



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE Nº 97, DE 20 DE OUTUBRO DE 2026.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do
Adenocarcinoma de Próstata.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE E A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhes conferem o Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Adenocarcinoma de Próstata.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral do Adenocarcinoma de Próstata, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do Adenocarcinoma de Próstata.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 498, de 11 de maio de 2016, publicada no Diário Oficial da União nº 90, de 12 de maio de 2016, Seção 1, pág. 140.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MOZART JULIO TABOSA SALES
FERNANDA DE NEGRI

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA

1. INTRODUÇÃO

O Câncer de Próstata (CaP) é uma neoplasia de progressão heterogênea, com taxas de crescimento tumoral variáveis, apresentando em sua evolução desde fenótipos indolentes a rapidamente progressivos. Desta forma, destaca-se que, enquanto alguns pacientes apresentam doença agressiva e com prognóstico reservado, outros podem ter sobrevida prolongada até mesmo após desenvolverem metástases à distância. Ao longo dos últimos anos, houve um aumento em sua incidência devido ao efeito combinado do envelhecimento da população, melhora da sensibilidade das técnicas diagnósticas e da difusão de rastreamento baseados na medida sérica do antígeno prostático específico (PSA) ou toque retal¹. O adenocarcinoma de próstata corresponde a aproximadamente 95% das neoplasias malignas de próstata, representando um problema de saúde pública crescente em quase todo o mundo. Assim, o termo CaP será usado como sinônimo de adenocarcinoma de próstata.

Com uma estimativa global de 1,4 milhão de novos casos e 396 mil óbitos, o CaP é o quarto câncer mais frequente no mundo e a oitava causa de morte por câncer entre homens em 2022². No Brasil, estimam-se 77.920 casos novos anuais, no período de 2026 a 2028, o que equivale a um risco estimado de 74,62 casos novos a cada 100 mil homens. Ainda, é o câncer mais incidente entre homens em todas as regiões. Com relação à mortalidade, ocorreram 17.258 óbitos por câncer de próstata no Brasil em 2023, com risco estimado de 16,71 mortes por 100 mil habitantes³.

O câncer de próstata possui desenvolvimento multifatorial e dependente da sinalização androgênica, mediada pelo receptor de androgênio (AR), localizado no locus Xq11-13 do cromossomo X. Alterações genéticas e moleculares podem ocorrer ao longo da progressão tumoral, incluindo mutações em genes supressores tumorais como RB1, PTEN e TP53, além de alterações em genes envolvidos na recombinação homóloga e reparo do DNA, como BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2 e RAD51D, especialmente na doença resistente à castração. Essas alterações podem ocorrer tanto na forma germinativa (hereditária) quanto somática (restrita ao tecido tumoral), com implicações distintas para aconselhamento genético e escolha terapêutica. A maioria dos tumores corresponde a adenocarcinomas, com perfil imuno-histoquímico tipicamente positivo para PSA, AR e NKX3.1. A graduação histológica é realizada pelo sistema de Gleason, sendo padrões mais elevados associados a menor diferenciação tumoral e pior prognóstico⁴⁻⁸. Há dois fatores de risco bem definidos para o câncer de próstata: idade e predisposição genética, isto é, histórico familiar de câncer de próstata ou outros tipos de câncer⁹. Sabe-se que o risco é maior em homens com parentes de primeiro grau que tiveram a doença (por exemplo, pai ou irmão). De todo modo, o câncer de próstata também ocorre com frequência em homens sem histórico familiar. Outros fatores de risco para o desenvolvimento deste câncer podem incluir: dieta (por exemplo, consumo de produtos lácteos, alta ingestão de cálcio, ingestão de alimentos processados e excesso de álcool), obesidade, tabagismo, exposição ocupacional ou a produtos químicos, infecções prévias¹⁰.

Apesar de estudos apontarem uma maior incidência e mortalidade de CaP em homens negros, é possível que esses achados sejam consequência de uma maior dificuldade de acesso a serviços de saúde e das desigualdades sociais, raciais e étnicas¹¹⁻¹³. O aumento do risco de câncer de próstata em indivíduos obesos tem sido observado apenas para cânceres de próstata avançados, de alto grau e fatais, indicando uma associação com pior prognóstico¹⁴.

A influência de suplementos dietéticos, como selênio e cálcio, no desenvolvimento do CaP tem sido objeto de diversas pesquisas. Em revisão sistemática com metanálise, foi observado efeito protetor do selênio, porém sem significância estatística (RR=0,90; IC 95%: 0,74 a 1,09)¹⁵. O efeito foi significativo ao investigar seu efeito protetor sobre o CaP avançado (RR= 0,67; IC 95%: 0,52 a 0,87)¹⁵. Ainda, uma revisão sistemática com metanálise de estudos observacionais mostrou que o consumo de cálcio aumentou o risco de CaP (RR=1,15; IC 95%: 1,04 a 1,27). O efeito foi significativo com seguimento superior a dez anos

(RR=1,22; IC 95%: 1,07 a 1,38). Os autores alertam para possíveis confundidores, como atividade física, tabagismo e dieta, concluindo pela cautela na suplementação com cálcio, de forma a considerar os possíveis riscos e benefícios¹⁶.

Uma revisão sistemática de estudos observacionais reforçou a evidência de que o uso de finasterida reduziu de forma significativa o risco de CaP, de forma geral, comparada a placebo (OR = 0,70, IC 95%: 0,51 a 0,96). Por outro lado, houve aumento do risco de CaP de alto grau (OR = 2,10, IC 95%: 1,85 a 2,38), o que sugere que o grau de malignidade do CaP possa ser aumentado com o uso de finasterida¹⁷.

Avanços significativos no diagnóstico e tratamento do CaP, incluindo o aumento da acurácia dos exames de imagem específicos para a neoplasia, o que impacta diretamente na indicação de biópsias e no estadiamento, além do uso de novos agentes terapêuticos, têm contribuído para o aumento da sobrevida e para a melhora da qualidade de vida dos pacientes na fase avançada da doença¹⁸.

A identificação de fatores de risco e o diagnóstico precoce da doença aliados ao encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado, conferem à Atenção Primária à Saúde (APS) um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a uniformizar o estabelecimento de protocolos terapêuticos com base em evidências que garantam a segurança, a efetividade e a reprodutibilidade, para orientar condutas e protocolos assistenciais. O Protocolo preconizará os procedimentos e esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão indicados como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante. Instituições que disponham de outras tecnologias para diagnóstico, tratamento e monitoramento, fornecidos por meio de recursos próprios, podem ofertá-las de modo complementar, sem que a sua realização constitua requisito para a autorização dos medicamentos e procedimentos preconizados pelo Protocolo.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- C61 – Neoplasia maligna da próstata

3. DIAGNÓSTICO

É fundamental que o profissional possa identificar e reconhecer marcadores de determinantes sociais como identidade de gênero, racismo, orientação sexual, etnia, questões laborais e iniquidades sociais e econômicas, como os indicadores de saúde que podem contribuir ou desenvolver situações de agravos e condições de adoecimento.

Este documento apresenta enfoque em pessoas do sexo masculino. Contudo, existem indivíduos que possuem próstata e são transgêneros ou que não se identificam com os termos utilizados na literatura. Assim, o documento não pretende isolar, excluir ou diminuir a experiência de qualquer indivíduo nem discriminar nenhum grupo.

3.1. Detecção precoce

As estratégias de detecção precoce existentes são classificadas em dois tipos: rastreamento e diagnóstico precoce. O rastreamento se refere à avaliação rotineira e sistemática de homens assintomáticos e sem suspeita clínica de câncer de próstata. O diagnóstico precoce consiste em estratégias voltadas para a identificação oportuna de sinais e sintomas suspeitos na atenção

primária, seguidas de encaminhamento para confirmação diagnóstica, de acordo com os fatores de risco e com as condições clínicas do indivíduo e dependendo também da organização do sistema de saúde local^{19,20}.

Em grande parte das vezes, o câncer de próstata possui evolução silenciosa, podendo não apresentar sinais e sintomas em sua fase inicial. Além disso, diferentes sintomas não específicos podem estar presentes durante a progressão da doença, que incluem sintomas do trato urinário inferior (por exemplo, retenção urinária ou noctúria), disfunção erétil, dor (óssea, por exemplo), hematúria. Fatores individuais dos pacientes devem ser investigados, como histórico familiar de câncer e hábitos de vida (exposição ocupacional, consumo de álcool, tabagismo e hábitos alimentares) e doenças prévias (infecções, por exemplo)²¹.

O rastreamento populacional do CaP é possível pela dosagem do PSA e da realização do toque retal, ambos já praticados no Brasil²², embora sua validade como ferramenta para a detecção de neoplasias em estágios precoces e consequente diminuição da mortalidade ainda seja questionada no Brasil²². Apesar de ser justificado pela alta prevalência do CaP, a morbimortalidade associada ao diagnóstico em estágios avançados e os poucos sintomas em estágio inicial²³⁻²⁸, há preocupação quanto aos resultados falso-positivo do PSA, ao sobrediagnóstico e sobretratamento, ou seja, do diagnóstico e do tratamento de cânceres que nunca evoluiriam a ponto de apresentar sintomas ou de ameaçar a vida do homem^{20,29}, bem como suas consequências, tais como complicações de biópsias e de tratamentos desnecessários, em especial a incontinência urinária e a disfunção sexual erétil²³⁻²⁸. Sabe-se que o uso do PSA na busca de CaP em indivíduos de risco levou a um aumento do diagnóstico de pacientes com doença localizada e de baixo risco, que representam quase a metade dos pacientes diagnosticados³⁰.

Embora não haja evidências de benefício na redução da mortalidade para o rastreamento com toque retal, a situação é mais controversa para o rastreamento com PSA. Dois ensaios clínicos - *Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian Cancer Screening Trial* (PLCO) e *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) - e suas respectivas atualizações apresentam resultados conflitantes quanto ao benefício dessa intervenção na mortalidade por CaP²³⁻²⁸. O estudo PLCO apresenta sérias limitações, como alta taxa de contaminação com rastreio de 50% no braço controle, que limita os seus resultados³¹. O estudo ERSPC apresenta menor taxa de contaminação, demonstrando que o rastreamento baseado em PSA e subsequente biópsia guiada por ultrassom reduziu em 21% a mortalidade específica após o período de 16 anos. Assim, foi necessário rastrear 570 homens e operar 18 para evitar um óbito por CaP³². Essa observação é reflexo do número considerável de tumores indolentes detectados, resultando em expressivo sobrediagnóstico e sobretratamento, representando a principal barreira para a recomendação do rastreamento³³.

As diretrizes da Associação Europeia de Urologia (*European Urological Association* - EAU) e da *National Comprehensive Cancer Network Practical Guidelines on Prostate Cancer*³⁴ (NCCN), atualizadas em 2021, recomendam oferecer uma estratégia compartilhada de detecção precoce individualizada e adaptada ao risco para homens com expectativa de vida acima de 10 anos. Ainda, reforçam que o diagnóstico não representa a necessidade de tratamento, uma vez que a vigilância ativa pode ser uma alternativa adequada. A Associação Americana de Urologia (*American Urological Association* - AUA) recomenda que pacientes com idade entre 55 e 69 anos sejam considerados para a detecção precoce individualizada, após avaliação dos benefícios e riscos de tal procedimento. A EAU recomenda a detecção precoce a partir dos 50 anos e dos 45 anos, para os pacientes com fatores de risco, enquanto a NCCN recomenda o início aos 45 anos e, aos 40, se há fatores de risco como história familiar, raça negra ou presença de mutação germinativa (EAU/NCCN)³⁵.

Assim, este Protocolo não recomenda a oferta ou a realização de campanhas de rastreamento do CaP em homens assintomáticos. Caso haja busca ativa pelo rastreamento, a decisão pela sua realização deve ser individualizada e compartilhada entre o paciente e a equipe, de modo a esclarecer os riscos envolvidos e os possíveis benefícios²⁰, sugerindo-se o uso de uma ferramenta de apoio (*decision aid*) desenvolvida e validada no Brasil^{20,36,37}. Deve-se esclarecer que os resultados após realização do toque retal ou PSA podem indicar a suspeita de CaP, não representando a confirmação diagnóstica²⁶.

3.2. Diagnóstico cirúrgico e por imagem

Em homens com quadro clínico suspeito de CaP ou naqueles que optaram por rastreamento e apresentaram PSA com resultado alterado, é necessária investigação diagnóstica. A suspeita do CaP é reforçada por alteração da consistência da próstata ao toque retal ou elevação dos níveis séricos de PSA acima de 3,0 ng/mL, repetido e confirmado^{38,39}. Se disponíveis, outros exames derivativos do PSA, como cinética, relação livre ou relacionado à idade, são ferramentas úteis para melhorar a especificidade do PSA.

Uma avaliação de risco deve ser feita para evitar a realização de biopsias não necessárias. Nesse contexto, a ressonância magnética multiparamétrica (mpRM) é o melhor método de imagem para o diagnóstico e posterior estadiamento local de eventual CaP diagnosticado^{21,40,41}. O exame é denominado multiparamétrico pois avalia a próstata em quatro sequências diferentes de imagem: T1, T2, perfusão e difusão. O radiologista, ao identificar uma imagem suspeita, avalia esta área nas 4 sequências e aplica a classificação *Prostate Imaging Reporting and Data System* (PI-RADS) v2.1, que varia de 1 a 5, sendo a lesão considerada suspeita quando PI-RADS igual ou maior a 3⁴². A RM apresenta sensibilidade de 95% na detecção de câncer de próstata clinicamente significativo (CaPcs) quando o volume tumoral é maior que 0,5 cm³ com valor preditivo negativo (VPN) de 80% a 98%^{43,44}; de modo que pode aprimorar a taxa de detecção de pacientes com CaP, inclusive na comparação com outros métodos, como a biópsia transretal guiada por US⁴⁵. O estudo prospectivo e multicêntrico PROMIS avaliou 576 pacientes que realizaram RM e biópsia transretal guiada por US com 12 fragmentos e saturação transperineal. O estudo confirmou a superioridade na RM quando comparado aos 12 fragmentos guiados por US na sensibilidade 93% versus 48% para CaPcs e no VPN 89% versus 74%, porém, com menor especificidade 41% versus 96%⁴⁵.

Estudos têm demonstrado benefícios da RM multiparamétrica mesmo em pacientes que não foram submetidos a biópsia prévia. O estudo multicêntrico *Precision Trial* randomizou 500 pacientes sem biópsia prévia para ressonância, sem ou com biópsia (para os casos de PI-RADS > 2), versus biópsia padrão guiada por ultrassonografia transretal, e observou maior diagnóstico de CaP clinicamente significativo em 38% versus 26% a favor da RM, e menor detecção de tumores clinicamente não significativos (9% versus 22%)⁴⁶. Em concordância, resultados de metanálise recente da Cochrane e de dois estudos prospectivos multicêntricos, MRI-FIRST e 4M Trial, também demonstraram que a realização da RM e a obtenção de fragmentos direcionados às suas áreas suspeitas em combinação com a amostragem sistemática aumenta significativamente a detecção de CaPcs em pacientes nunca biopsiados⁴⁷⁻⁴⁹.

Para os casos positivos com a mpRM, três técnicas de biópsia guiada por RM são possíveis: cognitiva, guiada por fusão de imagens e realizada em tempo real dentro do aparelho da ressonância (*in bore*). Os dois tipos de biópsia guiada por RM adotados na prática clínica são as por cognição ou fusão de imagens, já que a *in bore* está associada a custos elevados e é reservada apenas para pesquisa clínica. Tanto na biópsia por fusão quanto por cognição, o exame é feito com o emprego de um aparelho de ultrassom. A diferença é que, na fusão, utiliza-se um aparelho de ultrassom com um software específico que divide a tela do equipamento em dois: de um lado, a imagem do ultrassom em tempo real e do outro, a imagem da ressonância realizada previamente. Com o auxílio de um sistema de navegação, as imagens são expostas na tela do aparelho no mesmo plano, possibilitando uma amostragem da área suspeita com maior precisão. Na biópsia guiada por RM por cognição, o médico verifica no computador ou negatoscópio a imagem da RM com a área suspeita e, cognitivamente, tenta identificar onde estaria essa área na imagem do ultrassom, por isso, esta técnica requer maior experiência e tem curva de aprendizado mais longa⁵⁰.

Há controvérsias em relação à superioridade de cada técnica de biópsia guiada por RM. O estudo multicêntrico *Future Trial* randomizou 234 pacientes para as três técnicas e não observou diferença na detecção de CaP entre os métodos⁵¹. Os consensos europeu e americano não indicam evidência de superioridade entre os três métodos, mas recomendam que a preferência deva ser dada à fusão de imagens. Na ausência da fusão de imagens e havendo médico experiente em ressonância, a biópsia cognitiva seria uma opção razoável^{52,53}.

Antes da realização de qualquer técnica de biópsia, deve-se solicitar uma RM multiparamétrica da próstata. Se o exame não estiver disponível em tempo oportuno, a investigação deve prosseguir com a biópsia sistemática de 12 fragmentos, preferencialmente pela via transperineal, sem prejuízo da realização posterior da ressonância. Caso sejam identificadas áreas suspeitas (PI-RADS 3, 4 ou 5), a biópsia deve ser guiada por cognição ou fusão, com obtenção de 3 a 4 fragmentos da área suspeita, além dos 12 fragmentos randômicos^{52,53}.

Ademais, na suspeita de CaP, também é indicada a realização da biópsia de próstata guiada por ultrassom, a qual pode ser realizada pelas vias transretal ou transperineal. A taxa de detecção de CaP é semelhante entre as duas vias, porém estudos e consensos recentes têm favorecido a adoção preferencial da via transperineal pela menor taxa de complicações infecciosas. Embora a ultrassonografia apresente baixa acurácia na visualização do CaP, é útil na orientação e posicionamento da agulha nas diferentes zonas da próstata durante a realização da biópsia, seja pela via transperineal ou transretal⁵⁴.

A via transperineal representa a melhor opção para prevenção de complicações infecciosas pós-biópsia, uma vez que a agulha entraria pelo períneo após antissepsia em vez de atravessar a mucosa retal contaminada⁵⁵⁻⁶⁰ e, por isso, é a mais recomendada por diretrizes internacionais^{21,40,41}. A via transretal também pode ser utilizada, porém dados da literatura mostram aumento progressivo das complicações infecciosas devido ao aumento da resistência das enterobactérias às quinolonas (20% a 45%)⁶¹.

3.3. Estratificação de risco, fatores prognósticos e estadiamento

O estadiamento tem como objetivo classificar a doença em grupos com características semelhantes, considerando sua extensão locorregional e à distância. Essa classificação permite estabelecer padrões de tratamento e prognóstico, individualizando a abordagem terapêutica para cada paciente. A avaliação do estadiamento clínico, dos níveis séricos de PSA pré-tratamento e do grau de diferenciação histológica do tumor, obtido por meio de biópsia, são fundamentais para a estratificação de risco e a definição do prognóstico do CaP, fornecendo informações valiosas para a tomada de decisão terapêutica⁶².

O grau de diferenciação tumoral do CaP é avaliado pelo escore de Gleason, que se baseia em dois dos padrões encontrados ao exame microscópico: o padrão primário representa a maior parte encontrada e é classificado em três graus de diferenciação (3,4 e 5); já o padrão secundário representa a menor parte encontrada e é também classificado nesses mesmos três graus. Com a soma dos respectivos graus, obtém-se o escore de Gleason, que varia de 6 a 10. Os tumores com escore de Gleason 6 são considerados indolentes; os tumores com escore de Gleason 7 tem agressividade intermediária e os tumores com escore de Gleason 8 a 10 são considerados agressivos^{21,40,41}.

A Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP), em Conferência de Consenso sobre grau tumoral, criou uma classificação agrupando as categorias do escore de Gleason, com melhor correlação com prognóstico e tratamento. A nova classificação é dividida em 5 grupos de grau (GG): GG 1 (escore de Gleason ≤ 6), GG 2 (escore 3+4), GG 3 (escore 4+3), GG 4 (escore de Gleason 8) e GG 5 (escore de Gleason 9 ou 10)^{41,63} (Quadro 1).

Quadro 1 - Grupos de grau histológico

Grupo	Escore de Gleason	Padrão de Gleason	Características histológicas
1	≤6	≤3+3	Apenas glândulas individuais discretas e bem formadas
2	7	3+4	Glândulas predominantemente bem formadas com menor componente de glândulas mal formadas/fundidas/cribriformes
3	7	4+3	Glândulas predominantemente malformadas/fundidas/cribriformes com menor componente de glândulas bem-formadas (Para casos com >95% de glândulas malformadas/fundidas/cribriformes ou ausência de glândulas em um núcleo ou na prostatectomia radical, o componente de <5% de glândulas bem formadas não é considerado na classificação)
4	8	4+4, 3+5 ou 5+3	Apenas glândulas malformadas; Glândulas predominantemente bem-formadas com menor componente de glândulas ausentes (glândulas malformadas/fundidas/cribriformes podem ser um componente menor); Glândulas predominantemente ausentes com menor componente de glândulas bem-formadas (glândulas malformadas/fundidas/cribriformes podem ser um componente menor)

Grupo	Escore de Gleason	Padrão de Gleason	Características histológicas
5	≥ 9	4+5, 5+4 ou 5+5	Ausência de formação de glândulas ou presença de necrose, com ou sem glândulas malformadas/fundidas/cribriformes (se $> 95\%$ de glândulas malformadas/fundidas/cribriformes ou ausência de glândulas em um núcleo ou na prostatectomia radical, $< 5\%$ de glândulas bem formadas não são consideradas no grau)

Fonte: Adaptado de *National Comprehensive Cancer Network* (2024)⁴¹.

A Sociedade Brasileira de Oncologia indica a estratificação dos pacientes em cinco grupos de riscos: muito baixo, baixo, intermediário desfavorável, intermediário favorável e alto. Os critérios de classificação estão apresentados no Quadro 2.

Quadro 2 - Grupos de risco de recorrência e progressão e critérios de classificação

Grupos de Risco	Critérios de classificação
Muito baixo	- Estádio T1c - Escore Gleason ≤ 6 - PSA < 10 ng/mL - Menos de 3 fragmentos de biópsia positivos com $\leq 50\%$ de comprometimento de cada um - Densidade de PSA $< 0,15$ mL/g
Baixo	- Estádio $\leq T2a$ - Escore Gleason ≤ 6 - PSA < 10 ng/mL - Excluídos os pacientes de risco muito baixo
Intermediário favorável	- Escore Gleason ≤ 7 (3+4) - Somente 1 critério de risco intermediário (estádio T2b ou Gleason 7 (3+4) ou PSA 10-20 ng/mL) - Menos de 50% dos fragmentos de biópsias positivos (no caso da ISUP 2)
Intermediário desfavorável	- Escore Gleason ≤ 7 (4+3) - Mais de 1 critério de risco intermediário (estádio T2b ou Gleason 7 (3+4 ou 4+3) ou PSA 10-20 ng/mL) - Mais de 50% dos fragmentos de biópsias positivos (se Gleason 3+4)
Alto	- Qualquer um dos seguintes critérios: - Escore Gleason ≥ 8 - Estádio $\geq T3$ - PSA ≥ 20 ng/mL
Muito alto	- Qualquer um dos seguintes critérios: - cT3b ou cT4 - Padrão de Gleason primário 5 (ISUP grau 5) - 2 de 3 critérios de alto risco - Mais de 4 fragmentos com Gleason ≥ 8

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica⁶⁴

O estadiamento pode ser realizado de acordo com a classificação de risco. Nos pacientes em qualquer grupo de risco, a ressonância magnética pré-biópsia pode fornecer informações sobre o estadiamento. Pacientes com risco intermediário ou alto podem realizar um exame de imagem de abdômen e pelvis, e cintilografia óssea (CO) para triagem de metástase^{21,40}. Outros exames complementares úteis incluem: hemograma, avaliação da função hepática e renal, fosfatase alcalina e dosagem de testosterona⁶⁵.

Em relação aos exames de imagem, a tomografia computadorizada (TC) não é útil no diagnóstico do tumor primário e apresenta desempenho inferior ao da RM no estadiamento local do CaP, portanto, não é indicada nessas situações⁵². O melhor exame para o estadiamento local é a RM. Uma meta-análise mostrou sensibilidade de 58% e especificidade de 88% para a identificação de extensão extra prostática ou invasão de vesículas seminais⁶⁶. A RM está indicada no estadiamento pré-operatório dos tumores de próstata de risco intermediário e alto⁵².

Já para o estadiamento linfonodal, a melhor técnica é a linfadenectomia estendida, embora tenha caráter invasivo, pois aumenta em cinco vezes a detecção de micrometástases quando comparado à obturatória⁶⁷. A linfadenectomia está indicada concomitantemente à prostatectomia radical nos pacientes de risco intermediário e alto⁵². A RM e a TC de abdômen total apresentam desempenho semelhantes e são os métodos de imagem recomendados para o estadiamento linfonodal e visceral nos casos de CaP de risco intermediário ou alto^{52,68}.

O emprego da TC e da RM na avaliação de metástase linfonodal tem baixa sensibilidade e se baseia no tamanho e na morfologia do linfonodo. Embora exista controvérsia sobre o valor de corte, são considerados suspeitos linfonodos acima de 8 mm. Um estudo com 4.264 pacientes tratados com cirurgia encontrou linfonodos positivos em 15% e somente 2,5% tinham TC positiva, denotando a baixa sensibilidade deste método⁶⁹. A TC tem sua melhor indicação em áreas inconclusivas na CO e

metástases viscerais no CaP avançado. A RM pode ser considerada como método de imagem alternativo à TC para o estadiamento linfonodal, mas também apresenta sensibilidade inferior a 40% na detecção de metástases linfonodais⁵². Em pacientes com risco alto ou muito alto, deve-se acrescentar a TC de abdome para complementar o estadiamento.

A CO está indicada no estadiamento sistêmico do CaP quando o paciente apresenta nível de PSA acima de 20 ng/mL, ISUP ≥ 3 , estágio $\geq T3$, presença de dor óssea ou níveis de fosfatase alcalina elevados. A positividade da CO foi de 2,3% quando o nível de PSA era menor que 10 ng/mL; 5,3%, quando o nível de PSA era de 10 a 20 ng/mL, e; 16%, quando o nível de PSA era superior a 20 ng/mL^{70,71}. A CO também está indicada na recidiva bioquímica pós-tratamento local quando o nível de PSA é acima de 10 ng/mL, o tempo de duplicação de PSA é inferior a 6 meses ou o paciente apresenta dor óssea. Em casos duvidosos, a tomografia e a RM são os exames de imagem indicados para confirmação da metástase óssea visualizada na CO^{72,73}.

O exame Tomografia por Emissão de Pósitrons utilizando radiotraçadores direcionados ao PSMA não foi avaliado para incorporação pela CONITEC e, portanto, não faz parte das recomendações desse PCDT.

3.3.1. Classificação clínica e patológica TNM

Tradicionalmente, o estadiamento do CaP mais utilizado é o da União Internacional Contra o Câncer (UICC)⁷⁴, a Classificação de Tumores Malignos, que utiliza as categorias T (tumor), N (acometimento linfonodal) e M (metástase a distância), chamada simplificada de TNM, conforme apresentado a seguir (Quadro 3).

Quadro 3 - Estadiamento clínico do câncer de próstata de acordo com a União Internacional Contra o Câncer (UICC).

Item	Descrição
CATEGORIA T (TUMOR)	
T	Tumor primário
TX	O tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Não há evidência de tumor primário.
T1	Tumor clinicamente inaparente, não palpável.
T1a	Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado.
T1b	Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado.
T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha (por exemplo, devido a PSA elevado).
T2	Tumor confinado à próstata.
T2a	Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos.
T2b	Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos.
T2c	Tumor que envolve ambos os lobos.
T3	Tumor que se estende através da cápsula prostática. (Nota: A invasão do ápice prostático ou da cápsula prostática (mas não além dela) não é classificada como T3, mas como T2)
T3a	Extensão extracapsular unilateral ou bilateral
T3b	Tumor que invade vesícula(s) seminal(ais).
T4	Tumor que está fixo ou que invade estruturas adjacentes que não as vesículas seminais: esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus e/ou parede pélvica.
CATEGORIA N (ACOMETIMENTO LINFONODAL)	
N	Linfonodos regionais (Nota: Metástase inferior a 0,2 cm pode ser designada pN1mi).
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional.
N1	Metástase em linfonodo regional.
CATEGORIA M (METÁSTASE A DISTÂNCIA)	
M	Metástase a distância (Nota: Quando há mais de um local de metástase, a categoria mais avançada é usada. (p)M1c é a categoria mais avançada).
M0	Ausência de metástase a distância.
M1	Metástase a distância.
M1a	Linfonodo(s) não regional(ais).
M1b	Osso(s).
M1c	Outra(s) localização(ões).

Nota: No estadiamento patológico – pTNM, as categorias pT e pN correspondem às categorias T e N após a cirurgia. Inexiste a categoria pT1 e só há uma categoria pT2 que engloba qualquer tumor órgão confinado, independente de localização ou volume tumoral.

Na sequência, está apresentado o quadro com a classificação de estágio da doença de acordo com os agrupamentos TNM (Quadro 4).

Quadro 4 - Estágio clínico do câncer de próstata de acordo com a União Internacional Contra o Câncer (UICC)

Estágio	Descrição
I	T1, T2a N0 M0
II	T2b, T2c N0 M0

Estágio	Descrição
III	T3, T4 N0 M0
IV	Qualquer T N1 M0 Qualquer T e Qualquer N M1

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos os pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, confirmado por histologia.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Intolerância, hipersensibilidade, carcinoma in situ ou contraindicação serão os critérios de exclusão ao uso do respectivo medicamento ou procedimento preconizado neste Protocolo.

6. TRATAMENTO

Os tratamentos preconizados neste Protocolo são baseados na literatura científica atual, levando em conta as tecnologias com indicação relacionada ao CaP aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e recomendados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) – com a exceção de casos excepcionais, para os quais se admitiu o uso *off-label*, tido como consagrado na prática clínica – e que demonstram impacto na história natural da doença, com o objetivo principal de reduzir a mortalidade relacionada ao CaP.

Este PCDT abordará os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão disponíveis como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento, ressaltando-se que a ordem de apresentação não implica em ordem de preferência de uso. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

6.1. Cuidado Oncológico Integral

O cuidado ao paciente com câncer deve considerar o impacto dos sintomas sobre a qualidade de vida, a obtenção de remissão sustentada, o prolongamento da sobrevida e, sempre que possível, a finalidade curativa. Para tal, é necessária uma perspectiva integral que transcenda o tratamento antineoplásico focado estritamente no controle da doença. Para assegurar a qualidade de vida, a adesão terapêutica e a preservação da dignidade humana, a assistência oncológica deve ser baseada no cuidado centrado na pessoa, reconhecendo o indivíduo em suas dimensões biológica, psíquica, social e existencial.

As condutas e decisões terapêuticas devem considerar os objetivos do cuidado, a qualidade de vida e a funcionalidade, respeitando os valores, as preferências, as prioridades e o contexto de vida de cada paciente. Assim, é fundamental um plano de cuidado individualizado, definido a partir de uma decisão compartilhada, ou seja, equipe assistente e paciente definem juntos os caminhos terapêuticos. Esse plano deve focar na manutenção, sempre que possível, da capacidade do indivíduo de realizar suas atividades pessoais, sociais e profissionais, promovendo autonomia e reintegração à rotina.

A comunicação deve ser acessível, empática e antecipada sobre o diagnóstico, potenciais eventos adversos e consequências temporárias ou permanentes decorrentes das intervenções (cirúrgicas, radioterápicas ou sistêmicas), como infertilidade, cardiotoxicidade, entre outros. Esse diálogo transparente capacita o paciente a exercer sua autonomia e a se preparar, física e emocionalmente, para o itinerário terapêutico.

O cuidado deve ser ofertado por meio de uma equipe multiprofissional em todas as fases da doença, integrando a APS e os serviços especializados. Quando o serviço não dispuser dos recursos necessários, deve-se ofertar o Tratamento Fora de Domicílio (TFD) de modo a garantir a continuidade assistencial.

O controle de sintomas e a mitigação dos impactos multidimensionais do câncer requerem monitoramento contínuo e proativo. A avaliação e o controle da dor, a abordagem da fadiga relacionada ao câncer e o gerenciamento adequado dos eventos adversos são fundamentais. Da mesma forma, o suporte nutricional e o acompanhamento psicológico contínuo devem integrar a rotina assistencial, reduzindo a morbidade, minimizando o impacto emocional do diagnóstico e auxiliando no enfrentamento da ansiedade, da depressão e do sofrimento psíquico que costumam acompanhar a jornada oncológica. De forma complementar ao tratamento, as Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) podem compor o rol de ações e intervenções voltadas ao cuidado de indivíduos.

Para preservar a funcionalidade e mitigar possíveis limitações funcionais, a reabilitação, envolvendo fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, entre outras, deve ser iniciada o quanto antes.

A avaliação da função urinária e da função sexual é realizada antes do tratamento local e repetida ao longo do seguimento. Constatada disfunção, a equipe assistente define o plano de reabilitação adequado ao caso, incluindo a fisioterapia do assoalho pélvico e as demais medidas disponíveis no SUS.

Ainda, considerando o seu impacto físico e emocional em todo o núcleo familiar, a equipe assistente deve ofertar suporte informativo, psicológico e orientação contínua aos familiares e cuidadores.

6.1.1. Cuidados paliativos

Cuidados paliativos consistem, segundo a *International Association for Hospice & Palliative Care* (IAHPC), em “cuidados holísticos ativos, ofertados a pessoas de todas as idades que se encontram em intenso sofrimento relacionado à sua saúde, proveniente de doença severa, especialmente aquelas que estão no final da vida”. Seu objetivo é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, suas famílias e seus cuidadores⁷⁵.

Em consonância, a Política Nacional de Cuidados Paliativos (PNCP) estabelece princípios que orientam a organização e a oferta dessa abordagem no SUS, reafirmando a valorização da vida e o reconhecimento da morte como um processo natural⁷⁶. Entre eles, destacam-se o respeito à autonomia, valores, crenças e práticas culturais e religiosas da pessoa; a oferta precoce e contínua dos cuidados paliativos ao longo do curso da doença, de forma integrada ao tratamento; o reconhecimento e o controle do sofrimento em suas dimensões física, psicoemocional, espiritual e social, centrado na pessoa e em sua família e a atuação de equipes multiprofissionais em caráter interdisciplinar.

O controle de sintomas físicos constitui componente essencial dessa abordagem e deve ser realizado de forma contínua e centrada na pessoa, por meio sua da identificação e tratamento. A dor pode ser um sintoma em pacientes com adenocarcinoma de próstata e seu controle adequado está associado à melhor qualidade de vida desses pacientes. Assim, em qualquer etapa do tratamento, deve-se oferecer o acesso às estratégias medicamentosas e não medicamentosas disponíveis no SUS para controle da dor, conforme preconizado no PCDT da dor crônica vigente, ou em documentos congêneres publicados pelo Ministério da Saúde. Além das estratégias medicamentosas e não medicamentosas, considerando as particularidades da doença, deve-se ter especial atenção à necessidade de ajuste de doses, monitoramento de eventos adversos e revisão periódica das prescrições. Avaliar e conduzir apropriadamente, e em paralelo, sintomas físicos, tais como a dor, bem como aqueles de fundos psicológicos, sociais e espirituais, que impactam a qualidade de vida das pessoas, é parte do escopo dos cuidados paliativos.

Nesse contexto, os cuidados paliativos configuram-se como uma abordagem aplicável a todos os espaços de cuidado e níveis de atenção à saúde. Não se restringem à atuação de equipes especializadas, devendo ser incorporados às práticas dos diferentes profissionais e pontos da Rede de Atenção à Saúde (RAS), conforme suas competências e a complexidade das

necessidades identificadas. Assim, a articulação entre os níveis de atenção, por meio de fluxos pactuados, comunicação efetiva e referência adequada, é essencial para garantir a continuidade e a integralidade do cuidado.

O modelo integral de cuidados paliativos evidencia a articulação dinâmica entre as terapêuticas modificadoras da doença e a abordagem paliativa ao longo do percurso de adoecimento, podendo ser desenvolvidos de forma concomitante. À medida que a doença evolui e a efetividade dos tratamentos curativos diminui, a abordagem paliativa é progressivamente ampliada, incluindo o apoio à pessoa em cuidados paliativos e seus familiares e cuidadores, com acompanhamento também no período de luto.

Nesse sentido, o Planejamento Antecipado de Cuidados também é parte essencial dessa abordagem, auxiliando a elaboração de um plano terapêutico em consonância com os objetivos de cuidado, valores e preferências da pessoa⁷⁷.

6.1.2. Cuidado farmacêutico

Ressalta-se a importância do acompanhamento dos usuários em relação ao uso dos medicamentos preconizados neste PCDT para que alcancem os resultados positivos em relação à efetividade do tratamento e para monitorar o surgimento de problemas relacionados à segurança. Nesse aspecto, a prática do Cuidado Farmacêutico, por meio de orientação, educação em saúde e acompanhamento contínuo, contribui diretamente para o alcance dos melhores resultados em saúde, ao incentivar o uso apropriado dos medicamentos que sejam indicados, seguros e efetivos, ao estimular a adesão ao tratamento, ao fornecer apoio e informações que promovam a autonomia e o autocuidado dos pacientes. Como a adesão ao tratamento é essencial para que o usuário alcance os resultados esperados, é fundamental que sejam fornecidas, no momento da dispensação dos medicamentos, informações acerca do processo de uso do medicamento, interações medicamentosas e possíveis reações adversas. A integração do Cuidado Farmacêutico aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas é, portanto, fundamental para proporcionar uma assistência à saúde mais segura, efetiva e centrada na pessoa, abordando de forma abrangente as necessidades de cada indivíduo.

6.2 Escolha da abordagem

A escolha da abordagem terapêutica no cenário do CaP depende de vários fatores, incluindo o estágio da doença e a sua evolução, o potencial benefício, eventos adversos e o status individual de cada paciente.

Vários termos são utilizados no contexto de tratamento do CaP. Para esclarecer as principais categorias e suas definições, os conceitos mais importantes são apresentados a seguir:

- Observação e Vigilância: A observação é recomendada usualmente para homens mais velhos quando é improvável que o câncer afete sua expectativa de vida natural. A vigilância ativa tem por finalidade evitar o tratamento desnecessário e envolve testes regulares (por exemplo, PSA, exames de ressonância magnética e biópsias) para garantir que quaisquer sinais de progressão sejam identificados de maneira precoce visando ao tratamento adequado da doença.

- Prostatectomia Radical: ressecção total da próstata, com vesículas seminais, com ou sem outras estruturas pélvicas por tumor maligno.

- Radioterapia: modalidade de tratamento consolidada para diversos tipos de câncer, onde as partículas ou ondas de alta energia são direcionadas ao tumor e produzem danos diretos ou indiretos nas moléculas de DNA tumoral. Existem várias formas de radioterapia que podem ser aplicadas no CaP, sendo as mais utilizadas a radioterapia externa (EBRT) e a braquiterapia (BT)

^{78,79}.

- Recidiva Bioquímica (RB): é caracterizada pelo aumento dos níveis de PSA de forma isolada, cujos critérios são utilizados como marcadores de doença em atividade e da necessidade de tratamento ⁸⁰.

- Terapia de privação androgênica (TPA) ou castração ou hormonioterapia: tratamento cujo objetivo é reduzir os níveis de hormônios masculinos, chamados andrógenos, no corpo, ou impedi-los de estimular o crescimento de células de câncer de próstata. Isso pode ser obtido cirurgicamente (orquiectomia bilateral) ou por meio de medicamentos, com o uso de agonistas e

antagonistas do Hormônio Liberador de Gonadotrofina. O bloqueio é máximo ou completo quando se associa um medicamento antiandrogênico de ação periférica à TPA. Por definição, o câncer de próstata sensível à castração pode ser controlado pela redução dos níveis de testosterona do corpo; enquanto o câncer de próstata resistente à castração pode evoluir em um ambiente com baixo nível de testosterona e não responde à TPA^{81,82}.

- Quimioterapia: medicamentos administrados por via intravenosa ou oral que tem por finalidade atingir as células cancerígenas na maior parte do corpo, e que são utilizados comumente no cenário da doença avançada⁸³.

6.3 Câncer de próstata localizado de risco muito baixo ou baixo

Os pacientes diagnosticados com CaP localizado de muito baixo risco ou baixo risco podem optar por serem acompanhados em observação ou vigilância ativa, considerando a baixa taxa de progressão de doença e estudos com resultados favoráveis⁸⁴⁻⁸⁷.

Caso o paciente opte por tratamento, a prostatectomia radical, a radioterapia externa (*External Beam Radiation Therapy* - EBRT) de dose isolada e a braquiterapia são opções prioritárias⁸⁸⁻⁹¹. É importante considerar a expectativa de vida antes de iniciar qualquer tratamento, em especial nestes grupos de risco, nos quais os tumores têm característica mais indolente⁹².

6.3.1 Observação e vigilância ativa

Este tipo de abordagem deve ser reservado aos pacientes com CaP com risco muito baixo ou baixo que expressem preferência pelo acompanhamento da doença em detrimento do tratamento imediato. Salienta-se que a definição do tratamento deve ser uma decisão compartilhada, considerando os riscos e benefícios dessa conduta, as opções de tratamento do CaP localizado, prognóstico, preferências do paciente, idade avançada ou comorbidades importantes que apresentem impacto sobre a expectativa de vida⁸⁸⁻⁹¹.

O princípio da vigilância ativa consiste na identificação de tumores com baixo potencial de progressão, para que não se inicie o tratamento (com intenção curativa) no momento do diagnóstico. Neste tipo de abordagem, opta-se pelo acompanhamento por meio de parâmetros clínicos, como dosagem de PSA, toque retal e RM, e parâmetros patológicos, por meio de biópsias. A evolução da doença pode ser constatada por um aumento progressivo ou significativo das dosagens de PSA (tempo de duplicação do PSA), mudança do escore de Gleason, pelo aparecimento de nódulo ou alteração na consistência da próstata (aumento do número ou percentual de fragmentos comprometidos) e por uma alteração no exame anatomopatológico que indique uma progressão para um grau mais agressivo da neoplasia^{65,93}. Essa abordagem é reservada aos pacientes com expectativa de vida de 10 anos ou mais⁴.

Um estudo indicou que não houve diferença entre as taxas de mortalidade específica de câncer e global quando a vigilância ativa foi comparada à cirurgia associada à radioterapia, realizadas logo após o diagnóstico do CaP em 10 anos de acompanhamento. Taxas de progressão para doença metastática foram levemente superiores no grupo de monitoramento neste período e, ao final dos 10 anos de acompanhamento, 54,6% dos pacientes em vigilância foram submetidos a tratamento⁹⁴.

A vigilância ativa compreende exame de PSA a cada 3 a 6 meses, RM de próstata a cada 12 meses e biópsia prostática confirmatória em 12 meses. Em caso de suspeita clínica de progressão, os exames devem ser antecipados. A vigilância ativa deve ser interrompida para mudança de estratégia, isto é, recomendar o tratamento com prostatectomia radical ou radioterapia externa ou braquiterapia, em caso de modificação do escore de Gleason, mudança no estadiamento ou tempo de duplicação do PSA desfavorável⁹⁵.

A vigilância ativa não corresponde à observação ou conduta expectante (*watchful waiting*), que é reservada para casos com expectativa de vida muito limitada e no qual é indicado apenas tratamento paliativo quando surgirem sinais e sintomas.

6.3.2 Prostatectomia radical

A prostatectomia radical consiste na ressecção completa da próstata, incluindo a uretra prostática, as vesículas seminais e as ampolas dos ductos deferentes⁸⁸⁻⁹¹. É considerada o tratamento padrão-ouro para o CaP localizado, sem evidência de que outros tratamentos sejam mais eficazes no controle da doença e no desfecho de mortalidade. Apresenta um benefício significativo comparado aos pacientes não tratados, reduz a progressão dos tumores localizados para metástases e a mortalidade em estudos de alta qualidade metodológica^{92,96-98}.

Abordagens para realização de prostatectomia radical

A abordagem cirúrgica pode ser realizada por via retropúbica, perineal ou laparoscópica (pré-peritoneal ou transperitoneal), assistida ou não por robô. A via perineal tem a desvantagem de não permitir o acesso aos linfonodos pélvicos, além de cursar com maiores riscos de complicações e lesões retais⁹⁹. A via laparoscópica não é amplamente utilizada devido às dificuldades técnicas e à grande curva de aprendizado para sua melhor realização. Apesar disso, estudos não demonstram que ela seja inferior à via retropúbica⁸⁸⁻⁹¹.

Na tentativa de tornar a prostatectomia laparoscópica mais acessível para os cirurgiões e melhorar os resultados cirúrgicos, surgiu a prostatectomia radical robótica^{100,101}, técnica com alto custo, ainda em fase de absorção e disseminação no Brasil e cujos resultados dependem de curva de aprendizado. Uma revisão sistemática demonstrou menor perda sanguínea e menor necessidade de transfusão com os métodos denominados minimamente invasivos (laparoscopia), mas não encontrou diferenças em termos de resultados oncológicos (margens cirúrgicas) nem resultados funcionais (continência e potência), apesar da recuperação funcional ocorrer de maneira mais precoce nos pacientes submetidos a prostatectomia assistida por robô¹⁰².

Um ensaio clínico randomizado, comparando cirurgia retropúbica com a técnica robótica, demonstrou uma redução significativa em escores de dor pós-operatória, sangramento intraoperatório, taxas de transfusão e tempo de permanência hospitalar¹⁰³. Neste estudo, no entanto, não foram observadas diferenças nos aspectos oncológicos e funcionais, tais como incontinência urinária e disfunção erétil, mesmo após acompanhamento de dois anos¹⁰⁴.

