9,4 meses (38). As mudanças nos parâmetros funcionais após o tratamento com GL XPS estão descritas na Tabela 9 e representadas graficamente na Figura 7.

Tabela 9. Mudanças nos parâmetros funcionais após o tratamento com GL XPS

Referência	VRU, ml		Q _{max} , mL/s		IPSS		QoL	
	Basel.	Seg.	Basel.	Seg.	Basel.	Seg.	Basel.	Seg.
Bachmann et al. 2014	110,1	38	9,5	23	21,2	6,8	4,6	1,5
Emara et al. 2014	169,7	76	9,8	20,1	18	8,5	4	2
Ben-Zvi et al. 2013	308	05	7	23	24,2	6,5	4,5	1,3
Misrai et al. 2014	0	12	7	15	18	5	4	1,5
Bachmann et al. 2012	190	35	8,4	15	19,6	5	3,9	1
Rieken et al. 2013	88	32	8,9	21	15	9,5	3	1
Campbell et al. 2013	143	32	9	16,7	20	7	4	2
Chung et al. 2012	147	38	7,7	26	25	7	5	2

VRU = volume residual urinário; Q_{max} = taxa máxima de fluxo urinário, IPSS = International Prostate Symptom Score; QoL = Qualidade de vida

Figura 7. Média de variáveis funcionais medidas no pré-operatório e pós-operatório no final do seguimento



A redução volume da próstata medido pela ultrassonografia transretal (USTR) foi relatada em cinco estudos e variou de 24% a 61%. No estudo de Bachmann et al (2012) a redução de volume foi de 26% nas glândulas < 40 mL e de 51% nas glândulas > 80 mL. Uma redução pós-operatória nos níveis de PSA foi documentada por seis estudos. Ao final do seguimento, essa redução variou de 37% a 79% (38).

O impacto do GL XPS 180 W no desempenho sexual foi relatado por três estudos. Bachmann et al (39) e Rieken et al (40) relataram ausência de disfunções eréteis *de novo* após a cirurgia. Campbell et al (2013) (41) não encontraram diferenças estatisticamente significativas no escore de *International Index of Erectile Function* (IIEF), medido através de um questionário validado, multidimensional e auto aplicado direcionado à avaliação clínica da disfunção erétil e seus desfechos em ensaios clínicos.

As complicações de pós-operatório estão descritas na Tabela 10. Apenas um estudo relatou a ocorrência de evento adverso grau IV, entretanto, os eventos foram depressão endógena pós-operatórias e não foram considerados como sendo relacionados diretamente à cirurgia a laser e sim uma manifestação de uma condição pré-existente. A maioria dos eventos grau IIIb foram complicações relacionadas a re-intervenções operatórias à retenção do trato urinário e estruturas uretrais. A maioria dos eventos grau IIIa foram complicações relacionadas à retenção urinária e sangramento. As complicações grau I e II foram na maioria das vezes disúria.

Tabela 10. Eventos adversos relacionados ao tratamento classificados pelo critério Clavien-Dindo

Autores	Grau I	Grau II, %	Grau IIIa, %	Grau IIIb, %	Grau IV, %
Bachmann et al. 2014	33,8	22,1	6,6	7,4	
Bruyere et al. 2013	-	-	-	-	
Emara et al. 2014	2,3	3,1	2,3	3,1	
Ben-Zvi et al. 2013	47,5				
Hueber et al. 2013	-	-	-	-	
Misrai et al. 2014	8	10,5		1,5	

Autores	Grau I	Grau II, %	Grau IIIa, %	Grau IIIb, %	Grau IV, %
Bachmann et al. 2012	12	9,7	2,8	0,5	
Rieken et al. 2013		6	6		
Campbell et al. 2013	8			8	
Chung et al. 2012	22	14		6	2

Os autores pontuaram que todos os estudos mostraram uma maior eficiência do GL XPS em relação aos comparadores em termos de menor tempo de duração do procedimento, menor utilização de fibras e menor utilização de energia. Especificamente o estudo de Bachmann et al. 2014 demonstrou a não inferioridade do GL XPS comparado ao RTUP (38).

Zheng et al (2018) (30)

Descrito na seção Revisões Sistemáticas e Meta-análises 6.1.5.2

Brassetti et al (2017) (31)

Descrito na seção Revisões Sistemáticas e Meta-análises 6.1.5.2

6.2.5.3. Estudos Clínicos Randomizados

Dos estudos incluídos na revisão de literatura, 3 se referem ao estudo clínico GOLIATH, que acompanhou pacientes randomizados submetidos ao tratamento da HPB utilizando GL XPS ou RTUP, com períodos de acompanhamento de 6, 12 e 24 meses.

Bachmann et al (2014)

Bachmann e colaboradores (42) realizaram um estudo com o objetivo de analisar a não-inferioridade de GL XPS 180 W em comparação ao RTUP. O desfecho primário do estudo foi o *International Prostate Symptom Score* (IPSS) em 6 meses. Vários parâmetros foram avaliados como desfechos secundários: desfechos foram volume residual urinário (VRU), taxa máxima de fluxo urinário (Qmax), volume prostático, antígeno prostático específico (PSA) e alguns desfechos relatados pelos pacientes como saúde geral, incontinência urinária, função sexual e satisfação com o procedimento. Também foram analisadas variáveis como relacionadas ao retorno do paciente, incluindo tempo de cateterização, estadia hospitalar e tempo até estabilização do paciente.

Um total de 291 pacientes foram recrutados entre abril de 2011 e setembro de 2012. Na análise por protocolo foram incluídos 136 pacientes no GL XPS e 133 no RTUP. A média de seguimento foi de 3,6 meses (0,7-23,9).

De acordo com os resultados do desfecho primário as médias de IPSS em 6 meses não foram significativamente diferentes entre as tecnologias ($p = 0,22$). Uma melhora consistente foi observada em ambos os braços (Tabela 11, Figura 8) (42).

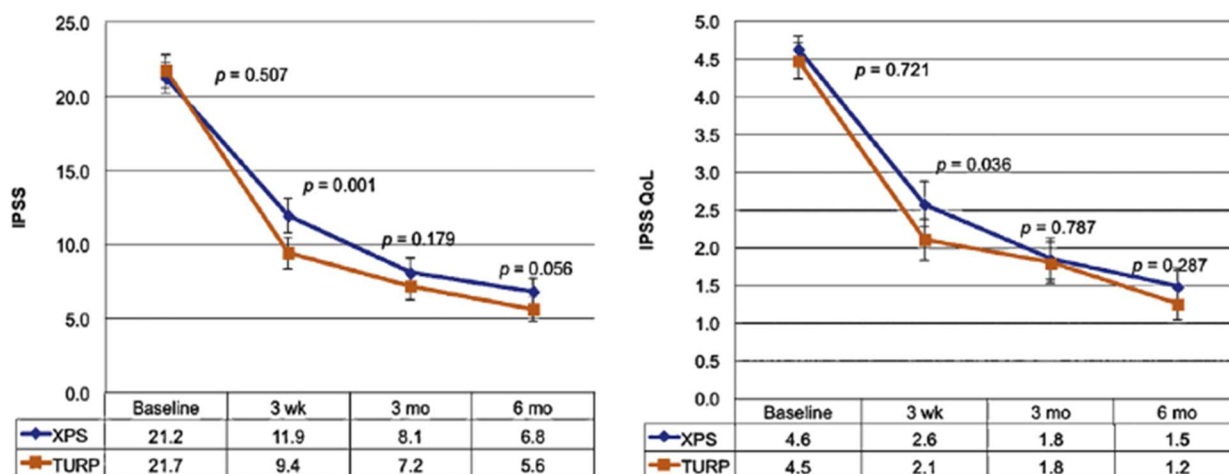
Tabela 11. Desfechos de IPSS, Qmax e ausência de complicações em 6 meses

Desfecho	GL XPS N = 136	RTUP N = 133	Diferença (IC 95%)
IPSS em 6 meses	6,8 (5,2)	5,6 (4,9)	1,2 (-0,0 – 2,4)
Qmax em 6 meses	23,3 (10,1)	24,2 (11,4)	-0,9 (-3,7 a 1,9)
Livre de complicações 180 dias	87,3% (117/134)	83,2% (109/131)	4,1% (-4,5% s 12,7%)

IPSS = International Prostate Symptom Score; Q_{max} = taxa máxima de fluxo urinário.

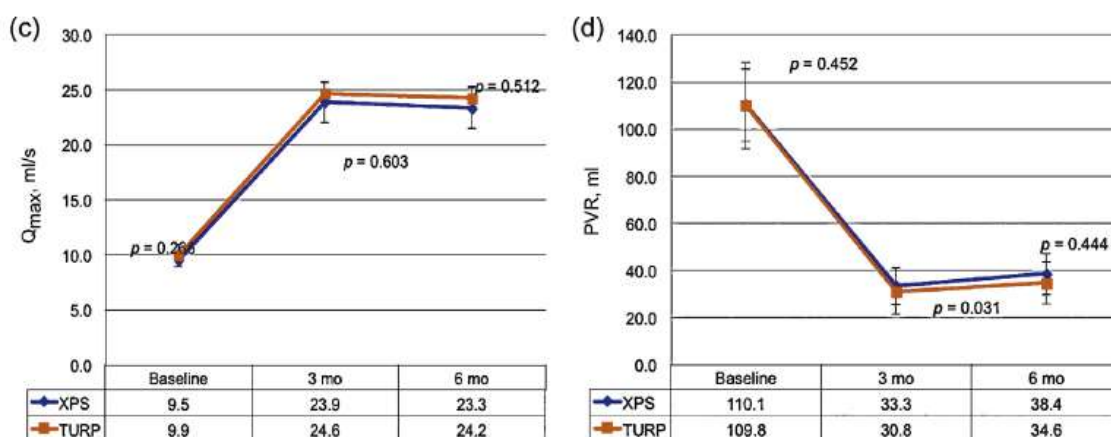
Resultados são apresentados como média (desvio padrão) ou porcentagem (nº livre de complicações / nº sujeitos que completaram o acompanhamento de 6 meses)

Figura 8. IPSS e IPSSQoL em 6 meses



A diferença de Qmax em 6 meses também não foi estatisticamente significativa entre os grupos, portanto, a não-inferioridade do GL XPS foi atingida. Foram observadas melhoras em ambos os grupos (Tabela 11, Figura 9)(42) .

Figura 9. Resultados de Qmax e VRU



Com relação aos resultados de perioperatórios, o tempo de recuperação foi comparável entre os dois procedimentos, entretanto, o GL XPS proporcionou melhores desfechos em termos de VRU superior (Figura 9), menor tempo de cateterização e menor estadia hospitalar(42).