Apesar de demonstrar melhora nos indicadores pós-operatórios, os melhores resultados oncológicos e funcionais relacionados à técnica robótica ainda não foram evidenciados. A prostatectomia radical assistida por robô foi incorporada ao SUS para o tratamento do câncer de próstata localizado, conforme a Portaria SECTICS/MS nº 72/2025.

6.3.3 Radioterapia

A radioterapia é uma modalidade de tratamento consolidada para diversos tipos de câncer. Nela, as partículas ou ondas de alta energia são direcionadas ao tumor e produzem danos diretos ou indiretos nas moléculas de DNA tumoral^{78,79}.

Existem várias formas de radioterapia que podem ser aplicadas no CaP, sendo as mais utilizadas a radioterapia externa (EBRT) e a braquiterapia (BT). A radioterapia externa pode ainda ser dividida de acordo com as características e maneiras pelas quais os feixes de radiação são direcionados ao órgão alvo em: aceleradores lineares/bidimensionais, conformacional em 3 dimensões (3D), intensidade modulada (*intensity-modulated radiotherapy*, IMRT), guiada ou não por métodos de imagem (*image guided radiotherapy*, IGRT). Quanto à braquiterapia, esta consiste na entrega de radiação diretamente na glândula, por meio da implantação de sementes radioativas (baixa taxa de dose) ou de cateteres (alta taxa de dose) guiados por ultrassonografia¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Radioterapia Externa (EBRT)

A radioterapia externa é uma das opções de tratamento do CaP clinicamente localizado e pode ser indicada para todos os grupos de risco, isolada ou em associação com bloqueio androgênico, conforme o estadiamento. O tratamento consiste na aplicação de feixes de radiação produzidos em aceleradores lineares e direcionados para o alvo de tratamento utilizando diferentes tecnologias para titulação de dose e tecnologias de imagem para adequação do alvo¹⁰⁸⁻¹¹².

Apesar de ainda utilizados, os aceleradores lineares bidimensionais vêm sendo substituídos por radioterapia conformacional tridimensional ou IMRT, devido à possibilidade de elevar a dose no alvo prostático com menos radiação atingindo órgãos circunjacentes^{113,114}.

As diferentes técnicas de radioterapia externa 3D dependem de sistemas de planejamento específicos após a aquisição de imagens de TC ou MRI, com o objetivo de permitir que os órgãos e o alvo tumoral sejam delineados e abordados com otimização de dose, dentro do limite de tolerância dos órgãos próximos ao alvo tumoral, que recebe a dose requerida para controle da doença¹⁰⁸⁻¹¹². O planejamento inverso (*inverse planning*) surgiu em função da preocupação com a dose aplicada nos tecidos normais e sua utilização é específica para a IMRT ou para a IGRT. Estas técnicas permitem, com a utilização de atenuadores de feixe de energia, executar os tratamentos com campos múltiplos e administrar a dose de acordo com o planejado¹⁰⁸⁻¹¹².

Os volumes-alvo de tratamento são a próstata, as vesículas seminais e os linfonodos pélvicos. A identificação dos pacientes que se beneficiarão da radiação de linfonodos pélvicos é controversa e pode ser considerada nos casos de pacientes de risco alto¹¹⁵.

Escalonamento de dose de radioterapia

Os órgãos sob risco de toxicidade tardia são principalmente o reto, a bexiga e, em menor proporção, as cabeças femorais. A dose padrão por fração é de 1,8 a 2 Gray (Gy), totalizando 70 a 74 Gy, dividida em cinco frações por semana, durante 7 a 8 semanas. O escalonamento de dose corresponde a uma dose de 76 a 80 Gy ou mais. Essa dose elevada somente é possível (com toxicidade aceitável) pelo uso de técnicas de radioterapia conformada. A distribuição de dose é validada antes do tratamento, de forma qualitativa, pela visualização de curvas de isodose sobre a TC e, de forma quantitativa, por meio de histogramas dose-volume para cada um dos órgãos de interesse. O risco de morbidade em longo prazo é diretamente relacionado com a dose de radiação recebida por cada órgão¹¹⁶⁻¹¹⁸. Assim, há restrições de dose para o intestino delgado e reto, cabeças femorais e bexiga. Com relação à disfunção erétil, existem estudos que apontam para a relação com a irradiação da região do bulbo peniano, no entanto, não há consenso sobre a dose para minimizar este efeito tardio¹¹⁹.

As técnicas de radioterapia evoluíram para permitir que doses mais altas sejam administradas com segurança, a partir de um planejamento 3D. Por exemplo, a radioterapia conformada tridimensional (RCT-3D) substituiu a bidimensional com demonstração de ser menos tóxica¹²⁰. Ela é planejada a partir de uma TC pélvica que permite uma reconstrução 3D dos volumes de interesse e uma simulação virtual dos feixes de irradiação. A segunda geração de técnica 3D, a IMRT, reduz significativamente o risco de toxicidade gastrointestinal se comparada à RCT-3D. A vantagem técnica da IMRT é a capacidade de incidir altas doses de radiação na próstata enquanto minimiza as doses nos órgãos sadios adjacentes^{110,121,122}.

A taxa de morbidade gastrointestinal em dez anos é inferior nos pacientes tratados com a IMRT na comparação com aqueles tratados com a RCT-3D (5% versus 13%, respectivamente), mesmo considerando que os pacientes tratados com a IMRT receberam dose mais alta na próstata¹²³. Adicionalmente, ao comparar a morbidade e o controle de doença entre mais de 12.000 pacientes com CaP tratados com IMRT e RCT-3D, foi verificado que o grupo tratado com IMRT apresentou maior controle da doença e menor probabilidade de complicação gastrointestinal e fratura de quadril¹²⁴.

Hipofracionamento de radioterapia

O hipofracionamento tem como base a utilização de maiores doses de radiação por fração de modo a reduzir o número de aplicações. Além da redução do tempo de tratamento, que pode cair para uma ou duas semanas, existe argumento teórico no qual a utilização de doses maiores por fração poderia ser mais efetiva no tratamento do CaP¹²⁵.

Protocolos atuais de hipofracionamento incluem elevações moderadas de doses, atingindo 2,5 a 3,4 Gy por fração, até os protocolos de hiper-hipofracionamento, com doses maiores que 3,4 Gy por fração¹²⁵. Nestes últimos, é necessária a utilização de técnicas de radioterapia esterotóxica (SBRT) e guiada por imagem (IGRT), visto que a falha em atingir o alvo pode ocasionar

direcionamento de doses excessivas de radiação aos órgãos adjacentes, como bexiga e reto. Em alguns casos, utiliza-se o implante de fiduciais de ouro para ajudar a guiar o tratamento e evitar que doses elevadas sejam aplicadas fora dos alvos planejados¹²⁶⁻¹²⁹.

Estudos apontam para a equivalência oncológica entre o fracionamento padrão e as técnicas de hipofracionamento¹³⁰⁻¹³³. Outro aspecto importante está na segurança da técnica. Ao comparar o uso de 78 Gy em 39 frações (8 semanas) com 36,25 Gy em 5 frações (1 a 2 semanas), foram identificadas toxicidades intestinais e urinárias semelhantes¹³².

Apesar dos resultados animadores em alguns estudos, inexistem resultados de longo prazo do uso destas técnicas. Além disso, o hipofracionamento requer equipamentos de alta tecnologia e equipes treinadas. Portanto, ainda não pode ser considerado o tratamento padrão, devendo ser utilizado em grandes centros onde protocolos de pesquisa possam ajudar a definir melhor o papel da técnica.

Braquiterapia

A braquiterapia, ou radioterapia interna, é uma das formas mais estudadas de tratamento radioterápico para próstata. No entanto, inexistem estudos comparativos randomizados entre a radioterapia externa e a braquiterapia, e a escolha de tipo, técnica e forma dependerá da experiência do centro e de critérios específicos utilizados para braquiterapia^{134,135}.

Braquiterapia de baixa taxa de dose

Consiste no implante de sementes radioativas (iodo, paládio ou cério) diretamente na glândula prostática. Esses isótopos liberam lentamente a radiação diretamente na glândula ou tumor prostático, o que reduz a dose entregue em órgãos adjacentes, como reto e bexiga. O procedimento de implantação das sementes é realizado sob anestesia geral ou raquianestesia^{136,137}. O acesso perineal é utilizado para introdução dos isótopos radioativos que são guiados por ultrassonografia^{138,139}.

Devido à aplicação direta da radiação na glândula prostática, a toxicidade urinária é o principal evento adverso. Isso ocorre devido ao edema relacionado à implantação das sementes e à radiação que atinge a uretra. Desta maneira, é importante selecionar pacientes com próstata pequena (menores que 50 mL), de preferência com bom fluxo urinário ($Q_{max} > 15$ mL/seg) e com sintomas leves (Escore Internacional de Sintomas Prostáticos - IPSS < 13)¹⁴⁰. Pacientes que tenham sido submetidos à ressecção transuretral de próstata também devem ser avaliados de maneira criteriosa, devido à possibilidade de complicações urinárias.

Os melhores resultados deste tipo de braquiterapia ocorrem em pacientes com risco baixo a intermediário favorável. Apesar de não haver estudos que comparem técnicas, é possível considerar a braquiterapia isolada para pacientes com Gleason 7 (3+4) ou menor, nível de PSA menor que 20 ng/mL e fragmentos de biópsia positivos em menos de 30%⁸⁰.

Braquiterapia com alta taxa de dose

Neste tipo de braquiterapia, utilizam-se cateteres temporários que são implantados na próstata por via transperineal, guiados por ultrassonografia e conectados à fonte de radiação (Iridio 192). Neste caso, a radiação é entregue em velocidade maior, pois as doses devem ser aplicadas integralmente durante a sessão. A principal desvantagem deste tipo de tratamento é a necessidade de realizar várias sessões sob anestesia. Como vantagens, a técnica evita a migração de sementes; permite a otimização da dose na próstata, o que reduz o potencial de subdose nas áreas frias (*cold spots*); permite o melhor ajuste de dose para a próstata; e reduz a exposição à radiação da equipe envolvida no procedimento¹⁴¹.

O Quadro 5 resume as alternativas de tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado de risco muito baixo ou baixo.

Quadro 5 - Alternativas de tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado de risco muito baixo ou baixo.

Alternativas possíveis
Vigilância ativa (preferencial)
Prostatectomia radical
Radioterapia ou braquiterapia

6.4 Câncer de próstata localizado de risco intermediário favorável

Para este grupo de pacientes, recomenda-se o tratamento com prostatectomia radical ou EBRT (dose) associada a hormonioterapia curta duração - uso de análogo de hormônio liberador de luteotropina (LHRH) por 4 a 6 meses⁹². Em centros com experiência e para casos selecionados, uma alternativa seria a braquiterapia isolada, respeitando-se critérios específicos para esta modalidade – pacientes sem características de alto risco; sem características de muito alto risco; com um ou mais fatores de risco intermediários (IRF): i) T2b – T2c; ii) Grupo grau 2 ou 3; ou iii) nível de PSA entre 10 e 20 ng/mL⁹².

Em casos selecionados, também pode-se considerar a vigilância ativa nos pacientes do grupo intermediário favorável, especialmente naqueles acima de 70 anos ou com a presença de comorbidades graves^{41,65}.

Em caso de opção pela prostatectomia radical, a linfadenectomia pode ser recomendada, a depender da probabilidade de linfonodos metastáticos (calculada por modelos estatísticos) ou de forma rotineira^{142,143}.

6.4.1 Linfadenectomia

A linfadenectomia, que pode ser obturatória (clássica ou limitada) ou estendida até vasos ilíacos, pode ser realizada ou não em associação à prostatectomia radical¹⁴⁴.

A literatura elenca argumentos tanto em favor da sua realização em todos os pacientes quanto para recomendação após avaliação de prognóstico por ferramentas estatísticas (nomogramas). Estudos retrospectivos demonstram uma menor mortalidade em decorrência do câncer ou mortalidade geral em pacientes com câncer de próstata metastático que realizaram a linfadenectomia com prostatectomia radical do que aqueles pacientes que não a realizaram, demonstrando um maior benefício clínico¹⁴⁵.

Ao comparar padrões de extensão da dissecação (limitada ou estendida), estudos randomizados prospectivos não demonstraram benefícios na sobrevida livre de recorrência^{69,146}. No entanto, um estudo conduzido no Brasil demonstrou que a análise separada de pacientes com CaP classificados como ISUP maior ou igual a 3 apontou benefício clínico, com melhora na sobrevida livre de recorrência bioquímica naqueles submetidos ao esvaziamento de fossa obturadora, ilíaca externa, ilíaca interna, ilíaca comum e região pré-sacral. Assim, esse é o padrão mais aceito nesta população^{69,147}.

O Quadro 6 resume as alternativas para pacientes com câncer de próstata localizado de risco intermediário favorável.

Quadro 6 - Alternativas de tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado de risco intermediário favorável

Alternativas possíveis
Prostatectomia radical (± linfadenectomia)*
Radioterapia
Vigilância ativa (em casos selecionados)

Legenda: * A radioterapia pós-operatória (com ou sem hormonioterapia) deve ser indicada em casos de PSA detectável (PSA > 0,1 ng/mL em ascensão em duas medidas realizadas com intervalo de 14 dias), e pode ser indicada em pacientes com muito alto risco de recidiva¹⁴⁸

6.5 Câncer de próstata localizado de risco intermediário desfavorável

O grupo de risco intermediário desfavorável deve ser tratado com prostatectomia radical com linfadenectomia ou EBRT associada ao hormonioterapia de curta duração (uso de análogo de LHRH durante 4 a 6 meses)⁹². Existem estudos que apontam para melhores resultados oncológicos com a associação de EBRT, bloqueio androgênico e braquiterapia na forma de *boost*

(reforço), respeitando-se critérios específicos para esta modalidade – pacientes sem características de alto risco; sem características de muito alto risco; com um ou mais fatores de risco intermediários (IRF): i) T2b – T2c; ii) Grupo grau 2 ou 3; ou iii) nível de PSA de 10 a 20 ng/mL)^{92,149}. No entanto, o aumento da toxicidade ainda é um fator a ser considerado.

O acréscimo de bloqueio androgênico à radioterapia foi explorado por estudos prospectivos e randomizados em pacientes com CaP localizado de risco intermediário e alto^{150,151}, seja por meio de neoadjuvância, concomitância ou adjuvância. Os resultados obtidos com quatro meses de bloqueio em pacientes com risco intermediário demonstraram sobrevida similar em 28 semanas⁸⁰. Portanto, o tratamento de curta duração é aceito para pacientes com CaP de risco intermediário.

A observação pode ser considerada excepcionalmente para casos assintomáticos, com baixa performance clínica e com baixa expectativa de vida (≤ 5 anos). A observação difere da vigilância ativa pois não envolve a realização programada de biópsias, exames de imagem e dosagem de PSA, a monitorização será por avaliação clínica e a conduta pode mudar se o paciente ficar muito sintomático pela neoplasia¹⁴⁸.

O Quadro 7 resume as alternativas para pacientes com câncer de próstata localizado de risco intermediário desfavorável.

Quadro 7 - Alternativas de tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado de risco intermediário desfavorável.

Alternativas possíveis
Prostatectomia radical $\pm$ linfadenectomia *,
Radioterapia com ou sem hormonioterapia de curta duração (4 a 6 meses)

Legenda: *A radioterapia pós-operatória (com ou sem hormonioterapia) deve ser indicada em casos de PSA detectável (PSA > 0,1 ng/mL em ascensão em duas medidas realizadas com intervalo de 14 dias), e pode ser indicada em pacientes com muito alto risco de recidiva¹⁴⁸.

6.6 Câncer de próstata localizado de alto risco ou muito alto risco

São definidos como pacientes de alto risco aqueles sem características de muito alto risco e com uma única das seguintes características de alto risco:

- Estádio $\geq$ T3a ou
- Escore Gleason ≥ 8 ou
- nível de PSA ≥ 20 ng/mL

São definidos como pacientes de muito alto risco aqueles com pelo menos um dos seguintes critérios:

- cT3b ou cT4 ou
- Padrão de Gleason primário 5 ou
- 2 ou 3 características de alto risco ou
- mais de 4 fragmentos com grupo grau 4 ou 5⁶⁴.

A radioterapia adjuvante após prostatectomia radical no paciente com alto risco ou muito alto risco pode ser considerada nos casos de linfonodo positivo, pT3 ou ISUP maior ou igual a 4, pois esse perfil de paciente foi subrepresentado nos estudos que compararam RT adjuvante versus RT de salvamento (quando há recidiva bioquímica. No entanto, vale ressaltar que nos estudos fase III e metanálise, não houve benefício de RT adjuvante quando comparado à RT de salvamento precoce¹⁵².

O benefício da escalada de dose de radioterapia (68 a 70 Gy versus 78 a 80 Gy) na sobrevida livre de recidiva bioquímica foi mostrado por quatro estudos randomizados, principalmente em casos de tumores de prognóstico intermediário^{153–155}. O estudo que avaliou o aumento gradual da dose em pacientes com CaP T1b a T3, com acompanhamento de 8,7 anos, encontrou menos falha bioquímica ou clínica no grupo randomizado para receber 78 Gy comparado ao que recebeu 70 Gy (78% versus 59%, $p=0,004$). A diferença foi maior entre os pacientes com PSA inicial acima de 10 ng/mL (78% versus 39%, $p=0,001$)⁸⁰. Entretanto, a escalada de doses está associada à maior toxicidade e ao melhor controle da doença, sem aumento de sobrevida global. Por isso, são necessários estudos mais consistentes para que ela possa ser recomendada¹⁵². O Quadro 8 resume as alternativas para pacientes com câncer de próstata localizado de alto ou muito alto risco.

Quadro 8 - Alternativas de tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado de alto ou muito alto risco

Alternativas possíveis
Prostatectomia ± linfadenectomia ^a
Radioterapia + hormonioterapia adjuvante de longa duração (durante 18 a 36 meses) ^b

Legenda: ^aA radioterapia pós-operatória (com ou sem hormonioterapia) deve ser indicada em casos de PSA detectável (PSA > 0,1 ng/mL em ascensão em duas medidas realizadas com intervalo de 14 dias), e pode ser indicada em pacientes com muito alto risco de recidiva¹⁴⁸; ^b O tempo de duração de hormonioterapia só deve ser reduzido em caso de intercorrências durante o tratamento.

6.7 Tratamento de resgate após cirurgia e radioterapia (recidiva bioquímica)

A recidiva bioquímica (RB) é caracterizada pelo aumento dos níveis de PSA de forma isolada. Entre 20% e 40% dos homens submetidos à prostatectomia radical apresentarão RB em até dez anos após o tratamento⁸⁰. Esse marcador passou a ser usado como o principal indicador de recorrência, uma vez que os pacientes que desenvolvem metástases após tratamento necessariamente apresentam elevação dos níveis de PSA antes do aparecimento das metástases. Inclusive, as metástases podem surgir oito anos após o aumento dos níveis de PSA⁸⁰.

Os valores de PSA que indicam recorrência da doença variam conforme o tipo de tratamento prévio. Para pacientes que se submeteram à prostatectomia radical, o valor mais aceito é o maior do que 0,1 ng/mL, confirmado por segundo exame. Nos pacientes tratados inicialmente por radioterapia (associada ou não TDA), a RB é definida quando se detecta uma elevação do PSA igual ou superior a 2 ng/mL após atingir o nadir. A RB ocorre quando exames de imagem não detectam evidências da doença⁶⁵.

Na prática clínica, os critérios de RB são utilizados como marcadores de doença em atividade e da necessidade de tratamento. É necessário definir o tipo e a localização da recorrência tumoral, pois isso impactará nas alternativas terapêuticas.

Quanto ao local da recorrência, os seguintes aspectos sugerem recorrência pélvica: aumento do nível de PSA após três anos da prostatectomia radical; tempo de duplicação do nível de PSA acima de 11 meses; escore de Gleason até 6; e classificação abaixo de pT3a pN0, pTx R1. Em contrapartida, sugere-se recorrência sistêmica quando: o nível de PSA aumenta antes de 1 ano da prostatectomia radical; o tempo de duplicação do nível de PSA (TD-PSA) é de 4 a 6 meses; o escore de Gleason é de 8 a 10; ou a classificação é dada como pT3b, pTxN1¹⁵⁶.

Pacientes que apresentam RB com recorrência local pós-prostatectomia radical têm indicação de tratamento com radioterapia externa de resgate ou salvamento (RTSalv), com o intuito de proporcionar maior controle de doença. Esta é uma alternativa adequada de tratamento no momento do diagnóstico de pacientes com RB após prostatectomia radical. Os locais de tratamento são o leito tumoral-prostático e anastomose na dose de 66 a 70 Gy, cinco frações por semana, de 1,8 a 2 Gy cada, de radioterapia externa com planejamento 3D^{157–159}.

O sucesso da RTSalv no controle da RB varia entre 40% e 60%^{160–162}. Um estudo retrospectivo que comparou a observação e a RTSalv em pacientes com RB pós-prostatectomia radical forneceu evidência de benefício na sobrevida global também para pacientes com tempo de duplicação do nível de PSA (TD-PSA) igual ou maior que 6 meses, bem como a redução de mortalidade no grupo com TD-PSA inferior a 6 meses¹⁶³. A seleção adequada de pacientes depende de fatores associados à resposta à RTSalv. São preditores negativos de resposta bioquímica e progressão metastática: escore de Gleason 8 a 10, nível de PSA pré-RTSalv acima de 2 ng/mL, margens cirúrgicas negativas, invasão de vesícula seminal e DT-PSA menor que 10 meses¹⁶⁴.

Além disso, pacientes com RB que receberam primeiramente radioterapia externa ou braquiterapia têm indicação para o uso de hormonioterapia (análogos do LHRH). Porém, tal recomendação deve ser individualizada. A prostatectomia radical de salvamento nesses pacientes é um procedimento desafiador e deve ser indicada criteriosamente. Normalmente, os pacientes jovens e com boa chance de cura (marcadores pré-RT) são o grupo de interesse para este procedimento.

Quanto ao controle oncológico, pacientes com tumores de baixo risco apresentam uma sobrevida livre de progressão, em cinco anos, de 60% a 80%, quando submetidos à RTSalv¹⁶⁵. Outras formas de tratamento desses pacientes são a crioablação, a *High-Intensity Focused Ultrasound* (HIFU) e a braquiterapia, mas que têm um uso muito restrito^{166–168}.

O Quadro 9 descreve as alternativas de tratamento de resgate após cirurgia e radioterapia.

Quadro 9 - Alternativas para tratamento de resgate após cirurgia e radioterapia

Alternativas possíveis*
Radioterapia externa de resgate ou salvamento (RTSalv), se realizou cirurgia previamente $\pm$ hormonioterapia
Prostatectomia de salvamento, nos pacientes tratados inicialmente com radioterapia
Em casos selecionados, hormonioterapia ou observação (tratamento de exceção para pacientes que não podem ser submetidos a radioterapia ou prostatectomia de salvamento; avaliar custo-benefício)

Nota: *Crioablação, HIFU e braquiterapia são alternativas possíveis, mas possuem uso muito restrito. Se disponíveis, devem ser utilizadas conforme protocolo institucional.

6.8 Câncer de próstata avançado ou metastático sensível à castração

O CaP avançado (tumores que apresentam recorrência após tratamento primário curativo) ou metastático (apresentam metástases desde o seu diagnóstico) tem seu tratamento inicial baseado na castração cirúrgica ou medicamentosa⁹². Os objetivos do tratamento são prolongar a vida do paciente e prevenir ou postergar os sintomas associados à progressão da doença, melhorando a qualidade de vida e reduzindo a morbidade do tratamento⁹².

O tratamento medicamentoso baseia-se na hormonioterapia, com o bloqueio da testosterona a níveis de castração (abaixo de 50 ng/dL ou 1,7 nmol/L de testosterona sérica).

A hormonioterapia também pode ser feita separadamente, com o acréscimo de diferentes classes de medicamentos à medida que ocorre a progressão do tumor^{169–171}.

A duração estendida do tratamento de pacientes com CaP de alto ou muito alto risco demonstrou melhores resultados quando comparada à curta duração de tratamento. Pacientes que receberam bloqueio androgênico por um período longo nesse estudo (4 meses) obtiveram melhora de 29% na sobrevida específica ao câncer, 46% na progressão local e 36% na progressão à distância⁸⁰.

Há discussões sobre o melhor momento de se iniciar a terapia hormonal: se precoce ou postergado até o paciente apresentar sintomas de progressão^{172,173}.

Ao avaliar o efeito da hormonioterapia precoce em pacientes com CaP avançado como terapia primária ou após prostatectomia radical, a sobrevida global em dez anos foi significativamente melhor para os submetidos à terapia de início precoce (HR 1,50; IC 95%: 1,04-2,16) quando comparado aos tratados de forma postergada. Os pacientes tratados precocemente tiveram a progressão da doença retardada¹⁷⁴. No CaP avançado, o bloqueio precoce teve um efeito positivo e significativo sobre a sobrevida global, específica e na progressão da doença¹⁷⁵.

Devido aos significativos eventos adversos e à longa duração de hormonioterapia, sugere-se avaliar a possibilidade de usar análogos do LHRH de maneira intermitente como alternativa ao uso contínuo da TPA^{173,176}. Em uma revisão sistemática da Cochrane¹⁷⁷, que avaliou a eficácia dessas modalidades terapêuticas, a maioria dos estudos incluídos não demonstrou diferenças significativas em eventos adversos, exceto um estudo no qual os pacientes sob tratamento intermitente tiveram menos impotência sexual¹⁷⁸. Outra revisão sistemática demonstrou que as duas modalidades de tratamento se equivalem em sobrevida global e que o uso intermitente apresenta melhor qualidade de vida em relação ao uso contínuo. Portanto, a hormonioterapia intermitente pode ser considerada uma alternativa segura no tratamento do CaP recorrente ou metastático¹⁷⁹.

Os antagonistas do receptor de andrógeno (como bicalutamida ou flutamida) podem ser utilizados antes do início dos agonistas de LHRH para prevenir o aumento dos níveis de testosterona (*flare*), especialmente quando esse aumento pode agravar os sintomas clínicos⁸¹. Na primeira semana após a administração dos agonistas de LHRH, pode ocorrer um aumento no hormônio luteinizante, resultando em um aumento na testosterona circulante (“*flare*” clínicos). Os *flares* podem estar associados ao agravamento dos sintomas da doença (por exemplo, dor óssea, obstrução do trato urinário). Esse aumento pode ser bloqueado por um curto prazo de um antiandrogênio de primeira geração (bicalutamida ou flutamida)¹⁸⁰.

Nos últimos anos, foram desenvolvidos outros antiandrogênicos, como a abiraterona, um inibidor da síntese de androgênios, e apalutamida, darolutamida e enzalutamida, direcionados ao eixo do receptor de andrógeno (*androgen receptor-axis targeted*, ARAT).

6.8.1 Modalidades de bloqueio androgênico (castração)

A primeira escolha no tratamento dos pacientes com neoplasia prostática avançada pode ser a orquiectomia bilateral ou o uso de análogo de LHRH, não existindo diferenças entre essas duas modalidades.¹⁷⁸

Análogos (agonistas e antagonistas) de LHRH

A castração medicamentosa é importante no tratamento do câncer de próstata porque modula do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), peptídeo também conhecido como LHRH¹⁸¹. Esse hormônio atua na secreção de testosterona, sendo possível induzir a castração por meio de agonistas de LHRH quanto por meio de antagonistas de LHRH¹⁸².

Os agonistas de LHRH (leuprorrelina, triptorrelina e goserrelina) suprimem a produção de hormônios andrógenos por meio de feedback negativo¹⁸². Existem poucas comparações diretas entre eles publicadas com dados sobre sobrevida e toxicidade¹⁸³. Dessa forma, não é possível concluir sobre a equivalência dos medicamentos¹⁸⁴.

Já os antagonistas de LHRH, como o degarelix, têm ação por meio de ligação competitiva aos receptores de GnRH¹⁸². Em revisão sistemática com o objetivo de avaliar os efeitos de degarelix comparado à terapia de supressão andrógena para homens com câncer de próstata avançado sensível a hormônios, não foram encontrados dados de sobrevida global, sobrevida específica para câncer ou progressão clínica¹⁸². Os autores concluíram que, comparando degarelix com a terapia de privação androgênica, provavelmente não há diferenças significativas em qualidade de vida e em eventos adversos graves¹⁸². As evidências sobre os efeitos de degarelix em eventos cardiovasculares são inconclusivas¹⁸².

Em pacientes que se pretenda evitar o “flare” (aumento dos níveis de testosterona ocasionado pelo uso do agonista do LHRH), como pacientes com metástases ósseas e risco iminente de compressão medular, dor óssea de difícil controle ou sintomas urinários obstrutivos graves, deve-se utilizar o antagonista do receptor de andrógeno (bicalutamida) por cerca de 15 dias antes do início do agonista de LHRH, para evitar a piora dos sintomas clínicos, e manter por 7 a 14 dias após a primeira aplicação^{185,186}.

Abiraterona

Dois ensaios clínicos randomizados de fase 3 sobre abiraterona e prednisona associados à TPA foram relatados em homens com CaP metastático recém-diagnosticado ou doença de alto risco ou nódulo-positivo (STAMPEDE e LATITUDE)^{187,188}. No estudo STAMPEDE, o benefício de sobrevivência da abiraterona foi maior em homens com menos de 70 anos de idade do que nos mais velhos (HR, 0,94 vs. HR, 0,51). Homens mais velhos também sofreram aumento da toxicidade, o que sugere heterogeneidade nos benefícios clínicos conforme a idade e possíveis comorbidades.

Dessa forma, é possível que haja uma vantagem de sobrevivência da abiraterona como tratamento inicial em homens recém-diagnosticados em comparação com o adiamento da terapia para o cenário de CaP resistente à castração. Os eventos adversos aumentaram em homens mais velhos, com incidências mais altas de eventos adversos de grau 3 a 5 com abiraterona (47% vs. 33%) e nove mortes relacionadas ao tratamento¹⁸⁹. Da mesma forma, no estudo LATITUDE, o desfecho de sobrevida global favoreceu a abiraterona (HR 0,62; IC 95%, 0,51 a 0,76; P <0,0001). Após um acompanhamento médio de 51,8 meses, a sobrevida global foi significativamente mais longa no grupo da abiraterona do que no grupo placebo (53,3 meses vs. 36,5 meses; HR 0,66; IC 95%, 0,56 a 0,78; P <0,0001). Os eventos adversos foram mais frequentes com abiraterona e prednisona, sendo leves e relacionados aos efeitos mineralocorticoides e hormonais e à toxicidade hepática¹⁸⁹.

Alguns estudos sugerem benefício em se utilizar a abiraterona com alimentos ricos em lipídios^{190,191}. Entretanto, tais evidências carecem de robustez e não há previsão em bula para tal conduta.

A abiraterona foi avaliada pela Conitec para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm). O Comitê de Medicamentos, em sua 131ª Reunião Ordinária, no dia 03 de junho de 2024, deliberou, por unanimidade recomendar a incorporação da abiraterona em monoterapia ou associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSPm) (relatório de recomendação nº 911 de julho de 2024). Nesta mesma avaliação, houve recomendação desfavorável a incorporação dos medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para o tratamento de pacientes com CPSCm, devido às razões de custo-efetividade incrementais estarem acima do limiar alternativo utilizado no SUS e aos altos impactos orçamentários estimados para a incorporação dessas tecnologias¹⁹².

A dose de abiraterona é 1.000 mg ao dia, via oral, continuamente e deve ser acompanhada de prednisona 5mg ao dia, via oral, continuamente. O uso concomitante da prednisona é recomendado para evitar um efeito colateral grave da abiraterona, a síndrome de excesso de mineralocorticoides.

6.8.2 Quimioterapia no câncer de próstata avançado ou metastático sensível à castração

Em pacientes com alto volume de doença, isto é, presença de doença visceral ou 4 ou mais lesões ósseas sendo uma fora do esqueleto axial, está indicado o uso de docetaxel por 6 ciclos em combinação com a TPA. Essa estratégia aumenta a sobrevida em comparação com a TPA isolada^{193–195}.

O estudo Peace-1 demonstrou aumento de sobrevida global e aumento de sobrevida livre de progressão radiológica com a associação de TPA + docetaxel + abiraterona, com modesto aumento de toxicidade. Por isso, a associação da abiraterona ao docetaxel é recomendada¹⁹⁴.

O Quadro 10 apresenta um resumo das principais alternativas terapêuticas no cenário do CaP avançado ou metastático sensível à castração. O capítulo apresentado na sequência apresenta um maior detalhamento de informação dessas e outras alternativas.

Quadro 10 - Alternativas de tratamento para pacientes com câncer de próstata avançado ou metastático sensível à castração

Alternativas possíveis *
Orquiectomia bilateral + abiraterona + prednisona (preferencial)
TPA + abiraterona + prednisona
TPA ou orquiectomia bilateral, se houver contraindicação aos demais medicamentos **
TPA + Docetaxel por 6 ciclos ***
TPA + Docetaxel por 6 ciclos ***+ abiraterona continuamente + prednisona

Legenda: *Em caso de doença de baixo volume, é possível discutir tratamento localizado com radioterapia;
** A bicalutamida pode ser considerada em casos de pacientes frágeis ou com contra-indicação clínica à TPA; *** Doença de alto volume: presença de metástase visceral ou 4 ou mais metástases ósseas (pelo menos uma fora do esqueleto axial).

6.9 Câncer de próstata resistente à castração não metastático

A doença resistente à castração não metastática é caracterizada⁶⁵:

- pela progressão bioquímica em três medidas consecutivas do PSA em paciente com níveis de testosterona de castração abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L; e
- ausência de doença metastática identificada por exames de imagem convencionais, como CO, RM e TC.²⁰⁹

Estes pacientes com CaP progressivo, mesmo em uso de hormonioterapia e com níveis de testosterona compatíveis com a castração, devem continuar a TPA. ^{173,176}.

Pacientes que apresentam progressão bioquímica, precisam ser submetidos a exames de imagem, como CO, TC ou RM, para assegurar que não são metastáticos.

Ressalta-se que, após a avaliação da Conitec, os medicamentos apalutamida, darolutamida e enzalutamida (associados à TPA) não foram incorporados ao SUS para o tratamento de pacientes com CaP resistente à castração não metastático.

Assim, o tratamento para pacientes com CaP resistente à castração não metastático está descrito no Quadro 11.

Quadro 11 - Alternativas de tratamento para pacientes com doença não metastática resistente à castração.

Alternativas possíveis
TPA

6.10 Câncer de próstata resistente à castração metastático

A doença resistente à castração e metastática é caracterizada pela:

- progressão bioquímica em três medidas consecutivas dos níveis de PSA em paciente com níveis de testosterona de castração (abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L); **ou**
- progressão radiológica da doença em paciente com níveis de testosterona de castração, isto é, pelo aparecimento de duas ou mais lesões ósseas na CO ou aumento de lesões de tecidos moles pelo método *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)¹⁹⁶.

O RECIST define os seguintes tipos de resposta terapêutica¹⁷³:

- resposta completa: desaparecimento completo das lesões tumorais;
- resposta parcial: 30% ou mais de redução na soma dos maiores diâmetros das lesões tumorais;
- doença estável: sem alteração que classifique resposta ou progressão de doença;
- progressão de doença: aumento de 20% ou mais na soma dos maiores diâmetros das lesões tumorais.

Pacientes com CaP progressivo, apesar de estarem em uso de TPA e com testosterona em níveis de castração, devem continuar a TPA^{173,176}.

Além disso, estudos clínicos indicaram a utilidade de uso da quimioterapia no cenário metastático, os quais demonstraram ganho de sobrevida a partir do uso do docetaxel. Dessa forma, este medicamento também podem ser uma alternativa nesta etapa de tratamento da doença⁴⁰. Outras informações estão apresentadas no decorrer deste capítulo.

Após avaliação pela Conitec, a abiraterona associada à TPA foi incorporada ao SUS para o tratamento de pacientes com câncer de próstata resistente à castração, metastático e virgens de quimioterapia. Também foi incorporada a abiraterona para o câncer de próstata metastático resistente à castração de pacientes com uso prévio de quimioterapia. Contudo, decidiu-se pela não incorporação da enzalutamida para pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático virgens de quimioterapia ou para pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático com uso prévio de docetaxel.

O uso da quimioterapia no CaP originalmente se restringia ao tratamento da doença metastática avançada, refratária à hormonioterapia. Seu início normalmente está indicado quando tais pacientes se tornam sintomáticos, não havendo recomendação de interrupção da hormonioterapia durante a quimioterapia^{173,176}.

É também possível usar a quimioterapia concomitante à hormonioterapia como primeira linha terapêutica do CaP recém diagnosticado e com grande volume tumoral (metástase visceral; quatro ou mais lesões ósseas metastáticas, sendo pelo menos uma fora da pelve)^{176,197}.

Para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração sintomáticos, o tratamento de escolha é quimioterapia citotóxica com docetaxel a cada 3 semanas. Somente o esquema a cada 3 semanas demonstrou aumento de sobrevida. A duração do tratamento depende das toxicidades apresentadas pelo paciente, como neuropatia periférica, neutropenia, retenção hídrica. No estudo pivotal (TAX-327), os pacientes receberam até 10 ciclos de quimioterapia, se não tivessem apresentado progressão ou toxicidade proibitiva antes disso¹⁹⁸. Dessa forma, concluiu-se que o docetaxel a cada 3 semanas associado a prednisona é o tratamento de escolha no tratamento do CaP metastático, refratário à TPA (orquiectomia ou hormonioterapia) e sintomático^{199–202}.

Assim, o tratamento para pacientes com CaP resistente à castração não metastático está descrito no Quadro 12.

Quadro 12 - Alternativas de tratamento para pacientes com doença metastática resistente à castração.

Alternativas possíveis
TPA contínua ou orquiectomia bilateral, se ainda não realizada
Primeira linha: - Abiraterona + prednisona (sem uso prévio) ou - Quimioterapia com docetaxel
Em caso de progressão: Abiraterona ^a + prednisona Quimioterapia com docetaxel ^b + dexametasona ou prednisona Quimioterapia com carboplatina ^b com ou sem docetaxel Quimioterapia com ciclofosfamida ^c Bicalutamida ^c

Nota: Os medicamentos mitoxantrona²⁰³ e cetocanazol²⁰⁴ não são preconizados por não haver indicação aprovada pela Anvisa para uso em pacientes com CaP e por estarem em desuso na prática clínica.

Legenda: ^aApós progressão com docetaxel; ^bApós progressão com abiraterona; ^cEm casos selecionados no cenário paliativo.

6.11 Tratamento complementar

Inibidores de osteólise

Como opções terapêuticas complementares para CaP metastático resistente à castração têm-se os inibidores de osteólise. O uso de bisfosfonatos (inibidores da osteólise) no tratamento do CaP metastático tem o objetivo reduzir o risco de eventos esqueléticos, de inibir a reabsorção óssea, oferecendo controle das complicações ósseas e, eventualmente, reduzindo a dor^{200-202,205}.

Nos casos de doença resistente à castração, o zoledronato foi testado contra placebo em doses de 4 mg ou 8 mg em pacientes com CaP resistente à castração e com metástases ósseas. Pacientes do grupo de 4 mg apresentaram menos eventos ósseos e menos fraturas patológicas do que o grupo placebo, com valores estatisticamente significativos. Devido à alta toxicidade renal, os pacientes que receberam 8 mg foram realocados para o grupo de 4 mg²⁰⁶. O intervalo de doses preconizado é de 3 a 4 semanas²⁰⁷.

Para o uso de inibidor de osteólise, o paciente precisa estar em tratamento efetivo com hormonioterapia ou quimioterapia. A terapia com bisfosfonato, uma vez iniciada, é mantida até haver evidência de progressão da doença óssea (ou seja, ausência de eficácia do próprio inibidor, da quimioterapia ou da hormonioterapia), de eventos adversos ou de declínio da capacidade funcional. Em outras palavras, não existe indicação para o uso de inibidor de osteólise isoladamente, mesmo que o paciente tenha passado por orquiectomia bilateral, e mesmo que haja progressão da doença após a hormonioterapia cirúrgica, medicamentosa e quimioterapia²⁰⁸.

Cálcio e Vitamina D

Os pacientes submetidos à terapia de reposição hormonal por mais de 1 ano de duração, apresentam redução da massa mineral óssea, aumentando o risco de fratura, por isso, devem receber reposição via oral de cálcio e vitamina D. A dose usual é Vitamina D 1.000 a 2.000 unidades ao dia (manter níveis séricos ≥ 30 ng/mL e carbonato de cálcio 1.000 mg/dia²⁰⁹).

7 MONITORAMENTO

7.1 Avaliação da resposta terapêutica

O acompanhamento da resposta terapêutica deve ser individualizado considerando as características dos pacientes (estadiamento, tratamento e sintomas). Em pacientes com estágio M0, o acompanhamento pode ser feito a cada seis meses; pacientes com estágio M1 podem ser acompanhados a cada 3 a 6 meses²¹.

A avaliação da resposta terapêutica é realizada pela dosagem sérica dos níveis de PSA. A avaliação da função renal e hepática também podem ser realizadas. Nos casos de doença avançada, a dosagem de PSA associada a exames de imagem

(tomografia computadorizada, ressonância magnética ou cintilografia óssea também podem ser solicitadas. Os critérios RECIST também podem ser usados para determinar a resposta ao tratamento²¹.

O aumento do PSA precederá o aparecimento de manifestações radiológicas e clínicas da doença. Em muitos casos, a RB ocorre anos antes da recidiva clínica²¹⁰. A definição do valor de RB após a prostatectomia radical é diferente do valor de recidiva pós-radioterapia. Nos pacientes submetidos à prostatectomia radical, o valor de PSA mais utilizado é acima de 0,1 ng/mL²¹¹, embora alguns autores estabeleçam esse parâmetro em acima de 0,4 ng/mL²¹². Nos casos de pacientes submetidos à radioterapia, o conceito de RB é diferente, sendo a definição mais aceita um aumento de 2 ng/mL acima do nadir no valor de PSA após o tratamento como critério de RB²¹³.

Nos casos de recidiva bioquímica após tratamento da doença localizada ou avançada, o tempo de duplicação do PSA pode ser utilizado para estimar o risco de recidiva local *versus* à distância. Um tempo de duplicação menor que 3 meses sugere uma doença agressiva e com grande probabilidade de ser metastática²¹⁴.

A dosagem de testosterona é obrigatória nos pacientes em uso de hormonioterapia, uma vez que seus níveis devem estar abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L para serem considerados como em castração²¹⁵.

A magnitude da queda do PSA após o início da terapia antiandrogênica nos pacientes submetidos a esse tipo de tratamento tem influência na sua sobrevida. Pacientes que atingem níveis de PSA abaixo de 0,2 ng/mL após a introdução do tratamento têm bom prognóstico, enquanto aqueles que não atingem um nadir abaixo de 4 ng/mL após 7 meses do início do tratamento têm um prognóstico reservado (sobrevida média de aproximadamente 1 ano)²¹⁶. Em pacientes em terapia antiandrogênica de longo prazo, outros exames podem complementar a avaliação (hemoglobina sérica e glicada, creatinina, fosfatase alcalina, perfil lipídico)²¹.

7.2 Critérios de interrupção do tratamento

Pacientes que tiverem qualquer tipo de intolerância de grau 3 ou 4, de acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versão 4²¹⁷, ou considerada grave devem ter sua dose reduzida, conforme avaliação médica. Eles devem retomar o tratamento apenas quando a toxicidade for de grau 1 ou 2. Aqueles que não tolerarem doses reduzidas devem ter seu tratamento suspenso. Essa conduta simplificada deve considerar o medicamento utilizado, o evento adverso em questão e o benefício obtido pelo paciente.

Em relação ao uso da abiraterona, é recomendado que os pacientes sejam mantidos em tratamento até que haja a progressão dos níveis de PSA associada à progressão radiográfica, sintomática ou clínica. Se os pacientes desenvolverem hepatotoxicidade grave (nível de ALT ou AST equivalente a 20 vezes o limite superior da normalidade) a qualquer momento durante o tratamento, a abiraterona deve ser descontinuada e os pacientes não devem ser tratados novamente com este medicamento²¹⁸.

7.2.1 Eventos adversos

Os eventos adversos da hormonioterapia mais comuns são: diminuição da libido, disfunção erétil, fogachos, osteopenia com risco de fratura óssea não metastática, obesidade e síndrome metabólica, aumento do risco de doença cardiovascular, fadiga e ginecomastia (aumento do volume das mamas) com mastodínia (dor mamária)²¹⁵.

Os principais eventos adversos mais comuns com o uso da abiraterona, bicalutamida e flutamida são:

- Abiraterona: hipertensão, edema periférico, hipopotassemia, infecção do trato urinário, e aumentos nos níveis de alanina aminotransferase e/ou aumentos nos níveis de aspartato aminotransferase²¹⁸.
- Bicalutamida: erupção cutânea, ginecomastia e dores nas mamas, astenia e edema, anemia, tontura, ondas de calor, dor abdominal, constipação e náusea, e hematúria²¹⁹.
- Flutamida: ginecomastia e/ou sensibilidade mamária aumentada, às vezes acompanhadas de galactorreia, ondas de calor, diminuição da libido, impotência, diarreia, náuseas e vômitos²²⁰.

A ginecomastia e a mastodínia devem ser prevenidas e podem ser controladas pelo emprego de radioterapia nas mamas ou uso de tamoxifeno. Ambos os tratamentos são efetivos, sendo que o tamoxifeno foi superior à radioterapia em relação à ginecomastia²²¹, mas também com eventos adversos sistêmicos.