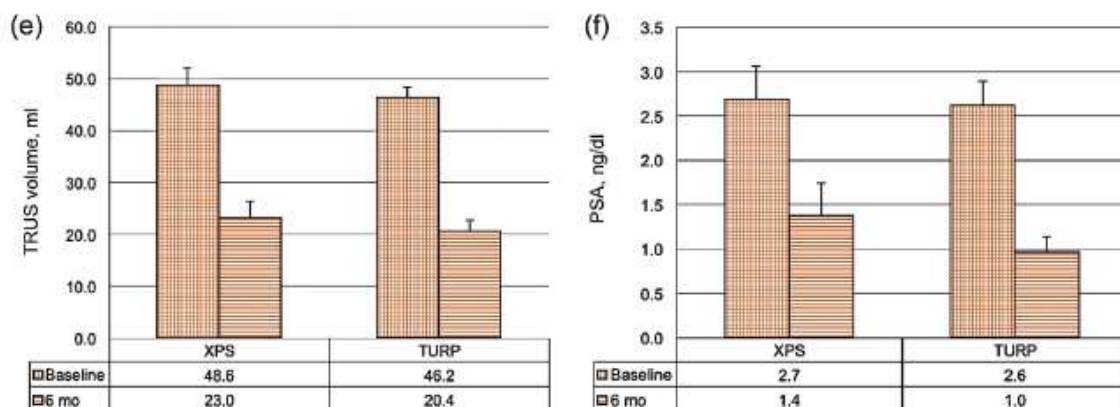
Tabela 12. Resultados dos parâmetros de recuperação

	GL XPS	RTUP	p-valor
Tempo de recuperação (h)	2,2 ± 3,5 (0,0; 1,2; 25,9) N = 131	2,9 ± 6,1 (0,0; 1,3; 43,8) N = 129	0,328
Tempo de cateterização (h)	40,8 ± 71,5 (0,0; 22,0; 624,8) N = 127	59,5 ± 40,6 (7,8; 46,7; 286,1) N = 124	< 0,001
Tempo de estabilização (h)	37,3 ± 42,2 (2,6; 26,0; 403,8) N = 136	63,5 ± 39,1 (2,7; 52,8; 287,3) N = 133	<0,001
Tempo de estadia (h)	65,5 ± 63,3 (5,5; 49,3; 524,6) N = 134	96,9 ± 62,0 (6,0; 78,2; 357,3) N = 130	<0,001

Resultados expressos como média ± desvio padrão, (mínimo, mediana, máximo), e N amostral

Também foram encontrados resultados comparáveis em termos de escore de qualidade de vida, VRU e volume prostático (Figura 8, Figura 9 e Figura 10).

Figura 10. Resultados de volume prostático e PSA



Os resultados mostraram que, no geral, 47,8% dos pacientes com XPS e 53,4% dos pacientes com RTUP estavam livres de eventos adversos relacionados ao tratamento; 30,9% dos pacientes no grupo do GL XPS e 25,6% dos pacientes com RTUP tinham apenas um evento adverso relacionado ao tratamento; 21,3% dos pacientes com GL XPS e 21,1% de pacientes com RTUP tiveram dois ou mais eventos adversos relacionados ao tratamento ($p = 0,592$; teste de tendência de Cochran-Armitage) (42).

Os autores concluíram que a não-inferioridade do GL XPS em relação ao RTUP pôde ser demonstrada através dos dados do estudo GOLIATH. As duas tecnologias foram similares em termos de IPSS, Qmax, taxa de ausência de complicação, remoção do tecido prostático e do volume prostático. O GL XPS foi superior em termos de menor tempo de cateterização, estadia hospitalar e rápida recuperação(42).

Bachmann et al (2015)

Em 2015 o mesmo grupo de pesquisa publicou um seguimento de 12 meses do estudo GOLIATH(43). O desfecho primário foi o IPSS em 12 meses. Outros desfechos foram volume residual urinário (VRU), taxa máxima de fluxo urinário (Qmax), volume prostático, antígeno prostático específico (PSA), além de outros parâmetros como avaliação de eventos adversos e os seguintes questionários de atividade funcional: *International Index of Erectile Function* (IIEF-5), *International Consultation on Incontinence Questionnaire* (ICIQ-SF), *Overactive Bladder Questionnaire* (OABq-SF).

O estudo randomizou 281 pacientes, dos quais 269 receberam tratamento. Os resultados mostraram que houve uma melhora no IPSS em ambos os braços em 6 meses e sustentada em 12 meses. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os braços (GL XPS 7,0 vs. 5,7 RTUP, diferença média 1,3; [IC 95% -0,1 – 2,7]), ou seja, um resultado que confirma a não-inferioridade de GL-XPS. Os escores de IPSS-QoL também diminuíram de forma similar entre os braços(43).

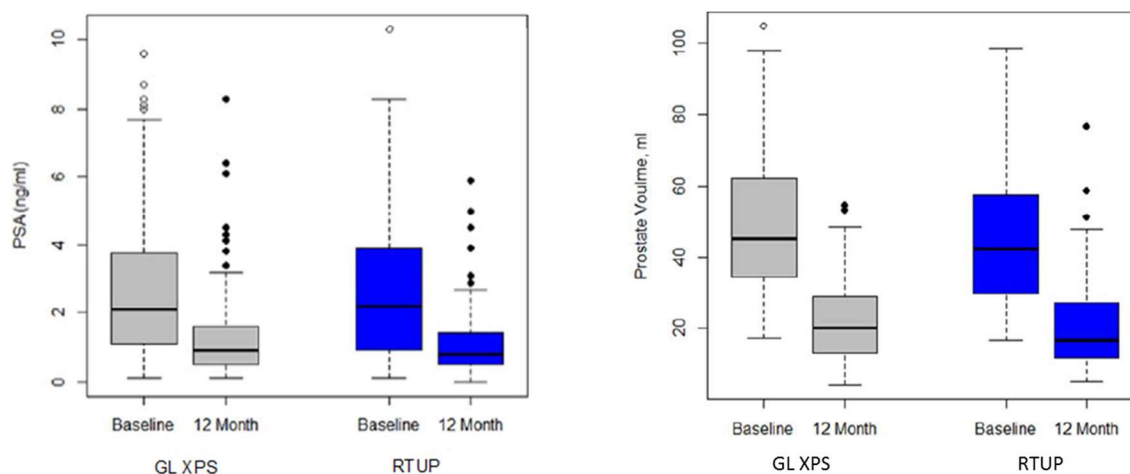
Tabela 13. Resultados dos parâmetros funcionais

	Baseline			6 meses			12 meses		
	GL XPS	RTUP	p-valor	GL XPS	RTUP	p-valor	GL XPS	RTUP	p-valor
IPSS	21,2 ± 5,9 21,0 N = 136	21,7 ± 6,4 21,5 N = 132	0,541	6,8 ± 5,2 6,0 N = 134	5,6 ± 4,9 4,0 N = 131	0,056	7,0 ± 6,0 5,0 N = 130	5,7 ± 5,3 4,0 N = 125	0,079
IPSS-QoL	4,6 ± 1,1 5,0 N = 134	4,5 ± 1,4 5,0 N = 132	0,721	1,5 ± 1,4 1,0 N = 134	1,2 ± 1,2 1,0 N = 130	0,287	1,4 ± 1,4 1,0 N = 128	1,2 ± 1,3 1,0 N = 125	0,287
Qmax, ml/s	9,5 ± 3,0 9,5 N = 121	9,9 ± 3,5 9,8 N = 125	0,266	23,3 ± 10,1 22,2 N = 116	24,3 ± 11,4 21,4 N = 117	0,492	23,0 ± 10,7 21,3 N = 115	24,7 ± 10,1 24,0 N = 112	0,221
VRU, ml	110,1 ± 88,5 91,9 N = 131	109,8 ± 10 3,9 75,0 N = 128	0,453	38,4 ± 50,0 23,5 N = 132	34,6 ± 50,6 20,0 N = 129	0,465	43,0 ± 57,1 25,1 N = 128	33,7 ± 43,8 16,3 N = 124	0,107
PSA, ng/ml	2,7 ± 2,1 2,1 N = 131	2,6 ± 2,1 2,2 N = 133	0,816	1,4 ± 1,5 0,9 N = 129	1,0 ± 0,9 0,7 N = 127	0,007	1,3 ± 1,3 0,9 N = 128	1,1 ± 1,0 0,8 N = 124	0,116
Volume prostático, ml	48,6 ± 19,2 45,4 N = 136	46,2 ± 19,1 42,5 N = 133	0,301	23,0 ± 11,7 22,6 N = 132	20,5 ± 11,7 17,1 N = 127	0,088	21,9 ± 11,0 20,1 N = 98	21,0 ± 12,8 16,6 N = 101	0,574

Resultados expressos como média ± desvio padrão, mediana, e o N amostral

Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os braços em termos de redução de PSA e volume prostático, como demonstrado na Figura 11.

Figura 11. PSA sérico e volume prostático na baseline e em 12 meses



Em relação aos resultados de qualidade de vida e satisfação (Tabela 14), o SF-36 e o IIEF-5 apresentaram resultados que não foram estatisticamente significantes entre os grupos. Foram encontradas diferenças com significância estatística entre os índices de OAB (saúde e sintoma) e ICIQ-UI entre as tecnologias avaliadas (Tabela 15)(43).

A satisfação de paciente medida pela disposição a pagar pela terapia e pela recomendação à terapia foi similar entre as tecnologias com satisfações maiores após 1 ano (Figura 12).

Tabela 14. Resultados dos parâmetros funcionais

	Baseline			6 meses			12 meses		
Escala	GL XPS	RTUP	p-valor	GL XPS	RTUP	p-valor	GL XPS	RTUP	p-valor
SF-36 (componente físico)	52,2 ± 7,8 N = 133	51,9 ± 7,1 N = 133	0,781	53,9 ± 7,7 N = 132	54,3 ± 6,8 N = 127	0,056	52,9 ± 8,1 N = 130	53,4 ± 8,3 N = 122	0,647
SF-36 (componente mental)	49,8 ± 8,1 N = 134	48,9 ± 10,7 N = 133	0,419	52,4 ± 7,5 N = 133	52,7 ± 7,8 N = 127	0,814	51,7 ± 8,5 N = 130	52,7 ± 6,8 N = 122	0,283
IIEF-5	13,2 ± 7,6 N = 132	13,7 ± 7,5 N = 129	0,639	NA	NA	NA	12,8 ± 7,5 N = 128	14,1 ± 8,2 N = 119	0,189

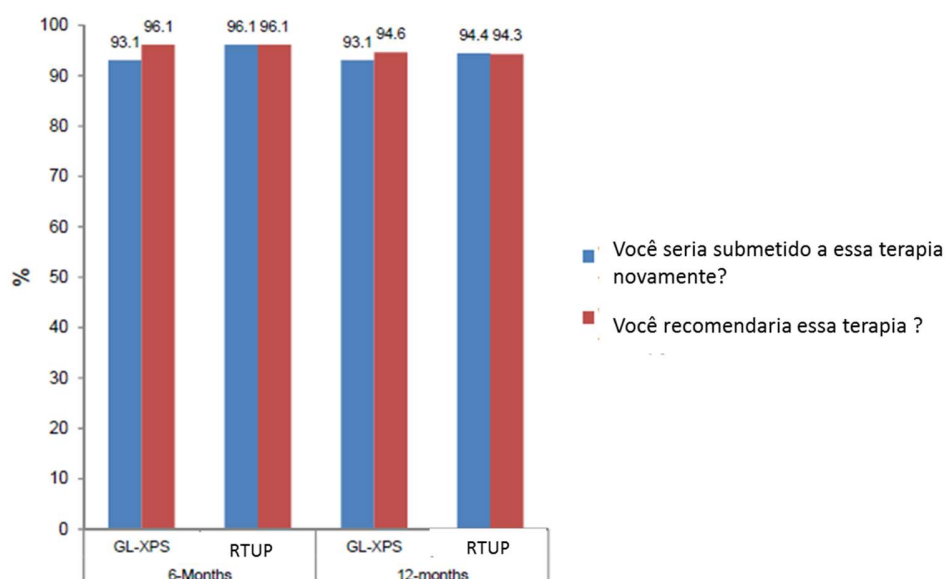
Resultados expressos como média ± desvio padrão, e o N amostral de respondentes

Tabela 15. Resultados dos questionários de bexiga hiperativa e incontinência

Escala	GL XPS	TURP	P-valor
OAB-SF sintoma			
Baseline	44,2 ± 20,5 n = 134	42,9 ± 20,8 n = 132	0,604
3 meses	24,5 ± 19,6 n = 131	19,6 ± 18,5 n = 130	0,039
6 meses	16,6 ± 16,2 n = 132	11,5 ± 13,1 n = 129	0,005
12 meses	16,8 ± 18,1 n = 130	12,7 ± 14,2 n = 124	0,049
OAB-SF saúde QoL			
Baseline	59,0 ± 21,9 n = 136	62,6 ± 21,7 n = 131	0,178
3 meses	84,1 ± 17,4 n = 131	86,5 ± 16,0 n = 130	0,240
6 meses	87,3 ± 15,9 n = 133	90,9 ± 13,4 n = 129	0,049
12 meses	87,0 ± 17,8 n = 130	91,4 ± 12,8 n = 121	0,028
ICIQ-UI SF			
Baseline	3,9 ± 4,7 n = 131	4,4 ± 4,6 n = 128	0,416
3 meses	4,5 ± 4,6 n = 130	2,8 ± 3,7 n = 128	0,001
6 meses	3,0 ± 4,1 n = 132	1,7 ± 2,8 n = 128	0,004
12 meses	3,3 ± 4,5 n = 127	2,0 ± 3,3 n = 121	0,015

Resultados expressos como média ± desvio padrão, e o N amostral de respondentes

Figura 12. Resultados dos escores de satisfação



A análise de segurança demonstrou que, no braço de GL XPS, 54,4% dos pacientes apresentaram um evento adverso relacionado à terapia vs. 48,1% no braço de RTUP ($p = 0,330$). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre o GL XPS e o TURP em relação a nenhum evento (43). Os eventos grau I ocorreram em 18,4% e 18,0% nos braços de GK XPS e TURP, respectivamente ($p = 1,000$). O evento grau III mais frequente foi infecção do trato urinário, sem confirmação microbiológica em 16,2% do grupo GL XPS vs 9,0% no grupo TURP ($p = 0,098$). A Figura 13 mostra a sobrevida cumulativa em relação a qualquer ocorrência de complicações, enquanto a Figura 14 e Figura 15 mostram pacientes sem eventos grau IIa e IIIb, respectivamente. Por fim, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para os eventos adversos precoces (48 horas a 30 dias), sendo 12 eventos no grupo da RTUP e zero no grupo do GL XPS (43).

Figura 13. Proporção de pacientes que continuaram livres de complicações

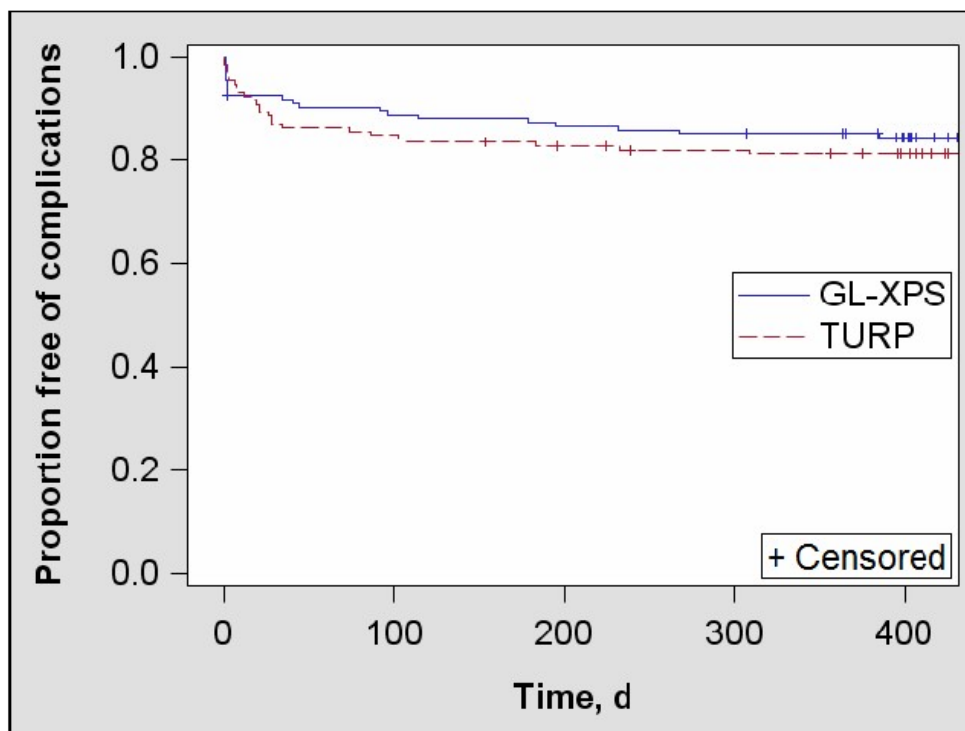


Figura 14. Proporção de pacientes sem eventos adversos grau IIIa

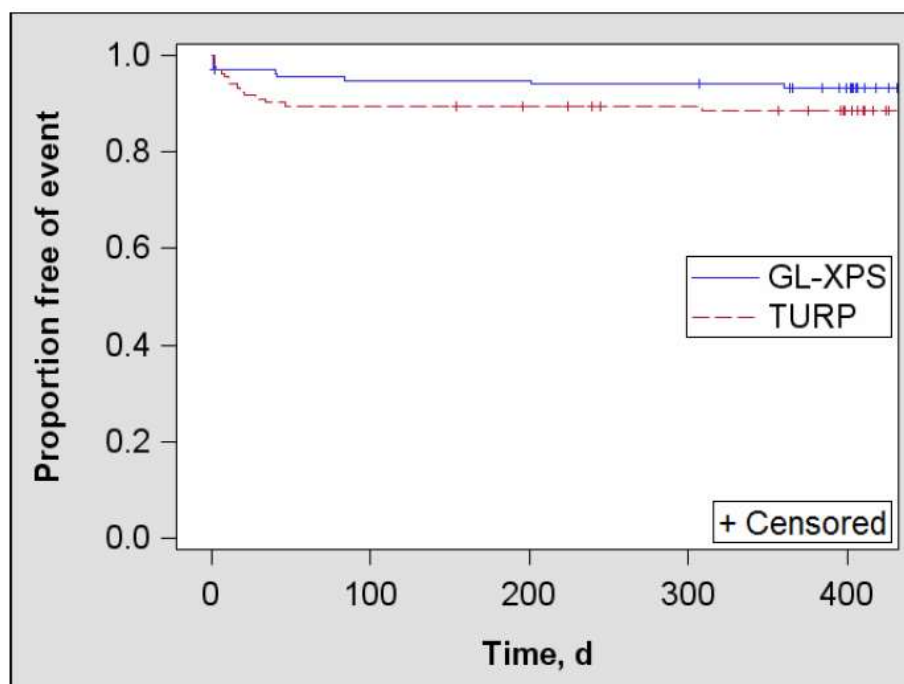
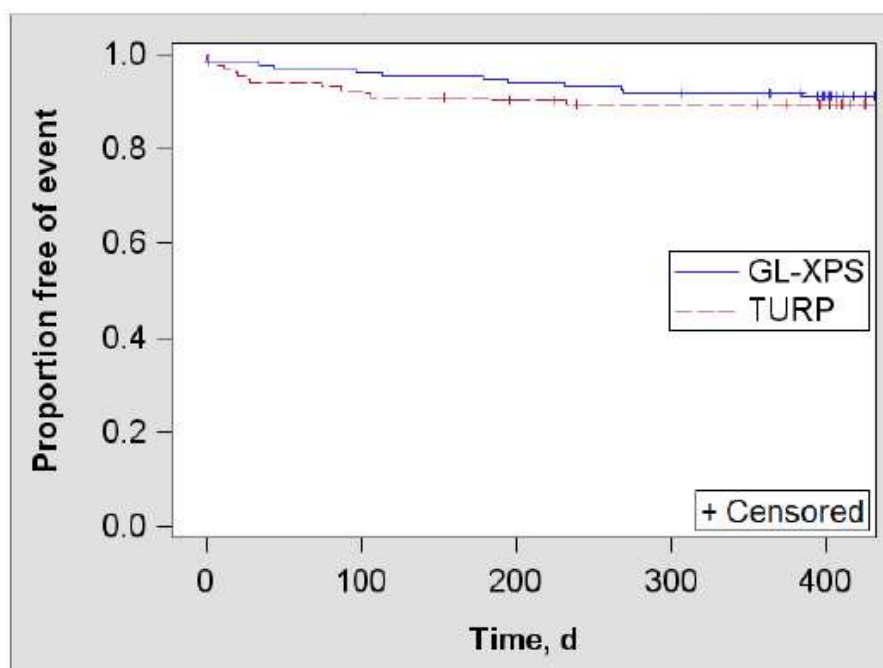


Figura 15. Proporção de pacientes sem eventos adversos grau IIIb



Os resultados da reintervenção mostraram que 11,8% dos pacientes do grupo GL XPS foram submetidos novamente ao tratamento *versus* 15,0% do grupo RTUP (Tabela 16), tendo como principais causas a obstrução do colo vesical (GL XPS) e a hematuria (RTUP).