8 REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de medicamentos.

Casos de adenocarcinoma de próstata devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, estadiar, tratar e acompanhar os pacientes, femininos ou masculinos. Além da familiaridade que tais hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento e controle dos eventos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial, pois serve como ferramenta fundamental para coordenar a oferta de atendimento aos pacientes, além de orientar as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem decrescente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; a regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala ECOG); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos pacientes.

O acesso aos medicamentos oncológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) é organizado pelo Componente da Assistência Farmacêutica em Oncologia (AF-ONCO), instituído pela Portaria GM/MS nº 8.477/2025, e regulamentado por atos normativos complementares, os quais estabelecem, por exemplo, diretrizes relativas à autorização prévia para a dispensação ou administração de medicamentos oncológicos, às normas de registro e processamento da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade exclusivamente relacionada ao tratamento sistêmico do câncer (a APAC Onco exclusiva), ao regimento relativo à implantação de Centrais de Diluição de medicamentos oncológicos, entre outros, e definem as responsabilidades das três esferas de gestão e dos serviços oncológicos na implementação deste Componente.

Os estabelecimentos de saúde credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pela assistência prestada, devendo registrar os respectivos procedimentos, incluindo os relativos à administração e à dispensação de medicamentos oncológicos, permitindo o monitoramento, o controle da produção assistencial, a rastreabilidade e a qualificação do financiamento, independentemente da modalidade de aquisição adotada.

Deve-se verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) a modalidade de oferta para cada medicamento oncológico: aquisição centralizada, negociação nacional ou aquisição descentralizada. A APAC Onco exclusiva é o instrumento de registro do tratamento sistêmico do câncer, indispensável para o adequado registro e processamento no âmbito do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA/SUS). Para a administração e a dispensação de medicamentos oncológicos de aquisição centralizada, de altíssimo custo ou de outros medicamentos sujeitos à verificação do cumprimento dos critérios de elegibilidade para uso, é obrigatório o registro da solicitação de autorização prévia no respectivo

sistema de informação. No caso de medicamentos infusionais, deve-se atentar à possibilidade de compartilhamento de doses e à observância das normas vigentes relativas às centrais de diluição.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01), cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de medicamentos antineoplásicos com registro individualizado (Grupo 06, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, a Tabela do SUS, podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada.

A radioterapia das mamas, em caso de bloqueio hormonal cirúrgico ou medicamentoso de homem com câncer de próstata, tem a finalidade de prevenir (ou tratar, e nesse caso com menor eficiência) um efeito colateral do bloqueio hormonal – a ginecomastia –, que costuma ser doloroso. Assim, o procedimento solicitado *per se* não tem finalidade antineoplásica, sendo no SUS codificado como 03.04.01.023-5 – Radioterapia de doença ou condição benigna (por campo). Quanto ao número de campos autorizáveis para essa radioterapia, o máximo seria de seis campos (1 campo/dia/mama vezes 3 dias) em caso de irradiação com feixe de elétrons por meio de acelerador de fótons e elétrons, ou 12 campos (2 campos/dia/mama vezes 3 dias) em caso de irradiação com fótons por meio de unidade de cobalto ou de acelerador só de fótons.

9 REFERÊNCIAS

1. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules*. 2022 Sep 5;27(17):5730.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263. .
3. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2026. 168 p.
4. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016;69:428-435. .
5. Einstein DJ, Arai S, Balk SP. Targeting the androgen receptor and overcoming resistance in prostate cancer. *Curr Opin Oncol* 2019;31(3):175-182. .
6. Beltran H, Rickman DS, Park K, et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discov* 2011;1:487-495. .
7. Thompson IM, Jr., Goodman PJ, Tangen CM, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med* 2013;369:603-610. .
8. Sarkar RR, Parsons JK, Bryant AK, Ryan ST, Kader AK, McKay RR, D'Amico AV, Nguyen PL, Hulley BJ, Einck JP, Mundt AJ, Kane CJ, Murphy JD, Rose BS. Association of Treatment With 5 α -Reductase Inhibitors With Time to Diagnosis and Mortality in Prostate Cancer. *JAMA Intern Med*. 2019 Jun 1;179(6):812-819. .
9. Barber L, Gerke T, Markt SC, Peisch SF, Wilson KM, Ahearn T, Giovannucci E, Parmigiani G, Mucci LA. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. *Clin Cancer Res*. 2018 Dec 1;24(23):5910-5917.
10. American Cancer Society. Prostate Cancer Risk Factors. 2023. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html#:~:text=Family%20history,-Prostate%20cancer%20seems&text=Having%20a%20father%20or%20brother,have%20a%20father%20with%20it.>
11. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2020).
12. Park SY, Haiman CA, Cheng I, Park SL, Wilkens LR, Kolonel LN, Le Marchand L, Henderson BE. Racial/ethnic differences in lifestyle-related factors and prostate cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Causes Control*. 2015 Oct;26(10):1507-15. .
13. Siegel, D. A., O'Neil, M. E., Richards, T. B., Dowling, N. F. & Weir, H. K. Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity - United States, 2001-2017. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 69, 1473–1480 (2020).
14. Instituto Nacional de Câncer. *Dieta, Nutrição, Atividade Física e Câncer: Uma Perspectiva Global - Um Resumo Do Terceiro Relatório de Especialistas Com Uma Perspectiva Brasileira*. (INCA, Rio de Janeiro, 2020).
15. Sayehmiri, K., Azami, M., Mohammadi, Y., Soleymani, A. & Tardeh, Z. The association between Selenium and Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 19, 1431–1437 (2018).
16. Rahmati, S., Azami, M., Delpisheh, A., Hafezi Ahmadi, M. R. & Sayehmiri, K. Total Calcium (Dietary and Supplementary) Intake and Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 19, 1449–1456 (2018).
17. Wang, L. *et al.* Association of finasteride with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 99, e19486 (2020).

18. Rebello, R. J. *et al.* Prostate cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers* 7, 9 (2021).
19. World Health Organization. *WHO Report on Cancer: Setting Priorities, Investing Wisely and Providing Care for All*. (World Health Organization, Geneva, 2020).
20. Instituto Nacional do Câncer (INCA). *Detecção Precoce Do Câncer*. <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/deteccao-precoce-do-cancer> (2021).
21. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP – SIOG. Guidelines on Prostate cancer. 2024.
22. Soares, S. C. M., de Camargo Cancela, M., Migowski, A. & de Souza, D. L. B. Digital rectal examination and its associated factors in the early detection of prostate cancer: a cross-sectional population-based study. *BMC Public Health* 19, 1573 (2019).
23. Andriole, G. L. *et al.* Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N. Engl. J. Med.* 360, 1310–1319 (2009).
24. Andriole, G. L. *et al.* Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J. Natl. Cancer Inst.* 104, 125–132 (2012).
25. Djulbegovic, M. *et al.* Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 341, c4543 (2010).
26. Ilic, D., O'Connor, D., Green, S. & Wilt, T. J. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 107, 882–891 (2011).
27. Schröder, F. H. *et al.* Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl. J. Med.* 360, 1320–1328 (2009).
28. Schröder, F. H. *et al.* Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 384, 2027–2035 (2014).
29. World Health Organization. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. (International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2020).
30. Hamdy, F. C. *et al.* 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 375, 1415–1424 (2016).
31. Gohagan, J. K., Prorok, P. C., Hayes, R. B. & Kramer, B. S. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization, and status. *Control. Clin. Trials* 21, 251S–272S (2000).
32. Hugosson, J. *et al.* A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 76, 43–51 (2019).
33. Mottet, N. *et al.* EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur. Urol.* 79, 243–262 (2021).
34. Mohler, J. L. & Antonarakis, E. S. NCCN guidelines updates: management of prostate cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 17, 583–586 (2019).
35. Carter, H. B. *et al.* Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J. Urol.* 190, 419–426 (2013).
36. Santos, R. O. M. dos, Abreu, M. M. de, Migowski, A. & Engstrom, E. M. Ferramenta de apoio à decisão sobre o rastreamento do câncer de próstata no Brasil. *Rev. Saude Publica* 56, 19 (2022).
37. Heidenreich, A. *et al.* Guidelines on Prostate Cancer. 1) Prostate-specific antigen (PSA) best practice statement: 2009 update American Urological Association 2009 (AUA). (2009).
38. Carter, H. B. *et al.* Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline. *Journal of Urology* 190, 419–426 (2013).
39. Carroll, P. R. *et al.* Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 13, 1534–1561 (2015).

40. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Sep;31(9):1119-1134.
41. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prostate Cancer Version 4. 2024.
42. Turkbey, B. *et al*. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur. Urol*. 76, 340–351 (2019).
43. Ahmed, H. U. *et al*. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 389, 815–822 (2017).
44. Sathianathan, N. J. *et al*. Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in the Prostate Imaging Reporting and Data System Era: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur. Urol*. 78, 402–414 (2020).
45. Brown, L. C. *et al*. Multiparametric MRI to improve detection of prostate cancer compared with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy alone: the PROMIS study. *Health Technol. Assess. (Rockv)*. 22, 1–176 (2018).
46. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, *et al*.; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1767-1777. .
47. Drost, F.-J. H. *et al*. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012663.pub2> (2019) doi:10.1002/14651858.CD012663.pub2.
48. Rouvière, O. *et al*. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 20, 100–109 (2019).
49. van der Leest, M. *et al*. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur. Urol*. 75, 570–578 (2019).
50. Stabile, A. *et al*. Not All Multiparametric Magnetic Resonance Imaging–targeted Biopsies Are Equal: The Impact of the Type of Approach and Operator Expertise on the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur. Urol. Oncol*. 1, 120–128 (2018).
51. Wegelin, O. *et al*. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur. Urol*. 75, 582–590 (2019).
52. Mottet, N. *et al*. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur. Urol*. 79, 243–262 (2021).
53. Mohler, J. L. & Antonarakis, E. S. NCCN guidelines updates: management of prostate cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 17, 583–586 (2019).
54. Heidenreich, A. A. A. *et al*. *Guidelines on Prostate Cancer*. (European Association of Urology (EAU), Arnhem, 2012).
55. Cerruto, M. A., Vianello, F., D’Elia, C., Artibani, W. & Novella, G. Transrectal versus transperineal 14-core prostate biopsy in detection of prostate cancer: a comparative evaluation at the same institution. *Arch. Ital. Urol. Androl*. 86, 284–287 (2014).
56. Chae, Y. *et al*. The comparison between transperineal and transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy. *Korean J. Urol*. 50, 119-124 (2009).
57. Guo, L.-H. *et al*. Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. *Sci. Rep*. 5, 16089 (2015).

58. Jo, Y., Fujii, T., Yokoyama, T., Miyaji, Y. & Nagai, A. Prostatic biopsy at Kawasaki Medical School: A prospective study of the results of transperineal biopsy over the past 13 years and the results of systematic 12-site biopsy using the transperineal and transrectal methods. *Nishinihon Journal of Urology* 68, 403–409 (2006).
59. Skouteris, V. M. *et al.* Transrectal Ultrasound-guided Versus Transperineal Mapping Prostate Biopsy: Complication Comparison. *Rev. Urol.* 20, 19–25 (2018).
60. Udeh, E. I., Amu, O. C., Nnabugwu, I. I. & Ozoemena, O. Transperineal versus transrectal prostate biopsy: our findings in a tertiary health institution. *Niger. J. Clin. Pract.* 18, 110–114 (2015).
61. Wegelin, O. *et al.* The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur. Urol.* 75, 582–590 (2019).
62. Migowski, A. & Silva, G. A. e. Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado. *Rev. Saude Publica* 44, 344–352 (2010).
63. Epstein, J. I. *et al.* The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology* 40, 244–252 (2016).
64. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos. Próstata: doença localizada. 2026.
65. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos. Próstata: doença localizada. 2024.
66. de Rooij, M., Hamoen, E. H. J., Witjes, J. A., Barentsz, J. O. & Rovers, M. M. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur. Urol.* 70, 233–245 (2016).
67. Lestingi, J. F. P. *et al.* Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *Eur. Urol.* 79, 595–604 (2021).
68. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Prostate Cancer, Version 2.2021.* (2021).
69. Lestingi, J. F. P. *et al.* Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *Eur. Urol.* 79, 595–604 (2021).
70. Abuzallouf, S., Dayes, I. & Lukka, H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J. Urol.* 171, 2122–2127 (2004).
71. Shen, G., Deng, H., Hu, S. & Jia, Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 43, 1503–1513 (2014).
72. Abuzallouf, S., Dayes, I. & Lukka, H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J. Urol.* 171, 2122–2127 (2004).
73. Shen, G., Deng, H., Hu, S. & Jia, Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 43, 1503–1513 (2014).
74. Altai, M., Orlova, A. & Tolmachev, V. Radiolabeled probes targeting tyrosine-kinase receptors for personalized medicine. *Curr. Pharm. Des.* 20, 2275–2292 (2014).
75. International Association for Hospice and Palliative Care (IAHPC). Consensus-Based Definition of Palliative Care. Houston: IAHPC, 2018.
76. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3.681, de 7 de maio de 2024. Institui a Política Nacional de Cuidados Paliativos no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.
77. D’ALESSANDRO, M. P. S. (ed.) *et al.* Manual de Cuidados Paliativos. 2. ed. São Paulo: Hospital Sírio-Libanês; Ministério da Saúde, 2023.

78. Allen, C., Her, S. & Jaffray, D. A. Radiotherapy for Cancer: Present and Future. *Advanced drug delivery reviews* vol. 109 1–2 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.01.004> (2017).
79. Citrin, D. E. Recent Developments in Radiotherapy. *N. Engl. J. Med.* 377, 1065–1075 (2017).
80. Pisansky, T. M. *et al.* Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J. Clin. Oncol.* 33, 332–339 (2015).
81. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos. Próstata: doença avançada. 2024.
82. University of California San Francisco. Prostate Cancer Glossary. Disponível em: <<https://www.ucsfhealth.org/education/prostate-cancer-glossary>>.
83. American Cancer Society. Chemotherapy for Prostate Cancer. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/treating/chemotherapy.html>>.
84. Luo, X., Yi, M., Hu, Q. & Yin, W. Prostatectomy Versus Observation for Localized Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Scand. J. Surg.* 110, 78–85 (2021).
85. Romero-Otero, J. *et al.* Active surveillance for prostate cancer. *Int. J. Urol.* 23, 211–218 (2016).
86. Mazon, J.-J. [Prostate cancer: To treat or not to treat?]. *Bulletin du cancer* vol. 104 4–5 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.10.021> (2017).
87. Klotz, L. Active surveillance in intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int.* 125, 346–354 (2020).
88. Luo, X., Yi, M., Hu, Q. & Yin, W. Prostatectomy Versus Observation for Localized Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Scand. J. Surg.* 110, 78–85 (2021).
89. Romero-Otero, J. *et al.* Active surveillance for prostate cancer. *Int. J. Urol.* 23, 211–218 (2016).
90. Mazon, J.-J. [Prostate cancer: To treat or not to treat?]. *Bulletin du cancer* vol. 104 4–5 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.10.021> (2017).
91. Klotz, L. Active surveillance in intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int.* 125, 346–354 (2020).
92. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Prostate Cancer, Version 2.2021*. (2021).
93. White, C., Nimeh, T., Gazelle, G. S., Weinstein, M. C. & Loughlin, K. R. A decision analysis comparing 3 active surveillance protocols for the treatment of patients with low-risk prostate cancer. *Cancer* 125, 952–962 (2019).
94. Hamdy, F. C. *et al.* 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 375, 1415–1424 (2016).
95. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, *et al.* Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Referência: Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(17):1547-1558.
96. Bill-Axelsson, A. *et al.* Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 100, 1144–1154 (2008).
97. Bill-Axelsson, A. *et al.* Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 352, 1977–1984 (2005).
98. Holmberg, L. *et al.* A Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy with Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 347, 781–789 (2002).
99. Gillitzer, R. & Thüroff, J. W. Relative advantages and disadvantages of radical perineal prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 43, 167–190 (2002).
100. Yuh, B. *et al.* The role of robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection in the management of high-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur. Urol.* 65, 918–927 (2014).
101. Yu, H., Hevelone, N. D., Lipsitz, S. R., Kowalczyk, K. J. & Hu, J. C. Use, costs and comparative effectiveness of robotic assisted, laparoscopic and open urological surgery. *J. Urol.* 187, 1392–1398 (2012).

102. Ficarra, V. *et al.* Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur. Urol.* 55, 1037–1063 (2009).
103. Yaxley, J. W. *et al.* Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *The Lancet* 388, 1057–1066 (2016).
104. Yaxley, J. W. *et al.* Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *The Lancet* 388, 1057–1066 (2016).
105. Viani, G., Hamamura, A. C. & Faustino, A. C. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) or conformational radiotherapy (3D-CRT) with conventional fractionation for prostate cancer: Is there any clinical difference? *Int. Braz J Urol* 45, 1105–1112 (2019).
106. Tramacere, F. *et al.* Postoperative Hypofractionated Radiotherapy for Prostate Cancer. *Anticancer Res.* 38, 2951–2956 (2018).
107. Podder, T. K., Fredman, E. T. & Ellis, R. J. Advances in Radiotherapy for Prostate Cancer Treatment. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1096, 31–47 (2018).
108. Viani, G., Hamamura, A. C. & Faustino, A. C. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) or conformational radiotherapy (3D-CRT) with conventional fractionation for prostate cancer: Is there any clinical difference? *Int. Braz J Urol* 45, 1105–1112 (2019).
109. Tramacere, F. *et al.* Postoperative Hypofractionated Radiotherapy for Prostate Cancer. *Anticancer Res.* 38, 2951–2956 (2018).
110. Podder, T. K., Fredman, E. T. & Ellis, R. J. Advances in Radiotherapy for Prostate Cancer Treatment. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1096, 31–47 (2018).
111. Allen, C., Her, S. & Jaffray, D. A. Radiotherapy for Cancer: Present and Future. *Advanced drug delivery reviews* vol. 109 1–2 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.01.004> (2017).
112. Citrin, D. E. Recent Developments in Radiotherapy. *N. Engl. J. Med.* 377, 1065–1075 (2017).
113. Dearnaley, D. P. *et al.* Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 353, 267–272 (1999).
114. Dearnaley, D. P. *et al.* Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br. J. Cancer* 92, 488–498 (2005).
115. Roach, M. 3rd *et al.* Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J. Clin. Oncol.* 21, 1904–1911 (2003).
116. Viswanathan, A. N., Yorke, E. D., Marks, L. B., Eifel, P. J. & Shipley, W. U. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S116–S122 (2010).
117. Roach, M. 3rd *et al.* Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S130–4 (2010).
118. Fiorino, C., Valdagni, R., Rancati, T. & Sanguineti, G. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiother. Oncol.* 93, 153–167 (2009).
119. Roach, M. 3rd *et al.* Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S130–4 (2010).
120. Dearnaley, D. P. *et al.* Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 353, 267–272 (1999).
121. Guckenberger, M. & Flentje, M. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) of localized prostate cancer: a review and future perspectives. *Strahlenther. Onkol.* 183, 57–62 (2007).

122. Hu, X. *et al.* Is IMRT Superior or Inferior to 3DCRT in Radiotherapy for NSCLC? A Meta-Analysis. *PLoS One* 11, e0151988 (2016).
123. Zelefsky, M. J. *et al.* Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 1124–1129 (2008).
124. Sheets, N. C. *et al.* Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 307, 1611–1620 (2012).
125. Zelefsky, M. J. *et al.* Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 1124–1129 (2008).
126. Widmark, A. *et al.* Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet* 394, 385–395 (2019).
127. Dearnaley, D. *et al.* Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 17, 1047–1060 (2016).
128. Fransson, P. *et al.* Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 22, 235–245 (2021).
129. Cordoba, A., Pasquier, D., Nickers, P., Lacornerie, T. & Lartigau, É. [Intraprostatic fiducials in stereotactic radiotherapy for prostate cancer]. *Cancer Radiother.* 20, 815–819 (2016).
130. Lee, W. R. *et al.* Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* 34, 2325–2332 (2016).
131. Catton, C. N. *et al.* Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* 35, 1884–1890 (2017).
132. Widmark, A. *et al.* Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet* 394, 385–395 (2019).
133. Dearnaley, D. *et al.* Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 17, 1047–1060 (2016).
134. Ding, X.-F. *et al.* Permanent (125) I prostate brachytherapy for castration-resistant prostate cancer. *Int. J. Urol.* 26, 278–283 (2019).
135. Dutta, S. W., Alonso, C. E., Libby, B. & Showalter, T. N. Prostate cancer high dose-rate brachytherapy: review of evidence and current perspectives. *Expert Rev. Med. Devices* 15, 71–79 (2018).
136. McLaughlin, P. W. & Narayana, V. Progress in Low Dose Rate Brachytherapy for Prostate Cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 30, 39–48 (2020).
137. Tanaka, N., Asakawa, I., Hasegawa, M. & Fujimoto, K. Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: A 15-year experience in Japan. *Int. J. Urol.* 27, 17–23 (2020).
138. McLaughlin, P. W. & Narayana, V. Progress in Low Dose Rate Brachytherapy for Prostate Cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 30, 39–48 (2020).
139. Tanaka, N., Asakawa, I., Hasegawa, M. & Fujimoto, K. Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: A 15-year experience in Japan. *Int. J. Urol.* 27, 17–23 (2020).
140. Pisansky, T. M. *et al.* Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J. Clin. Oncol.* 33, 332–339 (2015).
141. Scher, H., Scardino, P. & Zelefsky, M. *Cancer of the Prostate. In DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology.* (Wolters Kluwer Health, Philadelphia, 2015).
142. Lepor, H. Radical retropubic prostatectomy. *Urol. Clin. North Am.* 28, 509–19, viii (2001).

143. Schulam, P. G. & Link, R. E. Laparoscopic radical prostatectomy. *World J. Urol.* 18, 278–282 (2000).
144. Walsh, P. C. Radical prostatectomy for the treatment of localized prostatic carcinoma. *Urol. Clin. North Am.* 7, 583–591 (1980).
145. Mazzone E, Preisser F, Nazzani S, Tian Z, Bandini M, Gandaglia G, Fossati N, Montorsi F, Graefen M, Shariat SF, Saad F, Briganti A, Karakiewicz PI. The Effect of Lymph Node Dissection in Metastatic Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: A Contemporary Analysis of Survival and Early Postoperative Outcomes. *Eur Urol Oncol.* 2019 Sep;2(5):541-548.
146. Touijer, K. A. *et al.* Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur. Urol. Oncol.* 4, 532–539 (2021).
147. Touijer, K. A. *et al.* Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur. Urol. Oncol.* 4, 532–539 (2021).
148. Carrie, Christian *et al.* “Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial.” *The Lancet. Oncology* vol. 20,12 (2019): 1740-1749. .
149. Roach, M. 3rd *et al.* Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J. Clin. Oncol.* 21, 1904–1911 (2003).
150. Jones, C. U. *et al.* Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 365, 107–118 (2011).
151. Denham, J. W. *et al.* Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 6, 841–850 (2005).
152. Tilki D, Chen MH, Wu J, Huland H, Graefen M, Wiegel T, *et al.* Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. *J Clin Oncol.* 2021 Jul 10;39(20):2284-93.
153. Amit, U., Lawrence, Y. R., Weiss, I. & Symon, Z. Radiotherapy with or without androgen deprivation therapy in intermediate risk prostate cancer? *Radiation Oncology* 14, 99 (2019).
154. Denham, J. W. *et al.* Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol.* 12, 451–459 (2011).
155. Bolla, M. *et al.* Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 360, 103–106 (2002).
156. Pound, C. R. *et al.* Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281, 1591–1597 (1999).
157. Poncet, D. *et al.* [Biochemical recurrence after curative treatment for localized prostate cancer: Performance of choline PET/CT in the assessment of local recurrence]. *Prog. Urol.* 25, (2015).
158. Cochet, A. *et al.* [Multimodality MRI and PET for restaging prostate cancer after biochemical failure of the treatment]. *Cancer Radiother.* 18, 509–516 (2014).
159. Hétet, J.-F. *et al.* [Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiotherapy failure: principles, indications, patient selection, oncological results and morbidity]. *Cancer Radiother.* 18, 701–708 (2014).
160. Taylor, N. *et al.* Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56, 755–763 (2003).
161. Pazona, J. F., Han, M., Hawkins, S. A., Roehl, K. A. & Catalona, W. J. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J. Urol.* 174, 1282–1286 (2005).

162. Cheung, R. *et al.* Outcome of salvage radiotherapy for biochemical failure after radical prostatectomy with or without hormonal therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63, 134–140 (2005).
163. Cotter, S. E. *et al.* Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death. *Cancer* 117, 3925–3932 (2011).
164. Stephenson, A. J. *et al.* Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 291, 1325–1332 (2004).
165. Pound, C. R. *et al.* Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281, 1591–1597 (1999).
166. Napoli, A. *et al.* High-intensity focused ultrasound for prostate cancer. *Expert Rev. Med. Devices* 17, 427–433 (2020).
167. Lodeizen, O. *et al.* Ablation energies for focal treatment of prostate cancer. *World J. Urol.* 37, 409–418 (2019).
168. Lowrance, W. T. *et al.* Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I. *J. Urol.* 205, 14–21 (2021).
169. Selvi, I. & Basar, H. Subcapsular orchiectomy versus total orchiectomy and LHRH analogue in the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a different perspective in evaluation of the psychosocial effects. *Support. Care Cancer* 28, 4313–4326 (2020).
170. Kirby, M., Hirst, C. & Crawford, E. D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* 65, 1180–1192 (2011).
171. Estévez, S. V. *et al.* Prostate cancer perspectives after chaarted: Optimizing treatment sequence. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 107, 119–127 (2016).
172. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Prostate Cancer. Version I. (2015).
173. Scher, H., Scardino, P. & Zelefsky, M. *Cancer of the Prostate. In DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology.* (Wolters Kluwer Health, Philadelphia, 2015).
174. Nair, B., Wilt, T., MacDonald, R. & Rutks, I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003506 (2002) doi:10.1002/14651858.CD003506.
175. Boustead, G. & Edwards, S. J. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int.* 99, 1383–1389 (2007).
176. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Prostate Cancer. Version I. (2015).
177. Conti, P. D. *et al.* Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD005009 (2007) doi:10.1002/14651858.CD005009.pub2.
178. Conti, P. D. *et al.* Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD005009 (2007) doi:10.1002/14651858.CD005009.pub2.
179. Magnan, S. *et al.* Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1, 1261–1269 (2015).
180. Americann Urological Association. ADVANCED PROSTATE CANCER:AUA/SUO GUIDELINE (Published 2020; Amended 2023).
181. Zengerling, F. *et al.* Degarelix for treating advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, (2021).
182. Zengerling, F. *et al.* Degarelix for treating advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, (2021).
183. Bolton, E. M. & Lynch, T. Are all gonadotrophin-releasing hormone agonists equivalent for the treatment of prostate cancer? A systematic review. *BJU Int.* 122, 371–383 (2018).

184. Bolton, E. M. & Lynch, T. Are all gonadotrophin-releasing hormone agonists equivalent for the treatment of prostate cancer? A systematic review. *BJU Int.* 122, 371–383 (2018).
185. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008;102(11):1531-1538. .
186. Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 1984;311(20):1281-1286.
187. Fizazi, K. *et al.* Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 20, 686–700 (2019).
188. James, N. D. *et al.* Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 387, 1163–1177 (2016).
189. Fizazi, K. *et al.* Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 20, 686–700 (2019).
190. Patel A, Tannock IF, Srivastava P, Biswas B, Gupta VG, Batra A, Bhethanabhotla S, Pramanik R, Mahindru S, Tilak T, Das CK, Mehta P. Low-Dose Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer: Is It Practice Changing? Facts and Facets. *JCO Glob Oncol.* 2020 Mar;6:382-386.
191. Szmulewitz RZ, Peer CJ, Ibraheem A, Martinez E, Kozloff MF, Carthon B, Harvey RD, Fishkin P, Yong WP, Chiong E, Nabhan C, Karrison T, Figg WD, Stadler WM, Ratain MJ. Prospective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone With Food Versus Standard Dose Abiraterone In Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 May 10;36(14):1389-1395. .
192. Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. Abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm) . Relatório de Recomendação nº 911 (2024).
193. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):243-256. .
194. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163-1177. .
195. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Referências: - Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-746. .
196. Bastian, P. & Bellmunt, J. Guidelines on Prostate Cancer 2014. (2015).
197. Sweeney, C. J. *et al.* Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 373, 737–746 (2015).
198. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-1512.
199. Tannock, I. F. *et al.* Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 351, 1502–1512 (2004).

200. Selvi, I. & Basar, H. Subcapsular orchiectomy versus total orchiectomy and LHRH analogue in the treatment of hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a different perspective in evaluation of the psychosocial effects. *Support. Care Cancer* 28, 4313–4326 (2020).
201. Kirby, M., Hirst, C. & Crawford, E. D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* 65, 1180–1192 (2011).
202. Estévez, S. V. *et al.* Prostate cancer perspectives after chaarted: Optimizing treatment sequence. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 107, 119–127 (2016).
203. Farmarin Indústria e Comércio Ltda. *Bula de Medicamento - EVOMIXAN (Cloridrato de Mitoxantrona) - Solução Injetável 20mg.* (2021).
204. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. *Bula de Medicamento - CANDORAL (Cetoconazol) - Comprimidos 200mg.* (2021).
205. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(19):1458-1468.
206. Saad, F. *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 94, 1458–1468 (2002).
207. Saad, F. *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 94, 1458–1468 (2002).
208. Brasil.Ministério da Saúde. *Manual de Bases Técnicas Da Oncologia - SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais [Internet].* (MS/SAS/DRAC/CGSI, Brasília, 2015).
209. Alibhai SM, Mohamedali HZ, Gulamhusein H, et al. Changes in bone mineral density in men starting androgen deprivation therapy and the protective role of vitamin D. *Osteoporos Int.* 2013;24(10):2571-2579. .
210. Heidenreich, A. A. A. *et al.* *Guidelines on Prostate Cancer.* (European Association of Urology (EAU), Arnhem, 2012).
211. Boccon-Gibod, L. *et al.* Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 58, 382–90 (2014).
212. Stephenson, A. *et al.* Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 24, 3973–8 (2006).
213. Roach, M. 3rd *et al.* Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65, 965–974 (2006).
214. D’Amico, A. V *et al.* Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 95, 1376–1383 (2003).
215. Bastian, P. & Bellmunt, J. Guidelines on Prostate Cancer 2014. (2015).
216. Viani, G., Bernardes da Silva, L. & Stefano, E. Prevention of gynecomastia and breast pain caused by androgen deprivation therapy in prostate cancer: tamoxifen or radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83, e519-24 (2012).
217. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v4.0.
218. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).Acetato de abiraterona (bula).
219. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bicalutamida (bula).
220. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Flutamida (bula).
221. Viani, G., Bernardes da Silva, L. & Stefano, E. Prevention of gynecomastia and breast pain caused by androgen deprivation therapy in prostate cancer: tamoxifen or radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83, e519-24 (2012).

MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - ESCORE INTERNACIONAL DE SINTOMAS PROSTÁTICOS (IPSS – INTERNATIONAL PROSTATE SYMPTOM SCORE)

Perguntas (n=7)
1) No último mês, quantas vezes você teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga após terminar de urinar?
2) No último mês, quantas vezes você teve de urinar novamente em menos de 2 horas após ter urinado?
3) No último mês, quantas vezes você observou que, ao urinar, parou e recomeçou várias vezes?
4) No último mês, quantas vezes você observou que foi difícil conter a urina?
5) No último mês, quantas vezes você observou que o jato urinário estava fraco?
6) No último mês, quantas vezes você teve de fazer força para começar a urinar?
7) No último mês, quantas vezes em média você teve de se levantar à noite para urinar?
Pontuação (perguntas de 1 a 6) 0: Nenhuma vez 1: Menos que 1 vez em cada 5 2: Menos que a metade das vezes 3: Cerca de metade das vezes 4: Mais que a metade das vezes 5: Quase sempre Pontuação (pergunta 7) 0: Nenhuma 1: 1 vez 2: 2 vezes 3: 3 vezes 4: 4 vezes 5: 5 vezes
Escore IPSS: Sintomas leves: 0 a 7 pontos Sintomas moderados: 8 a 19 pontos Sintomas graves: 20 a 35 pontos

Referência: 1) AVERBECK, M.; BLAYA, R.; SEBEN, R. R.; LIMA, N. G.; DENARDIN, D.; FORNARI, A.; RHODEN, E. L. Diagnóstico e tratamento da hiperplasia benigna da próstata. Revista AMRIGS, Porto Alegre, v. 54, n. 4, p. 471-477, 2010. 2) D'Silva KA, Dahm P, Wong CL. Does this man with lower urinary tract symptoms have bladder outlet obstruction?: The Rational Clinical Examination: a systematic review. JAMA. 2014 Aug 6;312(5):535-42. doi: 10.1001/jama.2014.5555. Erratum in: JAMA. 2016 Feb 2;315(5):518.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente Apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Adenocarcinoma de próstata, contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, os quais foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia à reunião de escopo.

O processo se iniciou com a demanda pelo Ministério da Saúde (MS) para atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Adenocarcinoma de Próstata. A reunião de escopo ocorreu em 15 de setembro de 2021.

A dinâmica da reunião foi conduzida com base nas DDT do Adenocarcinoma de Próstata, publicadas por meio da Portaria SAS/MS nº 1.149, de 11 de novembro de 2015, e na estrutura de PCDT definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009.

Cada seção foi discutida entre o Grupo Elaborador e demais participantes da reunião de escopo, com o objetivo principal de revisar as condutas diagnósticas e identificar tecnologias em saúde que poderiam ser consideradas nas recomendações do Protocolo.

Os trabalhos foram conduzidos considerando as Diretrizes Metodológicas para elaboração de diretrizes e protocolos. Definiu-se que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não demandariam questões de pesquisa definidas por serem práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

Foram estabelecidas as seguintes questões de pesquisa:

– Apalutamida, darolutamida ou enzalutamida combinada à terapia de privação androgênica (TPA) são eficazes e seguras no tratamento de indivíduos com câncer de próstata não metastático resistente à castração comparada à TPA isolada ou TPA + bicalutamida?

– Abiraterona ou enzalutamida combinada à TPA são eficazes e seguras no tratamento de indivíduos com câncer de próstata metastático resistente à castração, virgens de quimioterapia quando comparadas à quimioterapia + TPA, TPA isolada, TPA + bicalutamida ou TPA + flutamida?

– Enzalutamida combinada à TPA é segura e eficaz no tratamento de indivíduos com câncer de próstata metastático resistente à castração que tenha recebido terapia prévia com docetaxel, quando comparada à quimioterapia + TPA, TPA isolada, TPA + bicalutamida ou abiraterona + TPA?

– Abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida, combinados à TPA são mais eficazes e seguros no tratamento de indivíduos com CPSCm comparados às opções usuais na prática clínica do SUS?

– Em pacientes com neoplasia malignas da próstata, qual a sensibilidade, especificidade e segurança da biopsia guiada por fusão de imagem ou cognitiva (ultrassonografia e ressonância magnética) em comparação ao teste de referência (biopsia de próstata guiada por ultrassonografia)?

– Em pacientes com neoplasia maligna da próstata e com recidiva bioquímica ou de alto risco, qual a sensibilidade, especificidade e segurança do PET (*Positron Emission Tomography*) associado ao PSMA (*Prostate-specific membrane antigen*) comparado ao teste de referência (ressonância magnética)?

Este PCDT aborda os procedimentos e esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão indicados como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT do Adenocarcinoma de próstata foi apresentada na 137ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 21/07/2026. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec.

2. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO ou PIRO (Figura A).

Figura A - Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO / PIRO.

P	•População ou condição clínica
I	•Intervenção, no caso de estudos experimentais •Fator de exposição, em caso de estudos observacionais •Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica
C	•Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS
O	•Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância

Ao final do processo de planejamento do PCDT, as questões de pesquisa foram definidas. Para responder cada questão foram elaboradas revisões sistemáticas ou atualizadas revisões sistemáticas existentes, avaliações econômicas e análises de impacto orçamentário, os quais subsidiaram as recomendações finais da Conitec.

Questão 1. Apalutamida, darolutamida ou enzalutamida combinada à terapia de privação androgênica (TPA) são eficazes e seguras no tratamento de indivíduos com câncer de próstata não metastático resistente à castração comparada à TPA isolada ou TPA + bicalutamida?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a não incorporação da apalutamida, darolutamida e enzalutamida (associadas à TPA) para pacientes com câncer de próstata resistente a castração, não metastático, conforme Relatório de Recomendação nº 912/2024, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-no-912-abiraterona-apalutamida-darolutamida-enzalutamida>.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População	Adultos com câncer da próstata resistente à castração e não metastático
Intervenção	Apalutamida + TPA Darolutamida + TPA Enzalutamida + TPA
Comparador	Placebo + TPA Bicalutamida + TPA
Desfechos	Primários: Sobrevida global; Sobrevida livre de metástase; Tempo até a progressão do PSA Secundários: Qualidade de vida; Evento adverso grave ^a
Desenhos de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados fase 3

Notas: a – Número de participantes com ao menos um evento adverso grau ≥3.

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 912/2024 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

Questão 2. Abiraterona ou enzalutamida combinada à TPA são eficazes e seguras no tratamento de indivíduos com câncer de próstata metastático resistente à castração, virgens de quimioterapia quando comparadas à quimioterapia + TPA, TPA isolada, TPA + bicalutamida ou TPA + flutamida?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a incorporação no SUS da abiraterona associada à terapia de privação androgênica (TPA) para pacientes com câncer de próstata resistente a castração, metastático e virgens de quimioterapia, e a não incorporação: da enzalutamida associada à TPA para pacientes com câncer de próstata resistente a castração, metastático e virgens de quimioterapia, conforme Relatório de Recomendação nº 912/2024, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-no-912-abiraterona-apalutamida-darolutamida-enzalutamida>.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População	Adultos com câncer da próstata metastático resistente à castração e virgens de quimioterapia
Intervenção	Abiraterona + TPA, Enzalutamida + TPA
Comparador	Quimioterapia + TPA, Placebo + TPA, Bicalutamida + TPA, Flutamida + TPA
Desfechos	Primários: Sobrevida global; Sobrevida livre de progressão radiológica; Tempo até a progressão do PSA Secundários: Qualidade de vida relacionada à saúde; Evento adverso grave ^a
Desenhos de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados fase 3

Notas: ^a – Número de participantes com ao menos um evento adverso grau ≥3.

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 912/2024 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

Questão 3. Enzalutamida combinada à TPA é segura e eficaz no tratamento de indivíduos com câncer de próstata metastático resistente à castração que tenha recebido terapia prévia com docetaxel, quando comparada à quimioterapia + TPA, TPA isolada, TPA + bicalutamida ou abiraterona + TPA?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a não incorporação da enzalutamida associada à TPA para pacientes com câncer de próstata resistente a castração, metastático em indivíduos com uso prévio de docetaxel, conforme Relatório de Recomendação nº 912/2024, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-no-912-abiraterona-apalutamida-darolutamida-enzalutamida>.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População	Adultos com câncer da próstata metastático resistente à castração que tenham recebido terapia prévia com docetaxel, tendo progressão da doença
Intervenção	Enzalutamida + TPA
Comparador	Quimioterapia + TPA, Placebo + TPA, Abiraterona + TPA, Bicalutamida + TPA
Desfechos	Primários: Sobrevida global; Sobrevida livre de progressão radiológica; Tempo até a progressão do PSA Secundários: Qualidade de vida relacionada à saúde; Evento adverso grave ^a
Desenhos de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados fase 3

Notas: ^a – Número de participantes com ao menos um evento adverso grau ≥3.

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 912/2024 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

Questão 4. Abiraterona, apalutamida, enzalutamida e darolutamida são eficazes e seguros no tratamento de indivíduos com CPSCm comparados à quimioterapia ou aos antiandrogênicos não esteroidais (NSAA) combinados à TPA, ou à TPA sozinha?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a incorporação no SUS da abiraterona em monoterapia ou associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSPm), e a não incorporação dos medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para o tratamento de pacientes com CPSCm, conforme Relatório de Recomendação nº 911/2024, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/abiraterona-em-monoterapia-ou-associada-ao-docetaxel-para-o-tratamento-de-pacientes-com-cancer-de-prostata-sensivel-a-castracao-e-metastatico-cpsem>.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População	Adultos com câncer da próstata sensível à castração e metastático
Intervenção	Abiraterona + TPA; Abiraterona + docetaxel + TPA; Apalutamida + TPA; Enzalutamida + TPA; Darolutamida + docetaxel + TPA
Comparador	Quimioterapia com docetaxel + TPA; TPA sozinha; NSAA (bicalutamida, flutamida) + TPA
Desfechos	Primários: Sobrevida global; Sobrevida livre de progressão ^a ; Secundários: Sobrevida livre de progressão radiológica; Qualidade de vida relacionada à saúde; Evento adverso grave ^b
Desenhos de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados fase 3

Notas: a – Foram considerados os resultados de sobrevida livre de resistência à castração (tempo até o câncer de próstata resistente à castração) ou progressão clínica quando os critérios de progressão fossem semelhantes entre os estudos. b -Número de participantes com ao menos um evento adverso grau ≥3. Legenda: NSAA: antiandrogênicos não esteroides; TPA: Terapia de privação androgênica

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 911/2024 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

Questão 5. Em pacientes com neoplasia malignas da próstata, qual a sensibilidade, especificidade e segurança da biópsia guiada por fusão de imagem ou cognitiva (ultrassonografia e ressonância magnética) em comparação ao teste de referência (biópsia de próstata guiada por ultrassonografia)?

Recomendação: Após discussão com as Áreas Técnicas, entendeu-se que a pergunta versava sobre a técnica de realização da biópsia, o que não é contemplado pelos procedimentos e, portanto, não é escopo de avaliação da Conitec.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População	Pacientes com suspeita diagnóstica de neoplasia maligna da próstata
Intervenção	Biópsia de próstata guiada por fusão de imagem ou cognitiva (ultrassonografia e ressonância magnética)
Comparador	Biópsia de próstata guiada por ultrassonografia
Desfechos	Primários (críticos): Sensibilidade, Especificidade Secundários: Valor Preditivo Positivo (VPP), Valor Preditivo Negativo (VPN), Redução da realização de novas biópsias, Eventos adversos graves e não graves
Desenhos de estudo	Revisão sistemática (com ou sem metanálise) de acurácia diagnóstica, ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados, estudos de coorte prospectivos, caso controle e estudo transversal

Para responder essa pergunta, foi realizada síntese de evidências e análise econômica apresentadas conforme as recomendações de desenvolvimento e relato de revisões sistemáticas preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde ¹⁻³, Colaboração Cochrane ⁴ e *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) ⁵.

População

Pacientes com suspeita diagnóstica de neoplasia maligna da próstata.

Teste índice

Biópsia de próstata guiada por fusão de imagem ou cognitiva (ultrassonografia e ressonância magnética).

Cabe destacar que existem três tipos de biópsia de próstata “guiada por fusão de imagens”:

- Cognitiva: o próprio médico analisa as imagens de ressonância magnética (RM) em conjunto com o que visualiza por meio da ultrassonografia (USG) no momento da biópsia, e faz a “fusão” das imagens para posicionar a agulha de acordo.
- Software: programa computacional que é alimentado com os resultados da RM e funde as imagens com o que a USG captura para localizar as lesões cancerosas. Existem aparelhos de USG com essa função, assim como programas computacionais separados do USG.
- *In-bore*: enquanto o paciente está dentro do aparelho de RM, ocorre a biópsia guiada por USG, que deve ser materiais específicos e não metálicos. Por ter custo elevado e necessidade de aparelhos específicos, esta modalidade não foi incluída neste relatório.

Teste Referência

Para algumas condições, é possível que o padrão de referência estabelecido na pergunta de pesquisa não seja acurado, por classificar equivocadamente a condição nos participantes dos estudos ⁶. Esse caso foi denominado de “padrão de referência imperfeito” pela Colaboração Cochrane, e pode enviesar as estimativas de sensibilidade, especificidade e prevalência dos estudos individualmente, e, por consequência, das estimativas sumárias ⁶.

Dessa maneira, se as estimativas de acurácia forem baseadas em um padrão de referência que não é livre de erros, as estatísticas podem ser super ou subestimadas ⁷. Esse viés pode se propagar a depender da frequência de classificações erradas realizadas pelo padrão de referência e da correlação de erros entre os testes índice e referência ⁷. Então, é possível que o padrão de referência imperfeito gere vieses quando o novo método é uma versão melhorada de um teste já aplicado ⁷.

Para esta pergunta, o Grupo Elaborador considerou que a **biópsia de próstata sistemática, isto é, biópsia de próstata guiada por USG**, é o padrão de referência. Entretanto, trata-se de um padrão de referência imperfeito, que pode classificar erroneamente a condição-alvo, e que, se comparado a uma versão melhorada, geraria estimativas enviesadas⁸⁻¹⁰.

Por este motivo, optou-se por uma das propostas publicadas para lidar com este impasse: avaliar a habilidade do teste índice de predizer desfechos relevantes para pacientes ao invés de determinar a acurácia do teste ^{7,11}.

Desfechos

Apesar de os desfechos “sensibilidade” e “valor preditivo negativo” terem sido priorizados ao longo da condução da atualização do PCDT, eles não serão explorados na revisão pelos motivos já discriminados. Portanto, os desfechos analisados são:

Maior relevância:

- Taxa de detecção de câncer: proporção de diagnósticos de CaP sobre o total de pacientes testados.
- Taxa de detecção de câncer clinicamente significativo: proporção de diagnósticos de câncer de próstata clinicamente significativos (CaPcs) sobre o total de pacientes testados. Cabe destacar que cada estudo define no seu escopo o que considera ser CaPcs, sendo possível haver heterogeneidade nesse sentido.