Tabela 16. Causa do evento

Evento	GL XPS	RTUP	p-valor
Obstrução vesical	6	3	0,501
Hematuria	3	6	0,331
Obstrução secundária ao tecido residual	3	1	0,622
Estrutura uretral	2	5	0,278
Frequência urinária	0	1	0,494
Retenção urinária	2	4	0,444
Total	16 (11,8%)	20 (15,0%)	

No que se refere à incontinência os desfechos relatados pelos pacientes demonstraram uma frequência de 11,8% no grupo GL XPS e 4,5% no grupo RTUP. Não foram observadas incontinências grau III em nenhum dos grupos.

A partir da análise de sobrevida de câncer de próstata foram observados seis diagnósticos de câncer de próstata nos pacientes que realizaram a cirurgia com RTUP, enquanto no grupo de GL XPS não foram identificados casos de câncer de próstata.

Os autores concluíram que após um ano de seguimento o GL XPS continua apresentado desfechos similares ao RTUP, demonstrando assim sua não-inferioridade (43).

Thomas et al (2016)

O acompanhamento de dois anos do estudo GOLIATH foi relatado por Thomas e colaboradores (2016) (44). O estudo incluiu 291 pacientes entre abril de 2011 e setembro de 2012. Após a randomização e perdas de seguimento, 128 pacientes foram analisados no braço de GL XPS e 121 no braço de RTUP.

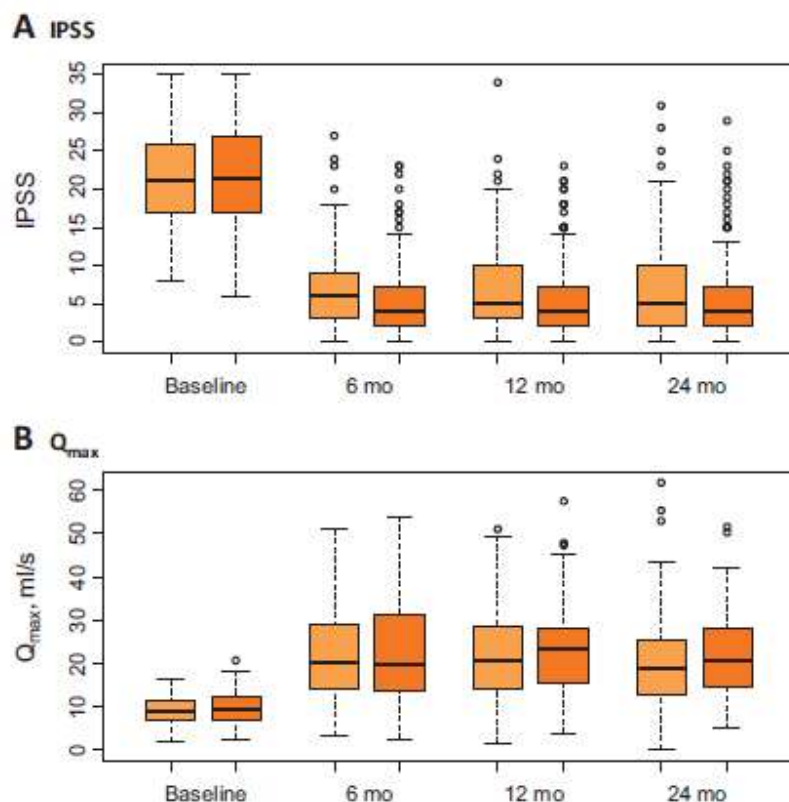
Os resultados demonstraram a não-inferioridade da tecnologia em termos de IPSS, Qmax e proporção de pacientes classificados como livres de complicações (Tabela 17).

Tabela 17. Avaliação da não-inferioridade do GL XPS

Desfechos	Período	GL XPS	RTUP	Diferença [IC 95%]
Escore IPSS	Baseline	21,2 ± 5,9	21,7 ± 6,4	
	6 meses	6,8 ± 5,2	5,6 ± 4,9	1,2 [-0,0; 2,4]
	12 meses	6,9 ± 6,0	5,7 ± 5,3	1,2 [-0,2; 2,6]
	24 meses	6,9 ± 6,0	5,9 ± 6,1	1,0 [-0,5; 2,5]
Qmax (ml/s)	Baseline	9,5 ± 3,0	9,9 ± 3,5	
	6 meses	23,3 ± 10,1	24,3 ± 11,4	-1,0 [-3,7; 1,8]
	12 meses	22,9 ± 10,7	24,7 ± 10,1	-1,7 [-4,5; 1,0]
	24 meses	21,6 ± 10,7	22,9 ± 9,3	-1,3 [-4,0; 1,4]
Livre de complicação	6 meses	87,3%	83,3%	4,0% [-4,6%; 12,6%]
	12 meses	84,7%	80,5%	4,3% [-5,0%; 13,6%]
	24 meses	83,6%	78,9%	4,7% [-5,0%; 14,4%]

A Figura 16 evidencia que os valores IPSS e o IPSS-QoL decresceram de forma similar entre os grupos de tratamento no período de 0 a 12 meses(44).

Figura 16. Resultados de IPSS e Qmax



A média do IPSS aos 24 meses permaneceu baixa, nível pós-operatório (6,9 GL-XPS vs 5,9 RTUP; diferença entre os braços de 1,0, IC 95% -0,5 a 2,5). A não inferioridade do GL-XPS foi demonstrada nesse período mais longo de seguimento (Figura 16, Tabela 17). Da mesma forma, a média Qmax permaneceu com níveis clinicamente maiores em ambos os grupos de tratamento (21,6 GL-XPS vs 22,9 RTUP; diferença: - 1,3, IC 95%: -4,0 a 1,4); apresentando uma não-inferioridade sustentada nos 24 meses de análise(44). A não inferioridade foi também mantida para a proporção de pacientes classificados como em complicações no grupo GL-XPS (83,6%) em comparação com o grupo RTUP (78,9%); diferença: 4,7% [IC 95%: -5,0% a 14,4%] (Tabela 17) (44).

De acordo com a análise de segurança, a ocorrência de cinco eventos adversos do grupo de GL XPS estava relacionada a cinco pacientes do grupo GL XPS, sendo um evento grau

I, dois eventos grau II, um evento grau IIa e um evento grau IIb. No grupo TURP houve dois eventos relacionados a dois pacientes, sendo um evento grau I e um evento grau IIIa.

Os resultados de sobrevida demonstraram que houve cinco diagnósticos de câncer de próstata no grupo de RTUP e o grupo de GL XPS permaneceu sem nenhum caso identificado.

Os autores concluíram que esses resultados corroboram com os achados prévios desse estudo, evidenciando a não-inferioridade do RTUP em um período de seguimento maior(44).

6.3. Nível das Evidências Apresentadas

Tabela 18 - Resumo dos estudos encontrados e seus respectivos níveis de evidência (Oxford)

Estudo	Nível de evidência	Descrito	Motivo
Brunken et al (2015)(38)	2a	Sim	Revisão sistemática de literatura contendo ECRs e estudos observacionais de coorte.
Bachmann et al (2014)(42)	1b	Sim	Resultados da análise de 6 meses do estudo GOLIATH
Bachmann et al (2015)(43)	1b	Sim	Resultados da análise de 12 meses do estudo GOLIATH
Thomas et al (2016)(44)	1b	Sim	Resultados da análise de 24 meses do estudo GOLIATH

7. Avaliações por Agências de ATS

National Institute for Health Research (NICE) – Reino Unido

No ano de 2016, o NICE, agência de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido, avaliou a fotovaporização seletiva da próstata com uso de laser Greenlight XPS™ para o tratamento de HPB e recomendou a adoção da tecnologia em pacientes em pacientes que não sejam de alto risco(45).

Esta decisão se baseou nas evidências clínicas de que GL XPS é clinicamente similar em efetividade em relação à RTUP, bem como na evidência de que a maioria dos pacientes pode realizar o procedimento em um dia, dispensando a estadia hospitalar, o que economiza recursos e torna GL XPS mais econômico que a RTUP.

Haute Autorité de Santé (HAS) – França

A HAS avaliou, em 2013, a eficácia, segurança e custo das principais intervenções a laser para HPB (Greenlight e HoLEP), comparados ao RTUP e prostatectomia a céu aberto.

A recomendação da HAS indica considerar a fotovaporização da próstata e HoLEP como opções no tratamento da HPB nos mesmos casos onde RTUP e prostatectomia são indicados. Esta recomendação se baseia nas vantagens apresentadas por estas técnicas como redução de sangramento, duração do procedimento e duração da hospitalização.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá

Em 2013, a agência de avaliação de tecnologias em saúde do Canadá, CADTH, avaliou a eficácia clínica, segurança e custo-efetividade da fotovaporização da próstata (PVP) com o laser GreenLight, comparado à ressecção transuretral da próstata. As evidências mostraram que a PVP resultou em maior tempo de operação, porém menor tempo de cateterização e de permanência hospitalar, comparado à RTUP. Os pacientes com RTUP necessitaram de mais transfusões sanguíneas e tiveram mais retenção de coágulos, mas os pacientes com PVP apresentaram maiores taxas de disúria. Não houve diferenças estatisticamente significativas nos resultados funcionais a longo prazo e os resultados da análise quanto à diferença de custos entre as duas tecnologias foram inconclusivos.

8. Análise de custo-efetividade

8.1. Objetivo

O objetivo desta análise é avaliar se a fotovaporização seletiva da próstata, com uso do laser GreenLight XPS, pode ser custo-efetiva quando comparado à ressecção transuretral da próstata (RTUP) para o tratamento de pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) com indicação de procedimento cirúrgico, e que possuem maior risco médico (maior risco de sangramentos devido ao uso de terapias anticoagulantes/antiplaquetárias).

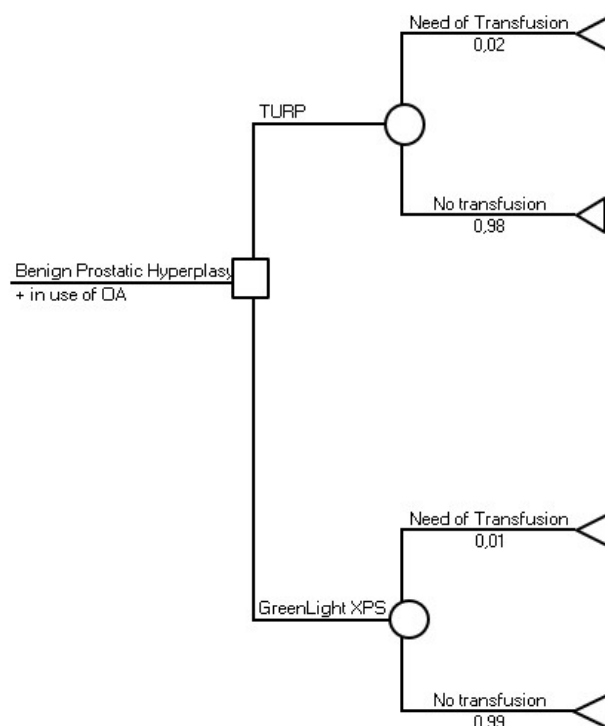
Considerando que os estudos clínicos realizados que comparam o GreenLight XPS com a RTUP demonstram a não-inferioridade da intervenção em relação ao comparador, assume-se que a eficácia de ambas tecnologias é equivalente. Deste modo, optou-se pela realização de um modelo de custo-minimização.

8.1.1. Estrutura do modelo

A fim de realizar a análise de custo-minimização, elaborou-se um modelo de árvore de decisão, construído através do *software* Microsoft Excel (Figura 17). Os pacientes entram no modelo quanto estão a ponto de realizar o procedimento cirúrgico para remoção de tecido prostático devido à hiperplasia benigna da próstata. Além disso, estes pacientes devem estar sob uso de terapias anticoagulantes ou antiplaquetária previamente à cirurgia.

Para esse grupo de pacientes específico, o risco de sangramentos é a complicação mais relevante. Desse modo, optou-se por utilizar como desfecho do modelo a ocorrência de sangramentos que levaram à necessidade de transfusão sanguínea durante o perioperatório. Ou seja, após a entrada no modelo, os pacientes podem se submeter ou à ressecção transuretral da próstata (RTUP, ou TURP em inglês) ou à fotovaporização seletiva da próstata com o laser GreenLight XPS. A partir desse ponto, a rota dos pacientes se divide pela necessidade de transfusão de sangue ou não, durante o perioperatório, em cada um dos braços de tratamento (Figura 17).

Figura 17. Estrutura do modelo de Árvore de Decisão Utilizado



8.1.2. Custos assumidos

Para cada braço da árvore, foram considerados os custos referentes aos equipamentos e consumíveis, à hospitalização e ao manejo dos eventos adversos. Além disso, nos braços que requerem a transfusão de sangue devido a sangramentos perioperatórios, é adicionado o custo do manejo da transfusão.

8.1.2.1. Custos de equipamento e consumíveis

Para a RTUP, considerou-se apenas os custos relacionados às alças de ressecção prostática, partindo da premissa que o ressectoscópio (aparelho utilizado na ressecção) é permanente e já está presente nos hospitais que realizam o procedimento.

Considerou-se também que, no sistema de saúde suplementar (ponto de perspectiva deste estudo), utiliza-se preferencialmente a alça bipolar em relação à monopolar, e que a média de uso é de 1 alça por procedimento, consistente com os parâmetros operatórios apresentados no estudo de Bachmann et al (2014) (20).

Deste modo, foi possível estimar o custo médio da RTUP. Estes parâmetros estão sumarizados na Tabela 19 a seguir.

Tabela 19. Custos médios da Ressecção Transuretral da Próstata (RTUP)

	Custo	% de uso	# alças usadas por RTUP
Alça monopolar	R\$ 300	40%	1
Alça bipolar	R\$ 1.800	60%	1
Custo médio da RTUP	R\$ 1.320		

Em relação à fotovaporização seletiva com uso do GreenLight XPS, parte-se da premissa que o equipamento (console) é colocado em comodato, deste modo, não há custo adicional relacionado a ele. No entanto, o preço das fibras utilizadas pode variar em função do volume de procedimentos mensais realizados pela instituição. Em casos de alto volume de procedimentos, o console pode permanecer fixo na instituição. Por outro lado, há casos em que esta liberação não se justifica pelo volume de procedimentos, sendo necessário que a empresa responsável pelo console leve/envie o equipamento para procedimentos pontuais.

Desta forma, o preço associado ao GreenLight XPS pode variar de R\$ 4.500 (console fixo, instituição com alto volume de procedimentos) a R\$ 9.000 (venda itinerante, instituição com procedimentos pontuais). Optou-se por utilizar um valor médio de R\$ 6.000 (console fixo, para instituições com baixo volume de procedimentos). Esta variação de preços foi levada em consideração na análise de sensibilidade para avaliar seu impacto no resultado.

8.1.2.2. Custos de hospitalização

Foram considerados os custos gerados com a hospitalização dos pacientes para realização de cada procedimento. As médias de estadia da internação hospitalar foram obtidas a partir de estudos observacionais retrospectivos, que analisaram dados de mundo real de pacientes em uso de terapias antitrombóticas previamente à realização de RTUP ou de fotovaporização seletiva da próstata com GreenLight XPS (32,36). A média de dias de internação hospitalar foi então multiplicada pelos custos estimados de hospitalização por dia no sistema privado para obter os custos médios de cada procedimento (Tabela 20).

Os custos da diária de leito hospitalar no setor privado foram obtidos a partir de estudos publicados que analisaram dados provenientes da Orizon, uma base administrativa que contém informações hospitalares e ambulatoriais de cerca de 102 planos e seguradoras de

saúde brasileiros, representando cerca de 34% do Sistema de Saúde suplementar do país. A análise de Paloni (46) estimou que, em 2012, a diária de hospitalização no privado era de aproximadamente R\$ 2.391,71, considerando medicamentos, taxas, materiais, procedimentos, exames e outros. Um outro estudo, de Teich et al, analisou dados entre 2010 e 2012 e estimou que o custo médio da internação era de R\$ 1.987,03 (47). Para um cenário mais conservador, foi usado o valor estimado por Teich et. al como custo médio da diária hospitalar. Esta variação foi considerada na análise de sensibilidade.

Tabela 20. Custos médios de hospitalização para cada procedimento

	GL XPS	RTUP	Fonte
Duração da internação (dias)	1,1	6,4	Meskawi, 2018 / Descazeaud, 2010 (32,36)
Custo hospitalização (dia)	R\$ 1.987,03	R\$ 1.987,03	Teich et al, 2015 (47)
TOTAL	R\$ 2.185,73	R\$ 12.716,99	

8.1.2.3. Custos de manejo de eventos adversos

Com base na ocorrência dos eventos adversos descritos na literatura para cada procedimento e seus possíveis impactos em termos de custos, foram selecionados os eventos adversos mais significativos, que ocorrem tanto nos estudos clínicos controlados conduzidos com a população sem risco (GOLIATH) como nos estudos observacionais conduzidos na população de alto risco médico, em uso de terapias antitrombóticas. Neste grupo de pacientes de risco, foram identificados outros dois eventos adversos significativos (hematúria e eventos tromboembólicos).

A partir da seleção destes eventos adversos, foram levantados os custos relacionados aos procedimentos realizados na ocorrência de tais eventos, considerando-se as informações disponibilizados na tabela CBHPM (Tabela 21). Multiplicou-se o custo total de cada evento adverso (Tabela 22) pela sua probabilidade de ocorrência (Tabela 23), resultando no custo médio total dos eventos adversos para cada procedimento (Tabela 24).

Além disso, os custos referentes às transfusões de sangue decorrentes de sangramentos durante o procedimento cirúrgico também foram estimados e estão descritos na Tabela 25. A probabilidade de ocorrência deste evento está incluída na Tabela 23.

Tabela 21. Itens considerados para o manejo de eventos adversos

Procedimento	Custo unitário (R\$)	Frequência	Fonte
Infecção do Trato Urinário			
Consulta médica	104,64	2	CBHPM
Atendimento em pronto-socorro	104,64	1	CBHPM
Ciprofloxacino 250 mg 2x/dia	1,91	7	PMB 2019
Incontinência Urinária			
Consulta médica	104,64	2	CBHPM
Oxibutinina 5mg 3x/dia	2,10	7300	PMB 2019
Retenção Urinária			
Consulta médica	104,64	2	CBHPM
Cateterismo vesical	59,53	1	CBHPM
Estenose (meatal, uretral, bexiga)			
Consulta médica	104,64	2	CBHPM
Internação leito (dia)	1.987,03	1	Teich et al (2015)
Uretrotomia endoscópica	459,23	1	CBHPM
Cateterismo vesical	59,53	1	CBHPM
Hematúria			
Cistoscopia e/ou uretroscopia	319,01	1	CBHPM
Cateterismo vesical	59,53	1	CBHPM
Eventos Tromboembólicos			
Internação leito (dia)	1.987,03	5	Teich et al (2015)
Implante de filtro de veia cava	1.175,10	0,5	CBHPM
Cateterismo vesical	59,53	1	CBHPM

Tabela 22. Custo de manejo por evento adverso

Evento Adverso	Custo de manejo (R\$)
Infecção do trato urinário	R\$ 327,27
Incontinência urinária	R\$ 15.539,28
Retenção urinária	R\$ 268,81
Estenose	R\$ 2.715,07
Hematúria	R\$ 378,54
Eventos tromboembólicos	R\$ 10.582,23

Tabela 23. Probabilidade de ocorrência dos eventos adversos por procedimento

Evento Adverso	GL XPS	RTUP	Fonte
Infecção do trato urinário	3,4%	4,4%	Meskawi, 2018 / Descazeaud, 2010 (32,36)
Incontinência urinária	6,1%	0,0%	
Retenção urinária	1,4%	4,9%	
Estenose	0,0%	1,9%	
Hemorragia/sangramentos	2,0%	15,0%	
Eventos tromboembólicos	0,0%	2,4%	
Transfusão devido a sangramentos	1,4%	1,9%	

Tabela 24. Parâmetros de custo médio dos eventos adversos por paciente para cada procedimento

Procedimento	Custo médio dos eventos adversos por paciente
GL XPS	R\$ 970,26
RTUP	R\$ 393,88

Tabela 25. Custos relacionados à transfusão de sangue em decorrência de sangramentos perioperatórios

Procedimento	Custo unitário (R\$)	Frequência	Fonte
Transfusão devido a sangramentos			
Internação leito (dia)	1.987,03	1	Teich et al (2015)
Transfusão sanguínea	517,41	1	CBHPM
TOTAL	2.504,44	-	Calculado

8.1.3. Parâmetros para análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística que variou todos os parâmetros alvo de incerteza do modelo. Para aqueles parâmetros com intervalo de confiança ou desvio padrão descritos na literatura, as variações utilizadas são as apresentadas nos estudos. Para os parâmetros sem intervalo de confiança ou desvio padrão, tais como os dados de custos, foram assumidos limites com acréscimo ou decréscimo de 20% sobre o valor base.