Menor relevância:

- Redução da realização de novas biópsias: é possível que as amostras de lesões prostáticas coletadas não contenham CaP ou CaPcs, e, no acompanhamento, o paciente ainda tenha PSA elevado ou exame digital retal alterado. Com esse desfecho, o objetivo era avaliar se o paciente foi diagnosticado corretamente, ou se precisou ser submetido a nova biópsia.
- Eventos adversos graves e não graves: o exame de biópsia de próstata pode ser considerado invasivo em certa capacidade, sendo importante investigar sua segurança.

Tipos de estudo

Revisão sistemática (com ou sem meta-análise) de acurácia diagnóstica, ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados, estudos de coorte prospectivos e estudo transversal comparativos, publicados como artigo revisado por pares, em inglês português ou espanhol, sem restrição temporal.

Foram excluídos estudos publicados exclusivamente como resumos de congressos, guias clínicos, consenso de especialistas, teses ou dissertações, bem como revisões sistemáticas com mais de 3 anos desde à busca. Quando foram identificados estudos primários com sobreposição de pacientes, i.e., se dois artigos relatassem os mesmos pacientes (verificado pelo centro e período em que o estudo foi conduzido ou por relato dos próprios autores), apenas o estudo com dados mais atuais e/ou completos foi incluído. Foram excluídos estudos em que parte dos pacientes realizou apenas um tipo de biópsia ou cujos resultados para os dois grupos não foram relatados.

Fontes de informações e estratégias de buscas

Com base na pergunta PIROS estruturada acima, foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PubMed), EMBASE®, Cochrane Library, e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). O **Quadro A** detalha

as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas na busca inicial e atualização.

Quadro A - Estratégias de buscas utilizadas nas plataformas consultadas.

Plataforma de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	(Prostatic Neoplasms [Mesh] OR (prostat* [Title/Abstract] AND (cancer* [Title/Abstract] OR neoplasm* [Title/Abstract] OR adenocarcinoma [Title/Abstract] OR tumor* [Title/Abstract] OR malignan* [Title/Abstract]))) AND (sensitiv* [Title/Abstract] OR sensitivity and specificity [MeSH] OR diagnos* [Title/Abstract] OR diagnosis [MeSH:noexp] OR (diagnostic equipment [MeSH:noexp] OR diagnostic errors [MeSH:noexp] OR diagnostic imaging [MeSH:noexp] OR diagnostic services [MeSH:noexp]) OR diagnosis, differential [MeSH:noexp] OR diagnosis [Subheading:noexp]) AND (Magnetic Resonance Imaging [Mesh] OR Magnetic Resonance Imaging [Title/Abstract] OR MRI [Title/Abstract] OR mpMRI [Title/Abstract]) AND (Ultrasonography [Mesh] OR Ultrasonography [Title/Abstract] OR Ultrasound [Title/Abstract] OR TRUS [Title/Abstract] OR systematic [Title/Abstract] OR standard [Title/Abstract] OR saturation [Title/Abstract] OR extended [Title/Abstract] OR template [Title/Abstract]) AND (fusion [Title/Abstract] OR cognitive [Title/Abstract] OR targeted [Title/Abstract] OR guided [Title/Abstract]) AND (Biopsy [Mesh] OR biops* [Title/Abstract])	22/12/21 N=1.599
		07/02/23 N=255
EMBASE	#1 'prostate tumor'/exp/mj OR ('prostat*:ab,ti AND (cancer*:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR adenocarcinoma:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR malignan*:ab,ti)) #2 'diagnostic accuracy'/exp/mj OR 'diagnostic test accuracy study'/exp/mj OR 'sensitiv*':ab,ti OR 'specificity':ab,ti OR 'accuracy':ab,ti OR 'diagnos*':ab,ti #3 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp/mj OR 'magnetic resonance imaging':ab,ti OR 'MRI':ab,ti OR 'mpMRI':ab,ti #4 'echography'/exp/mj OR 'echography':ab,ti OR 'ultrasonography':ab,ti OR 'ultrasound':ab,ti OR 'TRUS':ab,ti OR 'systematic':ab,ti OR 'standard':ab,ti OR 'saturation':ab,ti OR 'extended':ab,ti OR 'template':ab,ti #5 'fusion':ab,ti OR 'cognitive':ab,ti OR 'targeted':ab,ti OR 'guided':ab,ti #6 'biopsy'/exp/mj OR 'biops':ab,ti #7 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6 #7 NOT 'conference abstract'/it	22/12/21 N=732
		07/02/23 N=151
The Cochrane Library	(prostat* AND (cancer* OR neoplasm* OR adenocarcinoma OR tumor* OR malignan*)) AND (sensitiv* OR specificity OR accuracy OR diagnos*) AND ("Magnetic Resonance Imaging" OR MRI OR mpMRI) AND (Ultrasonography OR Ultrasound OR TRUS OR systematic OR standard OR saturation OR extended OR template) AND (fusion OR cognitive OR targeted OR guided) AND (biops*)	22/12/21 N=281
		07/02/23 N=49
LILACS	(prostat* AND (cancer* OR neoplasm* OR adenocarcinoma OR tumor* OR malignan*)) AND (sensitiv* OR specificity OR accuracy OR diagnos*) AND ("Magnetic Resonance Imaging" OR MRI OR mpMRI) AND (Ultrasonography OR Ultrasound OR TRUS OR systematic OR standard OR saturation OR extended OR template) AND (fusion OR cognitive OR targeted OR guided) AND (biops*)	22/12/21 N=19
		07/02/23 N=4
Total		22/12/21 N=2.631
		07/02/23 N=459
		Geral N=3.090

Seleção de estudos

Um avaliador realizou a seleção dos estudos elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura de texto completo (elegibilidade). A exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o software Rayyan ¹² e, posteriormente, de modo manual. A triagem dos estudos foi realizada utilizando o software Rayyan, enquanto a elegibilidade foi realizada utilizando planilha de Excel. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

Extração dos estudos

A extração dos dados foi realizada em planilhas do Microsoft Office Excel, sendo que tanto a extração dos dados quanto a avaliação da qualidade metodológica foram realizadas por um avaliador com checagem de um segundo, quando necessário. Na extração dos dados, os resultados foram coletados em número absoluto e porcentagem, bem como, medida de efeito.

Avaliação do Risco de viés e da certeza da evidência

A avaliação do risco de viés e aplicabilidade dos estudos primários para responder à pergunta de pesquisa foi realizada com a ferramenta QUADAS-2¹³. A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas foi feita com a ferramenta ROBIS¹⁴.

A qualidade ou certeza da evidência para os desfechos relacionados à acurácia diagnóstica foi avaliada considerando recomendações do *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para estudos de acurácia¹⁵. Os desfechos foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação).

Síntese e análise dos dados

Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos incluídos e uma descrição narrativa dos resultados encontrados com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]) foram elaboradas para sintetizar as evidências.

Uma vez que a biópsia de próstata pode ser considerado um padrão de referência imperfeito, as estimativas de acurácia diagnóstica entre os tipos de biópsia de próstata seriam necessariamente enviesadas. Logo, em vez de gerar estimativas de sensibilidade e especificidade, o grupo elaborador optou por gerar estimativas de proporção para comparar as taxas de detecção de CaP e CaPcs.

As meta-análises foram conduzidas com o software estatístico R / R Studio. Para as análises de taxa de detecção de câncer e de câncer clinicamente significativo, foi utilizado o pacote 'meta'¹⁶. As meta-análises foram executadas com modelo de efeitos randômicos, para demonstrar a variabilidade dos estudos, uma vez que a heterogeneidade é esperada em resultados de testes diagnósticos⁶. Ademais, utilizou-se a transformação de Freeman-Tukey Double arcsine (pft). Destaca-se que embora alguns softwares relatem dados de I^2 para estudos de acurácia, essa estatística não é recomendada para quantificar heterogeneidade nestes estudos, sendo, portanto, utilizada nesta revisão como balizador da discussão, mas não podendo ser interpretado como um *cut-off* de similaridade. Assim, a análise qualitativa das características dos estudos, testes e participantes, foram consideradas para complementar a discussão de heterogeneidade.

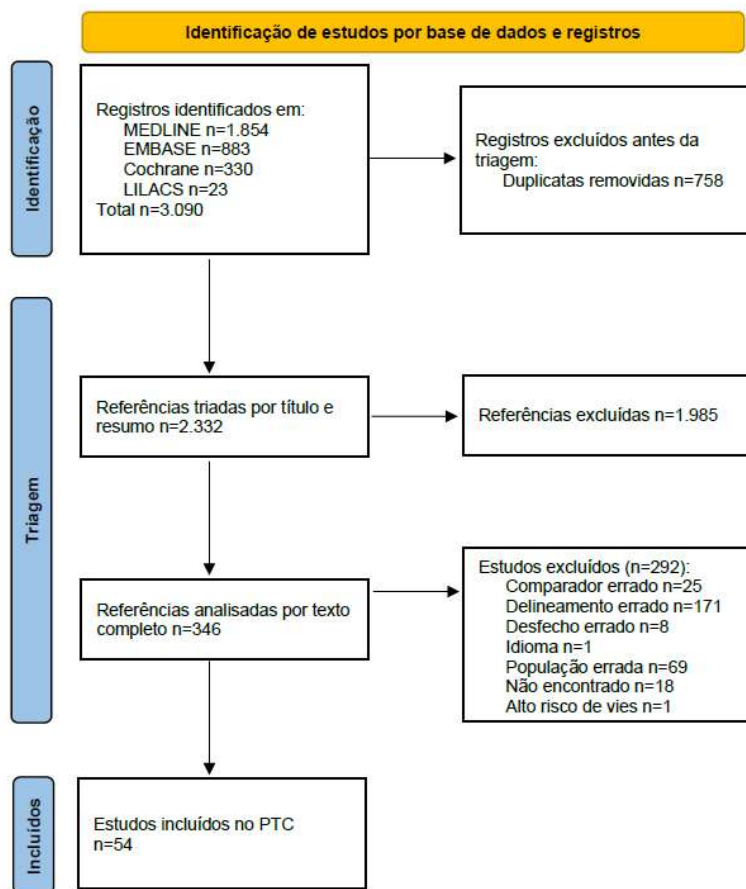
Análises de subgrupo foram realizadas para tipo de acesso, técnica empregada para fusão de imagens, status de biópsia prévia dos pacientes incluídos, uso de bobina endorretal, intensidade do campo magnético da RM e limiar para indicação de biópsia. Análise de viés de publicação foram realizadas por viés de funil e estatística de Egger.

Revisões sistemáticas que foram consideradas de alto risco de viés, não tiveram seus resultados sintetizados e analisados na revisão.

Resultados

Foram incluídas na análise 545 publicações referentes a 52 estudos prospectivos e três duas revisões sistemáticas. O fluxograma do processo de seleção dos estudos é apresentado na **Figura B** e as principais características dos estudos selecionados, no **Quadro B**.

Figura B - Fluxograma de inclusão de estudos.



Fonte: Adaptado do fluxograma recomendado em Page *et al.*, 2021 (*The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews*)⁵

Os estudos foram conduzidos entre 2013 e 2022. A população variou conforme o status de biópsia prévia, isto é, se já haviam feito biópsia anteriormente ou não. A biópsia por fusão cognitiva foi estudada em 10 artigos, por software, em 35 artigos, e 7 artigos estudaram ambos os tipos de biópsia. O software Urostation da empresa Koelis foi o mais citado (8 artigos), seguido do equipamento Applio 500 da empresa Toshiba. A idade média dos pacientes foi acima dos 60 anos. A dosagem de PSA variou entre 4 e 22 ng/mL. A maioria dos estudos (35 artigos) relatou usar RM com intensidade do campo magnético de 3 tesla (T), sendo que 32 artigos não utilizaram bobina endorretal como parte da RM. O limiar para indicação de biópsia variou entre os estudos sendo que a escala PIRADS foi a mais usada, variando entre 2 ou 3. A maioria dos estudos empregou a via transretal (36 artigos). Já a definição de CaPcs mais frequentemente utilizada foi a escala de Gleason igual ou superior a 3+4.

Duas revisões sistemáticas foram incluídas no presente. Seus critérios de elegibilidade não foram totalmente congruentes com o desta revisão, tendo no máximo 14 estudos em comum com a presente análise. Em consonância com o raciocínio do grupo elaborador, essas revisões também não geraram dados de acurácia convencionais, optando por explorar as taxas de detecção de câncer total, clinicamente significativo e clinicamente insignificativo. Cabe destacar que a revisão de Xie, 2022¹⁷, investigou também a combinação dos métodos de biópsia, além de um contra outro.

Quadro B - Caracterização dos participantes incluídos nos estudos primários.

nº	Autor	Ano	N	Tipo de fusão	Via de acesso	Biópsia controle (fragmentos)	Idade (anos)	PSA (ng/mL)
1	Ahdoot ¹⁸	2020	2103	Software	Transretal	Sistemática (12)	63,3 (7,6)	6,7 (4,6-10,2) ¹

nº	Autor	Ano	N	Tipo de fusão	Via de acesso	Biópsia controle (fragmentos)	Idade (anos)	PSA (ng/mL)
2	Albisinni ¹⁹	2018	74	Software	Transretal	Sistemática (12)	65 (62-69) ¹	9,3 (6,8-13,4) ¹
3	Arsov ²⁰	2015	104	Software	Transretal	Sistemática (12)	68 (63-71) ¹	10,8 (7,4-15,5) ¹
4	Bansal ²¹	2017	96	Software	Transretal	Sistemática (12)	64,4 (7,5)	8,6 (6,3-12,5)
5	Bennett ²²	2017	60	Cognitiva	Transperineal	Sistemática (12)	64,1 (6,7)	7,2 (6,0-9,4)
6	Boesen ²³	2014	83	Cognitiva	Transretal	Sistemática (10)	63,0 (45-79)	11,0 (4,1-97)
7	Borghesi ²⁴	2021	94	Software	Transretal	Sistemática (12)	66 (42-83) ¹	6,3 (1,6-87,5)
8	Borkowetz ²⁵	2018	214	Software	Transperineal	Sistemática (12)	63 (min, max: 40, 75)	6,22 (min, max: 1, 49)
9	Brock ²⁶	2015	168	Software	Transretal	Sistemática (12)	64 (IQR 59 - 70)	9,2 (6,7 - 13,4)
10	Cash ²⁷	2015	408	Software	Transretal	Sistemática (10)	67 (60-17) ¹	9,3 (0,7-14,6) ¹
11	Castellucci ²⁸	2021	71	Cognitiva	Transperineal	Sistemática (12)	64,3 (IQR 8)	7,94 (IQR 4)
12	Cata ²⁹	2020	300	Software	Transretal	Sistemática (12)	64 (58-68) ¹	6,3 (4,8-9,5) ¹
13	Delongchamps ³⁰	2016	108	Software	Transretal	Sistemática (12)	65 (42-77)	7,2 (3,6-23,6)
14	Eklund ³¹	2021	1532	Software	Transretal	Sistemática (10 a 12)	Intervenção: 66 (IQR 61 a 71) Controle: 66 (IQR 61 - 71)	Intervenção: 4,25 (IQR: 3,50 - 5,94) Controle: 4,29 (IQR: 3,50 - 5,61)
15	Elkhoury ³²	2019	248	Software + Cognitiva	Transretal	Sistemática (12)	65,5 (7,7)	6,2 (4,6-8,2) ¹
16	Exterkate ³³	2019	152	Cognitiva ou Software	Transretal = cognitiva Transperineal = fusão	Sistemática (12)	66 (6,7)	11 (7,9)
17	Fiard ³⁴	2013	20	Software	Transretal	Sistemática (12)	65 (62-68)	6,3 (5,3-10)
18	Fourcade ³⁵	2018	191	Software	Transretal	Sistemática (12)	66 (47-80) ²	9 (0,7-48) ²
19	Gomez-Ortiz ³⁶	2022	111	Cognitiva	Transretal	Sistemática (12)	66,27 (DP: 6,85)	9,9 (IQR 1,21 - 26)
20	Gorski ³⁷	2015	232	Software	Transretal	Sistemática (12)	64 (6,4)	6,5 (1,8)
21	Hansen ³⁸	2018	507	Software ou cognitiva	Transperineal	Sistemática (24)	65 (59-70) ¹	6,5 (4,9-8,8) ¹
22	Hugosson ⁹	2022	17980 _a	Cognitiva	Transretal	Sistemática (10 a 12)	Referência: 56 (IQR 52 - 59) Experimental: 56 (IQR 52 - 59)	PSA ≥ 3ng/ml Referência: 405 (6,8%) Controle: 796 (6,6%)
23	Jelidi ³⁹	2017	130	Software	Transretal	Sistemática (16)	62,9 (50-73) ²	9,5 (15-125) ²
24	Junker ⁴⁰	2015	50	Software	Transretal	Sistemática (10)	63,7 (7,9)	7,6 (4,2)
25	Kaushal ⁴¹	2019	131	Software	Transretal	Sistemática (13-20)	63,5 (8,0)	9,7 (5,3)
26	Kim ⁴²	2019	97	Software	Transretal	Sistemática (12)	67,2	8,1 (4,1-10,2) ¹
27	Kulis ⁴³	2020	63	Cognitiva	Transretal	Sistemática (12)	67 (57-84)	10,7 (4,9-64,0)
28	Lian ⁴⁴	2017	101	Software	Transperineal	Sistemática (12)	68,9 (8,1)	10,8 (6,1)
29	Liu ⁴⁵	2020	165	Software (62,4%) Cognitiva (37,6%)	Transperineal	Sistemática (12)	66,2 (7,1)	8,8 (6,2-13,0) ¹
30	Mariotti ⁴⁶	2017	100	Software	Transretal	Sistemática (≥14)	62,5 (35-86) ²	5,3 (0,2-36,0) ²
31	Marra ⁴⁷	2021	1014	Software	Transperineal	Sistemática (10)	66,8 (7,4)	8,1 (4,1)
32	Nakanishi ⁴⁸	2019	304	Software ou cognitiva	Transperineal	Sistemática (14)	69 (45-82)	7,7 (1,3-19,6)
33	Peltier ⁴⁹	2015	110	Software	Transretal	Sistemática (12)	65,8 (DP 7,1; IQR: 59,5 - 70,7)	6,9 (DP 6,3, iqr: 4,6 - 9,6)
34	Pina ⁵⁰	2015	30	Cognitiva	Transretal	Sistemática (12)	64 (61-67)	8,0 (5,6-19,2)
35	Qiu ⁵¹	2022	112	Software	Transperineal	Sistemática (12)	64 (IQR 59 - 70)	11,09 (IQR 6,18 - 15,94)
36	Rouvière ⁵²	2018	198	Software ou cognitiva	Transretal	Sistemática (12)	64 (59-68) ¹	6,5 (5,6-9,6) ¹
37	Salami ⁵³	2015	140	Software	Transretal	Sistemática (12)	Câncer: 66,3 (61,5-72,4) Sem câncer: 65,0 (59,5-68,1) ¹	Câncer: 9,7 (7,0-15,9) Sem câncer: 7,6 (5,2-10,9) ¹
38	Shoji ⁵⁴	2015	20	Software	Transperineal	Sistemática (12)	70 (52-83)	7,4 (3,5-19,9)
39	Shoji ⁵⁵	2017	250	Software	Transperineal	Sistemática (12)	68 (48-89)	6,7 (4,0-20,0)

nº	Autor	Ano	N	Tipo de fusão	Via de acesso	Biópsia controle (fragmentos)	Idade (anos)	PSA (ng/mL)
40	Sönmez ⁵⁶	2019	80	Software	Transretal	Sistemática (12)	61,5 (7,0)	5,9 (4,5-8,5)
41	Thangarasu ⁵⁷	2021	75	Cognitiva	Transretal	Sistemática (12)	66,3 (7,9)	10,6 (4,5-20)
42	Tonttila ⁵⁸	2015	53	Cognitiva	Transretal	Sistemática (12)	63 (60-66) ¹	6,1 (4,2-9,9) ¹
43	Věželis ⁵⁹	2021	200	Cognitiva	Transperineal	Sistemática (20)	62 (5,9)	5,6 (4,8-6,17)
44	Wajswol ⁶⁰	2020	176	Software	Transperineal	Sistemática (12)	67,5 (44-89)	8,2 (1,4-103,8)
45	Winther ⁶¹	2017	62	Software	Transretal	Sistemática (6-10)	66 (49-80)	6,9 (1,6-85)
46	Wysock ⁶²	2014	67	Software + Cognitiva	Transretal	Sistemática (12)	65 (56-70)	5,1 (3,4-6,9)
47	Zalesky ⁶³	2020	211 174	Software	Transretal	Sistemática (NR)	Sem biópsia prévia: 61,4 (8,1) Com biópsia prévia: 64,4 (6,1)	Sem biópsia prévia: 6,7 (6,2) Com biópsia prévia: 10,9 (7,8)
48	Zhang ⁶⁴	2021	81	Software	Transperineal	Sistemática (12)	65,1 (5,8)	20,7 (11,6)
49	Zhang ⁶⁵	2015	62	Software	Transretal	Sistemática (12)	68,4 (6,6)	10,2 (5,6)
50	Zhang ⁶⁶	2016	224	Software	Transperineal	Sistemática (12)	69 (40-85)	10,0 (3,6-78,4)
51	Zhang ⁶⁷	2022	160	Software	Transretal	NR	69 (65-73)	22,07 (11,22-62,80)
52	Zhu ⁶⁸	2018	998	Software	Transretal	Sistemática (12)	59,12 (9,15)	4 a 10

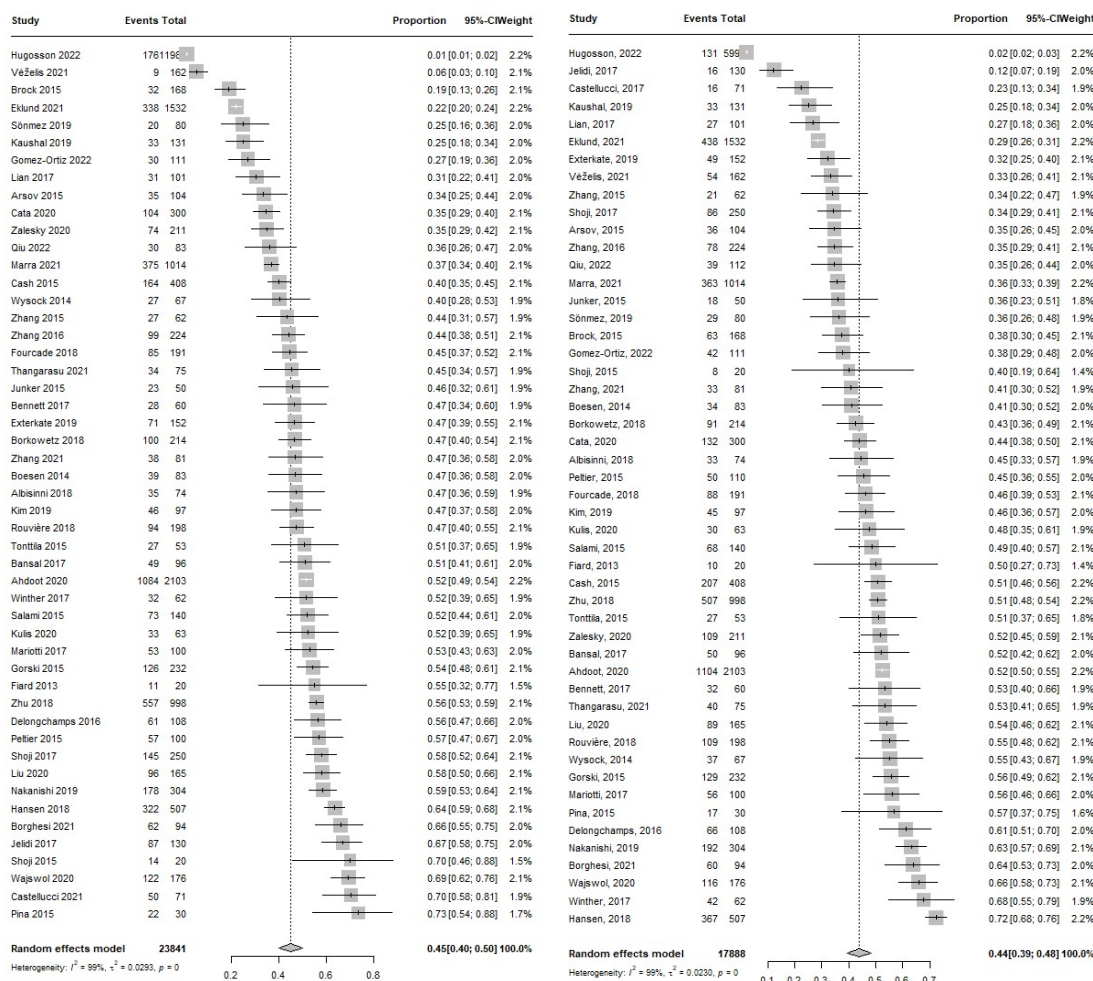
Nota: a - 648 fizeram biópsia; **Legenda:** DP = desvio padrão; ESUR = *European Society of Urogenital Radiology*; IQR = intervalo interquartil; NA= não se aplica; NR= não relatado; PIRADS= *Prostate Imaging Reporting and Data System*; PSA = Antígeno prostático específico; RNM = ressonância magnética; USG = ultrassonografia.

Efeitos desejáveis

Taxa de detecção de câncer total

Por meio de meta-análise de proporção, realizada pelo grupo elaborador, a proporção de casos detectados de CaP na intervenção, isto é, biópsia guiada por fusão de imagens (software ou cognitiva) é dada pela **Figura C** (meta-análise à esquerda). Por efeitos randômicos, a proporção de CaP detectada por biópsia de fusão de imagens foi de 0,45 (IC 95%: 0,40; 0,50), $I^2=99\%$. Já a proporção de CaP detectada pela biópsia sistemática, controle, foi de 0,44 (IC 95%: 0,39; 0,48), $I^2=99$. Os estudos de Elkhoury, 2019³² e Zhang, 2022⁶⁷ não relataram esse desfecho. Observa-se que os intervalos de confiança se sobrepõem, o que significa ausência de diferença estatisticamente significativa entre as estimativas.

Figura C - Taxa de detecção de CaP da intervenção (biópsia por fusão) à esquerda e do controle (biópsia sistemática) à direita, ordenados pelo tamanho de efeito.



Fonte: Elaboração própria.

Para explorar a heterogeneidade, análises de subgrupo foram conduzidas de acordo com o tipo de acesso, técnica empregada para fusão de imagens (por software ou cognitiva), status de biópsia prévia dos pacientes incluídos nos estudos e estratificado por risco de viés dos estudos individuais. Nas análises de proporção da intervenção e do controle, nenhum dos subgrupos explicou totalmente a heterogeneidade identificada no resultado geral (**Quadro C**).

Quadro C - Análises de subgrupo para detecção de câncer total.

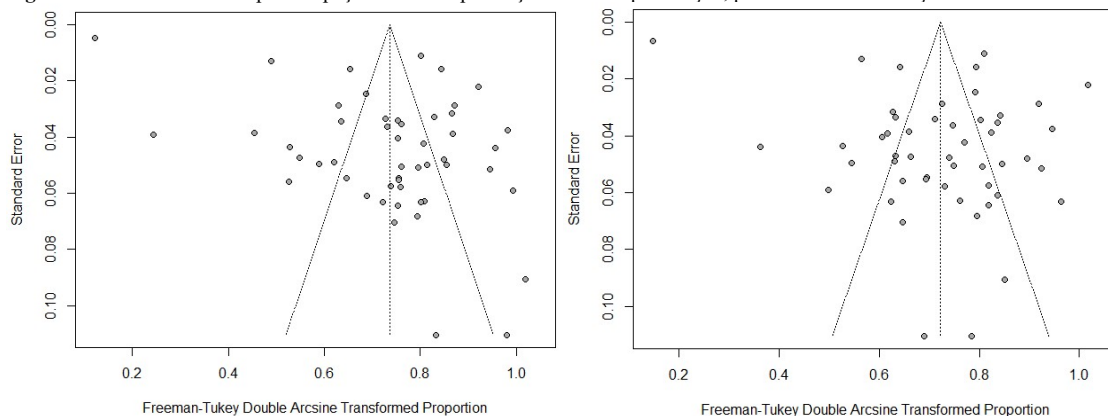
Subgrupos		Intervenção (IC 95%)	I ²	Controle (IC 95%)	I ²
Resultado geral		0,45 (0,40; 0,50)	99%	0,44 (0,39; 0,48)	99%
Acesso	Transretal	0,43 (0,38; 0,49)	100%	0,44 (0,39; 0,50)	99%
	Transperineal	0,49 (0,39; 0,58)	96% *	0,44 (0,36; 0,52)	96% *
	Transretal ou Transperineal	0,47 (0,39; 0,55)	NA, 1 estudo	0,32 (0,25; 0,40)	NA, 1 estudo
Tipo de fusão de imagens	Software	0,44 (0,38; 0,50)	100%	0,42 (0,36; 0,47)	99%
	Cognitiva	0,45 (0,30; 0,60)	96% *	0,43 (0,36; 0,51)	73% *
	Software ou cognitiva	0,53 (0,46; 0,60)	84% *	0,56 (0,45; 0,67)	94% *
Status de biópsia prévia	Com ou sem biópsia prévia	0,42 (0,32; 0,52)	100%	0,40 (0,30; 0,50)	100%
	Com biópsia prévia	0,38 (0,26; 0,50)	95% *	0,37 (0,32; 0,41)	67% *
	Naive	0,50 (0,46; 0,54)	85% *	0,50 (0,45; 0,55)	90% *
Risco de viés em 3 categorias	Incerto (n=27)	0,47 (0,41; 0,53)	96,3%	0,45 (0,40; 0,50)	93,5%
	Baixo (n=11)	0,35 (0,22; 0,50)	99,5%	0,34 (0,22; 0,46)	99,3%

Subgrupos		Intervenção (IC 95%)	I ²	Controle (IC 95%)	I ²
	Alto (n=12)	0,49 (0,44; 0,55)	92,5%	0,49 (0,42; 0,57)	95,6%
Risco de viés em 2 categorias	Não alto (n=38)	0,44 (0,37; 0,50)	99,5%	0,42 (0,37; 0,47)	99,3%
	Alto (n=12)	0,49 (0,44; 0,55)	92,5%	0,50 (0,42; 0,57)	95,6%

Legenda: IC: intervalo de confiança; NA: não aplicável; * análises em que houve redução da heterogeneidade em relação ao resultado geral.

Para avaliar a possibilidade de viés de publicação, foi construído o gráfico de funil. A inspeção visual dos gráficos sugere presença de viés de publicação, e o teste de Egger sugere assimetria ($p < 0,0001$) (**Figura D**).

Figura D - Gráficos de funil para inspeção visual da presença de viés de publicação, para o desfecho detecção de câncer total.



Nota: À esquerda, o gráfico se refere à biópsia por fusão (intervenção), e à direita, à biópsia sistemática (controle).

Fonte: Elaboração própria.

Este desfecho foi avaliado na revisão sistemática de Xie, 2022¹⁷ e as taxas de detecção de câncer total não apresentaram diferença estatisticamente significativa sendo 48,6% no grupo biópsia de fusão e 47,9% na biópsia sistemática (RR = 1,04, IC 95: 0,95 – 1,12).

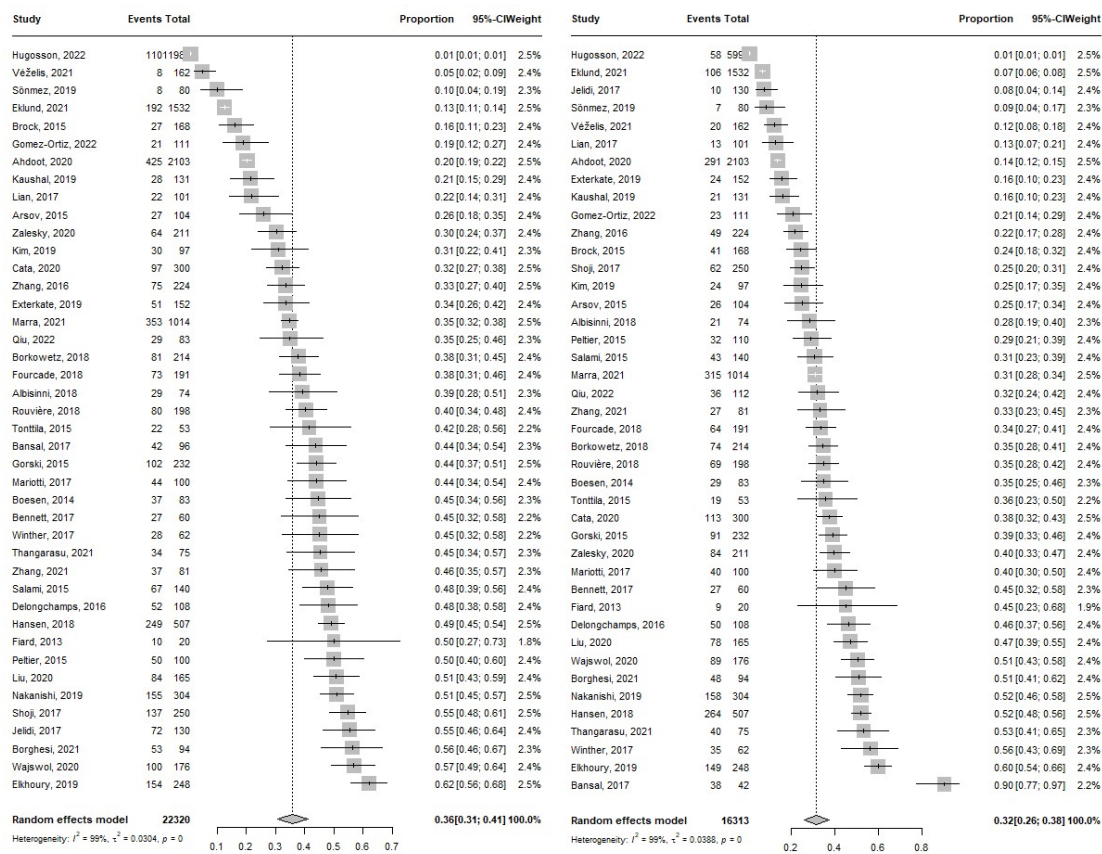
Taxa de detecção de câncer clinicamente significativo

Por meio de meta-análise de proporção realizada pelo grupo elaborador, a proporção de CaPcs no grupo biópsia de fusão foi de 0,36 (IC 95%: 0,31; 0,41, $I^2=99\%$) (**Figura E**) e no grupo de biópsia sistemática foi de 0,32 (IC 95%: 0,26; 0,38, $I^2=99\%$). Da mesma forma, observa-se sobreposição dos intervalos de confiança de 95%, o que indica que não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os seguintes estudos não relataram esse desfecho: Cash, 2015²⁷, Castellucc, 2021²⁸, Junker, 2015⁴⁰, Kulis, 2020⁴³, Pina, 2015⁵⁰, Shoji, 2015⁵⁴, Wysock, 2014⁶², Zhang, 2015⁶⁵, Zhang, 2022⁶⁷ e Zhu, 2018⁶⁸.

Para explorar a heterogeneidade, análises de subgrupo foram conduzidas de acordo com o tipo de acesso, técnica empregada para fusão de imagens, status de biópsia prévia dos pacientes incluídos, uso de bobina endorretal, intensidade do campo magnético da RM e limiar para indicação de biópsia. Nas análises de proporção da intervenção e do controle, nenhum dos subgrupos explicou totalmente a heterogeneidade identificada no resultado geral.³⁷

Mais uma vez, cabe destacar a estatística I^2 não é recomendada para quantificar heterogeneidade em estudos de acurácia, que são bastante heterogêneos. No contexto desta revisão, essa estatística foi usada para discutir a heterogeneidade, mas não pode ser interpretada como um indicativo de similaridade. De forma geral, cada local de estudo terá seu próprio protocolo institucional de realização de biópsia, com equipamentos, softwares e experiência do operador diferentes. Logo, a heterogeneidade é esperada e explorada, mas pode ser improvável achar suas fontes.

Figura E - Taxa de detecção de CaPes da intervenção (biópsia por fusão) à esquerda e do controle (biópsia sistemática) à direita, ordenados pelo tamanho de efeito.



Fonte: Elaboração própria.

O **Quadro F** descreve as análises de subgrupo realizadas para o desfecho detecção de câncer clinicamente significativo.

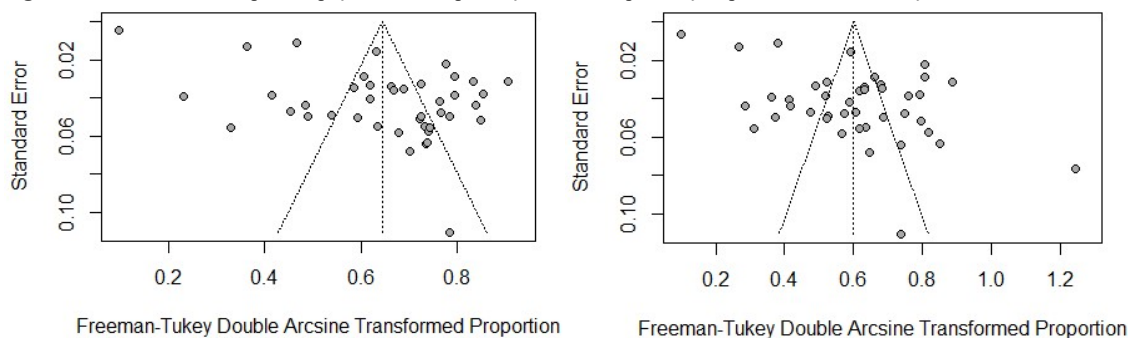
Quadro F - Análises de subgrupo para detecção de câncer clinicamente significativo.

Resultado geral		Intervenção (IC 95%)	I ²	Controle (IC 95%)	I ²
		0,36 (0,31; 0,41)	99%	0,32 (0,26; 0,38)	99%
Subgrupos					
Acesso	Transretal	0,35 (0,28; 0,41)	99%	0,31 (0,24; 0,39)	99%
	Transperineal	0,39 (0,30; 0,48)	95% *	0,34 (0,26; 0,42)	95% *
	Transretal ou Transperineal	0,34 (0,26; 0,42)	NA, 1 estudo	0,16 (0,10; 0,23)	NA, 1 estudo
Tipo de fusão de imagens	Software	0,35 (0,28; 0,41)	99%	0,29 (0,22; 0,37)	99%
	Cognitiva	0,31 (0,16; 0,48)	95% *	0,32 (0,20; 0,46)	92% *
	Software ou cognitiva	0,46 (0,39; 0,54)	87% *	0,42 (0,30; 0,54)	95% *
Status de biópsia prévia	Com ou sem biópsia prévia	0,33 (0,23; 0,44)	100%	0,30 (0,17; 0,44)	99%
	Com biópsia prévia	0,27 (0,17; 0,37)	94% *	0,22 (0,17; 0,28)	77% *
	Naive	0,43 (0,37; 0,48)	88% *	0,38 (0,31; 0,44)	92% *
Uso de bobina endorretal	Sim	0,45 (0,31; 0,59)	98% *	0,25 (0,12; 0,41)	95% *
	Não	0,35 (0,29; 0,41)	97% *	0,33 (0,26; 0,40)	97% *
Tesla	3 T	0,37 (0,31; 0,43)	99%	0,32 (0,25; 0,40)	99%
	1,5 T	0,28 (0,13; 0,46)	98% *	0,24 (0,12; 0,38)	98% *
	3T ou 1,5T	0,48 (0,43; 0,52)	49% *	0,47 (0,38; 0,55)	85% *
Limiar para indicação de biópsia	Lesão suspeita	0,38 (0,29; 0,47)	93% *	0,32 (0,23; 0,42)	94% *
	PIRADS 2	0,41 (0,32; 0,50)	92% *	0,32 (0,16; 0,50)	96% *
	PIRADS 3	0,32 (0,23; 0,43)	100%	0,31 (0,21; 0,41)	99%
	Gleason 6	0,16 (0,11; 0,23)	NA, 1 estudo	0,24 (0,18; 0,32)	NA, 1 estudo
	Likert 3	0,37 (0,32; 0,43)	50% *	0,36 (0,33; 0,40)	0% *
	Likert 2	0,45 (0,40; 0,51)	0% (2 estudos) *	0,35 (0,27; 0,44)	63% (2 estudos) *
Risco de viés em 3 categorias	Incerto (n=21)	0,35 (0,28; 0,42)	96,5%	0,35 (0,26; 0,43)	97,7%
	Baixo (n=10)	0,30 (0,16; 0,46)	99,5%	0,23 (0,12; 0,36)	99,3%
	Alto (n=11)	0,43 (0,38; 0,48)	85,9%	0,35 (0,28; 0,42)	92,4%
Risco de viés em 2 categorias	Não alto (n=31)	0,33 (0,27; 0,40)	99,3%	0,30 (0,23; 0,38)	99,0%
	Alto (n=11)	0,43 (0,38; 0,48)	85,9%	0,35 (0,28; 0,42)	92,4%

Legenda: IC: intervalo de confiança; NA: Não aplicável.

Para se avaliar a possibilidade de viés de publicação, foi construído o gráfico de funil. A inspeção visual dos gráficos sugere presença de viés de publicação, e o teste de Egger sugere assimetria ($p < 0,0001$) (**Figura F**).

Figura F - Gráficos de funil para inspeção visual da presença de viés de publicação, para o desfecho detecção de câncer clinicamente significativo.



Nota: À esquerda, o gráfico se refere à biópsia por fusão (intervenção), e à direita, à biópsia sistemática (controle).

Fonte: Elaboração própria.

As duas revisões sistemáticas incluídas avaliaram o desfecho taxa de detecção de câncer clinicamente significativo. No estudo de Bass, 2022⁶⁹⁷⁴, houve diferença estatisticamente significativa a favor para a biópsia por fusão (taxa de detecção de Cacs relativa de 1,24 [IC 95%: 1,03 – 1,50], $p=0,02$, $I^2=95,9\%$). Apesar do resultado apontar na mesma direção, é importante mencionar que o estudo difere metodologicamente da revisão sistemática aqui conduzida por ter incluído estudos retrospectivos. Além disso, sua estimativa foi bastante próxima à linha de nulidade em seu intervalo de confiança. Já o resultado da detecção de

CaPcs com biópsia de fusão da revisão de Xie, 2022¹⁷ foi significativamente mais alto do que biópsia de fusão, sendo que essa revisão também incluiu estudos retrospectivos (RR=1,27 [IC 95%: 1,15 – 1,4], p<0,001, I²=61,6%).

Redução da realização de novas biópsias

Este desfecho não foi avaliado nos estudos clínicos ou nas revisões sistemáticas.

Efeitos indesejáveis

Como nos estudos realizou-se a coleta de fragmentos simultaneamente pelos dois tipos de biópsia, não é possível associar as complicações a uma estratégia específica. Considerando que os procedimentos são bastante semelhantes em sua execução, diferindo apenas no uso de imagem de RM, ou não, para guiar a coleta, não é esperado que as complicações tenham perfil ou frequência diferente entre os procedimentos. As complicações relatadas pelos estudos clínicos são apresentadas no **Quadro E**. Como eventos principais, destacam-se sangramento, caracterizado principalmente por sangue na urina e no esperma, retenção urinária e infecção. A maioria das complicações não foi grave. Em nenhum estudo citou-se morte decorrente do procedimento. Este desfecho não foi avaliado nas revisões sistemáticas incluídas.

Quadro E - Eventos adversos observados nos estudos clínicos.

Estudo	Eventos adversos relatados
Arsov, 2015 ²⁰	Prostatite febril com necessidade de hospitalização e antibiótico: 1/104 (0,96%)
Bennett, 2017 ²²	Reação vagal durante a biópsia= 1/57 (1,7%) Uretrorragia limitada durante a biópsia = 3/57 (5,3%) Hematuria limitada = 37/57 (65%) Hemospermia limitada = 24/57 (42%)
Castellucci, 2017 ²⁸	Apenas dois pacientes apresentaram retenção urinária aguda. Nenhum paciente apresentou infecção sistêmica e nenhum necessitou de antibioticoterapia intravenosa. Nenhum sangramento retal foi relatado
Cata, 2020 ²⁹	Readmissão por sepse: 5/268 (2%)
Elkhoury, 2019 ³²	Não foram detectadas infecções
Fiard, 2013 ³⁴	Não houve complicações
Hugosson, 2022 ⁹	Eventos adversos leves (hematuria e hemospermia) foram comuns nos dois grupos. Sete participantes (0,1%) no grupo referência receberam prescrição para antibióticos para infecção urinária dentro de 30 dias depois da biópsia, comparado com três participantes (0,03%) no grupo experimental. Cinco participantes foram hospitalizados dentro de 30 dias depois da biópsia: 4 (0,07%) no grupo referência e um (0,008%) no grupo experimental. Não foram relatadas mortes dentro de 30 dias depois da biópsia.
Kaushal, 2019 ⁴¹	Pacientes com evento adverso: 8/131 (6,1%) Febre com necessidade de hospitalização e antibioticoterapia = 5/131 (3,8%) Hematuria: 1/ 131 (0,8%) Retenção urinária: 2 (1,5%)
Lian, 2017 ⁴⁴	Não foram observadas complicações perioperatórias
Marra, 2021 ⁴⁷	Não houve complicações maiores (Clavien>2) Complicações menores: Hematuria: 589/1014 (58,1%) Hemospermia: 225/1014 (22,2%) Retenção urinária + reação vasovagal + sangramento: <2% Febre em 40 dias: 7/1014 (0,7%) (5 tratados com antibiótico) Sepse: 0
Qiu, 2022 ⁵¹	7 (6,25%) homens desenvolveram hematuria após biópsia
Rouvière, 2018 ⁵²	Prostatite grau 3: 3/198 (1,5%) Retenção urinária com hematuria grau 3: 1/198 (0,5%)
Thangarasu, 2021 ⁵⁷	Sem complicações: 25/75 (33,3%) Hematuria transiente: 41/75 (55%) Sangramento retal: 24/75 (32%) Retenção urinária com necessidade de cateter: 7/75 (5,3%) Uroseps com hospitalização (recuperados): 3/75 (4%)
Tonttila, 2015 ⁵⁸	Queda: 1/53 (1,9%)
Wysock, 2014 ⁶²	Não foram observadas complicações
Zhang, 2015 ⁶⁵	Não foram observadas complicações
Zhang, 2016 ⁶⁶	Não foram observadas complicações graves

Avaliação do risco de viés e da certeza da evidência

Não foram detectados problemas em relação à aplicabilidade dos estudos selecionados. Para a maioria dos estudos identificou-se baixo risco de viés ou risco incerto por falta de informações a respeito dos domínios. Por exemplo, em 25 (48%) estudos não foi possível identificar de forma clara se a inclusão dos pacientes foi consecutiva (risco de viés incerto) e em 2 (4%) houve alto risco de viés neste domínio. Com relação ao teste índice (biópsia por fusão de imagens com software ou cognitiva), houve risco de viés incerto em 24 (46%) estudos e risco de viés baixo em 24 (46%) estudos. Já com relação ao padrão de referência (biópsia sistemática guiada por USG), o risco de viés dos estudos foi classificado como incerto ou alto, uma vez que esse teste não classifica corretamente a condição-alvo. Em relação a potenciais causas de alto risco de viés, o principal ponto foi em relação à exclusão de alguns pacientes da análise final (6 estudos [12%]). O **Quadro F** descreve a avaliação da qualidade metodológica dos estudos primários.

[illegible]

Estudo	Risco de viés				Aplicabilidade			Geral
	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	
Zalesky, 2020	•	•	•	•	•	•	•	Incerto
Zhang, 2016	•	•	•	•	•	•	•	Baixo
Zhang, 2015	•	•	•	•	•	•	•	Baixo
Zhang, 2021	•	•	•	•	•	•	•	Incerto
Zhang, 2022	•	•	•	•	•	•	•	Incerto
Zhu, 2018	•	•	•	•	•	•	•	Incerto

Com relação às três revisões sistemáticas, duas foram consideradas com baixo risco de viés, e uma delas (Goldberg, 2020) foi excluída por ter alto risco de viés (**Quadro G**).

Quadro G. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas

Bass, 2020		
Domínio	Preocupação	Racional para preocupação
1. Preocupações sobre a especificação dos critérios de elegibilidade	Baixo	Separa pacientes que nunca fizeram biópsia
2. Preocupações sobre os métodos usados para identificar e/ou selecionar os estudos	Incerto	Poucas informações sobre a estratégia de busca e o método de seleção
3. Preocupações sobre os métodos usados para coletar dados e avaliar os estudos	Baixo	Utilizou QUADAS-2, e a coleta e avaliação da qualidade metodológica foi feita por um revisor e dupla- checagem
4. Preocupações sobre a síntese e os achados	Baixo	Apesar da alta heterogeneidade, esperada nesses estudos primários, os desfechos previstos foram reportados e houve análise de sensibilidade e viés de publicação
Risco de viés na revisão		
Descreva se as conclusões são baseadas em evidência:		
A. A interpretação dos achados endereça as preocupações identificadas nos domínios de 1 a 4?	Sim	
B. A relevância dos estudos identificados em relação à pergunta de pesquisa foi apropriadamente considerada?	Provavelmente sim	
C. Os revisores evitaram enfatizar os resultados com base na sua significância estatística?	Não, as conclusões enfatizam a significância estatística e não o tamanho do efeito.	
Risco de viés na revisão	Baixo	
Goldberg, 2020		
Domínio	Preocupação	Racional para preocupação
1. Preocupações sobre a especificação dos critérios de elegibilidade	Baixo	Separa pacientes que nunca fizeram biópsia
2. Preocupações sobre os métodos usados para identificar e/ou selecionar os estudos	Baixo	
3. Preocupações sobre os métodos usados para coletar dados e avaliar os estudos	Incerto	Não especifica quais variáveis serão coletadas; Não utiliza QUADAS-2 (risco de viés adequado para estudos de acurácia diagnóstica)
4. Preocupações sobre a síntese e os achados	Alto	O estudo estratifica resultados por ECR, coortes prospectivas e retrospectivas, mas também junta todos em uma estimativa sumária. Explora pouco a heterogeneidade entre os estudos.
Risco de viés na revisão		
Descreva se as conclusões são baseadas em evidência:		
A. A interpretação dos achados endereça as preocupações identificadas nos domínios de 1 a 4?	Não	

B. A relevância dos estudos identificados em relação à pergunta de pesquisa foi apropriadamente considerada?		Sim
C. Os revisores evitaram enfatizar os resultados com base na sua significância estatística?		Não
Risco de viés na revisão		Alto
Xie, 2022 ⁷⁰		
Domínio	Preocupação	Racional para preocupação
1. Preocupações sobre a especificação dos critérios de elegibilidade	Baixo	Separa pacientes que nunca fizeram biópsia e cuja primeira biópsia foi negativa
2. Preocupações sobre os métodos usados para identificar e/ou selecionar os estudos	Baixo	
3. Preocupações sobre os métodos usados para coletar dados e avaliar os estudos	Baixo	Dois avaliadores coletaram e avaliaram a qualidade de forma independente. Usou QUADAS-2 e RoB da Cochrane para ECR
4. Preocupações sobre a síntese e os achados	Baixo	
Risco de viés na revisão		
Descreva se as conclusões são baseadas em evidência:		
A. A interpretação dos achados endereça as preocupações identificadas nos domínios de 1 a 4?		Provavelmente sim
B. A relevância dos estudos identificados em relação à pergunta de pesquisa foi apropriadamente considerada?		Sim
C. Os revisores evitaram enfatizar os resultados com base na sua significância estatística?		Provavelmente sim
Risco de viés na revisão		Baixo

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicada a ferramenta GRADE⁷¹. Apesar de esta revisar tratar da comparação entre dois tipos de teste diagnóstico, não foi possível gerar estimativas de sensibilidade e especificidade, pois seriam enviesadas pela falibilidade do padrão de referência (biópsia de próstata sistemática guiada por USG). Portanto, foram geradas estimativas de proporção de detecção de câncer total e câncer clinicamente significativo, e foi utilizado o GRADE com síntese narrativa do impacto. Para os desfechos “Taxa de detecção de câncer total” e “taxa de detecção de câncer clinicamente significativo”, a certeza da evidência foi avaliada como baixa. Já para eventos adversos, a certeza da evidência foi avaliada como muito baixa (**Quadro H**).

Quadro H - Avaliação GRADE do conjunto da evidência

Avaliação de certeza						Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Taxa de detecção de câncer total								
50	muito grave ^{a,b}	grave ^c	não grave	grave ^d	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	A proporção de casos totais de CaP na biópsia guiada por fusão de imagens (software ou cognitiva) foi de 0,45 (IC 95%: 0,40; 0,50), I2=99% A proporção de casos totais de CaP detectada pela biópsia sistemática foi de 0,44 (IC 95%: 0,39; 0,48), I2=99%	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Taxa de detecção de câncer clinicamente significativo								
42	muito grave ^{a,b}	grave ^c	não grave	grave ^d	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	A proporção de CaPcs no grupo biópsia de fusão foi de 0,36 (IC 95%: 0,31; 0,41, I2=99%) A proporção de CaPcs no grupo de biópsia sistemática foi de 0,32 (IC 95%: 0,26; 0,38, I2=99%)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos								
17	muito grave ^{a,b}	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	Como eventos principais, destacam-se sangramento (hematúria e hematospermia), retenção urinária e infecção. A maioria das complicações não foi grave.	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

a. A biópsia sistemática de próstata pode ser considerada um padrão de referência imperfeito, ou seja, não classifica corretamente pacientes que têm ou não têm a condição-alvo. A maioria dos estudos considerada como casos totais de câncer aqueles diagnosticados pela intervenção OU controle, avaliando até mesmo ambas as intervenções contra a biópsia convencional sozinha.

b. Em 48% dos estudos não foi possível identificar de forma clara se a inclusão dos pacientes foi consecutiva (risco de viés incerto).

c. Em inspeção aos gráficos de floresta, é possível observar inconsistência importante entre os tamanhos de efeito.

d. Imprecisão foi observada, tendo em vista a sobreposição dos intervalos de confiança das taxas de detecção por teste.

Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a relação de custo-efetividade incremental da biópsia de próstata guiada por fusão de imagens (software ou cognitiva) em comparação com a biópsia de próstata guiada por ultrassonografia (USG) (biópsia sistemática), para o diagnóstico de câncer de próstata. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde⁷².

Métodos

População de estudo

Incluíram-se homens com suspeita diagnóstica de neoplasia maligna da próstata, sob a forma de uma coorte hipotética de indivíduos com idade média de 65 anos, considerando a população dos estudos recuperados.

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

Comparador

Foi comparada a tecnologia em análise (biópsia de próstata guiada por fusão de imagens por software ou cognitiva) com a opção atualmente disponível no SUS (biópsia de próstata guiada por ultrassonografia).

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Por se tratar de um modelo de árvore de decisão destinado à avaliação pontual da diferença de detecção entre as abordagens e suas consequências imediatas, foi considerado um horizonte de um ano, sem ciclos e sem taxa de desconto.

Desfechos em saúde

O desfecho em saúde da avaliação econômica foi detecção de câncer clinicamente significativo (Cacs).

Com relação aos parâmetros de detecção e utilidade, foram considerados na análise dados de taxa de detecção de câncer total e câncer clinicamente significativo⁷³. Destaca-se que as taxas utilizadas foram aquelas da meta-análise de proporção geral, e não dos subgrupos específicos, uma vez que não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os métodos de biópsia por fusão (software ou cognitiva). O **Quadro I** apresenta os dados clínicos incluídos na análise.

Quadro I - Dados clínicos incluídos na análise econômica.

Parâmetro	Valor	Distribuição	Fonte
Taxa de detecção			
Taxa de detecção de câncer total – biópsia de fusão	0,35 (IC 95%: 0,28 – 0,42)	Uniforme	Meta-análise do presente relatório
Taxa de detecção de câncer total – biópsia sistemática	0,34 (IC 95%: 0,27 – 0,41)	Uniforme	Meta-análise do presente relatório

Taxa de detecção de Cacs – biópsia de fusão	0,30 (IC 95%: 0,36 – 0,24)	Uniforme	Meta-análise do presente relatório
Taxa de detecção de Cacs – biópsia sistemática	0,23 (IC 95%: 0,28 – 0,18)	Uniforme	Meta-análise do presente relatório

Mensuração e valoração de custos

Considerando o racional apresentado no item Preço e custo da tecnologia, foi estimado que o custo para realização da biópsia por fusão de imagens por software seria 2 vezes maior que o custo para realização da biópsia sistemática. Assim, independentemente do custo utilizado: procedimento da tabela SUS ou custo de utilização do equipamento, foi considerado que a biópsia por fusão seria 2 vezes maior. Custos com os procedimentos 04.17.01.005-2 – anestesia regional (R\$ 84,00) e 02.03.02.003-0 – exame anatomopatológico (R\$ 40,78) foram considerados, mas por serem comuns às duas estratégias comparadas, não impactaram na análise.

Destaca-se que existem múltiplos softwares de fusão de imagens disponíveis no mercado internacional e considerados nos estudos incluídos desta revisão. Entretanto, como a legislação do SUS prevê a incorporação de procedimentos e não de software específico, para estimar o custo dos procedimentos de intervenção e comparador, considerou-se compras anteriores previstas no Fundo Nacional de Saúde de aparelho de ultrassom convencionais e daqueles compatíveis com o software de fusão.

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$). Conversões não foram realizadas.

Racional e descrição do modelo

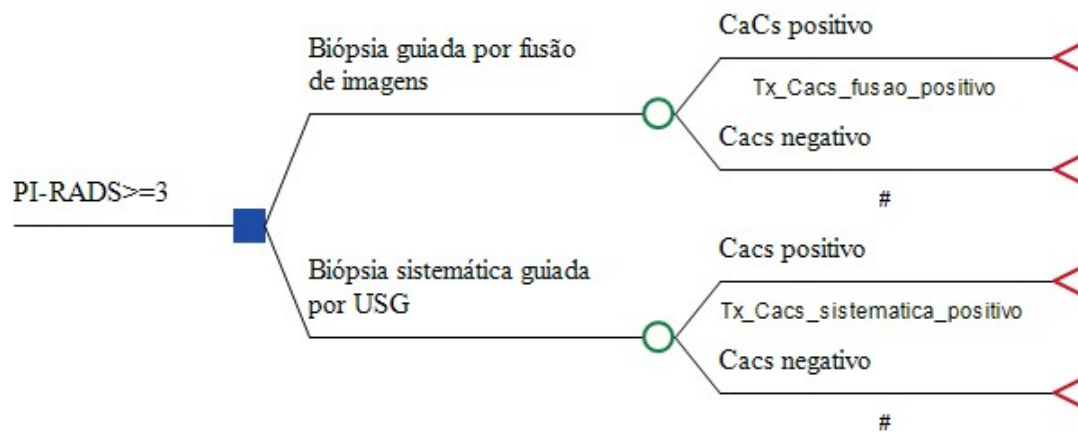
O modelo foi desenvolvido no TreeAge Pro®, estruturado como árvore de decisão.

Um modelo de árvore de decisão foi considerado devido à pequena diferença percentual entre as taxas de detecção das duas abordagens para câncer total e de câncer de próstata clinicamente significativo e, portanto, com reduzida probabilidade de impacto dos indivíduos a longo prazo. Adicionar dados e pressupostos acerca do estadiamento e tratamento dos pacientes entre risco alto, intermediário e baixo, agregaria maior incerteza ao modelo.

Em outras palavras, uma análise de custo-minimização poderia ter sido empregada. Entretanto, análises deste tipo além de mais adequadas para estudos de intervenção desenhados para avaliar não inferioridade, não conseguem explorar as incertezas dos resultados como uma análise de custo-efetividade. Na presente análise não se considera uma intervenção terapêutica, de forma que a exigência de um estudo de não inferioridade é discutível, por outro lado, a possibilidade de explorar as incertezas relacionadas a custos e benefícios (neste caso detecção incremental) foi determinante para a decisão pela análise de custo-efetividade.

A **Figura G** apresenta a árvore de decisão utilizada no modelo econômico.

Figura G - Árvore de decisão para análise de custo-efetividade entre biópsia guiada por fusão de imagens (software) e biópsia sistemática.



Análises de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada pelo Diagrama de Tornado. Ademais, realizou-se análise probabilística, com 1.000 iterações, por meio da simulação de Monte Carlo. Os parâmetros foram variados considerando-se as medidas de dispersão apresentadas no **Quadro J**. Para os casos em que a variação não pôde ser calculada por meio de meta-análise nem havia referência na literatura, adotou-se variação de 20% em torno do valor médio. Os valores de custo baseados em procedimentos da Tabela do SUS não foram variados na análise de sensibilidade. Os valores de utilidade, ancorados em 0 e 1, foram variados conforme distribuição beta. As taxas de detecção de câncer total e Cacs foram variadas conforme distribuição uniforme. Os parâmetros de custo foram variados de acordo com distribuição gama.

Quadro J - Parâmetros e variações utilizadas na análise de sensibilidade probabilística.

Parâmetro	Valor	Distribuição	Fonte
Custo (desvio padrão)			
Custo equipamento de ultrassom compatível com fusão de imagens	R\$ 9,73 (1,95)	Gama	Cálculo
Custo equipamento de ultrassom convencional	R\$ 4,83 (0,97)	Gama	Cálculo
Custo de possível novo procedimento criado para ultrassonografia de fusão	R\$ 24,20 (4,84)	Gama	Cálculo
Taxa de detecção			
Taxa de detecção de câncer total – biópsia de fusão	IC 95%: 0,28 – 0,42	Uniforme	Meta-análise do presente relatório
Taxa de detecção de câncer total – biópsia sistemática	IC 95%: 0,27 – 0,41	Uniforme	Meta-análise do presente relatório
Taxa de detecção de Cacs – biópsia de fusão	IC 95%: 0,31 – 0,41	Uniforme	Meta-análise do presente relatório
Taxa de detecção de Cacs – biópsia sistemática	IC 95%: 0,26 – 0,38	Uniforme	Meta-análise do presente relatório

Resultados

Uma vez que os desfechos principais de acurácia não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os tipos de biópsia, seria plausível prosseguir com uma análise de custo-minimização. Nesse tipo de análise, considerando que ambas as técnicas de biópsia produzem resultados estatisticamente equivalentes, somente os custos dos procedimentos seriam considerados, sendo identificado um incremento de R\$ 4,90 para realização da biópsia guiada por fusão de imagens. Se apenas os custos brutos com compra

de equipamento fossem considerados, sem nenhum ajuste, a custo minimização seria de R\$ 152.600 – R\$ 294.606 (custo USG convencional – custo de equipamento de USG compatível com fusão). Resultando, portanto, em custo adicional de R\$ 142.006 para realização de biópsia por fusão.

Ao se considerar a efetividade incremental, a razão de custo-efetividade incremental é de -R\$ 74,47 por detecção incremental de Cacs com o uso de biópsia guiada por fusão de imagens (**Quadro K**).

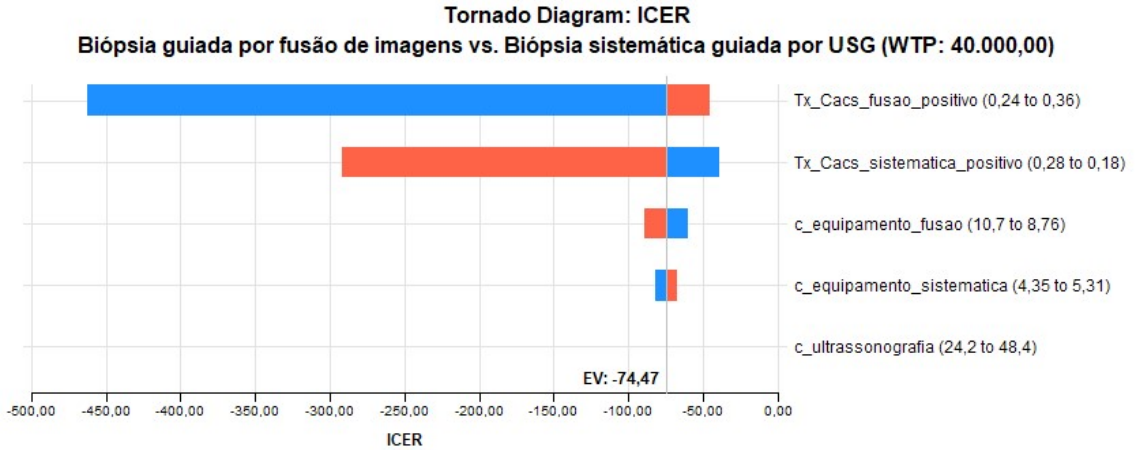
Quadro K - Custos e efetividades das duas estratégias de detecção.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	Razão de custo efetividade incremental
Biópsia sistemática guiada por USG	R\$ 356,62		0,65		
Biópsia guiada por fusão de imagens	R\$ 361,52	R\$ 4,90	0,58	-0,07	- R\$ 74,47/ detecção incremental

Legenda: QALY = anos de vida ajustados por qualidade.

Realizou-se análise de sensibilidade determinística por meio do diagrama de Tornado. As variáveis com maior probabilidade de influenciar o modelo são as taxas de detecção de câncer clinicamente significativo na biópsia por fusão de imagens e pela biópsia sistemática (**Figura H**).

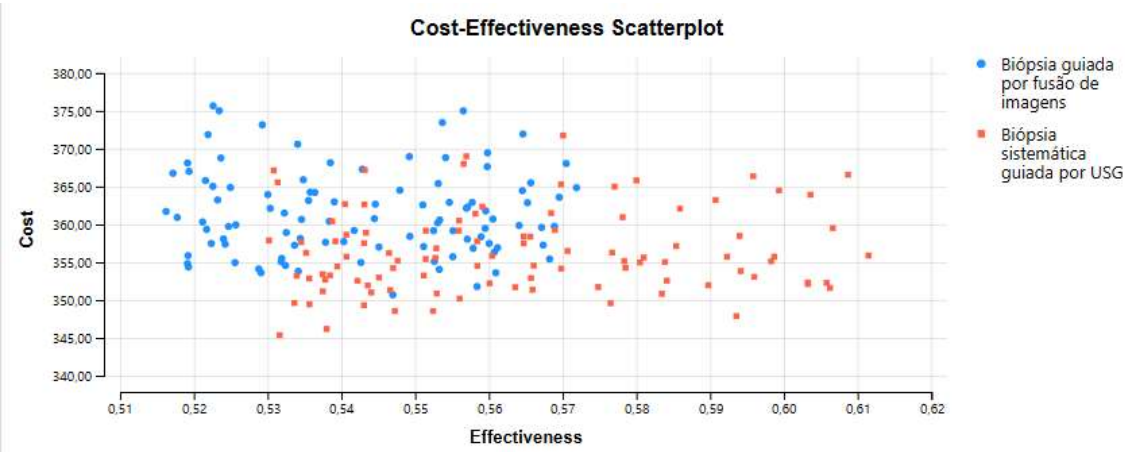
Figura H - Diagrama de Tornado para razão de custo-efetividade incremental para detecção incremental.



Fonte: Elaboração própria.

Ademais, realizou-se também análise de sensibilidade probabilística por meio do gráfico de custo-efetividade (**Figura I**). Verifica-se grande incerteza associada a esta análise, pois as nuvens de dispersão são bastante espalhadas. Adotando-se o limiar de disposição de pagar do SUS de R\$ 40.000 por QALY ganho⁷⁴, a biópsia sistemática convencional ainda seria o procedimento de escolha.

Figura I. Gráfico de dispersão de custo-efetividade para QALY.



Fonte: Elaboração própria.

Impacto orçamentário

Métodos

Foi realizada uma avaliação de impacto orçamentário resultante da possível incorporação da biópsia de próstata guiada por fusão de imagens (software ou cognitiva) em comparação com a biópsia de próstata guiada por ultrassonografia (USG) (biópsia sistemática) para o diagnóstico de câncer de próstata. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde⁷².

População

Devido à indisponibilidade de dados de demanda aferida, utilizou-se dados epidemiológicos para estimativa da população-alvo. Para tanto, obteve-se a incidência de câncer de próstata (CaP) de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estimado em 71.730 casos por ano no triênio de 2023 a 2025⁷⁵. Sobre esse dado de incidência, aplicou-se a estimativa de crescimento populacional brasileiro para os próximos anos, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁷⁶. Ademais, destaca-se que além dos pacientes de fato diagnosticados com CaP, existem aqueles que realizam biópsia, mas não têm diagnóstico positivo para CaP. Sendo assim, faz-se necessário adicionar esses pacientes à estimativa da população elegível ao exame de detecção.

Estimou-se que cerca de 2,1 biópsias precisariam ser realizadas para 1 diagnóstico⁷⁷. Dessa maneira, a população elegível é dada pelo **Quadro L**.

Quadro L - Cálculo da população elegível.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Incidência de CaP no Brasil	71.730	72.232	72.738	73.247	73.760
Casos suspeitos	150.633	151.687	152.749	153.818	154.895

Comparadores e cenários

Foi comparada a tecnologia em análise (biópsia de próstata guiada por fusão de imagens por software ou cognitiva) com a opção atualmente disponível no SUS (biópsia de próstata guiada por ultrassonografia, também conhecida como sistemática).

O cenário de referência é aquele praticado atualmente, em que todos os pacientes com indicação para biópsia de próstata fazem a biópsia sistemática guiada por ultrassom.

O cenário 1 considerou que a biópsia guiada por fusão substituiria gradualmente a biópsia guiada por ultrassom ao longo de cinco anos.

Já o cenário 2 explora a possibilidade de que ambos os tipos de biópsia substituam gradualmente a biópsia guiada por ultrassom. Assim, muitos dos estudos recuperados consideravam como casos totais de câncer detectados a soma dos diagnósticos por ambos os tipos de biópsia, e existe a discussão na literatura sobre a possibilidade de se realizar ambos os tipos de biópsia concomitantemente, para aumentar a acurácia do exame⁷⁸.

Market share

O market share foi variado de 10% em 10% ao longo de cinco anos (**Quadro M**).

Quadro M - Market share dos cenários.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário de referência					
Biópsia por ultrassom	100%	100%	100%	100%	100%
Biópsia por fusão	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário 1					
Biópsia por ultrassom	70%	60%	50%	40%	30%
Biópsia por fusão	30%	40%	50%	60%	70%
Cenário 2					
Biópsia por ultrassom	70%	60%	50%	40%	30%
Biópsia por fusão + biópsia por ultrassom	30%	40%	50%	60%	70%

Horizonte temporal

Considerou-se horizonte temporal de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (1).

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Custos

Considerando o racional apresentado no item Preço e custo da tecnologia, foi estimado que o custo para realização da biópsia por fusão de imagens por software seria 2 vezes maior que o custo para realização da biópsia sistemática. Assim, independentemente do custo considerado: procedimento da tabela SUS ou custo de utilização do equipamento, foi considerado que a biópsia por fusão seria 2 vezes maior. Apesar de

terem sido considerados os custos com o procedimento 04.17.01.005-2 – anestesia regional (R\$ 84,00) e o procedimento 02.03.02.003-0 – exame anatomopatológico (R\$ 40,78), como são comuns às duas estratégias comparadas, não impactam na análise.

Destaca-se que existem múltiplos softwares de fusão de imagens disponíveis no mercado internacional e considerados nos estudos incluídos nesta revisão. Entretanto, como a legislação do SUS prevê a incorporação de procedimentos e não de software específico, para estimar o custo dos procedimentos de intervenção e comparador, considerou-se compras anteriores previstas no Fundo Nacional de Saúde de aparelho de ultrassom convencionais e daqueles compatíveis com o software de fusão.

Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada representada pelo Diagrama de Tornado. Os parâmetros foram variados considerando-se +/- 15%. Os valores de custo baseados em dados da Tabela do SUS não foram variados na análise de sensibilidade (**Quadro N**).

Quadro N. Parâmetros e variações utilizadas na análise de sensibilidade probabilística.

Variável	Valor mínimo	Valor médio	Valor máximo
Incidência CaP no Brasil	60.971	71.730	82.490
Número de biópsias para diagnosticar 1 CaP	1,8	2,1	2,4
Custo de utilização de equipamento biópsia por fusão de imagens	R\$ 8,23	R\$ 9,68	R\$ 11,13
Custo de utilização de equipamento biópsia por ultrassom (sistemática)	R\$ 4,11	R\$ 4,83	R\$ 5,55
Custo de possível novo procedimento para ultrassom de fusão	R\$ 20,57	R\$ 24,20	R\$ 27,83

Resultados

Cenário 1 – substituição

Considerando que a biópsia por fusão substituiria gradualmente a biópsia sistemática, o impacto orçamentário somado ao longo de cinco anos seria de R\$ 1.857.343 (**Tabela A**).

Tabela A - Resultados de impacto orçamentário do Cenário 1.

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Montante em cinco anos
Cenário referência	R\$ 53.718.740	R\$ 54.094.772	R\$ 54.473.435	R\$ 54.854.749	R\$ 55.238.732	R\$ 272.380.429
Cenário proposto 1	R\$ 53.937.911	R\$ 54.389.045	R\$ 54.843.852	R\$ 55.302.361	R\$ 55.764.602	R\$ 274.237.771
Impacto orçamentário	R\$ 219.171	R\$ 294.274	R\$ 370.417	R\$ 447.612	R\$ 525.869	R\$ 1.857.343

Cenário 2 – adição

Considerando que a biópsia por fusão seja adicionada à biópsia guiada por ultrassom para aumentar as chances de detectar mais casos de câncer, o montante em cinco anos seria de R\$ 3.707.026 (**Tabela B**).

Tabela B - Resultados de impacto orçamentário do Cenário 2.

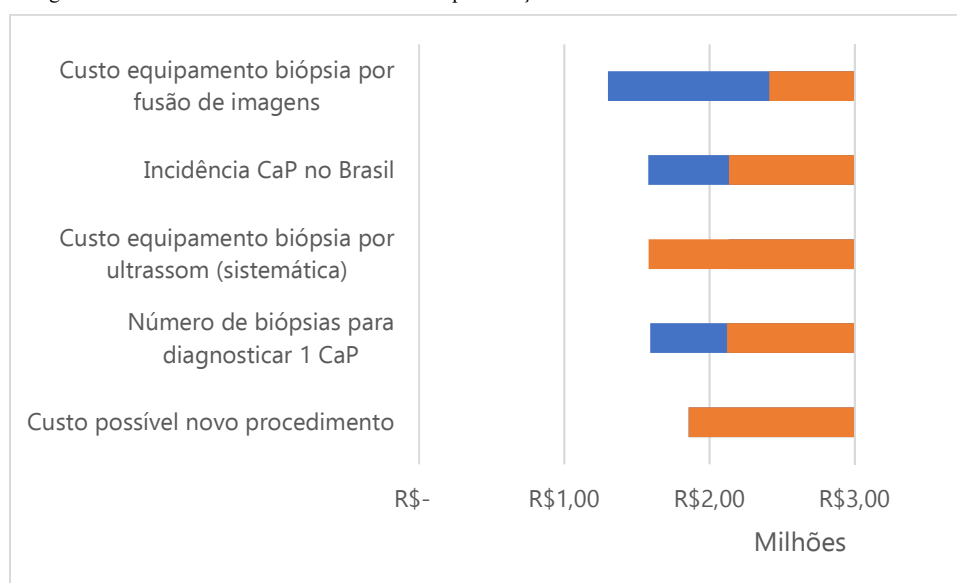
Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Montante em cinco anos
Cenário referência	R\$ 53.718.740	R\$ 54.094.772	R\$ 54.473.435	R\$ 54.854.749	R\$ 55.238.732	R\$ 272.380.429
Cenário proposto 2	R\$ 54.156.179	R\$ 54.682.105	R\$ 55.212.741	R\$ 55.748.127	R\$ 56.288.302	R\$ 276.087.455

Cenários	2023	2024	2025	2026	2027	Montante em cinco anos
Impacto orçamentário	R\$ 437.438	R\$ 587.334	R\$ 739.306	R\$ 893.378	R\$ 1.049.570	R\$ 3.707.026

Análise de sensibilidade

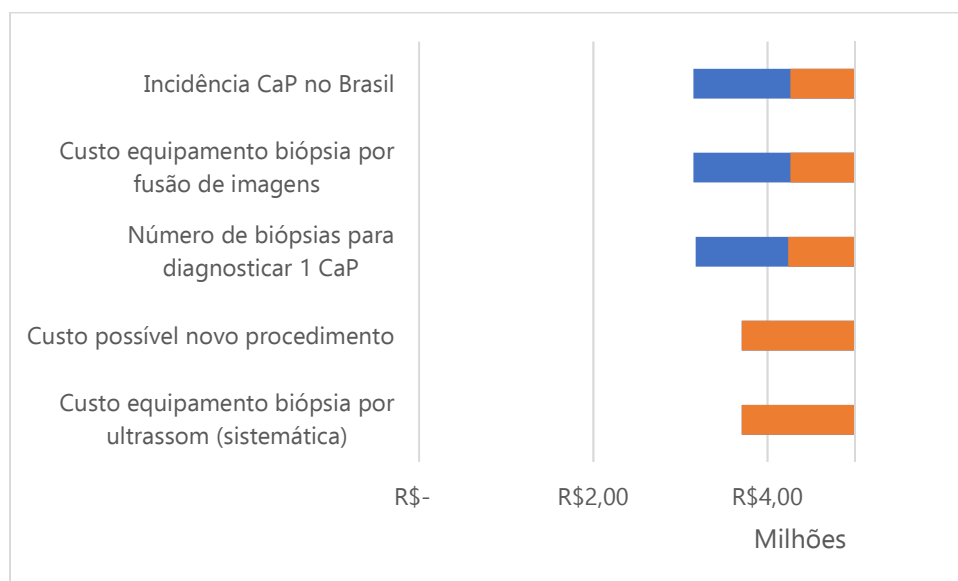
Realizou-se análise de sensibilidade determinística por meio do diagrama de Tornado para os cenários 1 e 2. No cenário 1 (substituição), as variáveis com maior probabilidade de influenciar o modelo são o custo do equipamento de biópsia com fusão de imagens e a incidência de CaP no Brasil (**Figura J**).

Figura J - Diagrama de tornado do cenário 1 da análise de impacto orçamentário.



Já no cenário 2 (Adição), as variáveis que mais têm possibilidade de influenciar o modelo são a estimativa de incidência de CaP no Brasil e o custo do equipamento compatível com fusão de imagens (**Figura K**).

Figura K - Diagrama de tornado do cenário 2 da análise de impacto orçamentário.



Considerações finais

A evidência é muito incerta sobre o efeito da biópsia de próstata guiada por fusão de imagens ou cognitiva sobre a taxa de detecção de câncer total, a taxa de detecção de câncer clinicamente significativo e a incidência geral de eventos adversos. Essa conclusão é baseada em 52 estudos primários prospectivos de acurácia diagnóstica.

A síntese de evidências clínicas tem limitações como a grande heterogeneidade entre os estudos incluídos. Importante destacar que segundo a colaboração Cochrane ⁷⁹, é esperada heterogeneidade estatística em estudos de acurácia diagnóstica, sendo recomendada a análise visual em detrimento de análise de I^2 . Portanto, realizou-se análise de subgrupo para investigar a heterogeneidade, mas ela permaneceu alta na maioria dos subgrupos. É possível que ela seja devida às diferenças com respeito aos softwares usados, curva de aprendizado e técnica dos médicos, diferenças na população e de técnicas empregadas, isto é, características intangíveis ou não relatadas nos estudos. Ademais, não há consenso sobre o que se considera “câncer clinicamente significativo”, sendo que as definições dos artigos incluídos diferiam. O próprio padrão de referência pode variar entre os estudos e centros, de acordo com o protocolo institucional.

A avaliação econômica sugere que seria economizado - R\$ 74,47 por detecção adicional de câncer clinicamente significativo. São limitações do modelo as incertezas associadas às etapas de encaminhamento após o diagnóstico, as incertezas associadas aos parâmetros de custo e a ausência de dados de *utility* para todas as etapas no caminho do paciente.

Considerando que a biópsia por fusão substituiria gradualmente a biópsia sistemática, o impacto orçamentário somado ao longo de cinco anos seria de R\$ 1.857.343. Por outro lado, considerando que a biópsia por fusão seja adicionada à biópsia guiada por ultrassom para aumentar as chances de detectar mais casos de câncer, o montante em cinco anos seria de R\$ 3.707.026. São limitações do modelo a premissa de que cada caso incidente e com indicação de biópsia realizaria o exame uma vez (sem biópsia de repetição).

Além disso, pela impossibilidade de imputar dados de demanda aferida, utilizou-se dados epidemiológicos, os quais podem superestimar o impacto orçamentário.

Referências

1. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico].
2. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. REBRATS [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 18];115–115. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_estudos_acuracia_diagnostica.pdf
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2019 Jan;1–694.
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. PLoS Med. 2021 Mar;18(3):e1003583.
6. Cochrane Screening and Diagnostic Test Methods Group. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy - Version 2.0, 2022. Deeks J, Bossuyt P, Leeflang M, Takwoingi Y, Flemyng E, editors. 2022.
7. Walsh T. Fuzzy gold standards: Approaches to handling an imperfect reference standard. J Dent. 2018 Jul;74:S47–9.
8. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. BJU Int. 2011 Oct;108(8b):E171–8.
9. Hugosson J, Månsson M, Wallström J, Axcróna U, Carlsson S V., Egevad L, et al. Prostate Cancer Screening with PSA and MRI Followed by Targeted Biopsy Only. New England Journal of Medicine. 2022 Dec 8;387(23):2126–37.
10. Pepe P, Garufi A, Priolo GD, Galia A, Frassetto F, Pennisi M. Is it Time to Perform Only Magnetic Resonance Imaging Targeted Cores? Our Experience with 1,032 Men Who Underwent Prostate Biopsy. Journal of Urology. 2018 Oct;200(4):774–8.
11. Trikalinos TA, Balion CM. Chapter 9: Options for Summarizing Medical Test Performance in the Absence of a “Gold Standard.” J Gen Intern Med. 2012 Jun 31;27(S1):67–75.
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016 Dec;5(1):210.
13. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood M, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Ann Intern Med. 2011;155(8):529–36.
14. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol. 2016 Jan;69:225–34.
15. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. J Clin Epidemiol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jan 17];122:129–41. Available from: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435619306730/fulltext>
16. Schwarzer G. General Package for Meta-Analysis. CRAN; 2023.
17. Xie J, Jin C, Liu M, Sun K, Jin Z, Ding Z, et al. MRI/Transrectal Ultrasound Fusion-Guided Targeted Biopsy and Transrectal Ultrasound-Guided Systematic Biopsy for Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Front Oncol. 2022 May 23;12.
18. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. New England Journal of Medicine. 2020 Mar 5;382(10):917–28.
19. Albisinni S, Aoun F, Noel A, El Rassy E, Lemort M, Paesmans M, et al. Are concurrent systematic cores needed at the time of targeted biopsy in patients with prior negative prostate biopsies? Progrès en Urologie. 2018 Jan;28(1):18–24.

20. Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, Quentin M, Hiester A, Godehardt E, et al. Prospective Randomized Trial Comparing Magnetic Resonance Imaging (MRI)-guided In-bore Biopsy to MRI-ultrasound Fusion and Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol*. 2015 Oct;68(4):713–20.
21. Bansal S, Gupta N, Yadav R, Khara R, Ahlawat K, Gautam D, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion prostate biopsy: A prospective, single centre study. *Indian Journal of Urology*. 2017;33(2):134.
22. Garcia Bennett J, Vilanova JC, Gumà Padró J, Parada D, Conejero A. Evaluation of MR imaging-targeted biopsies of the prostate in biopsy-naïve patients. A single centre study. *Diagn Interv Imaging*. 2017 Oct;98(10):677–84.
23. Boesen L, Noergaard N, Chabanova E, Logager V, Balslev I, Mikines K, et al. Early experience with multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsies under visual transrectal ultrasound guidance in patients suspicious for prostate cancer undergoing repeated biopsy. *Scand J Urol*. 2015 Jan 2;49(1):25–34.
24. BORGHESI M, BIANCHI L, BARBARESI U, VAGNONI V, CORCIONI B, GAUDIANO C, et al. Diagnostic performance of MRI/TRUS fusion-guided biopsies vs. systematic prostate biopsies in biopsy-naïve, previous negative biopsy patients and men undergoing active surveillance. *Minerva Urology and Nephrology*. 2021 Jul;73(3).
25. Borkowetz A, Hadaschik B, Platzek I, Toma M, Torsev G, Renner T, et al. Prospective comparison of transperineal magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion biopsy and transrectal systematic biopsy in biopsy-naïve patients. *BJU Int*. 2018 Jan;121(1):53–60.
26. Brock M, Bodman C von, Palisaar J, Becker W, Martin-Seidel P, Noldus J. Detecting Prostate Cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Sep 11;
27. Cash H, Maxeiner A, Stephan C, Fischer T, Durmus T, Holzmann J, et al. The detection of significant prostate cancer is correlated with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) in MRI/transrectal ultrasound fusion biopsy. *World J Urol*. 2016 Apr 21;34(4):525–32.
28. Castellucci R, Linares Quevedo AI, Sánchez Gómez FJ, Cogollos Acuña I, Salmerón Béliz I, Muñoz Fernández de Legaría M, et al. A non-randomized prospective study on the diagnostic performance of perineal prostatic biopsy, directed via diffusion nuclear resonance, in patients with suspected prostate cancer and previous negative transrectal prostate biopsy. *Urologia Journal*. 2021 Feb 14;88(1):69–76.
29. Cata E, Andras I, Ferro M, Kadula P, Leucuta D, Musi G, et al. Systematic sampling during MRI-US fusion prostate biopsy can overcome errors of targeting—prospective single center experience after 300 cases in first biopsy setting. *Transl Androl Urol*. 2020 Dec;9(6):2510–8.
30. Delongchamps NB, Portalez D, Bruguière E, Rouvière O, Malavaud B, Mozer P, et al. Are Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Guided Targeted Biopsies Noninferior to Transrectal Ultrasound Guided Systematic Biopsies for the Detection of Prostate Cancer? *Journal of Urology*. 2016 Oct;196(4):1069–75.
31. Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, Bergman M, Annerstedt M, Aly M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *New England Journal of Medicine*. 2021 Sep 2;385(10):908–20.
32. Elkhoury FF, Felker ER, Kwan L, Sisk AE, Delfin M, Natarajan S, et al. Comparison of Targeted vs Systematic Prostate Biopsy in Men Who Are Biopsy Naïve. *JAMA Surg*. 2019 Sep 1;154(9):811.
33. Exterkate L, Wegelin O, Barentsz JO, van der Leest MG, Kummer JA, Vreuls W, et al. Is There Still a Need for Repeated Systematic Biopsies in Patients with Previous Negative Biopsies in the Era of Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies of the Prostate? *Eur Urol Oncol*. 2020 Apr;3(2):216–23.
34. Fiard G, Hohn N, Descotes JL, Rambeaud JJ, Troccaz J, Long JA. Targeted MRI-guided Prostate Biopsies for the Detection of Prostate Cancer: Initial Clinical Experience With Real-time 3-Dimensional Transrectal Ultrasound Guidance and Magnetic Resonance/Transrectal Ultrasound Image Fusion. *Urology*. 2013 Jun;81(6):1372–8.
35. Fourcade A, Payrard C, Tissot V, Perrouin-Verbe MA, Demany N, Serey-Effeil S, et al. The combination of targeted and systematic prostate biopsies is the best protocol for the detection of clinically significant prostate cancer. *Scand J Urol*. 2018 May 4;52(3):174–9.
36. Gómez-Ortiz D, Garza-Gangemi AM, Oropeza-Aguilar M, Rangel-Suárez S, Espinosa-Cruz V, Villegas-Hernández AC, et al. Routine systematic prostate biopsies not replaced by magnetic resonance imaging-targeted biopsy. *Revista de investigación Clínica*. 2022 Sep 11;74(4).
37. de Gorski A, Roupřet M, Peyronnet B, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically

- Significant Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates. *Journal of Urology*. 2015 Sep;194(3):669–73.
38. Hansen NL, Barrett T, Kesch C, Pepdjonovic L, Bonekamp D, O'Sullivan R, et al. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int*. 2018 Jul;122(1):40–9.
 39. Jelidi A, Ohana M, Labani A, Alemann G, Lang H, Roy C. Prostate cancer diagnosis: Efficacy of a simple electromagnetic MRI-TRUS fusion method to target biopsies. *Eur J Radiol*. 2017 Jan;86:127–34.
 40. Junker D, Schäfer G, Heidegger I, Bektic J, Ladurner M, Jaschke W, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion Targeted Biopsy of the Prostate: Preliminary Results of a Prospective Single-Centre Study. *Urol Int*. 2015;94(3):313–8.
 41. Kaushal R, Das CJ, Singh P, Dogra PN, Kumar R. Multiparametric magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion biopsies increase the rate of cancer detection in populations with a low incidence of prostate cancer. *Investig Clin Urol*. 2019;60(3):156.
 42. Kim YJ, Huh JS, Park KK. Effectiveness of Bi-Parametric MR/US Fusion Biopsy for Detecting Clinically Significant Prostate Cancer in Prostate Biopsy Naïve Men. *Yonsei Med J*. 2019;60(4):346.
 43. Kuliš T, Zekulić T, Alduk AM, Lušić M, Bulimbašić S, Ferenčak V, et al. Targeted prostate biopsy using a cognitive fusion of multiparametric magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound in patients with previously negative systematic biopsies and non-suspicious digital rectal exam. *Croat Med J*. 2020 Feb;61(1):49–54.
 44. Lian H, Zhuang J, Wang W, Zhang B, Shi J, Li D, et al. Assessment of free-hand transperineal targeted prostate biopsy using multiparametric magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion in Chinese men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *BMC Urol*. 2017 Dec 5;17(1):52.
 45. Liu H, Ruan M, Wang H, Wang H, Li X, Song G. Can fewer transperineal systematic biopsy cores have the same prostate cancer detection rate as of magnetic resonance imaging/ultrasound fusion biopsy? *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020 Dec 27;23(4):589–95.
 46. Mariotti GC, Falsarella PM, Garcia RG, Queiroz MRG, Lemos GC, Baroni RH. Incremental diagnostic value of targeted biopsy using mpMRI-TRUS fusion versus 14-fragments prostatic biopsy: a prospective controlled study. *Eur Radiol*. 2018 Jan 7;28(1):11–6.
 47. Marra G, Zhuang J, Beltrami M, Callaris G, Zhao X, Marquis A, et al. Transperineal freehand multiparametric MRI fusion targeted biopsies under local anaesthesia for prostate cancer diagnosis: a multicentre prospective study of 1014 cases. *BJU Int*. 2021 Jan 2;127(1):122–30.
 48. Nakanishi Y, Ito M, Fukushima H, Yokoyama M, Kataoka M, Ikuta S, et al. Who Can Avoid Systematic Biopsy Without Missing Clinically Significant Prostate Cancer in Men Who Undergo Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy? *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Jun;17(3):e664–71.
 49. Peltier A, Aoun F, Lemort M, Kwizera F, Paesmans M, Van Velthoven R. MRI-Targeted Biopsies versus Systematic Transrectal Ultrasound Guided Biopsies for the Diagnosis of Localized Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–6.
 50. Magalhães Pina J, Lopes Dias J, Meirinha A, João R, Baltazar P, Pinheiro H, et al. Biópsia prostática dirigida por fusão cognitiva após ressonância magnética multiparamétrica. Comparação com a técnica habitual de biópsia aleatória. *Acta Urológica Portuguesa*. 2015 Sep;32(3):101–7.
 51. Qiu DX, Li J, Zhang JW, Chen MF, Gao XM, Tang YX, et al. Dual-tracer PET/CT-targeted, mpMRI-targeted, systematic biopsy, and combined biopsy for the diagnosis of prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Jul 3;49(8):2821–32.
 52. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):100–9.
 53. Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Ryniker L, Turkbey B, Kavoussi LR, et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU Int*. 2015 Apr;115(4):562–70.
 54. Shoji S, Hiraiwa S, Endo J, Hashida K, Tomonaga T, Nakano M, et al. Manually controlled targeted prostate biopsy with real-time fusion imaging of multiparametric magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound: An early experience. *International Journal of Urology*. 2015 Feb;22(2):173–8.
 55. Shoji S, Hiraiwa S, Ogawa T, Kawakami M, Nakano M, Hashida K, et al. Accuracy of real-time magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion image-guided transperineal target

- biopsy with needle tracking with a mechanical position-encoded stepper in detecting significant prostate cancer in biopsy-naïve men. *International Journal of Urology*. 2017 Apr;24(4):288–94.
56. Sonmez G, Tombul ST, Imamoglu H, Akgun H, Demirtas A, Tatlisin A. Multiparametric MRI fusion-guided prostate biopsy in biopsy naïve patients: Preliminary results from 80 patients. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*. 2019 Apr 15;45(3):196–201.
57. Thangarasu M, Jayaprakash SP, Selvaraj N, Bafna S, Paul R, Mahesh C, et al. A Prospective Study on the Efficacy of Cognitive Targeted Transrectal Ultrasound Prostate Biopsy in Diagnosing Clinically Significant Prostate Cancer. *Res Rep Urol*. 2021 May;Volume 13:207–13.
58. Tonttila PP, Lantto J, Pääkkö E, Piippo U, Kauppila S, Lammentausta E, et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naïve Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):419–25.
59. Vėželis A, Platkevičius G, Kinčius M, Gumbys L, Naruševičiūtė I, Briedienė R, et al. Systematic and MRI-Cognitive Targeted Transperineal Prostate Biopsy Accuracy in Detecting Clinically Significant Prostate Cancer after Previous Negative Biopsy and Persisting Suspicion of Malignancy. *Medicina (B Aires)*. 2021 Jan 10;57(1):57.
60. Wajswol E, Winoker JS, Anastos H, Falagario U, Okhawere K, Martini A, et al. A cohort of transperineal electromagnetically tracked magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided biopsy: assessing the impact of inter-reader variability on cancer detection. *BJU Int*. 2020 Apr 23;125(4):531–40.
61. Winther MD, Balslev I, Boesen L, Logager V, Noergaard N, Thestrup KCD, et al. Magnetic resonance imaging-guided biopsies may improve diagnosis in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *Dan Med J*. 2017 May;64(5).
62. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, et al. A Prospective, Blinded Comparison of Magnetic Resonance (MR) Imaging–Ultrasound Fusion and Visual Estimation in the Performance of MR-targeted Prostate Biopsy: The PROFUS Trial. *Eur Urol*. 2014 Aug;66(2):343–51.
63. Zalesky M, Stejskal J, Minarik I, Adamcova V, Babjuk M, Zachoval R. Cancer detection rates and inter-examiner variability of MRI/TRUS fusion targeted biopsy and systematic transrectal biopsy. *Biomedical Papers*. 2020 Sep 17;164(3):314–9.
64. Zhang J, Zhu A, Sun D, Guo S, Zhang H, Liu S, et al. Is targeted magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion prostate biopsy enough for the detection of prostate cancer in patients with PI-RADS ≥ 3 : Results of a prospective, randomized clinical trial. *J Cancer Res Ther*. 2020;16(7):1698–702.
65. Zhang Q, Wang W, Yang R, Zhang G, Zhang B, Li W, et al. Free-hand transperineal targeted prostate biopsy with real-time fusion imaging of multiparametric magnetic resonance imaging and transrectal ultrasound: single-center experience in China. *Int Urol Nephrol*. 2015 May 29;47(5):727–33.
66. Zhang Q, Wang W, Zhang B, Shi J, Fu Y, Li D, et al. Comparison of free-hand transperineal mpMRI/TRUS fusion-guided biopsy with transperineal 12-core systematic biopsy for the diagnosis of prostate cancer: a single-center prospective study in China. *Int Urol Nephrol*. 2017 Mar 22;49(3):439–48.
67. Zhang X, Hong H, Liang D. The combined value of mpUS and mpMRI-TRUS fusion for the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *Cancer Imaging*. 2022 Oct 18;22(1):60.
68. Zhu G, Wang Q. Comparisons between magnetic resonance/ultrasound fusion-guided biopsy and standard biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Medicine*. 2018 Sep;97(36):e11962.
69. Bass EJ, Pantovic A, Connor MJ, Loeb S, Rastinehad AR, Winkler M, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging targeted biopsy techniques compared to transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022 Jun 21;25(2):174–9.
70. Goldberg H, Ahmad AE, Chandrasekar T, Klotz L, Emberton M, Haider MA, et al. Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Transrectal Ultrasound Informed Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy Naïve Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Urology*. 2020 Jun;203(6):1085–93.
71. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força da recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília; 2014.
72. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília; 2014.
73. Hao S, Discacciati A, Eklund M, Heintz E, Östensson E, Elfström KM, et al. Cost-effectiveness of Prostate Cancer Screening Using Magnetic Resonance Imaging or Standard Biopsy Based on the STHLM3-MRI Study. *JAMA Oncol*. 2023 Jan 1;9(1):88.

74. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA TECNOLOGIA INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATEGICOS EM SAUDE, DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. BRASILIA; 2022.
75. INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2022.
76. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2021.
77. Oliveira RAR de, Guimarães GC, Mourão TC, Favaretto R de L, Santana TBM, Lopes A, et al. Prostate Cancer Screening in Brazil: a single center experience in the public health system. *International braz j urol* [Internet]. 2021 Jun;47(3):558–65. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382021000300558&tlng=en
78. Leow J, Koh S, Chow M, Loke W, Salada R, Hong S, et al. Can we omit systematic biopsies in patients undergoing MRI fusion-targeted prostate biopsies? *Asian J Androl*. 2023;25(1):43.
79. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy | Cochrane Training [Internet]. [cited 2023 Jan 23]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy>

Questão 6. Em pacientes com neoplasia maligna da próstata e com recidiva bioquímica ou de alto risco, qual a sensibilidade, especificidade e segurança do PET (*Positron Emission Tomography*) associado ao PSMA (*Prostate-specific membrane antigen*) comparado ao teste de referência (ressonância magnética)?

Encaminhamento: A avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Produtos e Procedimentos foi de que não é possível dimensionar de forma acurada a capacidade instalada no Brasil de produção e logística de distribuição de PSMA radiomarcado com gálio-68 ou flúor-18, assim como estimar uma possível necessidade de ampliação em longo prazo do parque produtivo dessas moléculas e o impacto econômico associado a essa expansão para atender a demanda gerada por uma possível incorporação do procedimento de PET-PSMA no SUS. Dessa forma, entendeu-se que ainda não havia subsídios para que o tema fosse encaminhado à avaliação da Conitec.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População	Pacientes com neoplasia maligna da próstata com recidiva bioquímica ou estadiamento de doença de alto risco
Intervenção	PET (<i>Positron Emission Tomography</i>) com PSMA (<i>Prostate-specific membrane antigen</i>)*
Comparador	Ressonância magnética, tomografia computadorizada e cintilografia
Desfechos	Primários (críticos): Sensibilidade, Especificidade Secundários: Valor Preditivo Positivo (VPP), Valor Preditivo Negativo (VPN), Mudança de conduta clínica
Desenhos de estudo	Revisão sistemática (com ou sem metanálise) de acurácia diagnóstica, ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados, estudos de coorte prospectivos, caso controle e estudo transversal

* Acordou-se que deveriam ser considerados na revisão os diferentes marcadores em uma análise geral e cada serviço de saúde poderia utilizar o que estivesse disponível.

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências e análise econômica apresentadas a seguir.

Métodos

Critérios de elegibilidade

População

Pacientes com diagnóstico de câncer de próstata e submetidos à prostatectomia radical (PR) ou radioterapia com intenção curativa e que apresentaram recorrência bioquímica (caracterizada pelo aumento do Antígeno Prostático Específico - PSA, isoladamente) ou estadiamento de doença de alto risco.

Teste índice

O PSMA (antígeno de membrana prostática específica) é uma glicoproteína transmembrana hiperexpressada no câncer de próstata. A molécula de PSMA radiomarcada tem um extraordinário potencial diagnóstico e terapêutico. Para a tomografia por emissão de pósitrons (PET) do câncer de próstata, radiotraçadores direcionados ao antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) são atualmente usados na prática clínica. Essa abordagem de direcionamento também pode ser usada para planejamento de terapia, bem como potencialmente para avaliação da resposta ao tratamento¹.

Teste referência/comparadores

Não houve restrição quanto ao teste de referência e comparadores, mas em geral englobou diferentes parâmetros, tais como o resultado histopatológico, fatores clínicos, bioquímicos e de imagem.

No SUS alguns exames estão disponibilizados para diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata. De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata (aprovadas por meio da Portaria SAS/MS 498/2016: “na prática médica, de um modo geral, os métodos por imagem possuem um papel limitado tanto no diagnóstico quanto no estadiamento clínico da doença. A ultrassonografia transretal é o método de escolha para a realização da biópsia prostática, porém com a finalidade de orientar o posicionamento da agulha nas diferentes zonas da próstata. A ressonância magnética (RM) tem indicação em casos bastante selecionados. Ambos os métodos também têm baixa acurácia na determinação da extensão local da doença”.

Além disso, é mencionado também que “a avaliação dos linfonodos ocorre, geralmente, com a sua retirada das cadeias obturatórias e ilíacas durante o transoperatório da prostatectomia radical retropúbica. A avaliação cintilográfica por tomografia computadorizada (TC) ou por RM fica restrita a pacientes de alto risco; mesmo assim, esses exames carecem de sensibilidade e especificidade. Da mesma forma, na avaliação de metástases à distância, em especial do esqueleto axial, a indicação de investigação fica limitada aos pacientes de risco intermediário e alto, podendo ser feita pela utilização da cintilografia óssea de corpo total. Em casos selecionados, a ressonância da coluna pode auxiliar no diagnóstico de metástase óssea”².

Desfechos

Primários:

- Sensibilidade
- Especificidade

Secundários:

- Valor Preditivo Positivo (VPP)
- Valor Preditivo Negativo (VPN)
- Mudança de conduta clínica
- Eventos adversos
- Taxa de detecção

Tipos de estudo

Revisão sistemática (com ou sem meta-análise) de acurácia diagnóstica, ensaios clínicos randomizados ou *quasi*-randomizados, estudos de coorte prospectivos, caso-controle e estudo transversal. Foram priorizadas revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) atualizadas e estudos primários não incluídos nestas, desde que abordassem os desfechos de interesse.

Fontes de informações e estratégias de busca

Com base na pergunta PIROS estruturada acima, foi realizada uma busca em 05 de novembro de 2021 nas seguintes plataformas de busca: PUBMED (via Medline), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Uma atualização foi realizada em 29 de maio de 2023, aplicando filtro de data (novembro de 2021 a maio de 2023). O **Quadro O** detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

Quadro O - Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Base	Estratégia
PubMed	#1 "prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR "prostate neoplasms"[Title/Abstract] OR "prostate neoplasm"[Title/Abstract] OR "prostate cancer"[Title/Abstract] OR "prostate cancers"[Title/Abstract] OR "prostatic cancer"[Title/Abstract] OR "prostatic cancers"[Title/Abstract] #2('positron emission tomography'/exp OR 'pet scan' OR 'pet scanning' OR 'tomography, positron' OR 'positron-emission tomography')) AND (((('gallium 68 PSMA-11') OR (GA-68 PSMA-11)) OR (68Ga-PSMA)) OR ("68Ga PSMA 11")) #3 #1 AND #2
Embase	#1 'prostate tumor'/exp OR 'prostate neoplasia':ti,ab OR 'prostate neoplasm':ti,ab OR 'prostate tumor':ti,ab OR 'prostatic neoplasia':ti,ab OR 'prostatic neoplasm':ti,ab OR 'prostatic neoplasms':ti,ab OR 'prostatic tumor':ti,ab OR 'prostatic tumour':ti,ab) #2 ('positron emission tomography'/exp OR 'pet scan' OR 'positron-emission tomography') AND ('gallium gozetotide ga 68'/exp OR '68ga psma 11' OR 'ga 68 psma 11' OR 'psma 11 ga 68') #3 #1 AND #2
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Gallium] explode all trees #4 #1 AND #2 AND #3
BVS	(Neoplasias da Próstata) OR (Prostatic Neoplasms) OR (Neoplasias de la Próstata) OR (Câncer da Próstata) OR (Câncer de Próstata) AND (Tomografia por Emissão de Pósitrons) OR (Positron-Emission Tomography) OR (Tomografia de Emisión de Positrones) OR (Escaneamento Tomográfico por Emissão de Pósitrons) OR (ti:(Imageamento por PET)) OR (PET Scan) AND (Gallium) OR (Gálio)

Uma segunda atualização foi realizada em março de 2024, para avaliar apenas revisões sistemáticas publicadas independentemente do tipo de radiomarcador. Dessa forma, a estratégia de busca utilizada foi similar a anterior, excetuando-se pela ausência dos termos relacionados a “68-Ga” e adição de termos relacionados a “revisão sistemática” e “meta-análise”. Nesta atualização foram estabelecidos dois cortes com base na data de busca das revisões sistêmicas, sendo de 2021 a 2024 para população de alto risco, e de 2022 a 2024 para população com recorrência bioquímica.

Adicionalmente, realizou-se uma busca manual nas referências das revisões sistemáticas incluídas com a finalidade de identificar estudos comparando PET/CT PSMA versus exames convencionais utilizados no SUS (RMN, TC, cintilografia) em termos de acuraria diagnóstica (sensibilidade e especificidade).

Seleção de estudos e extração dos dados

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Rayyan³, onde duplicatas foram identificadas e removidas. Os registros foram selecionados por um único avaliador, sendo consultado um

segundo avaliador na triagem (leitura de títulos e resumos) e na elegibilidade (leitura de textos completos), quando necessário.

A extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do software Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos:

i) Características dos estudos, intervenções e participantes: autor, ano, tipo de estudo, número de pacientes ou estudos incluídos, teste índice e comparador.

ii) Desfechos e resultados: Sensibilidade e especificidade (desfechos primários); valor preditivo negativo e positivo, mudança na conduta clínica, eventos adversos, e taxa de detecção (desfechos secundários). Os números absolutos foram coletados diretamente do texto e separados em verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falsos positivos e falsos negativos e utilizados para calcular os desfechos de interesse quando não estavam disponíveis.

Avaliação da qualidade metodológica ou risco de viés

Para a avaliação do risco de viés dos estudos de acurácia foi utilizada a ferramenta Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2) e Avaliação da Qualidade de Estudos de Precisão de Diagnóstico (QUADAS-C)⁴. A avaliação específica incluiu quatro aspectos: seleção do paciente, teste(s) índice, teste de referência, fluxo e tempo (nota: as preocupações relacionadas com a aplicabilidade foram analisadas para os três primeiros domínios). Todos os domínios foram avaliados de acordo com os escores de risco de viés “alto”, “baixo” e “Incerto”.

Para a avaliação das revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta AMSTAR⁵; enquanto para a avaliação de estudos observacionais utilizou-se a ferramenta ROBINS-I⁶.

Síntese e análise dos dados

Sempre que possível os resultados individuais foram agrupados em meta-análises. As meta-análises de acurácia foram conduzidas no Meta-DiSc (versão 1.4)⁷. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos foram calculados com intervalo de confiança de 95%. A curva sROC (*receiver operator characteristic curve*) e a área sob a curva [*area under the curve* (AUC)] foram estabelecidas a partir desses valores.

Para aqueles desfechos ou estudos que não foram possíveis de serem avaliados por meio de meta-análises, a síntese e análise dos dados foram feitas por relato narrativo dos estudos.

Avaliação da certeza da evidência

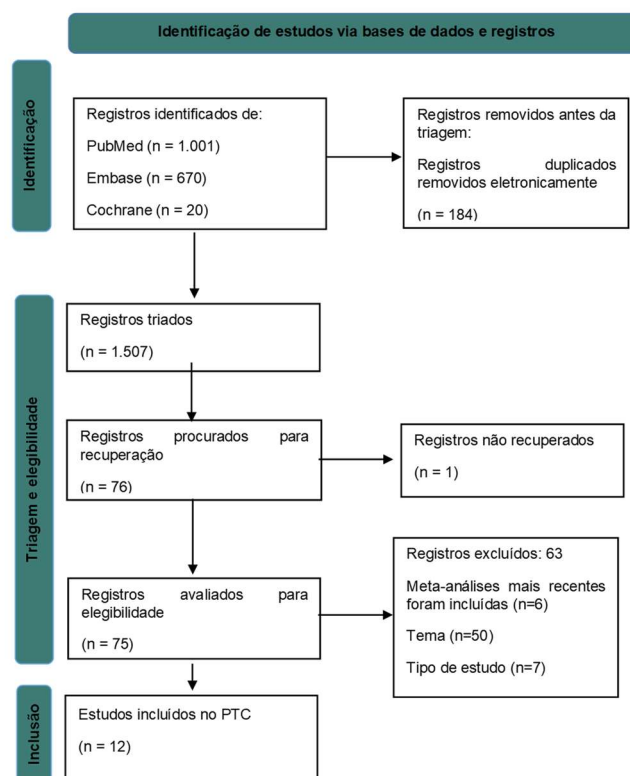
A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada considerando a abordagem GRADE para estudos de acurácia diagnóstica⁸.

Desfechos primários (sensibilidade e especificidade) foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação).

Resultados

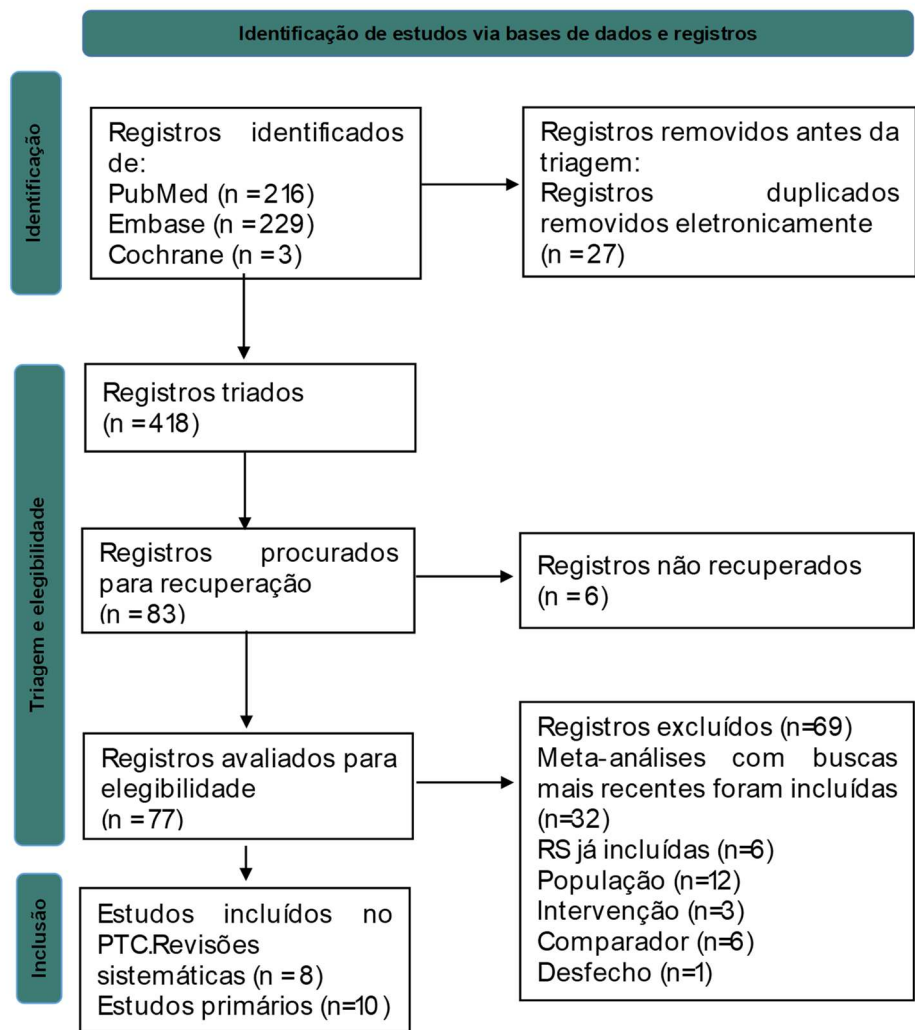
Após processo de triagem e elegibilidade, foram incluídas 10 revisões sistemáticas com meta-análises e 16 estudos primários. O fluxograma do processo de seleção dos estudos, e as principais características dos estudos selecionados são apresentados nas **Figuras L e M** e no **Quadro P**, respectivamente.

Figura L - Fluxograma de seleção dos estudos (Triagem original (novembro de 2021) e atualização 1 (maio de 2023))



Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Figura M - Fluxograma de seleção dos estudos para a atualização da busca (Triagem atualização 2 (março 2024))



Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Quadro P - Características dos estudos e participantes incluídos.

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ N amostral/Nº de estudos incluídos	Teste índice e teste referência/comparadores
Revisões sistemáticas		
Chow, 2023 ⁹	Estadiamento primário de pacientes com CP comprovado por biópsia antes da terapia definitiva (risco intermediário ou alto) N: 2.431 pacientes (31 estudos) RSMA de estudos de acurácia diagnóstica.	Teste índice: 18F-PSMA, 68Ga-PSMA Teste referência: Resultado da histopatologia de prostatectomia radical ou dissecação do linfonodo pélvico ou baseado em parâmetros clínicos, de imagem ou histopatologia disponível no seguimento
Jeet, 2023 ¹⁰	Estadiamento primário antes da terapia com intenção curativa para CP de risco intermediário ou alto, PSMA PET/CT para detecção de metástases linfonodais em pacientes com CP de risco intermediário ou alto ou em pacientes com recorrência bioquímica após tratamentos primários. N: 60 estudos (não reportado) RSMA de estudos prospectivos e retrospectivos	Teste índice: 68-Ga-PSMA, 18-F-PSMA, 64-Cu-PSMA Teste referência: Histopatológico
Lv, 2023 ¹¹	Estadiamento linfonodal em CP intermediário ou de alto risco N: 8 estudos (734 pacientes)	Teste índice: 18-F-PSMA, 18-F-DCFPyL Teste referência: Biópsia patológica

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ N amostral/Nº de estudos incluídos	Teste índice e teste referência/comparadores
	RSMA de estudos prospectivos e retrospectivos	
Stabile, 2022 ¹²	Detectar alterações linfonodais durante o estadiamento primário em pacientes com CP. N: 27 estudos (2.832 pacientes) RSMA	Teste índice: 68-Ga-PSMA, 18-F-PSMA Teste referência: Histopatológico
Huang R, 2023 ¹³	Indivíduos com câncer de próstata em recorrência bioquímica. N: 8.409 pacientes 37 estudos (25 de 68Ga-PSMA-11 PET/CT) Os autores incluíram estudos retrospectivos ou prospectivos, com tamanho mínimo amostral de 10 pacientes.	Teste índice: 68Ga-PSMA-11 PET/CT Comparador: 68Ga-PSMA-11 PET/RM Teste de referência: não relatado
Huang S, 2023 ¹⁴	Indivíduos com câncer de próstata primário em estadiamento ou reestadiamento em recorrência bioquímica. N: não reportado 24 estudos (15 comparativos de 18F-PSMA PET/CT e 68Ga-PSMA-11 PET/CT) Os autores incluíram estudos retrospectivos ou prospectivos, publicados nos últimos 10 anos.	Teste índice: 18F-PSMA-11 PET/CT Comparador: 68Ga-PSMA-11 PET/CT Teste de referência: não relatado
Sadaghiani , 2023 ¹⁵	Indivíduos com câncer de próstata em recorrência bioquímica. N: não relatado 17 estudos Os autores incluíram estudos retrospectivos ou prospectivos, publicado na língua inglesa.	Teste índice: 18F-PSMA-11 PET/CT Comparador: sem comparador Teste de referência: Sete estudos apresentavam validação histopatológica de pelo menos uma parte dos dados.
Wu, 2024 ¹⁶	Indivíduos com câncer de próstata em recorrência bioquímica. N: 8.409 pacientes 37 estudos (25 de 68Ga-PSMA-11 PET/CT) Os autores incluíram estudos retrospectivos ou prospectivos, com tamanho mínimo amostral de 10 pacientes.	Teste índice: 68Ga-PSMA-11 PET/CT Comparador: 68Ga-PSMA-11 PET/RM Teste de referência: não relatado
Matushita et al. 2021¹⁷ Revisão sistemática com meta-análise (Brasil)	Pacientes diagnosticados com câncer de próstata e inicialmente submetidos à prostatectomia radical ou radioterapia com intuito curativo que apresentaram recorrência bioquímica (definida como elevação do PSA $\geq 0,2\text{ng/mL}$) N: 4.532 pacientes (45 estudos avaliando reestadiamento e 26 estadiamento). Os autores incluíram estudos transversais de acurácia diagnóstica prospectivos e retrospectivos	Teste índice: PET com ⁶⁸Ga-PSMA-11 Teste referência: variou conforme cada estudo entre biópsia, exame histológico, ressonância magnética nuclear, resultado do teste PSA, entre outros.
Crocero et al. 2021¹⁸ Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes com recorrência bioquímica após prostatectomia radical e/ou radioterapia como tratamento primário N: 5.832 pacientes 43 estudos foram incluídos (22 avaliando ⁶⁸Ga-PSMA-11). Os autores incluíram estudos retrospectivos ou prospectivos, com tamanho mínimo amostral de 10 pacientes.	Teste índice: PSMA PET/CT utilizando 1 ou mais dos radioisótopos: ⁶⁸Ga-PSMA-11, ⁶⁸GaPSMA-I&T, ⁶⁸Ga-THP-PSMA, ⁶⁴Cu-PSMA-617, ¹⁸FDCFPyL ou ¹⁸F-PSMA-1007 Teste referência: nenhum grupo de controle ou estudos comparativos de tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada
Perera et al. 2021¹⁹ Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes com doença metastática avançada e de alto risco para estadiamento primário ou secundário (recorrência bioquímica após a terapia definitiva). N: 4.790 pacientes 37 estudos foram incluídos ao todo (sendo 13 avaliando estadiamento e 30 reestadiamento). Desenhos de estudo considerados para inclusão: ensaios clínicos, estudos prospectivos e coortes retrospectivas ou séries comparativas.	Teste índice: PET com ⁶⁸Ga-PSMA Teste referência: em 18 estudos foi a correlação histopatológica
Diao et al. 2020²⁰ Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes com recorrência bioquímica N: 2.026 pacientes 20 estudos foram incluídos. Desenhos de estudo considerados para inclusão: estudos prospectivos e retrospectivos.	Teste índice: PET com ⁶⁸Ga-PSMA
Ma et al. (2022) ²¹	Pacientes com recorrência bioquímica	Teste índice: PET-CT com ⁶⁸ Ga-PSMA

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ N amostral/Nº de estudos incluídos	Teste índice e teste referência/comparadores
Revisão sistemática com meta-análise	48 estudos avaliaram PET-CT com ⁶⁸ Ga-PSMA	
Zhou et al. (2022) ²²	Pacientes com câncer de próstata em avaliação de metástase	Teste índice: PET-CT com ⁶⁸ Ga-PSMA
	25 estudos avaliaram PET-CT com ⁶⁸ Ga-PSMA	Teste de referência: exame histopatológico ou biópsia
Estudos primários		
Hofman et al. 2020 ²³	302 pacientes com CPa confirmado histopatologicamente e considerados para prostatectomia radical ou radioterapia, de alto risco, incluindo pelo menos um de uma concentração de PSA 20 ng/mL ou maior dentro de 12 semanas antes da randomização.	Testes índices: PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA e imagem convencional definida pelos achados combinados de tomografia computadorizada e varredura óssea.
Ensaio clínico randomizado prospectivo, randomizado e multicêntrico (Austrália)		Teste referência: painel composto predefinido que abrange achados histopatológicos, de imagem, clínicos e bioquímicos
Gupta et al. (2017) ²⁴	12 pacientes com câncer de próstata de alto risco	Testes índices: PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA e RMN
Estudo retrospectivo		Teste referência: exame histopatológico.
Obek et al. (2017) ²⁵	51 com câncer de próstata de alto risco	Testes índices: PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA e RMN ou CT
Estudo retrospectivo		Teste referência: exame histopatológico
Pyka et al. (2016) ²⁶	49 pacientes com câncer de próstata com recorrência bioquímica	Testes índice: PET com ⁶⁸ Ga-PSMA e cintilografia óssea
Estudo prospectivo		Teste referência: foi definido com base em uma revisão consensual de todas as imagens do momento e de acompanhamento disponíveis e dados clínicos
Lengana et al. (2018) ²⁷	113 com câncer de próstata de alto risco	Testes índices: PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA e cintilografia óssea.
Estudo prospectivo		Teste referência: exame histopatológico
Rauscher et al. (2016) ²⁸	48 pacientes com câncer de próstata com recorrência bioquímica	Testes índices: ⁶⁸ Ga-PSMA PET e RMN ou CT
Estudo retrospectivo		Teste referência: exame histopatológico
Kroenke, 2020 ²⁹	58 com câncer de próstata de alto risco	Testes índices: PET PSMA 18F e CT/RMN
		Teste referência: exame histopatológico
Petersen, 2020 ³⁰	20 com câncer de próstata de alto risco	Testes índices: ⁶⁸ Ga-PSMA PET e RMN
		Teste referência: exame histopatológico
Soydal, 2019 ³¹	46 com câncer de próstata de alto risco ou recorrência bioquímica	Testes índices: ⁶⁸ Ga-PSMA PET e cintilografia óssea
		Teste referência: revisão de todos os dados clínicos e estudos de imagem atuais e de acompanhamento disponíveis
Pienta, 2021 ³²	252 com câncer de próstata de alto risco	Testes índices: PET PSMA 18F-DCFPyL i e RMN/CT
		Teste referência: exame histopatológico
Van Damme, 2021 ³³	134 com câncer de próstata de alto risco ou recorrência bioquímica	Testes índices: ⁶⁸ Ga-PSMA PET e RMN
		Teste referência: modalidades de imagem e acompanhamento disponíveis
Sawicki, 2019 ³⁴	28 pacientes com câncer de próstata com recorrência bioquímica	Testes índices: PET PSMA 68-Ga e RMN
		Teste referência: resultados histopatológicos, níveis de PSA após irradiação de resgate direcionada e imagens de acompanhamento
Zacho, 2018 ³⁵	68 pacientes com câncer de próstata com recorrência bioquímica	Testes índices: PET PSMA 68-Ga e RMN
		Teste referência: baseado em todas as imagens disponíveis – imagens anteriores relacionadas ao estudo, imagens complementares e imagens de acompanhamento
Alberts, 2022 ³⁶	122 pacientes com câncer de próstata com recorrência bioquímica	Testes índices: PET PSMA 68-Ga e 18F
		Teste referência: definida como aqueles em que a terapia local, na ausência de terapia sistêmica, causou uma queda no PSA, onde a histologia confirmativa ou imagem correlativa estava disponível.
Lengana, 2021 ³⁷	21 pacientes com câncer de próstata com recorrência bioquímica	Testes índices: ⁶⁸ Ga-PSMA PET e 18-F-PSMA-1007
		Teste referência: Histopatologia
Radzina, 2020 ³⁸	33 pacientes com câncer de próstata com recorrência bioquímica	Testes índices: ⁶⁸ Ga-PSMA PET e cintilografia
		Teste referência: Histologia e avaliação clínica

Efeitos da tecnologia

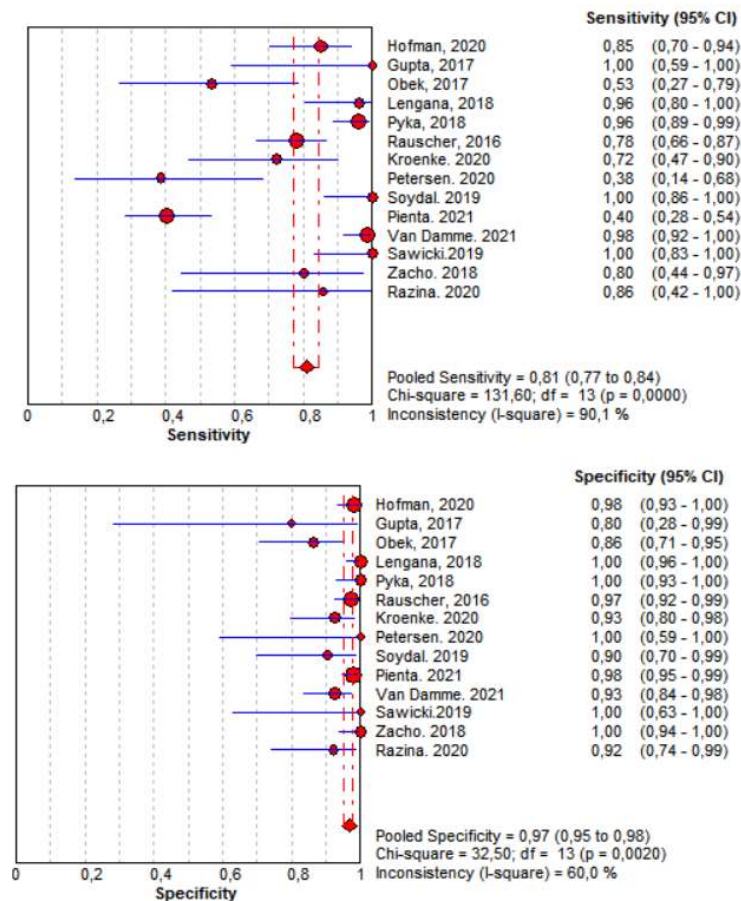
Sensibilidade e especificidade

Estudos que compararam dois testes índices (PET/CT com PSMA e exame de imagem disponíveis no SUS) versus teste de referência

Foram realizadas meta-análises considerando os estudos que analisaram a sensibilidade e especificidade entre PET/CT com PSMA e os diferentes comparadores disponíveis no SUS. Dos 14 estudos primários selecionados, sete consideraram pacientes de alto risco ^{23-25,27,29,30,32}, cinco consideraram pacientes com recorrência bioquímica ^{26,28,34,35,38} e dois, população mista ^{31,33}.

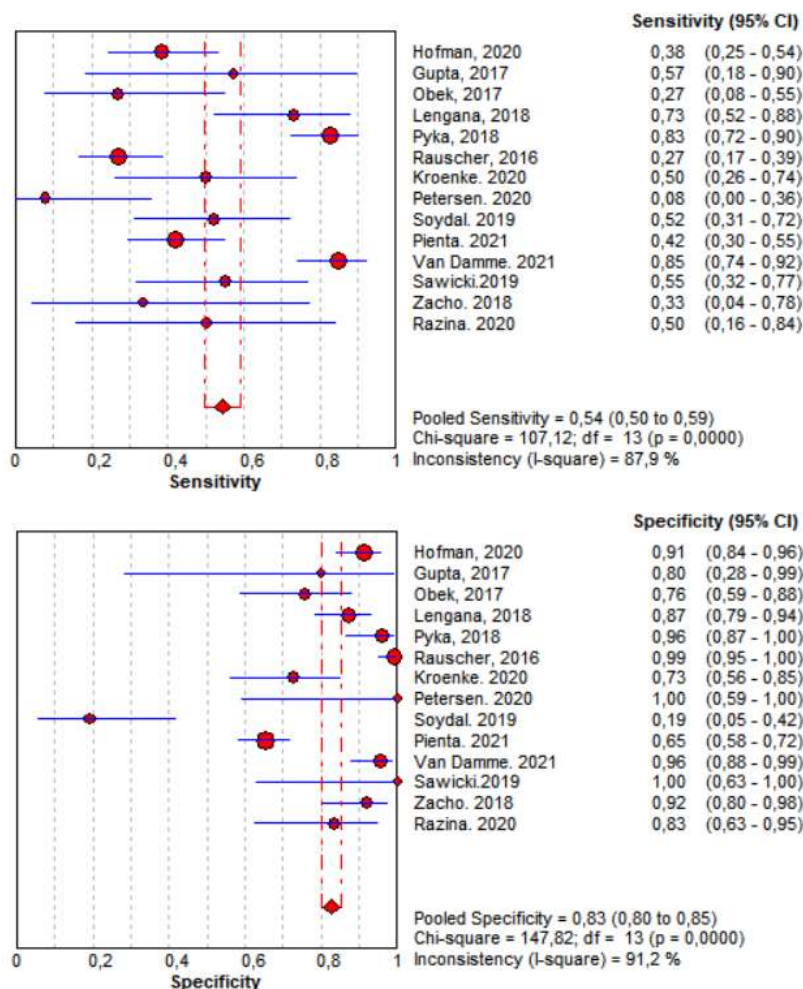
A sensibilidade agrupada entre quem fez PET/CT com PSMA foi de 0,81 (IC95% 0,77-0,84) (população de alto risco: 0,65 [IC95% 0,57-0,72]); população com recorrência bioquímica: 0,88 [IC95% 0,83-0,93]. A especificidade agrupada foi de 0,97 (IC95% 0,95-0,98) (população de alto risco: 0,97 [IC95% 0,95-0,98]); população com recorrência bioquímica 0,98 [IC95% 0,95-0,99]) (**Figura N**).

Figura N - Metanálise considerando os achados de PET PSMA



A sensibilidade agrupada entre quem utilizou os exames convencionais de imagem foi de 0,54 (IC95% 0,50-0,59) (população de alto risco: 0,43 [IC95% 0,36-0,50]); população com recorrência bioquímica: 0,55 [IC95% 0,47-0,63]. A especificidade agrupada foi de 0,83 (IC95% 0,80-0,85) (população de alto risco: 0,77 [IC95% 0,73-0,81]); população com recorrência bioquímica 0,95 [IC95% 0,92-0,98]) (**Figura O**).

Figura O - Metanálise considerando os achados dos exames de imagem convencional



Estudos avaliando um teste índice (PET/CT com PSMA) versus teste de referência

População: alto risco

Chow et al. (2023)⁹ conduziram uma revisão sistemática para avaliar comparações diretas de PET PSMA e modalidades de imagem convencionais (incluindo ressonância magnética multiparamétrica, tomografia computadorizada e cintilografia óssea) para estadiamento inicial de tumor, nodal e metástase óssea.

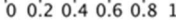
A busca foi realizada até dezembro de 2021, e foram selecionados estudos avaliando o estadiamento primário de pacientes com CP comprovado por biópsia antes da terapia definitiva (risco intermediário ou alto); os procedimentos PET PSMA e comparadores foram realizados na mesma população de pacientes; e que tinham resultados histopatológicos de prostatectomia radical e dissecação de linfonodos pélvicos (PLND), ou um composto padrão de referência (baseado em parâmetros clínicos, achados de imagem ou evidências histopatológicas disponíveis). Os desfechos primários selecionados foram os relacionados com a acurácia dos testes (sensibilidade e especificidade).

Foram incluídos 31 estudos (2431 pacientes; 6 estudos avaliaram pacientes exclusivamente de alto risco; os demais avaliaram em sua grande maioria pacientes de risco intermediário/alto), sendo que a maioria avaliou o uso de 68-Ga PSMA-11 (n=27; os demais estudos avaliaram 18F-DCFPyL, 18F-PSMA-1007, 18F-rhPSMA-17 e 68Ga-PSMA-I/T).

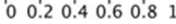
Para estadiamento nodal, na comparação com TC, PET PSMA foi associado a uma maior sensibilidade e especificidade, sendo respectivamente de 0,73 (IC95% 0,56-0,85) versus 0,38 (IC95% 0,31-0,45), e 0,97 (IC95% 0,96-0,98) versus 0,83 (IC95% 0,73-0,90), ambas comparações com $p < 0,001$, conforme **Figura P**.

Figura P - Sensibilidade e especificidade de PSMA-PET e CT para detecção de metástase em linfonodos pélvicos (análise em nível de paciente).

PSMA-PET

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Hofman 2020	29	2	6	108	0.83 [0.66, 0.93]	0.98 [0.94, 1.00]		
Kroenke 2019	15	1	5	37	0.75 [0.51, 0.91]	0.97 [0.86, 1.00]		
Malaspina 2021	27	2	4	46	0.87 [0.70, 0.96]	0.96 [0.86, 0.99]		
Maurer 2016	27	1	14	88	0.66 [0.49, 0.80]	0.99 [0.94, 1.00]		
Park 2018	3	4	0	26	1.00 [0.29, 1.00]	0.87 [0.69, 0.96]		
Pienta 2021	26	4	36	186	0.42 [0.30, 0.55]	0.98 [0.95, 0.99]		
					0.73 [0.56, 0.85]	0.97 [0.96, 0.98]		

CTAP

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Hofman 2020	11	11	29	99	0.28 [0.15, 0.44]	0.90 [0.83, 0.95]		
Kroenke 2019	9	11	9	29	0.50 [0.26, 0.74]	0.72 [0.56, 0.85]		
Malaspina 2021	11	3	20	45	0.35 [0.19, 0.55]	0.94 [0.83, 0.99]		
Maurer 2016	18	13	23	76	0.44 [0.28, 0.60]	0.85 [0.76, 0.92]		
Park 2018	0	2	13	3	0.00 [0.00, 0.25]	0.60 [0.15, 0.95]		
Pienta 2021	26	67	36	123	0.42 [0.30, 0.55]	0.65 [0.57, 0.72]		
					0.38 [0.31, 0.45]	0.83 [0.73, 0.90]		

Fonte: Chow et al. (2023)⁹

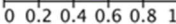
Para estadiamento ósseo, PET PSMA também apresentou desempenho melhor na comparação com cintilografia óssea, sendo respectivamente de 0,98 (IC95% 0,88-0,99) versus 0,73 (IC95% 0,63-0,80), e 0,96 (IC95% 0,90-0,98) versus 0,79 (IC95% 0,72-0,84); ambas as comparações com $p < 0,001$, conforme **Figura Q**.

Figura Q - Sensibilidade e especificidade de PSMA-PET e BS para detecção de metástase óssea (análise em nível de paciente).

PSMA-PET

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Hofman 2020	22	11	2	110	0.92 [0.73, 0.99]	0.91 [0.84, 0.95]		
Janssen 2018	33	0	0	21	1.00 [0.89, 1.00]	1.00 [0.84, 1.00]		
Lengana 2018	25	0	1	87	0.96 [0.80, 1.00]	1.00 [0.96, 1.00]		
Pyka 2016	11	3	0	23	1.00 [0.72, 1.00]	0.88 [0.70, 0.98]		
Simsek 2020	17	2	0	58	1.00 [0.80, 1.00]	0.97 [0.88, 1.00]		
Zacho 2020	17	4	0	84	1.00 [0.80, 1.00]	0.95 [0.89, 0.99]		
					0.98 [0.88, 0.99]	0.96 [0.91, 0.99]		

Bone Scan

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Hofman 2020	16	37	8	89	0.67 [0.45, 0.84]	0.71 [0.62, 0.78]		
Janssen 2018	19	5	4	28	0.83 [0.61, 0.95]	0.85 [0.68, 0.95]		
Lengana 2018	19	11	7	76	0.73 [0.52, 0.88]	0.87 [0.79, 0.94]		
Pyka 2016	8	9	3	17	0.73 [0.39, 0.94]	0.65 [0.44, 0.83]		
Simsek 2020	15	14	2	49	0.88 [0.64, 0.99]	0.78 [0.66, 0.87]		
Zacho 2020	9	15	8	73	0.53 [0.28, 0.77]	0.83 [0.73, 0.90]		
					0.73 [0.63, 0.81]	0.79 [0.73, 0.84]		

Fonte: Chow et al. (2023)⁹

Os autores concluíram, pelas comparações diretas, que o PET PSMA supera significativamente os exames de imagem convencional, o que levou a sugestão de que o PET PSMA deve ser usado como abordagem de primeira linha para o estadiamento inicial do CP.