Para os parâmetros de custo, foi assumida distribuição gama, para as probabilidades, foi assumida distribuição beta. Para outros parâmetros, foi assumida a distribuição normal.

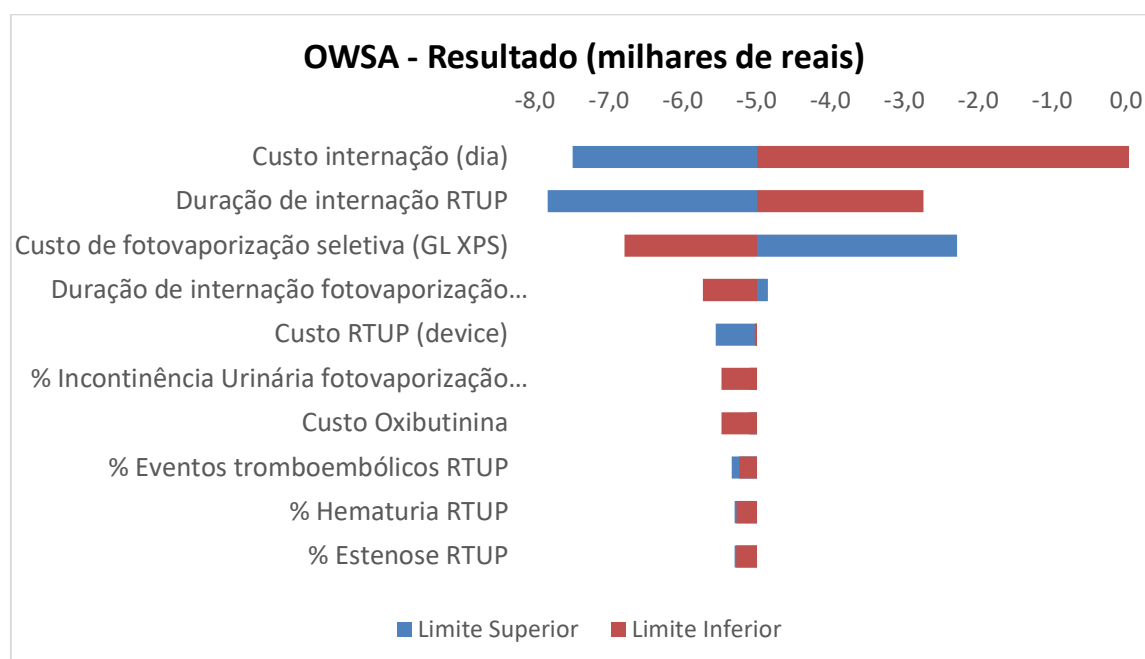
Foi também realizada uma análise de sensibilidade univariada, a fim de verificar quais são os parâmetros que mais afetam o resultado da análise de custo. Os valores foram variados em 20%, de forma que se assumiu o limite superior como sendo 120% do valor do caso base e o valor inferior 80% do caso base.

8.2. Resultados

O resultado da análise de custo-minimização mostra que a incorporação do procedimento de fotovaporização seletiva da próstata com o uso de laser GreenLight XPS para o tratamento cirúrgico de HPB em pacientes de maior risco médico é *cost-saving*, acarretando em economia de 5,3 mil reais por paciente tratado.

De acordo com a análise de sensibilidade univariada, o parâmetro que mais impacta este resultado é o custo da diária de internação, seguida pela duração de internação hospitalar de RTUP (Figura 18). O custo de internação foi variado entre R\$ 1.000 (limite inferior, cenário mais conservador) e R\$ 2.391,7 (limite superior, correspondente ao custo estimado no estudo de Paloni (46)). Em ambos cenários, a fotovaporização a laser continua sendo mais econômica que a RTUP.

Figura 18. Resultado da análise de sensibilidade do modelo de custo-minimização



A fim de se testar as incertezas do modelo, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística utilizando a simulação de Monte Carlo. O modelo fez mil simulações aleatórias da análise. Desta forma, obteve-se que a fotovaporização seletiva da próstata a laser continua sendo a opção mais econômica em 87,9% dos cenários.

9. Análise de Impacto Orçamentário

9.1. Objetivo

O objetivo desta análise é estimar o impacto da incorporação ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS do procedimento de fotovaporização seletiva da próstata com o laser GreenLight XPS para o tratamento de hiperplasia prostática benigna (HPB) em pacientes com indicação de procedimento cirúrgico e que possuem maior risco médico (maior risco de sangramentos devido ao uso de terapias anticoagulantes/antiplaquetárias).

9.2. Parâmetros

9.2.1. Horizonte temporal e taxa de desconto

O horizonte temporal desta análise é de 5 anos para o cenário base, e não é adotada taxa de desconto para este tipo de análise, conforme diretrizes do Ministério da Saúde(48).

9.2.2. População

A hiperplasia benigna da próstata é uma condição clínica frequente em homens a partir da sexta década de vida, sendo que mais da metade dos homens nessa faixa etária apresenta manifestações clínicas relacionadas à HPB, podendo acometer até 90% dos homens entre 70 e 90 anos de idade (1). No entanto, apesar da realização de diversos estudos epidemiológicos, ainda é difícil determinar a verdadeira prevalência da HPB clínica, considerando que não há uma padronização de critérios definidos para sua caracterização, incluindo aspectos conceituais. Além disso, a prevalência de sintomas relacionados à HPB não é a mesma da ocorrência histopatológica, dificultando sua caracterização (49).

Diante destas considerações, optou-se por estimar a população de pacientes elegíveis ao procedimento de fotovaporização seletiva da próstata com GreenLight XPS (GL-XPS) a partir de dados provenientes do sistema TISS disponibilizado pela ANS (D-TISS), pois entende-se que estes dados refletem melhor a realidade dos pacientes que serão atendidos pelo sistema de saúde suplementar - perspectiva desta análise.

A população elegível ao tratamento de fotovaporização seletiva a laser consiste em pacientes com diagnóstico de HPB para os quais também é indicada a ressecção transuretral da próstata (RTUP ou TURP), implicando em falha anterior ou contraindicação de tratamento medicamentoso. Desta forma, considerou-se que a população alvo corresponde ao número de pacientes que se submeteram ao procedimento da RTUP, identificado no D-TISS pelo código 31.201.130.

No entanto, esta análise considerará apenas pacientes de maior risco médico, identificados como aqueles que estão sob uso de terapias anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários, pois possuem maior risco de sangramentos e complicações hemorrágicas ao serem submetidos a procedimentos cirúrgicos. Segundo os estudos observacionais, estes pacientes em geral também são mais velhos, possuem volume de próstata maior e possuem mais comorbidades quando comparados à pacientes não anticoagulados (32,36).

Devido à dificuldade de se estimar a prevalência do uso de terapias anticoagulantes entre pacientes com hiperplasia prostática benigna, foram utilizados os dados de estudos observacionais. No estudo conduzido por Descazeaud et al (32), dos 612 pacientes que realizaram a RTUP, 206 (33,7%) estavam usando alguma terapia antitrombótica previamente à operação. Este dado é consistente com achado anterior da literatura que correlaciona a incidência de doenças arteriais coronarianas em pacientes com hiperplasia prostática benigna: cerca de 29% dos pacientes com HPB auto-reportaram doença cardiovascular. De modo semelhante, no estudo conduzido por Meskawi et al. (36), dos 422 pacientes que foram submetidos à fotovaporização seletiva da próstata com laser GreenLight XPS, 148 deles (35,1%) usavam terapia antitrombótica.

Para se utilizar uma taxa mais próxima à de pacientes sob terapia antitrombótica elegíveis ao uso de fotovaporização seletiva da próstata, foi usada a taxa de 35,1% do estudo de Meskawi. Esta variação foi considerada na análise de sensibilidade,

Considerou-se também que, após o primeiro ano de realização dos procedimentos, há uma taxa de repetição do procedimento (devido à falha ou insuficiência do alívio dos sintomas), o que contribui para o aumento de pacientes realizando o tratamento a cada ano.

Estes parâmetros estão sumarizados na Tabela 26 a seguir.

Tabela 26. Parâmetros populacionais para análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Valor	Fonte
Pacientes elegíveis ao procedimento cirúrgico no sistema privado	6.861	D-TISS (ANS), 2017
% de pacientes em uso de terapia antitrombótica prévia à cirurgia	35,1%	Meskawi, 2018
População target	2.406	<i>Calculado</i>
Taxa de reintervenção da RTUP (após 1º ano de cirurgia)	1,5%	GOLIATH trial (43)
Taxa de reintervenção do GL XPS (após 1º ano de cirurgia)	2,9%	GOLIATH trial (43)

A taxa de repetição da fotovaporização seletiva com laser GL XPS e da RTUP foram obtidas a partir dos dados do acompanhamento de 12 meses do estudo GOLIATH (43), no qual se relata que 4 dos 136 pacientes submetidos à fotovaporização seletiva da próstata com o GL XPS precisaram repetir o procedimento para remoção do tecido prostático. Já no grupo submetido à RTUP, este número foi de 2 em 133 pacientes.

A taxa de reintervenção necessária após a primeira RTUP está consistente com valores descritos na literatura, onde encontra-se taxas que variam de 1,8% a 2,3% no primeiro ano após a cirurgia (50).

9.2.3. Custos assumidos

Para cada procedimento, foram considerados os custos referentes aos equipamentos e consumíveis, à hospitalização e ao manejo dos eventos adversos, incluindo os relacionados ao manejo de sangramentos que levaram à necessidade de transfusão sanguínea. Estes custos já foram apresentados em detalhe na seção 8.1.2 – Custos Assumidos (Análise de Custo Efetividade).