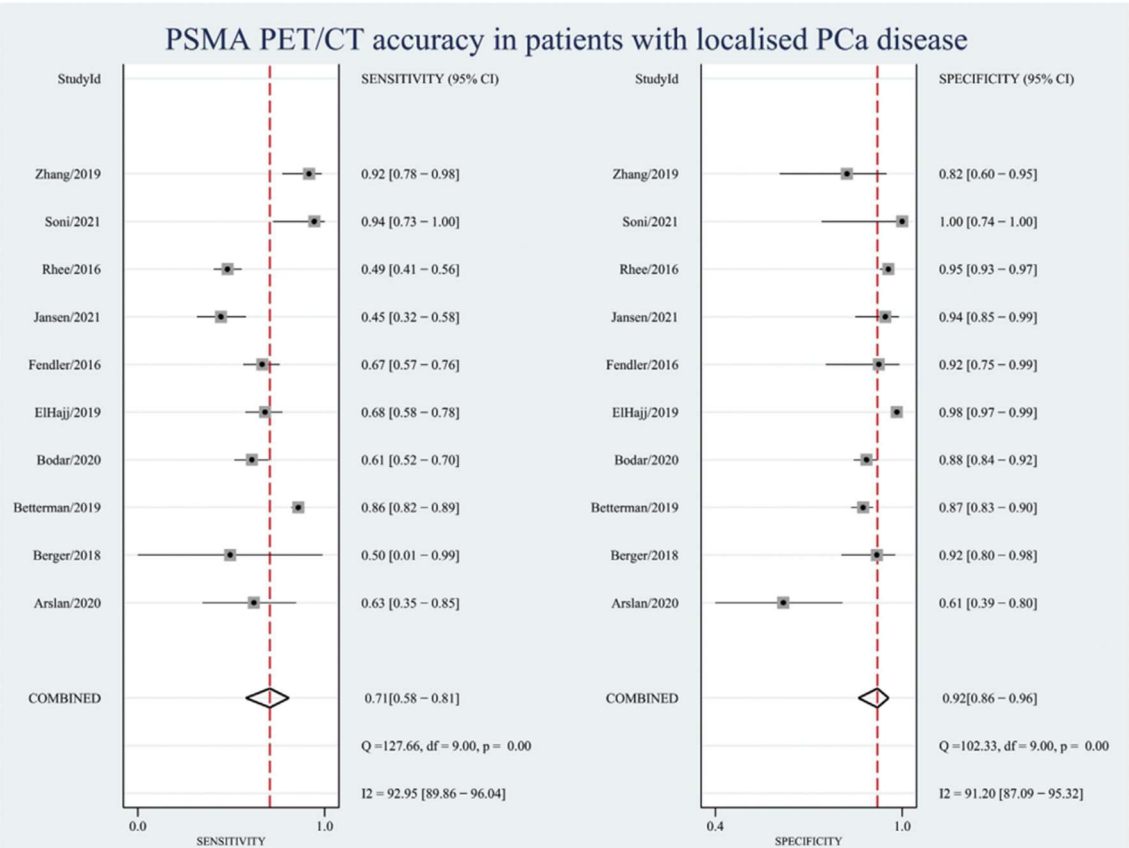
Jeet et al. (2023)¹⁰ conduziram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar o desempenho diagnóstico do PET/CT PSMA em pacientes com CP.

A revisão buscou analisar o uso de PSMA-PET/CT para estadiamento primário antes da terapia com intenção curativa para CP de risco intermediário ou alto, PSMA PET/CT para detecção de metástases linfonodais em pacientes com CP de risco intermediário ou alto ou em pacientes com recorrência bioquímica após tratamentos primários; além daqueles que utilizavam a histopatologia como padrão de referência.

Ao final da seleção dos estudos, 60 registros foram incluídos para avaliação diagnóstica (sendo 10 para avaliação localizada ou locorregional, 36 para metástase linfonodal, e 9 para recorrência bioquímica). Em relação aos marcadores, 81% dos estudos avaliaram 68-galio e 13% 8F-DCFPyL.

Em relação aos resultados dos 10 estudos que avaliaram localizada ou locorregional (estadiamento primário) foi observado uma sensibilidade de 0,71 (IC95% 0,58-0,81) e uma especificidade de 0,92 (IC95% 0,86-0,96), área sob a curva de 0,90 (IC95% 0,87-0,92); conforme apresentado **Figura R**. O estudo ainda apresentou análise de sensibilidade e especificidade de acordo com níveis de PSA (≥ 10 ng/ml 0,72 [0,58-0,85] e 0,93 [0,88-0,99] versus <10 ng/ml 0,69 [0,48-0,91] e 0,89 [0,78-1,00]; $p=0,81$) e radiomarcador (68-Ga 0,54 [0,30-0,77] e 18F-DCFPyL 0,92 [0,82-1,0] versus 0,75 [0,65-0,85] e 0,92 [0,86-0,97]; $p=0,25$).

Figura R - Sensibilidade e especificidade: estudos de região localizada.

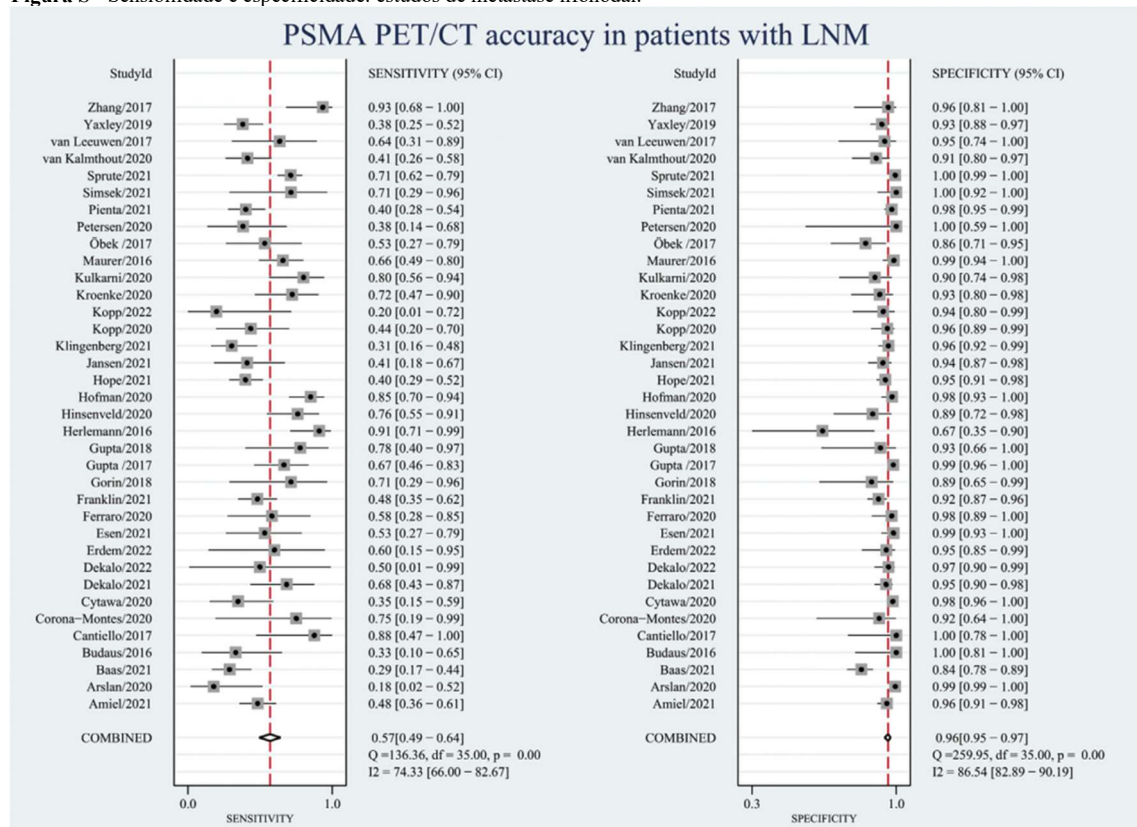


Fonte: Jeet et al. (2023)¹⁰

Em relação aos 36 estudos que avaliaram metástase linfonodal, observou-se uma sensibilidade de 0,57 (IC95% 0,49-0,64) e uma especificidade de 0,96 (IC95% 0,95-0,97); área sob a curva de 0,90 (IC95% 0,88-0,93); conforme apresentado na figura abaixo. O estudo ainda apresentou análise de sensibilidade e especificidade de acordo com níveis de PSA (≥ 10 ng/ml 0,65 [0,57-0,72] e 0,96 [0,94-0,98] versus <10

ng/ml 0,45 [0,34-0,55] e 0,96 [0,95-0,98]; $p<0,05$) e radiomarcador (68-Ga 0,57 [0,41-0,73] e 0,96 [0,93-0,99] versus outros marcadores 0,57 [0,49-0,65] e 0,96 [0,95-0,98]; $p=0,99$) (**Figura S**).

Figura S - Sensibilidade e especificidade: estudos de metástase linfonodal.



Fonte: Jeet et al. (2023)¹⁰

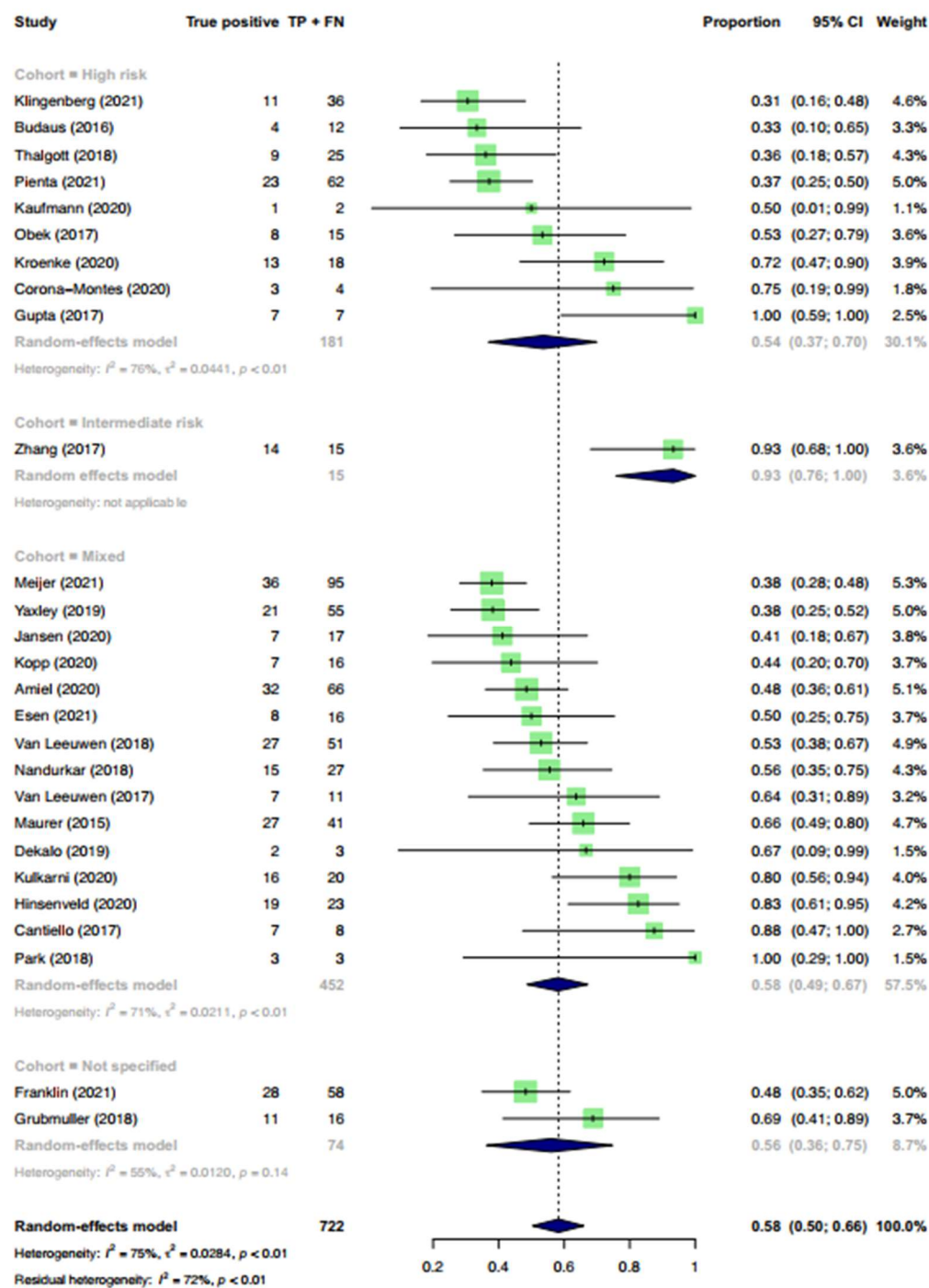
Os autores concluíram que PET/CT PSMA apresenta sensibilidade moderada e alta especificidade na doença localizada e metástase de linfonodos, além de promover um grande impacto no tratamento clínico de pacientes com CP.

Stabile et al. (2022)¹² realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de analisar estudos publicados que relatam a acurácia do PSMA PET/CT (independentemente do marcador) para detectar alterações linfonodais durante o estadiamento primário em pacientes com CP. A busca na literatura foi feita até maio de 2021. Os desfechos primários da revisão foram avaliar a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos do PSMA PET/CT a nível por paciente; como desfechos secundários foram avaliados a nível da lesão. Apenas estudos incluindo a dissecação estendida de linfonodos pélvicos como teste padrão de referência foram incluídos.

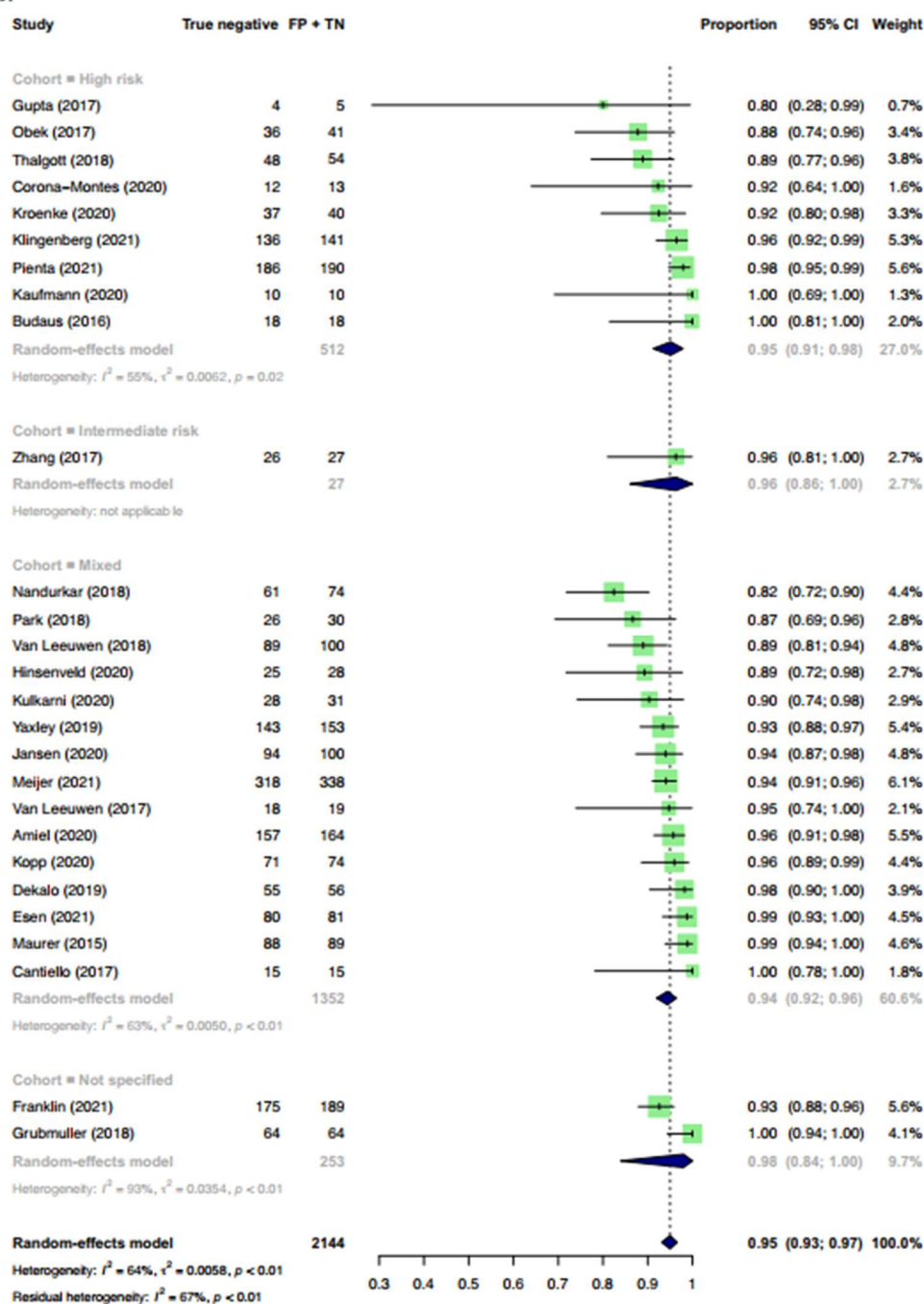
Ao final da triagem foram selecionados 27 estudos (2832 pacientes; 9 avaliaram exclusivamente pacientes de alto risco, 1 pacientes de risco intermediário e 15 estudos de pacientes de risco intermediário/alto). Considerando apenas os estudos que avaliaram exclusivamente pacientes de alto risco, a sensibilidade do teste foi de 0,54 (IC95% 0,37-0,70) e a especificidade de 0,95 (IC95% 0,91-0,98), além de um valor preditivo positivo e negativo de respectivamente 0,77 (IC95% 0,67-0,86) e 0,83 (IC95% 0,79-0,87). A **Figura T** apresenta os resultados de sensibilidade e especificidade para a população de alto e intermediário risco, e todos os grupos.

Figura T - Resultados de (A) sensibilidade e (B) especificidade por grupo de risco e resultado global.

A.



B.



Fonte: Stabile et al. (2022)¹²

Em uma análise com todos os estudos a nível da lesão, observou-se um valor preditivo negativo de 97% (IC95% 96-99%).

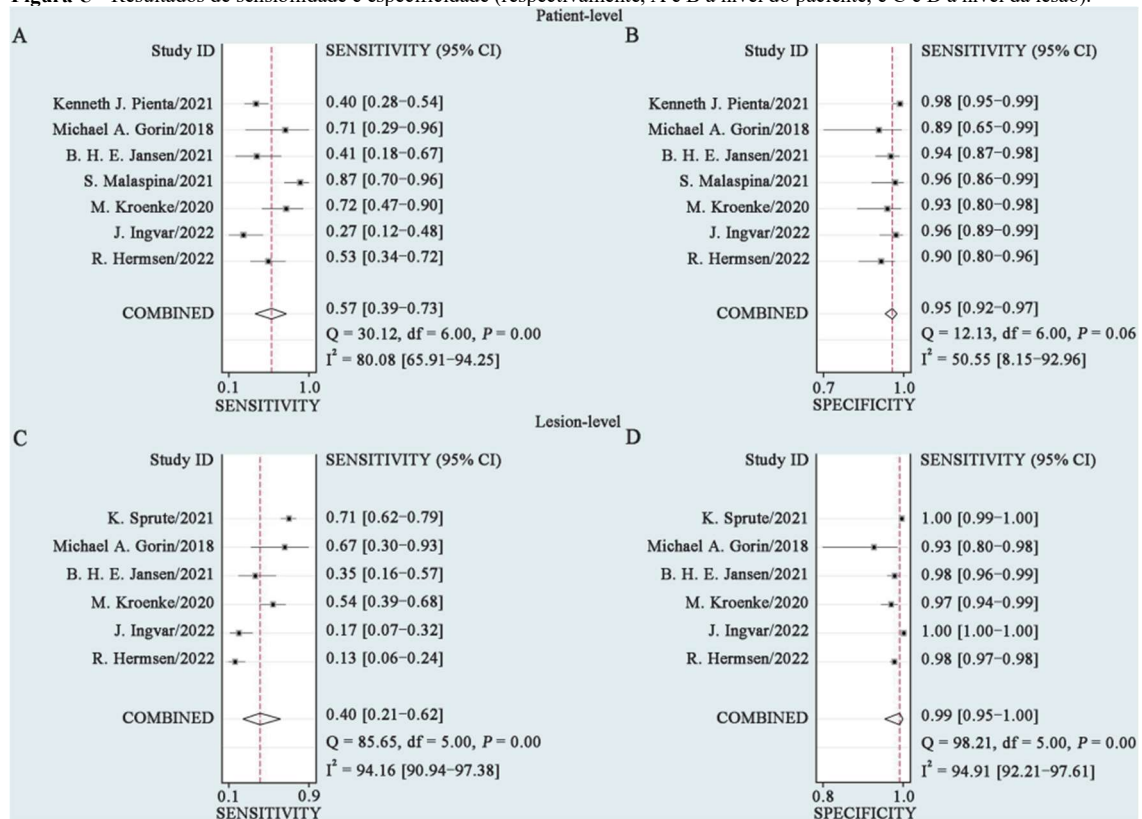
Os autores concluíram que o uso de PET/CT PSMA fornece acurácia promissora no campo do estadiamento nodal primário do CP. O elevado valor preditivo negativo em homens com menor risco de lesão linfonodal pode ser clinicamente útil para reduzir o número de procedimentos desnecessários. Por outro lado, em pacientes de alto risco, a PET/CT PSMA negativa não pode substituir o estadiamento pela dissecação estendida de linfonodos pélvicos.

Lv et al. (2023)¹¹ conduziram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a utilidade diagnóstica de PET/CT PSMA 18-F para estadiamento linfonodal em CP intermediário ou de alto risco. A busca na literatura foi realizada com a data de corte de outubro de 2022. Para serem elegíveis, os pacientes tiveram que ser diagnosticados com CP por meio de uma biópsia padrão-ouro. Os desfechos de interesse do estudo foram: sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa, razão de chance diagnóstica, e área sobre a curva (AUC).

Após a seleção dos estudos, 8 foram incluídos ao final da triagem (734 pacientes e 6346 linfonodos). As meta-análises dos estudos selecionados apresentaram os seguintes resultados (a nível dos pacientes): sensibilidade de 0,57 (IC95% 0,39-0,73), especificidade de 0,95 (IC95% 0,92-0,97), razão de verossimilhança positiva e negativa 11,2 (IC95% 6,6-19,0) e 0,46 (IC95% 0,31-0,68), razão de chance diagnóstica de 25 (IC95% 11-54) e AUC de 0,94 (IC95% 0,92-0,96).

A **Figura U** apresenta os resultados de sensibilidade e especificidade do teste de acordo com o nível do paciente e lesão.

Figura U - Resultados de sensibilidade e especificidade (respectivamente, A e B a nível do paciente, e C e D a nível da lesão).



Fonte: Lv et al. (2023)¹¹

Os autores concluíram que o PET/CT 18F-PSMA mostrou sensibilidade moderada, mas alta especificidade no estadiamento linfonodal do CP de intermediário ou de alto risco; sendo que a eficácia diagnóstica foi aproximadamente equivalente à relatada em outros estudos para PET/CT com 68Ga-PSMA. Além disso, foi sugerido que a tecnologia pode ser estendida para uso clínico, mas não pode substituir a dissecação estendida de linfonodos pélvicos como procedimento de estadiamento primário. Ainda foi

sugerido que o PET/CT pode, portanto, ser estendido para uso clínico, mas não poderia substituir a dissecação estendida de linfonodos pélvicos como procedimento de estadiamento primário.

População: recorrência bioquímica

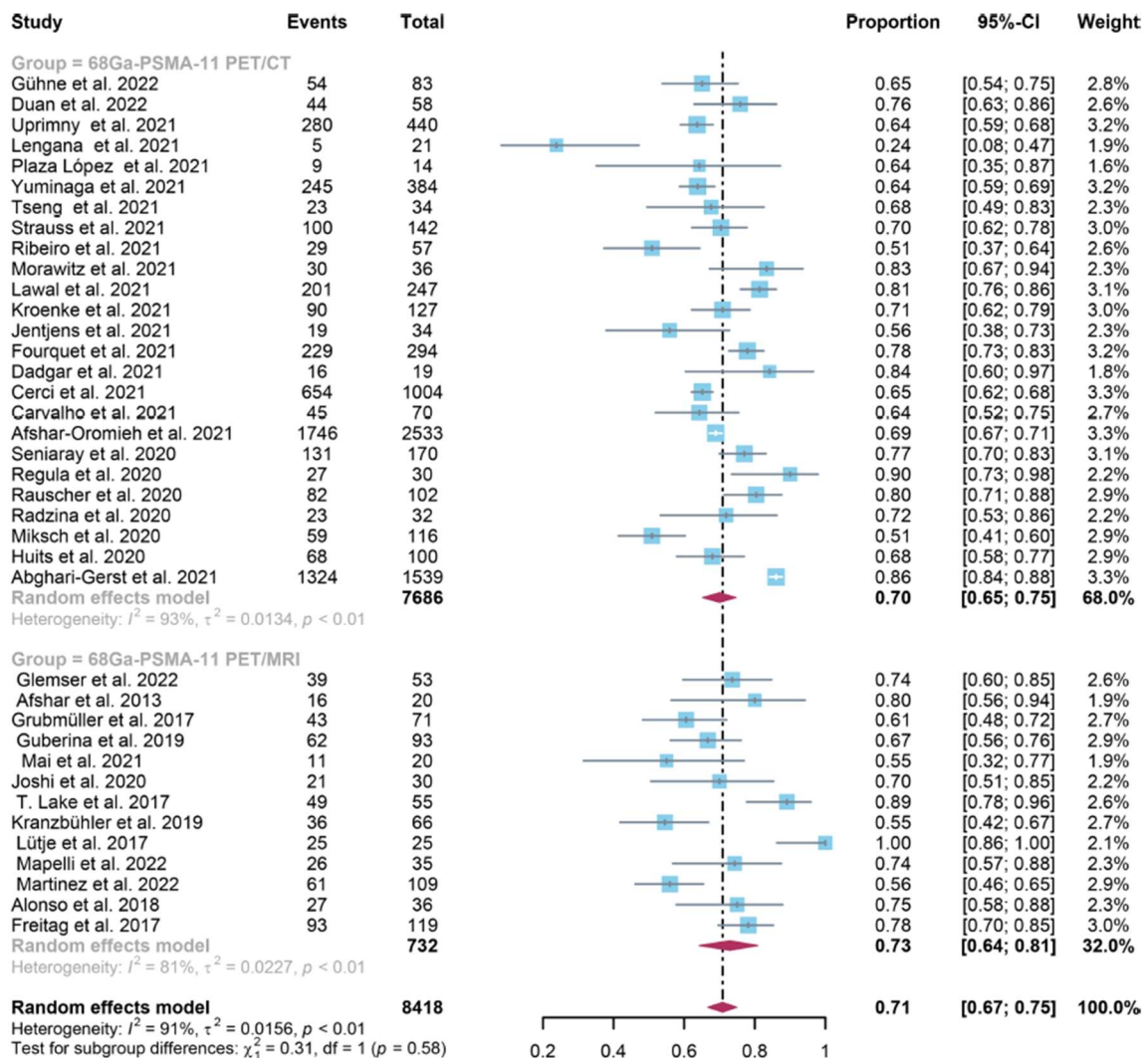
Huang et al. (2023)¹³, conduziram uma revisão sistemática com meta-análise (RSMA) para comparar 68-Ga-PSMA-11 PET/CT com 68-Ga-PSMA-11 PET/RM para detecção de recorrência bioquímica em câncer de próstata.

As bases de dados incluídas nas buscas realizadas até fevereiro de 2023 foram PubMed, Embase e Web of Science. Os autores incluíram apenas estudos que avaliaram o desempenho diagnóstico de 68Ga-PSMA-11 PET/CT ou 68Ga-PSMA-11 PET/RM para câncer de próstata com recorrência bioquímica em análise baseada em pacientes, com número de pacientes ≥ 10 e artigos em inglês.

Dos 37 estudos prospectivos ou retrospectivos foram incluídos na RSMA, 25 eram relacionados ao 68-Ga-PSMA-11 PET/CT para detecção de recorrência bioquímica em câncer de próstata. Utilizando a ferramenta QUADAS-2, os autores avaliaram que o risco de viés dos artigos incluídos foi satisfatório, sendo que o domínio 4 (fluxo e temporalidade) foi o mais penalizado, devido ao fato de nem todos os pacientes terem sido incluídos nas análises.

Em comparação com 68Ga-PSMA-11 PET/CT, que teve uma taxa de positividade de 0,70 (IC 95%: 0,65-0,75), 68Ga-PSMA-11 PET/RM teve uma taxa de positividade de 0,73 (IC 95%: 0,64- 0,81), sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,58$) (**Figura V**).

Figura V - Taxa de detecção de 68Ga-PSMA-11 PET/CT e 68Ga-PSMA-11 PET/RM para recorrência bioquímica de câncer de próstata.



Fonte: Huang et al. (2023)¹³

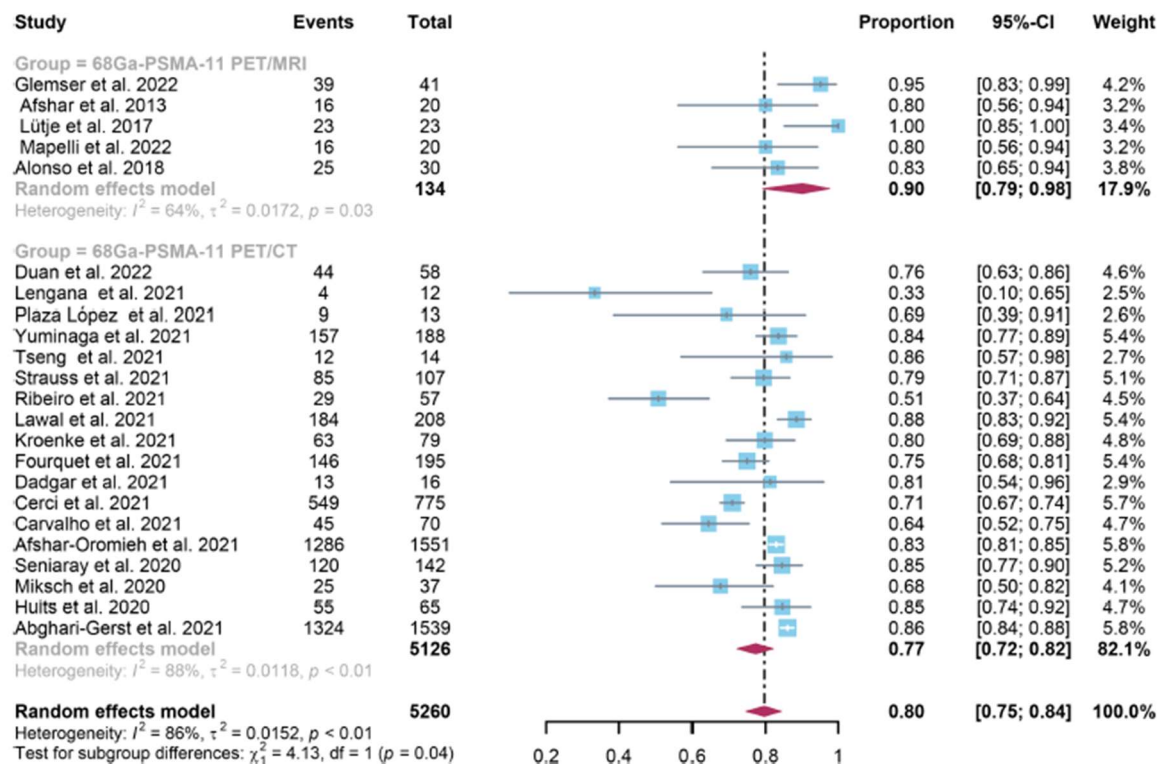
Os autores conduziram subanálises de acordo com subgrupos de PSA, sendo a única diferença significativa entre 68Ga-PSMA-11 PET/CT e 68Ga-PSMA-11 PET/RM foi em níveis de PSA > 0,5 ng/ml (0,77 [IC 95%: 0,72-0,82] versus 0,90 [IC 95%: 0,79-0,98] $p=0,04$). As taxas de detecção por nível de PSA para 68Ga-PSMA-11 PET/CT, estão apresentadas na **Tabela C** e na **Figura W**.

Tabela C - Taxa de detecção do 68Ga-PSMA-11 PET/CT por nível de PSA.

Nível de PSA	Taxa de detecção
<0,5 ng /ml	0,47 (IC 95%: 0,42-0,51)
> 0,5 ng/ml	0,77 (IC 95%: 0,72-0,82)
<0,2 ng/ml	0,42 (IC 95%: 0,36-0,47)
> 2,0 ng/ml	0,90 (IC 95%: 0,85-0,93)
0,2-0,5 ng/ml	0,51 (IC 95%: 0,41-0,62)
0,5-1,0 ng/mL	0,63 (IC 95%: 0,55-0,71)
1,0-2,0 ng/mL	0,76 (IC 95%: 0,69-0,82)

Fonte: Huang et al. (2023)¹³

Figura W - Taxa de detecção de 68Ga-PSMA-11 PET/CT e 68Ga-PSMA-11 PET/RM para recorrência bioquímica de câncer de próstata em pacientes com PSA > 0,5.



Fonte: Huang et al. (2023)¹³

Finalmente, os autores concluem que a eficácia diagnóstica do 68Ga-PSMA-11 PET/CT parece ser equivalente à do 68Ga-PSMA-11 PET/RM na detecção de câncer de próstata com recorrência bioquímica.

Huang S et al. (2023)¹⁴ realizaram uma RSMA para avaliar se PSMA PET/CT marcado com Flúor-18 (18F) é significativamente diferente do Gálio-68 (68Ga) no diagnóstico primário e/ou estadiamento secundário do câncer de próstata após recorrência bioquímica.

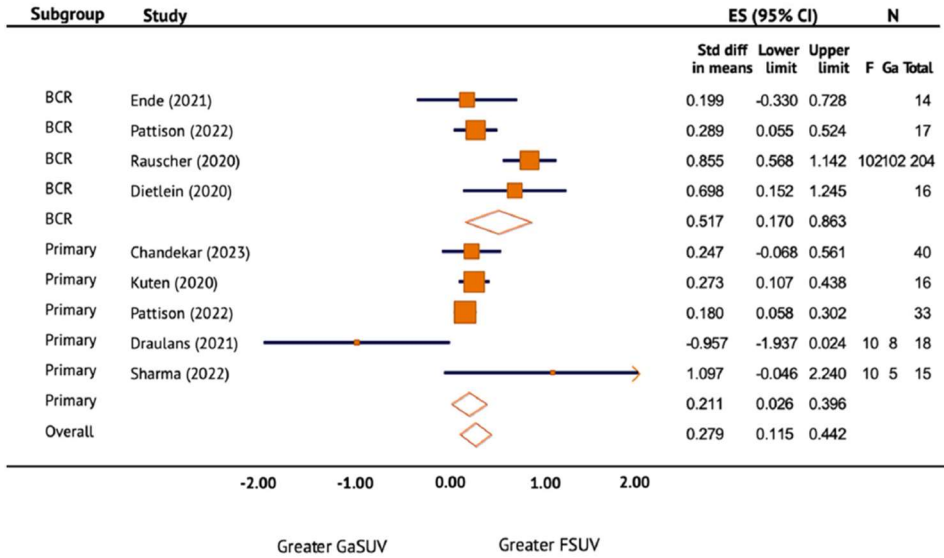
Os autores conduziram uma busca em maio de 2023, nas bases de dados Medline, Embase, PubMed e Web of Science, por estudos que forneceram análises comparativas sobre o desempenho diagnóstico do PET/CT PSMA com flúor *versus* gálio com indicação para estadiamento primário, reestadiamento ou acompanhamento metastático. Todos os tipos de radiotraçadores PSMA baseados em 18F e 68Ga foram considerados, incluindo 18F-PSMA-1007, 18F-DCFPyL, 18F-JK-PSMA-7, 18F-rhPSMA-7, 18F-AIF-PSMA-11, e foram comparados com um radiotraçador baseado em 68Ga, 68Ga-PSMA-11. Os desenhos de estudo considerados para inclusão incluíram ECR, estudos prospectivos e séries retrospectivas de caso-controle. Foram incluídos apenas estudos publicados nos últimos 10 anos na língua inglesa.

Foram incluídos 24 estudos, sendo que 18F-PSMA-1007 foi avaliado em relação ao 68Ga-PSMA-11 por 15 estudos: cinco estudos sobre estadiamento primário do CP, sete estudos comparando os traçadores no reestadiamento do CP após recorrência bioquímica e três estudos que incluíram pacientes tanto para estadiamento primário de CP quanto para reestadiamento após recorrência bioquímica.

No reestadiamento após recorrência bioquímica, o 18F-PSMA-1007 demonstrou uma taxa de detecção mais alta para lesões locais em alguns estudos, comparada ao 68Ga-PSMA-11. No entanto, na detecção de linfonodos ou metástase à distância, o 18F-PSMA-1007 não demonstrou uma taxa de detecção mais elevada em todos os níveis de PSA.

A meta-análise foi realizada para avaliar a captação de 18F-PSMA-1007 pela lesão em comparação com 68Ga-PSMA-11 por oito estudos. Cinco dos estudos foram comparações intraindividuais e três foram comparações de pares. A meta-análise demonstrou que a lesão SUVmax do 18F-PSMA-1007 foi significativamente maior que a do 68Ga-PSMA-11. O tamanho do efeito global medido pela diferença padrão nas médias foi de 0,279 (IC 95% 0,115–0,442). Na análise de subgrupo, o tamanho do efeito foi maior no grupo de reestadiamento (0,517, IC 95% 0,17–0,863), conforme **Figura X**.

Figura X - Forest plot da diferença padrão de médias e intervalo de confiança de 95% da lesão SUVmax de 18F-PSMA-1007 em comparação com 68Ga-PSMA-11 na PSMA PET/CT por estadiamento primário e reestadiamento após recorrência bioquímica do câncer de próstata.

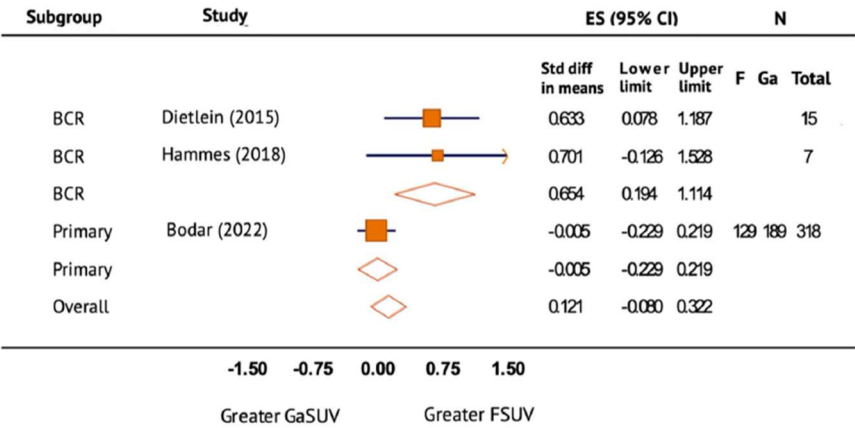


Fonte: Huang S et al. (2023)¹⁴

Legenda: ES: tamanho do efeito.

Para avaliar a taxa de detecção de 18F-DCFPyL em comparação com 68Ga-PSMA-11, uma meta-análise foi realizada utilizando três estudos. A lesão SUVmax de 18F-DCFPyL foi maior que 68Ga-PSMA-11, mas a diferença não foi significativa (0,121 [IC 95% -0,080–0,322]) para a comparação global. No entanto, ao considerar apenas os dois estudos para reestadiamento de CP com recorrência bioquímica, observa-se maior taxa de detecção, com significância estatística (0,654 [IC 95% 0,194–1,114]), conforme **Figura Y**.

Figura Y - Forest plot da diferença padrão de médias e intervalo de confiança de 95% da lesão SUVmax de 18F-DCFPyL em comparação com 68Ga-PSMA-11 na PSMA PET/CT por estadiamento primário e reestadiamento após recorrência bioquímica do câncer de próstata.



Fonte: Huang S et al. (2023)¹⁴
Legenda: ES: tamanho do efeito

Por fim, os autores concluem que embora o [8F-PSMA-1007 tenha sido capaz de detectar mais lesões locorregionais, devido às suas excreções urinárias mais baixas, o uso de diuréticos antes do exame facilitou que o 68Ga-PSMA-11 alcançasse uma taxa de detecção de lesões locais semelhante. No geral, não houve evidências suficientes para diferenciar 18F-DCFPyL e 68Ga-PSMA-11 em seus impactos clínicos, sendo assim, a decisão de usar 18F ou 68Ga baseia-se em grande parte na infraestrutura disponível de cada serviço de saúde.

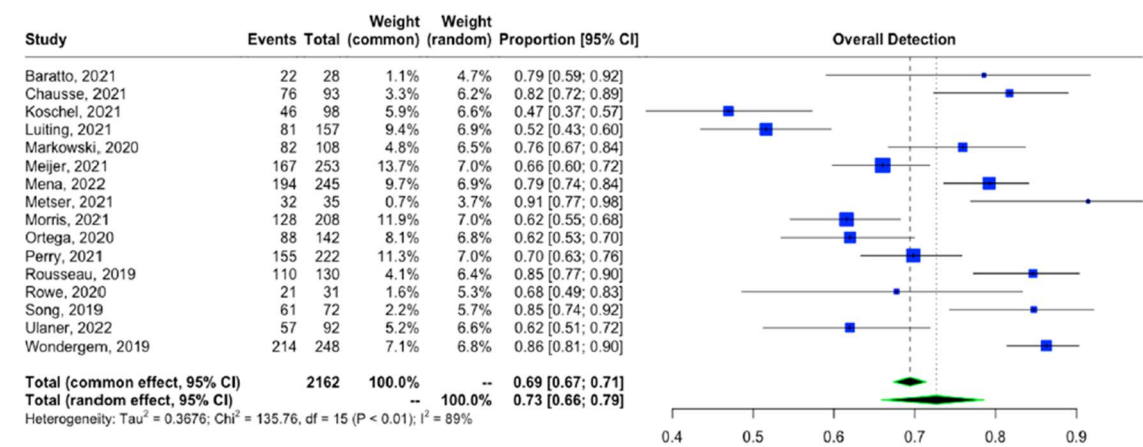
Sadaghiani et al (2023)¹² conduziram uma RSMA para avaliar o desempenho diagnóstico de 18F-DCFPyL PET/CT em pacientes com recorrência bioquímica após tratamento local definitivo para CP, com ênfase particular nas correlações com os parâmetros de PSA.

Uma busca foi realizada em setembro de 2022, utilizando a base de dados MEDLINE, sendo incluídos estudos clínicos em humanos que avaliaram o desempenho diagnóstico de 18F-DCFPyL entre pacientes com recorrência bioquímica de CP, publicados em inglês. Foram incluídos 17 estudos e a proporção de pacientes que apresentaram exames positivos, juntamente com os valores totais de PSA, o tempo de duplicação do PSA e a localização das lesões ávidas por PSMA, foram extraídas.

A avaliação do risco de viés pelo QUADAS-2 mostrou que, de forma geral, os estudos apresentaram baixo risco de viés. Dez estudos foram penalizados no domínio 3, visto que seis estudos não incluíram nenhuma correlação patológica como medida do padrão de referência e quatro estudos não relataram a abordagem utilizada.

A taxa de detecção entre os estudos foi heterogênea, com valores variando entre 47,0% e 91% (figura abaixo), foi influenciada pelo nível absoluto de PSA dos pacientes examinados, sendo que valores mais elevados de PSA foram associados a uma taxa de detecção significativamente maior (**Figura Z**).

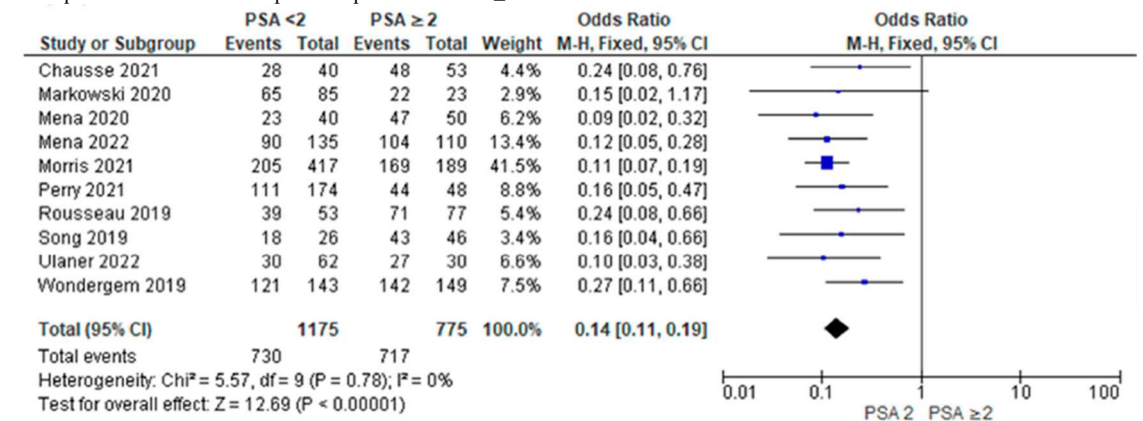
Figura Z - Forest plot da taxa de detecção global de 18F-DCFPyL em pacientes com recorrência bioquímica do câncer de próstata.



Fonte: Sadaghiani et al (2023)¹²

Para pacientes com recorrência bioquímica do câncer de próstata com PSA < 2 comparado àqueles com PSA ≥ 2, o *odds ratio* demonstra maior taxa de detecção (OR 0,14; IC 95% 0,11-0,19) em pacientes com PSA ≥ 2 (**Figura AA**).