9.2.3.1. Custo total do tratamento por procedimento

A partir dos custos assumidos com equipamento/consumíveis, manejo de eventos adversos e de hospitalização, calculou-se o custo total do tratamento com cada procedimento por paciente (Tabela 27)

Tabela 27. Custo médio total dos procedimentos por paciente de alto risco

Procedimento	Custo médio total
GL XPS	R\$ 9.189,83
RTUP	R\$ 14.479,98

9.2.4. Market share

Assumiu-se que o GreenLight XPS teria, ao final de 5 anos, cerca de 40% de market share sobre novos pacientes e sobre pacientes que falharam após um procedimento cirúrgico (GL XPS ou RTUP) anterior. Assumiu-se que seu *market share* será inferior ao da RTUP por ser uma tecnologia relativamente nova, levando um tempo até que o corpo clínico dos hospitais esteja habituado à prática deste procedimento (Tabela 28).

Tabela 28. Market share por procedimento em cenário de incorporação

Cenário com incorporação	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
GL XPS	15%	20%	25%	30%	40%
TURP	85%	80%	75%	70%	60%

9.2.5. Parâmetros para análise de sensibilidade univariada

Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada para a análise de impacto orçamentário, a fim de se verificar quais são os parâmetros que mais afetam o resultado desta análise. Os valores foram variados em 20%, de forma que se assumiu o limite superior como sendo 120% do valor do caso base e o valor inferior 80% do caso base.

9.3. Resultados

9.3.1. Impacto orçamentário da incorporação da tecnologia proposta

No cenário com a incorporação da fotovaporização seletiva a laser o GreenLight XPS, a análise de impacto orçamentário resulta em uma economia de R\$ 1,9 milhões no primeiro ano, chegando a 5,1 milhões no quinto ano. Desta forma, ao longo dos cinco anos analisados, obtém-se economia de R\$ 16,4 milhões (Figura 19 e Figura 20).

Figura 19. Impacto orçamentário com e sem a incorporação da fotovaporização seletiva a laser (milhões de reais)

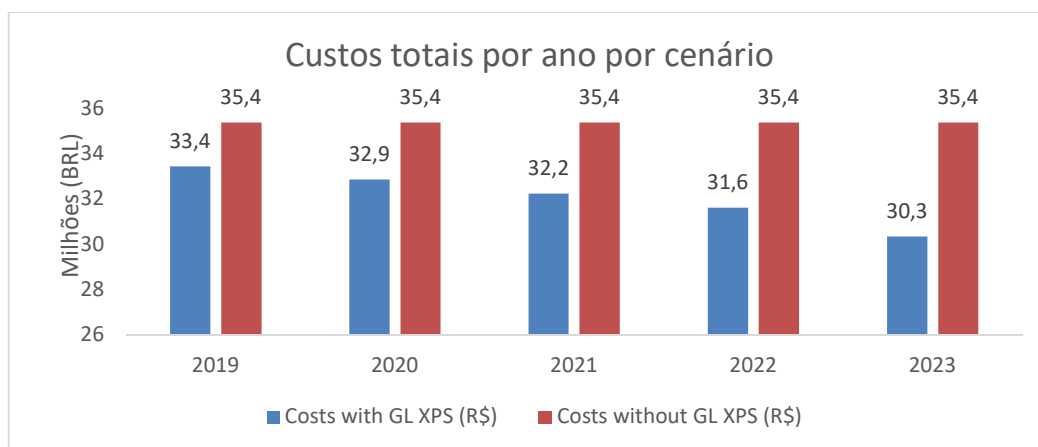
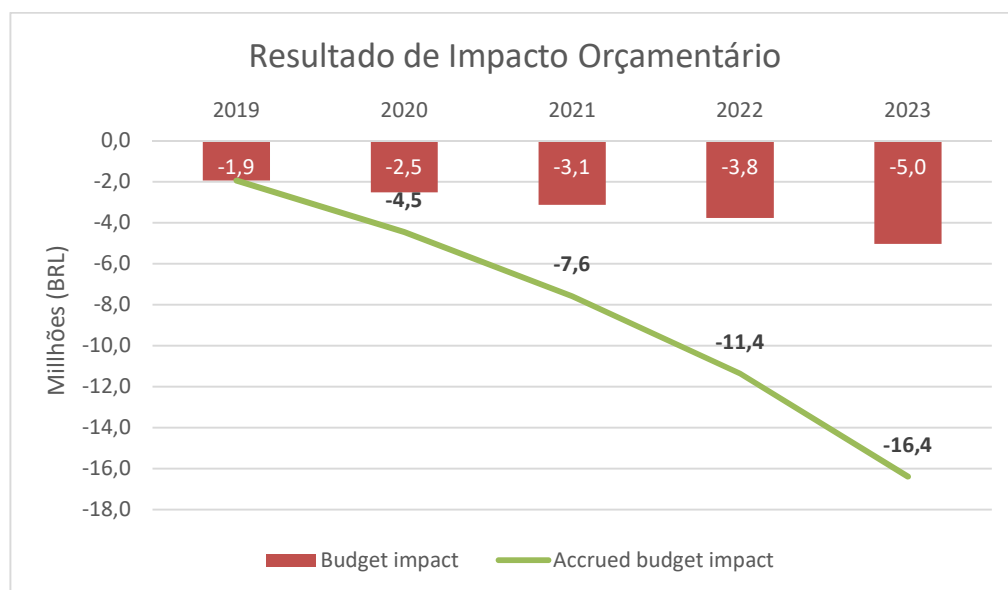


Figura 20. Resultado da análise de impacto orçamentário (milhões de reais)



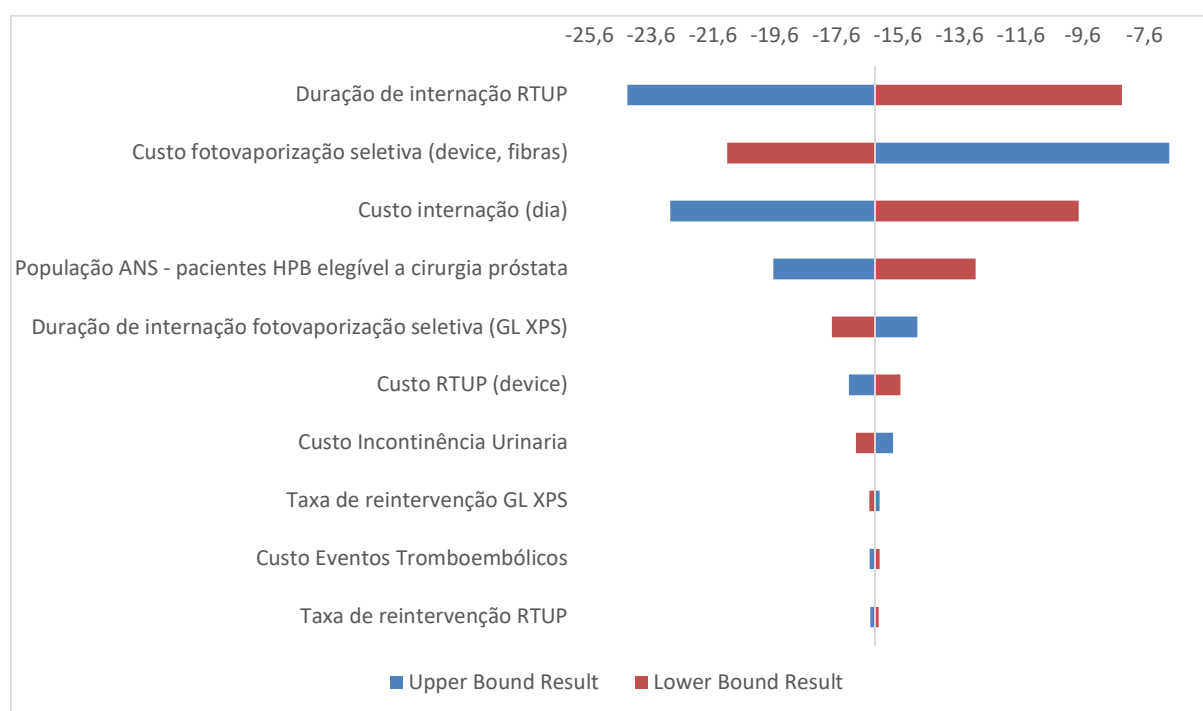
9.3.1. Análise de sensibilidade univariada

A partir dos parâmetros apresentados para a realização da análise de sensibilidade, observa-se que os parâmetros que mais impactam no resultado da análise são: duração média de internação hospitalar após a RTUP, custo da fotovaporização seletiva a laser

(referente ao custo das fibras) e o custo da diária de internação. população de pacientes elegíveis ao tratamento. Estes são os mesmos fatores principais que influenciam o resultado da análise de custo-minimização.

A variação de nenhum dos demais parâmetros torna o resultado desta análise foi 20% superior ao resultado do caso base da análise, e em todos os cenários o impacto continua sendo negativo. Desta forma, o modelo apresenta robustez e segurança para embasar a decisão a respeito da incorporação da fotovaporização seletiva da próstata com laser GreenLight XPS sem grandes receios de expansão do impacto orçamentário além do previsto no curto prazo (Figura 21).

Figura 21. Resultado da análise de sensibilidade do impacto orçamentário (em milhões de reais)



9.4. Conclusões

A análise mostra o impacto orçamentário incremental acumulado com uma economia de R\$ 16,4 milhões como resultado para o horizonte temporal de 5 anos, considerando que o número de pacientes de risco tratados a cada ano corresponde ao valor da população de base (obtida através de dados de mundo real), somada ao número de pacientes que falham com cada tratamento.

10. Referências Bibliográficas

1. Stroup SP, Palazzi-Churas K, Kopp RP, Parsons JK. Trends in adverse events of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the USA, 1998 to 2008. *BJU Int.* 2012 Jan;109(1):84–7.
2. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.* 2011 May;185(5):1793–803.
3. Gass R. Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake. *BJU Int.* 2002;90:649–54.
4. Cesar A, Archimedes N, Carlos N, Fonseca EC, Flávio F, Bretas H, et al. Diretrizes Urologia - AMB.
5. Sociedade Brasileira de Urologia. Hiperplasia Prostática Benigna.
6. Schenk JM, Hunter-Merrill R, Zheng Y, Etzioni R, Gulati R, Tangen C, et al. Should Modest elevations in prostate-specific antigen, international prostate symptom score, or their rates of increase over time be used as surrogate measures of incident benign prostatic hyperplasia? *Am J Epidemiol.* 2013;178(5):741–51.
7. Cesar A, Archimedes N, Carlos N, Fonseca EC, Flávio F, Bretas H, et al. Diretrizes Urologia -AMB [Internet]. Associação Médica Brasileira. 2014. 392 p. Available from: http://sbu-sp.org.br/wp-content/uploads/2016/02/Livro_Diretrizes_Urologia.pdf
8. J. Curtis Nickel M, ; Lorne Aaron M, ; Jack Barkin M, ; Dean Elterman M, ; Mahmoud Nachabé M, ;, et al. Canadian Guidelines Benign Prostatic Hyperplasia. 2018;12(10).
9. Morgia G, Russo GI, Voce S, Palmieri F, Gentile M, Giannantoni A, et al. Serenoa repens, lycopene and selenium versus tamsulosin for the treatment of LUTS/BPH. An Italian multicenter double-blinded randomized study between single or combination therapy (PROCOMB trial). *Prostate.* 2014 Nov;74(15):1471–80.
10. Sohn JH, Choi YS, Kim SJ, Cho HJ, Hong SH, Lee JY, et al. Effectiveness and Safety of Photoselective Vaporization of the Prostate with the 120 W HPS Greenlight Laser in Benign Prostatic Hyperplasia Patients Taking Oral Anticoagulants. *Korean J Urol.* Korean Urological Association; 2011 Mar;52(3):178–83.

11. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract*. 2008 Sep;62(10):1547–59.
12. Sakata K, Morita T. Investigation of ejaculatory disorder by silodosin in the treatment of prostatic hyperplasia. *BMC Urol. BioMed Central*; 2012 Dec;12(1):29.
13. Loke YK, Ho R, Smith M, Wong O, Sandhu M, Sage W, et al. Systematic review evaluating cardiovascular events of the 5-alpha reductase inhibitor - Dutasteride. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Oct;38(5):405–15.
14. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and Safety of the β 3-Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Males with Lower Urinary Tract Symptoms and Bladder Outlet Obstruction. *J Urol*. 2013 Oct;190(4):1320–7.
15. Hoffman RM, MacDonald R, Monga M, Wilt TJ. Transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection for treating benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int*. 2004 Nov;94(7):1031–6.
16. Rosario DJ, Phillips JT, Chapple CR. Durability and Cost-Effectiveness of Transurethral Needle Ablation of the Prostate as an Alternative to Transurethral Resection of the Prostate When α -Adrenergic Antagonist Therapy Fails. *J Urol*. 2007 Mar;177(3):1047–51.
17. Oesterling JE. Benign Prostatic Hyperplasia — Medical and Minimally Invasive Treatment Options. Wood AJJ, editor. *N Engl J Med*. 1995 Jan;332(2):99–110.
18. Martin Marszalek, Anton Ponholzer, Marlies Pusman, Ingrid Berger, Stephan Madersbacher. Transurethral Resection of the Prostate. *Eur Urol Suppl*. 2009;8:504–512.
19. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of Transurethral Resection of the Prostate (TURP)—Incidence, Management, and Prevention. *Eur Urol*. 2006 Nov;50(5):969–80.
20. Bachmann A, Tubaro A, Barber N, d'Ancona F, Muir G, Witzsch U, et al. 180-W XPS GreenLight laser vaporisation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: 6-month safety and efficacy results of a European Multicentre Randomised Trial—the GOLIATH study. *Eur Urol*.

2014;65(5):931-942.

21. Foster HE, Barry MJ, Dahm P, Gandhi MC, Kaplan SA, Kohler TS, et al. Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline. J Urol. United States; 2018 Sep;200(3):612–9.
22. World Health Organization. WHO | Life expectancy. WHO. World Health Organization; 2018;
23. Rajih E, Tholomier C, Hueber P-A, Alenizi AM, Valdivieso R, Azizi M, et al. Evaluation of Surgical Outcomes with Photoselective GreenLight XPS Laser Vaporization of the Prostate in High Medical Risk Men with Benign Prostatic Enlargement: A Multicenter Study. J Endourol. United States; 2017 Jul;31(7):686–93.
24. Heiman J, Large T, Krambeck A. Best practice in the management of benign prostatic hyperplasia in the patients requiring anticoagulation. Ther Adv Urol [Internet]. SAGE Publications; 2018 Oct 29;10(12):431–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30574203>
25. Ong WL, Koh TL, Fletcher J, Gruen R, Royce P. Perioperative Management of Antiplatelets and Anticoagulants Among Patients Undergoing Elective Transurethral Resection of the Prostate--A Single Institution Experience. J Endourol. United States; 2015 Nov;29(11):1321–7.
26. Becker B, Knipper S, Gross AJ, Netsch C. Current Management in Transurethral Therapy of Benign Prostatic Obstruction in Patients on Oral Anticoagulation: A Worldwide Questionnaire. J Endourol. 2016;31(2):163–8.
27. Bowen JM, Whelan JP, Hopkins RB, Burke N, Woods EA, McIsaac GP, et al. Photoselective Vaporization for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Vol. 13, Ontario Health Technology Assessment Series. 2013.
28. Yang Y, Glover M, Bayliss S, Pokhrel S, Lord J, Buxton M. External Assessment Centre report. 2012;(June):1–151.
29. Eken A, Soyupak B. Safety and efficacy of photoselective vaporization of the prostate using the 180-W GreenLight XPS laser system in patients taking oral anticoagulants. J Int Med Res. 2018 Mar;46(3):1230–7.
30. Zheng X, Qiu Y, Qiu S, Tang L, Nong K, Han X, et al. Photoselective vaporization has

comparative efficacy and safety among high-risk benign prostate hyperplasia patients on or off systematic anticoagulation: a meta-analysis. *World J Urol.* Germany; 2018 Nov;

31. Brassetti A, DE Nunzio C, Delongchamps NB, Fiori C, Porpiglia F, Tubaro A. Green light vaporization of the prostate: is it an adult technique? *Minerva Urol Nefrol.* Italy; 2017 Apr;69(2):109–18.
32. Descazeaud A, Robert G, Lebdaï S, Bougault A, Azzousi AR, Haillot O, et al. Impact of oral anticoagulation on morbidity of transurethral resection of the prostate. *World J Urol.* 2011;29(2):211–6.
33. Lee DJ, Rieken M, Halpern J, Zhao F, Poeschel H, Chughtai B, et al. Laser Vaporization of the Prostate With the 180-W XPS-Greenlight Laser in Patients With Ongoing Platelet Aggregation Inhibition and Oral Anticoagulation. *Urology.* United States; 2016 May;91:167–73.
34. Knapp GL, Chalasani V, Woo HH. Perioperative adverse events in patients on continued anticoagulation undergoing photoselective vaporisation of the prostate with the 180-W Greenlight lithium triborate laser. *BJU Int.* England; 2017 May;119 Suppl:33–8.
35. Gardic S, Misrai V, Azzouzi AR, Campeggi A, Cornu J-N, Taille AD La, et al. Evaluation of bleeding risk in patients on anticoagulation for mechanical cardiac valve operated for benign prostatic obstruction. *Prog Urol.* France; 2017 Sep;27(10):559–63.
36. Meskawi M, Hueber P-A, Valdivieso R, Karakiewicz PI, Pradere B, Misrai V, et al. Complications and functional outcomes of high-risk patient with cardiovascular disease on antithrombotic medication treated with the 532-nm-laser photo-vaporization Greenlight XPS-180 W for benign prostate hyperplasia. *World J Urol.* Germany; 2018 Nov;
37. Bach T, Wolbling F, Gross AJ, Netsch C, Tauber S, Pottet T, et al. Prospective assessment of perioperative course in 2648 patients after surgical treatment of benign prostatic obstruction. *World J Urol.* Germany; 2017 Feb;35(2):285–92.
38. Brunken C, Seitz C, Woo HH. A systematic review of experience of 180-W XPS GreenLight laser vaporisation of the prostate in 1640 men. *BJU Int.* 2015

Oct;116(4):531–7.

39. Bachmann A, Muir GH, Collins EJ, Choi BB, Tabatabaei S, Reich OM, et al. 180-W XPS GreenLight laser therapy for benign prostate hyperplasia: Early safety, efficacy, and perioperative outcome after 201 procedures. *Eur Urol. Switzerland*; 2012 Mar;61(3):600–7.
40. Rieken M, Bonkat G, Müller G, Wyler S, Mundorff NE, Püschel H, et al. The effect of increased maximum power output on perioperative and early postoperative outcome in photoselective vaporization of the prostate. *Lasers Surg Med.* 2013 Jan;45(1):28–33.
41. Campbell NA, Chung ASJ, Yoon PD, Thangasamy I, Woo HH. Early experience photoselective vaporisation of the prostate using the 180W lithium triborate and comparison with the 120W lithium triborate laser. *Prostate Int.* 2013 Mar;1(1):42–5.
42. Bachmann A, Tubaro A, Barber N, D’Ancona F, Muir G, Witzsch U, et al. 180-W XPS greenlight laser vaporisation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: 6-month safety and efficacy results of a European multicentre randomised trial - The GOLIATH study. *Eur Urol.* 2014 May;65(5):931–42.
43. Bachmann A, Tubaro A, Barber N, D’Ancona F, Muir G, Witzsch U, et al. An European Multicenter Randomized Noninferiority Trial Comparing 180 W GreenLight XPS Laser Vaporization and Transurethral Resection of the Prostate for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction: 12-Month Results of the GOLIATH Study. *J Urol.* 2015 Feb;193(2):570–8.
44. Thomas JA, Tubaro A, Barber N, D’Ancona F, Muir G, Witzsch U, et al. A Multicenter Randomized Noninferiority Trial Comparing GreenLight-XPS Laser Vaporization of the Prostate and Transurethral Resection of the Prostate for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction: Two-yr Outcomes of the GOLIATH Study. *Eur Urol.* 2016 Jan;69(1):94–102.
45. National Institute for Health Research (NICE). GreenLight XPS for treating benign prostatic hyperplasia. 2016.
46. Paloni E, Asano E, Paiva H. Direct Medical Costs of Treating Chronic Lymphocytic Leukemia Patients in the Private Healthcare System in Brazil: Results From A 24-

Month Retrospective Analysis of an Administrative Database. Value Heal. 2016;19(3):A147.

47. Teich V, Piha T, Fahham L, Squiassi HB, Paloni E de M, Araújo DV, et al. Acute Coronary Syndrome Treatment Costs from the Perspective of the Supplementary Health System. Arq Bras Cardiol. 2015;339–44.
48. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.
49. Averbek MA, Blaya R, Seben RR, Lima NG De, Denardin D, Fornari A, et al. Diagnóstico e tratamento da hiperplasia benigna da próstata Diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia. Rev da AMRIGS. 2010;54(4).
50. Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified ? BJU Int. 1999;83:227–37.