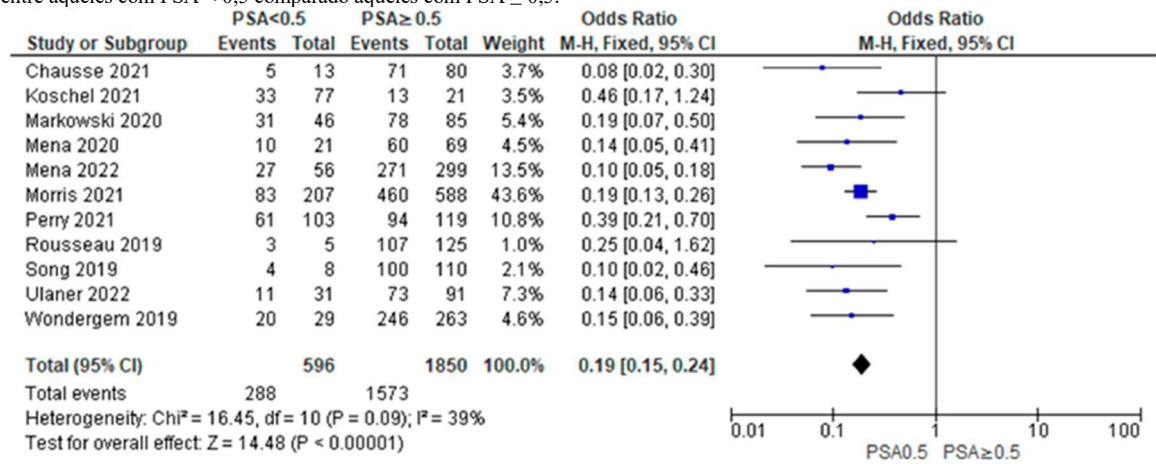
Figura AA - Forest plot da taxa de detecção global de 18F-DCFPyL em pacientes com recorrência bioquímica do câncer de próstata entre aqueles com PSA < 2 comparado àqueles com PSA ≥ 2.



Fonte: Sadaghiani et al (2023)¹²

Da mesma forma, para pacientes com recorrência bioquímica do câncer de próstata com PSA < 0,5 comparado àqueles com PSA ≥ 0,5, o *odds ratio* demonstra maior taxa de detecção (OR 0,19; IC 95% 0,15-0,24) em pacientes com PSA ≥ 0,5 (**Figura AB**).

Figura AB - Forest plot da taxa de detecção global de 18F-DCFPyL em pacientes com recorrência bioquímica do câncer de próstata entre aqueles com PSA < 0,5 comparado àqueles com PSA ≥ 0,5.



Fonte: Sadaghiani et al (2023)¹²

Em conclusão, os autores colocam que a eficiência de detecção de 18F-DCFPyL em homens com recorrência bioquímica de câncer de próstata permanece globalmente alta, mas apresentou tendência de queda em relação às estimativas anteriores da literatura, sendo que a análise mostrou que o nível de PSA no momento da imagem está relacionado às taxas de detecção de câncer.

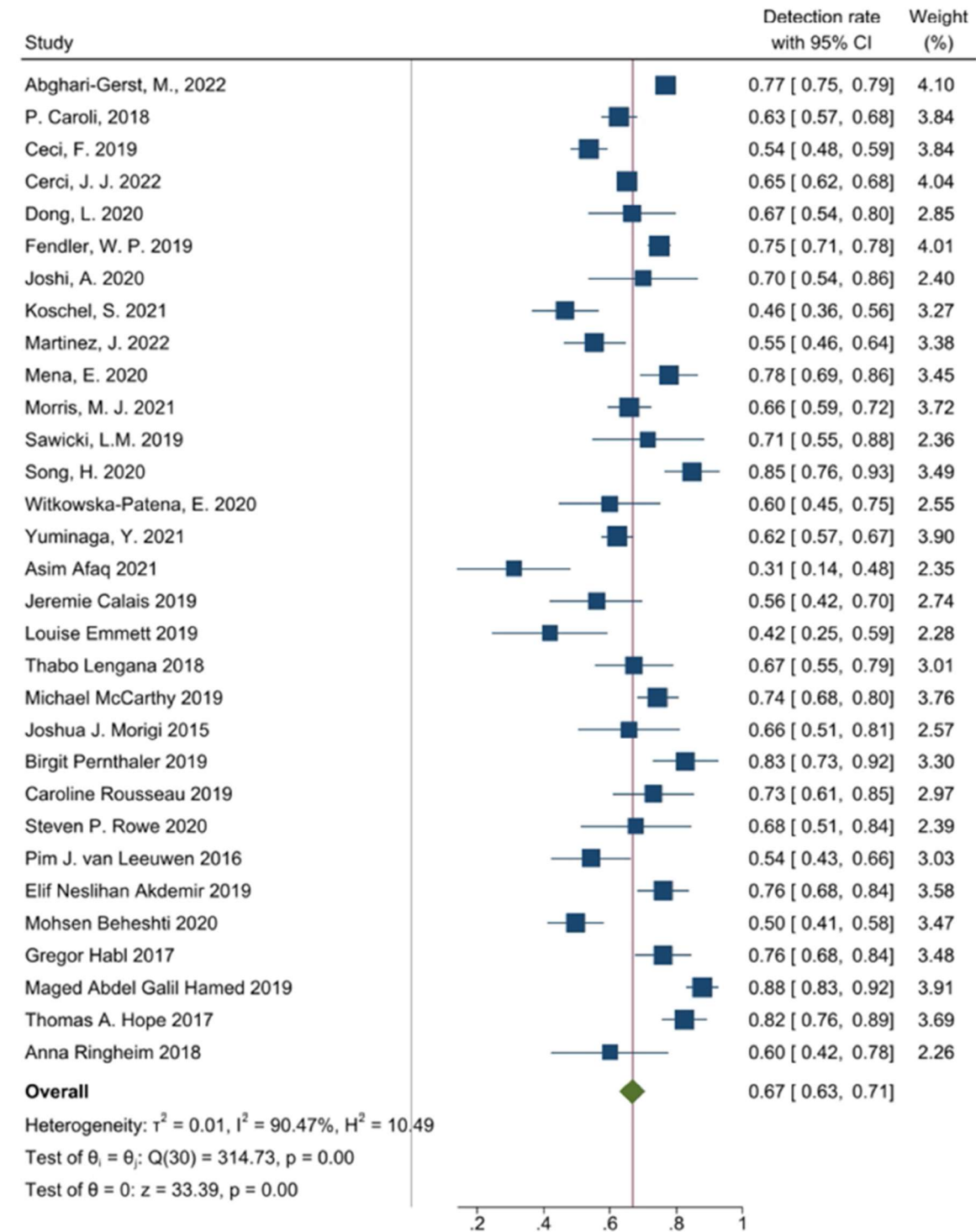
Wu et al. (2024)¹⁶ realizaram uma RSMA investigar os determinantes do desempenho do PSMA PET na taxa de detecção de recorrência após recorrências bioquímicas.

A busca foi realizada em março de 2023, nas bases de dados PubMed, Embase, Cinahl, Medline e Scopus, sendo incluídos estudos com pacientes com câncer de próstata e que apresentou recidiva bioquímica após tratamento radical anterior, tendo PSMA PET como intervenção, comparados a biópsia e modalidades de imagem convencionais, avaliando taxa de detecção de diagnóstico, sendo incluídos apenas estudos prospectivos.

Foram incluídos 32 estudos prospectivos, relatando um total de 6.800 pacientes com idade entre 41 e 95 anos. Os níveis de PSa variaram de 0,1 a 1,145,0. 21 desses estudos usaram 68Ga-PSMA-11 como radiotraçador, cinco usaram 18F-DCFPyL como radiotraçador, um usou 18F-PSMA-1007 como radiotraçador, cinco usaram 68Ga-PSMA e um usou 68Ga-THP PSMA.

A taxa de detecção de PSMA PET para câncer de próstata foi de 0,67 (IC 95%, 0,63, 0,71) (**Figura AC**).

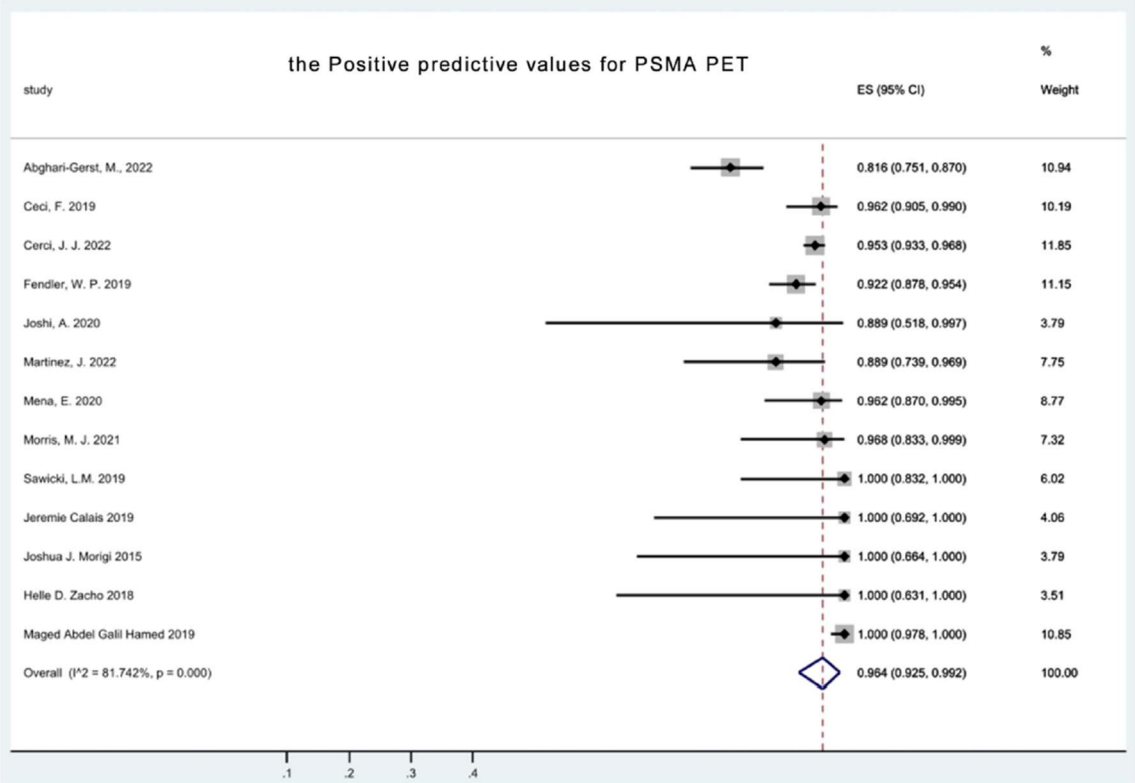
Figura AC - Forest plot da taxa de detecção global de PSMA-PET em pacientes com recorrência bioquímica do câncer de próstata, considerando qualquer radiotraçador.



Fonte: Wu et al. (2024)¹⁶

O valor preditivo negativo não foi calculado para todos os estudos devido à ausência de dados porque apenas alguns pacientes positivos apresentavam dados de biópsia e os verdadeiros e falsos negativos não puderam ser determinados, no entanto, o VPP foi avaliado onde a histopatologia estava disponível como padrão de referência. Para isso, foram utilizados 13 estudos prospectivos com 1.496 pacientes, e o VPP foi de 0,96 (IC 95%, 0,93; 0,99); conforme **Figura AD**.

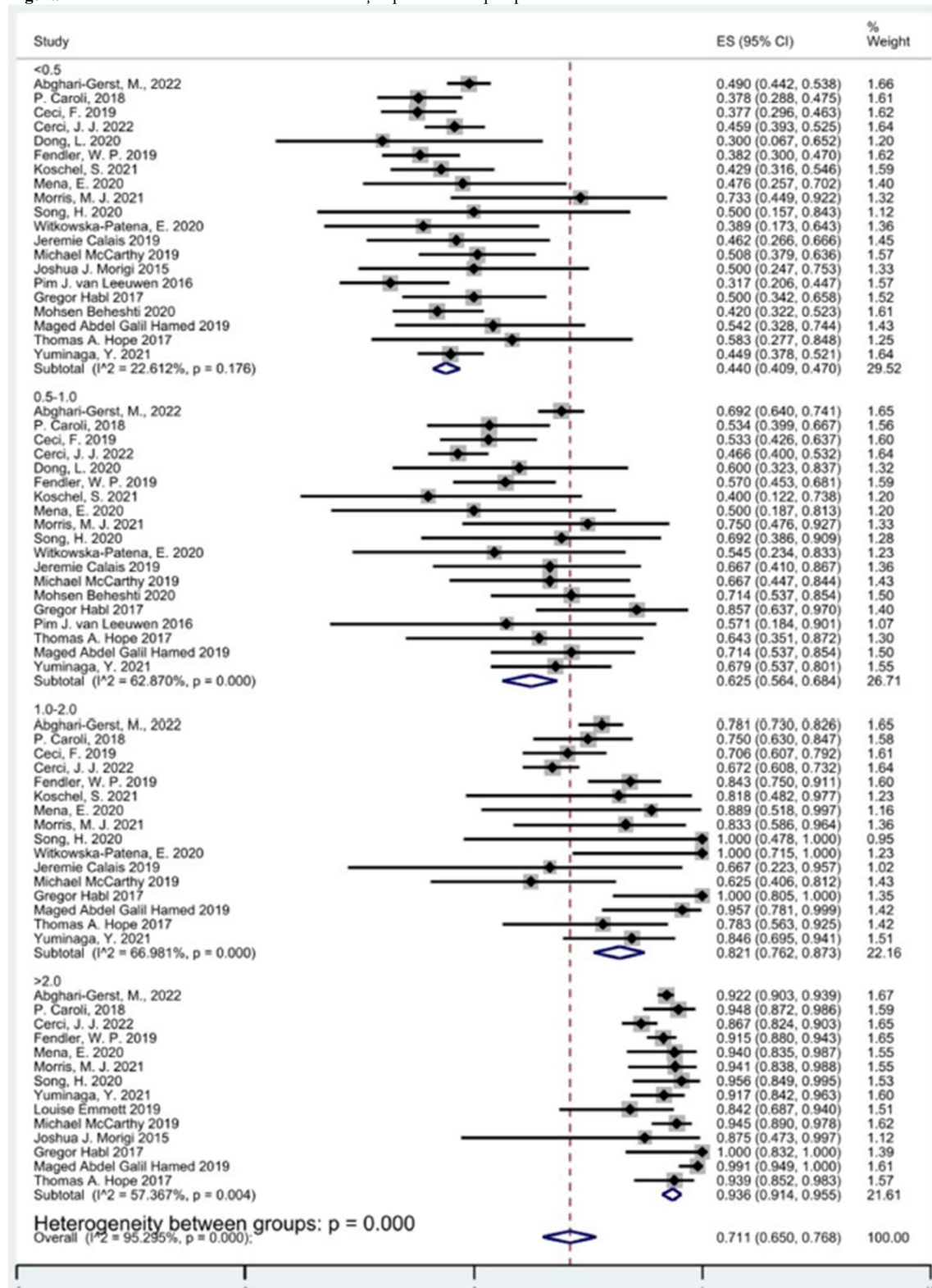
Figura AD - Forest plot do valor preditivo positivo de PSMA-PET em pacientes com recorrência bioquímica do câncer de próstata, considerando qualquer radiotraçador.



Fonte: Wu et al. (2024)¹⁶

Além disso, uma análise de subgrupo foi realizada para taxa de detecção de PSMA PET de acordo com diferentes valores de PSA 0–0,5, 0,5–1,0, 1,0–2,0 > 2,0 ng/ml, e foram obtidas taxas de detecção de 0,44, 0,63, 0,82 e 0,94, respectivamente, conforme **Figura AE**.

Figura AE - Gráficos de floresta de taxas de detecção para estudos prospectivos em diferentes valores de PSA.



Fonte: Wu et al. (2024)¹⁶

Por fim, os autores concluem que o PSMA PET fornece uma boa taxa de detecção para recorrências de câncer de próstata em homens com recidiva bioquímica após tratamento radical; no entanto, a taxa melhora significativamente com PSA > 1 ng/mL.

Eventos adversos

No estudo de Hofman et al. (2020) ²³, nenhum evento adverso foi relatado entre os pacientes que fizeram PET com ⁶⁸Ga-PSMA-11. Os demais estudos não relataram resultados relacionados com a segurança do procedimento.

Avaliação da qualidade metodológica ou risco de viés, e qualidade geral das evidências

No geral, os estudos apresentaram alto ou risco de viés incerto. Uma parte dos estudos foi classificada como “alto risco de viés” ou “viés incerto” no domínio “seleção de pacientes” por não ter utilizado amostra consecutiva ou randomizada. Parte dos estudos foi classificada como “risco de viés incerto” no domínio “teste índice” por não fornecer informações suficientes sobre se os resultados do teste índice foram interpretados sem conhecimento dos resultados do teste de referência. Parte dos estudos foi classificada como “risco de viés incerto” ou “alto risco” no domínio “fluxo e temporalidade” por não fornecer informações suficientes sobre o intervalo entre o teste índice e referência. Em relação aos domínios de aplicabilidade, os estudos no geral apresentaram baixo risco de viés (**Quadro Q**).

Quadro Q - Avaliação dos estudos de acurácia por meio da ferramenta QUADAS-C

ID	Autor	QUADAS-2							QUADAS-C			
		Risco de viés				Aplicabilidade			Risco de viés			
		Patient Selection	Index test	Reference standart	Flow and Timing	Patient Selection	Index test	Reference standart	Patient Selection	Index test	Reference standart	Flow and Timing
68Ga-PSMA-PET/CT	Alberts, 2022	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
18F-PSMA-PET/CT	Alberts, 2022	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
18F-PSMA-1007	Lengana, 2021	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
68Ga-PSMA	Lengana, 2021	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
68Ga-PSMA-11	Razina, 2020	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
cintilografia	Razina, 2020	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
PET-PSMA	Sawicki, 2019	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
RMN	Sawicki, 2019	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
PET-PSMA	Zacho, 2018	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
DW600-RMN	Zacho, 2018	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
PET-PSMA	Hofman, 2020	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
CT/cintilografia	Hofman, 2020	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
68Ga-PSMA	Gupta, 2017	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
RMN	Gupta, 2017	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
PET-PSMA	Obek 2017	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
CT/RMN	Obek 2017	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
PET PSMA 18F	Kroenke, 2020	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
RMN/CT	Kroenke, 2020	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
PET PSMA 68Ga	Petersen, 2020	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
RMN/CT	Petersen, 2020	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
PET PSMA 68Ga	Soydal, 2019	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
cintilografia	Soydal, 2019	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
ET PSMA 18F-DCFPyl	Pienta, 2021	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
RMN/CT	Pienta, 2021	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
PET PSMA 68Ga	Van Damme, 2021	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
RMN	Van Damme, 2021	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
PET PSMA 68Ga	Pyka, 2016	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
cintilografia	Pyka, 2016	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
PET PSMA 68Ga	Lengana, 2018	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
cintilografia	Lengana, 2018	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
PET PSMA 68Ga	Rauscher, 2016	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
RMN/CT	Rauscher, 2016	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕

A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas foi conduzida, utilizando a ferramenta AMSTAR-2. A maioria das revisões foi classificada como “criticamente baixa”, em especial pelo não relato da lista dos estudos excluídos ao longo da triagem e financiamento dos estudos primários, e não avaliação do impacto do risco de viés dos estudos primários nos resultados e discussão das meta-análises (**Quadro R**).

Quadro R - Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (AMSTAR-2).

	Croceroza, 2020	Chow, 2023	Diao, 2021	Huang R, 2023	Huang S, 2023	Jeet, 2023	Lv, 2023	Ma, 2022	Matushita, 2021	Perera, 2020	Sadaghia ni , 2023	Stabile, 2022	Wu, 2024	Zhou, 2022
Q1	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Q2	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	Y	Y	N
Q3	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Q4	PY	PY	PY	PY	PY	PY	PY	PY	PY	Y	N	Y	Y	Y
Q5	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y
Q6	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y	N	N	N	N	Y	Y
Q7	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Q8	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Q9B	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Q10	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Q11	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Q12	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	N	N	N	N	N
Q13	Y	Y	Y	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	Y	N
Q14	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y
Q15	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	N	Y
Q16	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y
Overall confidence	CRITICAL LY LOW	CRITICA LLY LOW	LOW	CRITICA LLY LOW	CRITICA LLY LOW	LOW	CRITICA LLY LOW	CRITICA LLY LOW	CRITICAL LY LOW	CRITIC ALLY LOW	CRITICA LLY LOW	CRITICA LLY LOW	CRITICA LLY LOW	CRITICA LLY LOW

A qualidade ou confiança da evidência foi avaliada considerando GRADE *Working Group*, diretrizes metodológicas: sistema GRADE ^{39,40}. Esta avaliação foi realizada para a comparação entre PET/CT com PSMA versus exames de imagem convencional disponibilizados no SUS (por exemplo RN, TC, cintilografia óssea) para os desfechos primários (sensibilidade e especificidade).

Para esta comparação, os desfechos de acurácia (sensibilidade e especificidade) apresentaram a confiança na evidência classificada como “muito baixa”. A evidência foi rebaixada devido a presença de risco de viés nos estudos incluídos, pela heterogeneidade dos resultados e ausência de evidência direta sobre o impacto nos resultados importantes para o paciente. Os detalhes desta avaliação estão apresentados no **Quadro S**.

Quadro S - Avaliação da certeza da evidência (ferramenta GRADE).

Desfecho	Avaliação da qualidade							Sumário de Resultados
	Nº de estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Confiança geral da evidência	Impacto
Sensibilidade	12 (463)	Grave ^a	Grave ^b	Grave ^c	Não grave	Nenhum	○○○○ Muito baixa	A sensibilidade agrupada entre quem fez PET/CT com PSMA foi de 0,81 (IC95% 0,77-0,84) (população de alto risco: 0,65 [IC95% 0,57-0,72]); população com recorrência bioquímica: 0,88 [IC95% 0,83-0,93]). A sensibilidade agrupada entre quem utilizou os exames convencionais de imagem foi de 0,54 (IC95% 0,50-0,59) (população de alto risco: 0,43 [IC95% 0,36-0,50]); população com recorrência bioquímica: 0,55 [IC95% 0,47-0,63]).
Especificidade	12 (460)	Grave ^a	Grave ^b	Grave ^c	Não grave	Nenhum	○○○○ Muito baixa	A especificidade agrupada entre quem fez PET/CT com PSMA foi de 0,97 (IC95% 0,95-0,98) (população de alto risco: 0,97 [IC95% 0,95-0,98]); população com recorrência bioquímica 0,98 [IC95% 0,95-0,99]). A especificidade agrupada entre quem utilizou os exames convencionais foi de 0,83 (IC95% 0,80-0,85) (população de alto risco: 0,77 [IC95% 0,73-0,81]); população com recorrência bioquímica 0,95 [IC95% 0,92-0,98]).

^A Os estudos foram classificados no geral como de alto risco de viés, especialmente devido ao domínio “seleção do paciente”, em razão da ausência de informações sobre o processo de randomização/recrutamento dos pacientes.

^B A direção dos resultados individuais dos estudos foi favorável a PET/CT com 68Ga-PSMA, porém a estimativa de efeito diferiu entre os estudos.

^C Ausência de evidência direta sobre o impacto nos resultados importantes para o paciente.

Evidências econômicas

AValiação EconôMica

Métodos

Foram construídas duas avaliações econômicas, uma considerando pacientes com câncer de próstata de alto risco e uma segunda considerando pacientes em recidiva bioquímica.

Para a população de alto risco foram considerados os dados relacionados à acurácia obtidos nos estudos incluídos na meta-análise^{23–25,27,29,30,32} e para população em recidiva bioquímica foram considerados os dados relacionados à acurácia obtidos dos estudos incluídos na meta-análise^{26,28,34,35,38}. Estas foram as evidências científicas identificadas que compararam PET-CT PSMA e exames de imagem convencionais, e que apresentaram os dados individualizados de verdadeiro/falso positivo/negativo.

Perspectiva

A perspectiva adotada para as duas análises é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

Comparadores

Os exames comumente indicados para avaliação e acompanhamento do paciente são: cintilografia óssea, tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

Horizonte temporal

O horizonte temporal considerado foi de 10 anos.

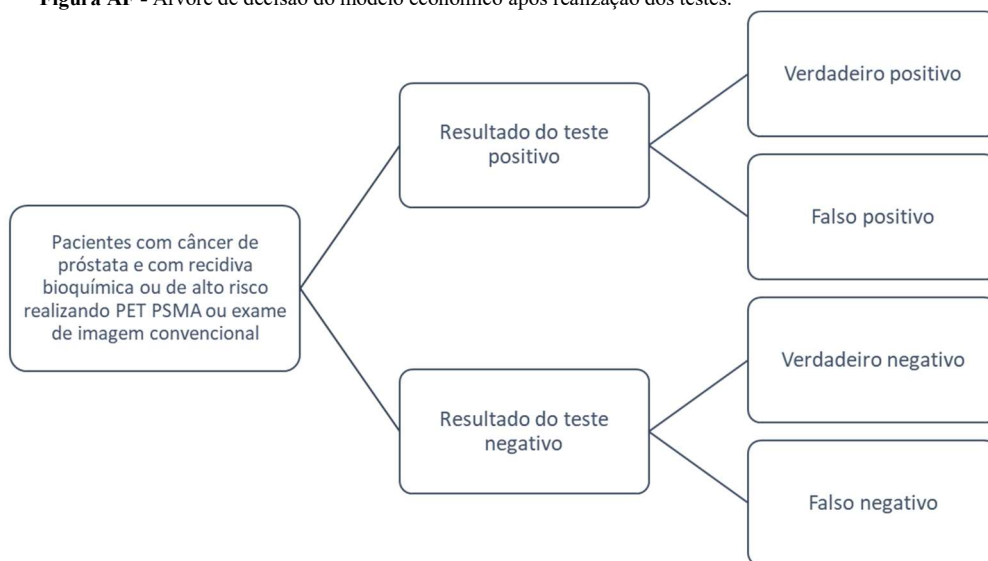
Desfechos de saúde

Os resultados de custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$) e os de efetividade em Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV) ganhos.

Modelo econômico

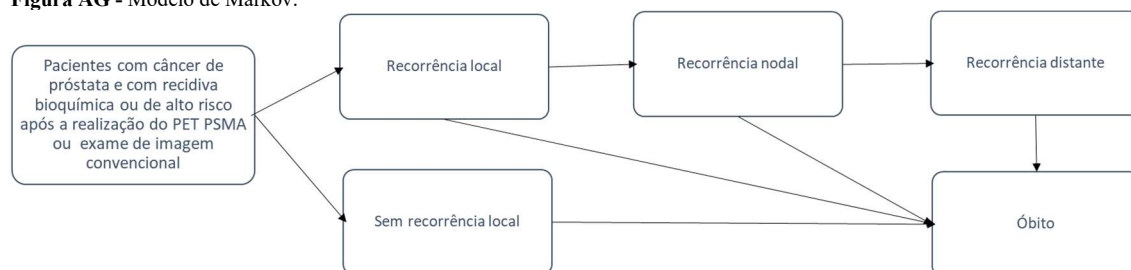
Foi desenvolvido para ambas as avaliações uma única árvore de decisão acoplada a um modelo de estados transicionais (Markov). A árvore de decisão representou a realização dos exames, de modo que poderiam serem obtidos resultados de detecção positivo ou negativo, e estes serem verdadeiros/falsos positivos ou negativos, conforme expresso na **Figura AF**.

Figura AF - Árvore de decisão do modelo econômico após realização dos testes.



Um modelo de Markov foi adaptado a partir do estudo Gordon et al. (2020) ⁴¹. O modelo teve duração de 10 anos e ciclos anuais, e incluiu cinco estados de saúde que consideraram a progressão da doença: sem recorrência local, recorrência local, nodal e distante, e óbito (apresentado na **Figura AG**). Os indivíduos verdadeiros positivos ou falsos negativos iriam para o estado “recorrência local”, e teriam probabilidade de migrarem para os demais estados nos próximos ciclos. Os indivíduos falsos positivos ou verdadeiros negativos permaneceriam no estado “sem recorrência”, onde permaneceriam até o final do modelo ou teriam probabilidade de irem a óbito.

Figura AG - Modelo de Markov.



Este único modelo foi aplicado nas duas populações avaliadas (pacientes em recidiva bioquímica e de alto risco). Múltiplas variáveis também foram semelhantes em ambas as avaliações, incluindo os custos dos procedimentos englobados, AVAQ, entre outras. As duas avaliações diferiram em relação apenas às variáveis relacionadas aos exames, isto é, resultados positivos/negativos dos testes, e verdadeiros/falsos positivos e negativos. As variáveis aplicadas ao modelo estão apresentadas na **Tabela D**.

Tabela D - Parâmetros relacionados à acurácia diagnóstica utilizados nos modelos.

Parâmetro	Valor (erro-padrão)	Fonte
População com recorrência bioquímica		
Verdadeiro positivo - PET com PSMA	0,97 (0,033)	26,28 34 35 38
Falso positivo - PET com PSMA	=1-VP	Calculado
Verdadeiro negativo - PET com PSMA	0,92000 (0,036)	26,28 34 35 38
Falso negativo - PET com PSMA	=1-VN	Calculado
Taxa de positividade- PET com PSMA	0,38 (0,010)	26,28 34 35 38

Verdadeiro positivo – exame convencional	0,90 (0,0016)	26,28 34 35 38
Falso positivo - exame convencional	=1-VP	Calculado
Verdadeiro negativo - exame convencional	0,75 (0,0054)	26,28 34 35 38
Falso negativo - exame convencional	=1-VN	Calculado
Taxa de positividade- exame convencional	0,26 (0,016)	26,28 34 35 38
População de alto risco		
Verdadeiro positivo - PET com PSMA	0,89 (0,019)	23-25,27 29 30 32
Falso positivo - PET com PSMA	=1-VP	Calculado
Verdadeiro negativo - PET com PSMA	0,88 (0,0056)	23-25,27 29 30 32
Falso negativo - PET com PSMA	=1-VN	Calculado
Taxa de positividade- PET com PSMA	0,20 (0,011)	23-25,27 29 30 32
Verdadeiro positivo – exame convencional	0,43 (0,031)	23-25,27 29 30 32
Falso positivo - exame convencional	=1-VP	Calculado
Verdadeiro negativo - exame convencional	0,77 (0,0099)	23-25,27 29 30 32
Falso negativo - exame convencional	=1-VN	Calculado
Taxa de positividade- exame convencional	0,28 (0,0055)	23-25,27 29 30 32

Variáveis utilizadas para as duas populações	Valor (mín. máx)	Fonte
Probabilidade recorrência – local para nodal (verdadeiro positivo)	0,006 (0,005; 0,007)	Gordon, 2020 ⁴¹
Probabilidade recorrência - nodal para distante (verdadeiro positivo)	0,073 (0,062; 0,084)	Gordon, 2020 ⁴¹
Probabilidade recorrência – local (falso negativo)	0,048 (0,041; 0,055)	Gordon, 2020 ⁴¹
Probabilidade óbito - estado local (falso negativo)	0,044 (0,037; 0,051)	Gordon, 2020 ⁴¹
Probabilidade óbito - estado local (verdadeiro positivo e falso negativo)	0,029 (0,024; 0,033)	Gordon, 2020 ⁴¹
Probabilidade óbito - estado nodal (verdadeiro positivo e falso negativo)	0,036 (0,030; 0,041)	Gordon, 2020 ⁴¹
Probabilidade óbito - estado distante (verdadeiro positivo e falso negativo)	0,050 (0,042; 0,057)	Gordon, 2020 ⁴¹
Utility - estado local sem recorrência	0,84 (0,83; 0,88)	Vu, 2018 ⁴² ; Stewart, 2005 ⁴³
Utility – estado local com recorrência	0,81 (0,77; 0,82)	Vu, 2018 ⁴² ; Stewart, 2005 ⁴³
Utility – estado nodal	0,67 (0,64; 0,70)	Vu, 2018 ⁴² ; Stewart, 2005 ⁴³
Utility – estado distante	0,25 (0,24; 0,26)	Vu, 2018 ⁴² ; Stewart, 2005 ⁴³
Taxa de desconto	0,05 (0,03; 0,10)	-
Probabilidade recorrência – local para nodal (verdadeiro positivo)	0,006 (0,005; 0,007)	Gordon, 2020 ⁴¹
Probabilidade recorrência - nodal para distante (verdadeiro positivo)	0,073 (0,062; 0,084)	Gordon, 2020 ⁴¹
Probabilidade recorrência – local (falso negativo)	0,048 (0,041; 0,055)	Gordon, 2020 ⁴¹
Probabilidade óbito - estado local (falso negativo)	0,044 (0,037; 0,051)	Gordon, 2020 ⁴¹
Probabilidade óbito - estado local (verdadeiro positivo e falso negativo)	0,029 (0,024; 0,033)	Gordon, 2020 ⁴¹
Probabilidade óbito - estado nodal (verdadeiro positivo e falso negativo)	0,036 (0,030; 0,041)	Gordon, 2020 ⁴¹
Probabilidade óbito - estado distante (verdadeiro positivo e falso negativo)	0,050 (0,042; 0,057)	Gordon, 2020 ⁴¹
Utility - estado local sem recorrência	0,84 (0,83; 0,88)	Vu, 2018 ⁴² ; Stewart, 2005 ⁴³
Utility – estado local com recorrência	0,81 (0,77; 0,82)	Vu, 2018 ⁴² ; Stewart, 2005 ⁴³
Utility – estado nodal	0,67 (0,64; 0,70)	Vu, 2018 ⁴² ; Stewart, 2005 ⁴³
Utility – estado distante	0,25 (0,24; 0,26)	Vu, 2018 ⁴² ; Stewart, 2005 ⁴³
Taxa de desconto	0,05 (0,03; 0,10)	-

Estimativa de recursos e custos

Os custos utilizados foram aplicados em ambas as avaliações econômicas (população de alto risco e com recorrência bioquímica). Foram considerados apenas os custos médicos diretos relacionados aos procedimentos diagnósticos (PET PSMA e exames convencionais) e tratamentos (**Tabela E**).

Para a identificação dos procedimentos de exames convencionais para o tratamento de câncer de próstata, realizou-se uma busca no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS – SIASUS; Produção ambulatorial, com dados referentes ao ano de 2022 (meses de março, abril e maio), CID C61 e D75, nos estados do Amazonas, Pernambuco, Santa Catarina, Espírito Santo e Distrito Federal. Foram selecionados os procedimentos com mais de 1% de representação do total, e aqueles relacionados com RM, TC e cintilografia óssea:

- 02.07.03.001-4 - RESSONANCIA MAGNETICA DE ABDOMEN SUPERIOR
- 02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX
- 02.06.03.001-0 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR

- 02.06.03.003-7 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE Pelve / Bacia / Abdômen Inferior

- 02.07.03.002-2 - Ressonância Magnética de Bacia / Pelve / Abdômen Inferior

- 02.08.05.003-5 - Cintilografia de Ossos com ou sem Fluxo Sanguíneo (Corpo Inteiro)

A partir das informações da Tabela do SUS, os custos desses procedimentos foram levantados e calculou-se uma média ponderada (R\$ 167,69; mínimo de R\$ 142,54; máximo de R\$ 192,84).

Para o custo de PET-CT com PSMA foi considerada similaridade com PET-CT, sendo considerado, portanto, o valor de R\$ 2.107,22 (02.06.01.009-5 - Tomografia por Emissão de Pósitrons, PET-CT). A **Tabela E** apresenta os custos utilizados no modelo.

Tabela E - Custos estimados para aplicação no modelo econômico.

Procedimentos	Custo análise principal (mín; máx)	Distribuição	Referência
Custo anual do tratamento local (com ou sem recorrência); 50% tratados com radioterapia de próstata (03.04.01.045-6) e 50% tratados com hormonioterapia do adenocarcinoma de próstata avançado - 1ª linha (03.04.02.007-9)	R\$ 3.069,75 (2.609,26; 3.530,21)	Gama	SIGTAP
Custo anual do tratamento do estado nodal; 45% tratados com radioterapia de próstata (03.04.01.045-6), 45% tratados com hormonioterapia do adenocarcinoma de próstata avançado - 1ª linha (03.04.02.007-9), e 10% tratados com prostatectomia em oncologia (04.16.01.012-1)	R\$ 4.542,49 (3.861,12; 5.223,87)	Gama	SIGTAP
Custo anual do tratamento do estado distante; 50% tratados com hormonioterapia do adenocarcinoma de próstata avançado - 2ª linha (03.04.02.006-0) e 50% tratados com quimioterapia do adenocarcinoma de próstata resistente a hormonioterapia (03.04.02.008-7)	R\$ 604,88 (514,14; 695,61)	Gama	SIGTAP
Custo PET com PSMA	R\$ 2.107,22 (2.107,22; 3.687,22*)	Gama	SIGTAP
Custo exame convencional	R\$ 167,69 (142,54; 192,84)	Gama	SIGTAP

* Em análise principal, foi considerado o valor de PET-CT, em análise de sensibilidade foi avaliado limite superior apoiado na premissa de que o valor de determinados radiotraçadores pode ser maior do que os usuais na rotina do SUS. Para isso foi considerado o valor do procedimento (R\$ 2.107,22) mais o custo de radiotraçador obtido a partir de pesquisa de mercado (consulta a diferentes clínicas privadas da região Sul e Sudeste), sendo estimado em R\$ 1.580, totalizando R\$ 3.687,22. Não foram identificados registros de compras do PSMA em sites de compras públicas (Banco de Preços em Saúde, Comprasnet.gov).

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em março de 2023. Conversões não foram realizadas.

Heterogeneidade e efeitos distributivos, caracterização da incerteza, validação e análise de sensibilidade

Não foram realizadas análises considerando outros subgrupos ou populações prioritárias devido à ausência de evidência para possíveis subpopulações.

Uma análise de sensibilidade foi realizada para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados, bem como a confiabilidade e robustez da análise de custo-efetividade. Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada, variando-se as probabilidades e custos adotados no modelo, a fim de verificar as mudanças no RCEI final (gráfico de tornado). Os valores mínimos e máximos utilizados foram anteriormente descritos. Na ausência de valores mínimos e máximos identificados na literatura ou base de dados, foi aplicada variação de $\pm 10\%$.

Adicionalmente, foi realizada análise de cenário aplicando-se desconto no valor do procedimento de PET-CT PSMA (de 10% a 50%), cujo resultados (isto é, RCEI) estão expressos em tabelas.

Além disso, uma análise probabilística com 1.000 iterações de Monte Carlo de segunda ordem também foi realizada e expressa como gráfico de dispersão.

Resultados

Pacientes com câncer de próstata com recidiva bioquímica

Os resultados da análise de custo-efetividade da população com recidiva bioquímica são mostrados na **Tabela F**. O PET-PSMA esteve associado a um maior custo incremental e efetividade incremental em comparação com exames de imagem convencional, o que resultou em uma relação de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 23 mil por AVAQ ganho. Em uma análise adicional considerando o desfecho ano de vida ganho foi obtido uma RCEI de R\$ 32 mil.

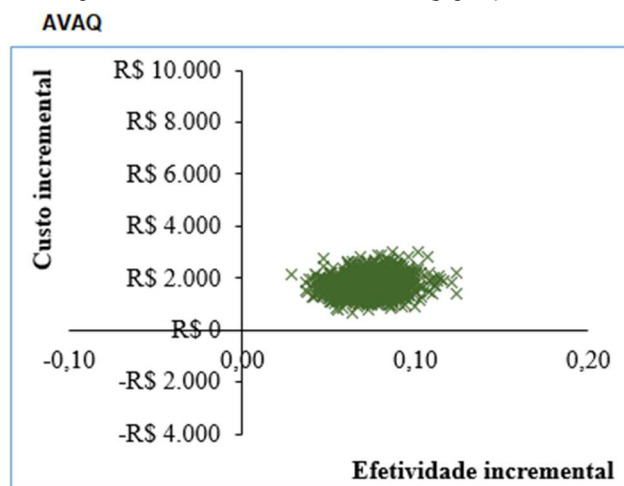
Tabela F - Custo, efetividade e relação de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias em comparação (recidiva bioquímica)

Comparadores	Custos	AV	AVAQ
Convencional	R\$ 21.425,45	6,81	5,583
PET PSMA	R\$ 23.163,29	6,86	5,656
Incremental	R\$ 1.737,84	0,054	0,073
RCEI		R\$ 32.192,96	R\$ 23.961,86

As variáveis do modelo que mais impactaram nos resultados foram os dados relacionados com a acurácia dos exames e o custo de PET PSMA.

Os resultados da análise probabilística corroboram com o da análise principal, de modo que, para a maioria das iterações, PET-PSMA foi identificado com maior custo e efetividade (**Figura AH**). Além disso, em 100% das iterações o teste PET-PSMA foi custo-efetivo, considerando o limiar alternativo de custo-efetividade de 3 vezes o valor de referência (40 mil reais por AVAQ ganho) recomendado pela Conitec para o ano de 2022 para doenças graves.

Figura AH. Gráfico de dispersão de custo-Efetividade incremental (população em recidiva bioquímica; desfecho AVAQ).



Pacientes com câncer de próstata de alto risco

Os resultados da análise de custo-efetividade da população de alto risco são mostrados na **Tabela G**. O PET-PSMA esteve associado a um maior custo incremental e efetividade em comparação com exames de imagem convencional, o que resultou em uma relação de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 48 mil por AVAQ ganho. Em uma análise adicional considerando o desfecho ano de vida ganho foi obtido uma RCEI de R\$ 67 mil.

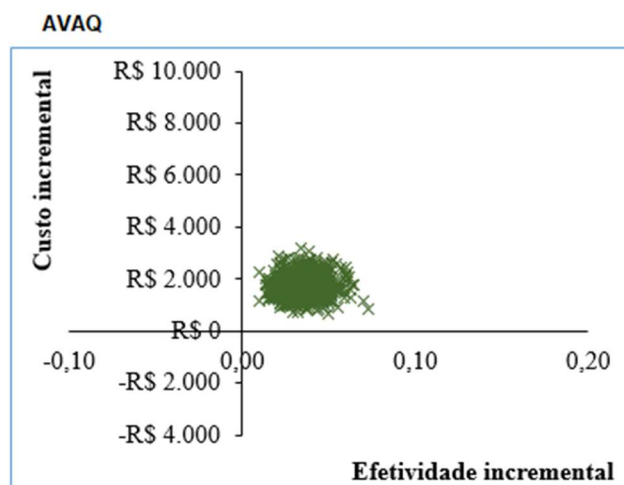
Tabela G - Custo, efetividade e relação de custo-efetividade incremental (RCEI) das estratégias em comparação (alto risco)

Comparadores	Custos	AV	AVAQ
Convencional	R\$ 21.419,40	6,82	5,628
PET PSMA	R\$ 23.125,55	6,84	5,664
Incremental	R\$ 1.706,14	0,025	0,035
RCEI		R\$ 67.312,94	R\$ 48.127,73

As variáveis do modelo que mais impactaram nos resultados foram o custo de PET PSMA e os dados relacionados com a acurácia dos exames.

Os resultados da análise probabilística corroboram com o da análise principal, de modo que para a maioria das iterações, PET-PSMA foi identificado como tendo maior custo e efetividade (**Figura AI**). Além disso, em 98% das iterações o teste PET-PSMA foi custo-efetivo, considerando o limiar alternativo de custo-efetividade de 3 vezes o valor de referência (40 mil reais por AVAQ ganho) recomendado pela Conitec para o ano de 2022 para doenças graves.

Figura AI - Gráfico de dispersão de custo-Efetividade incremental (população de alto risco; desfecho AVAQ)



Análise de impacto orçamentário

Métodos

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário do PET (associada ao antígeno de membrana específico da próstata em comparação com os exames de imagem atualmente disponíveis no SUS (RM, TC, cintilografia óssea) em pacientes com neoplasia maligna da próstata com recidiva bioquímica e de alto risco no Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2024 a 2028), conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde.

Custos do diagnóstico

Para esta análise, apenas os custos relacionados aos procedimentos foram considerados, os quais foram apresentados no item 'Estimativa de recursos e custos' da Avaliação Econômica.

População

Para estimar a população elegível ao tratamento com câncer de próstata, foram utilizados dados brasileiros de incidência estimados pelo INCA, para o triênio de 2023 a 2025, de 71.730 pessoas ⁴⁴.

A proporção de pacientes com CPa de alto risco e de recidiva bioquímica foi obtida a partir dos dados de Sartori et al., 2014 ⁴⁵ (32,6%). Adicionalmente, foram realizadas duas análises de cenário considerando apenas o grupo de pacientes com câncer de próstata de alto risco (23,5%) ou com recidiva bioquímica (26,8%). A população elegível para a análise principal e para análises de cenários estão apresentadas na **Tabela H**.

Para os anos subsequentes da análise (segundo ao quinto ano), a população elegível foi calculada a partir da população do ano anterior, sendo acrescentada uma estimativa de crescimento populacional de 0,7% a cada ano, com base nos dados disponibilizados pelo IBGE ⁴⁶.

Tabela H - Dados da população elegível estimada para cálculo do impacto orçamentário.

ANO	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE PRÓSTATA NO BRASIL	71.730	72.232	72.738	73.247	73.760
PERCENTUAL DE PACIENTES DE ALTO RISCO E RECIDIVA BIOQUÍMICA (ANÁLISE PRINCIPAL)	23.384	23.548	23.713	23.878	24.046
POPULAÇÃO ACUMULADA ELEGÍVEL PARA PACIENTES DE ALTO RISCO (ANÁLISE DE CENÁRIO 1)	16.857	16.975	17.093	17.213	17.334
POPULAÇÃO ACUMULADA ELEGÍVEL PARA PACIENTES COM RECIDIVA BIOQUÍMICA (ANÁLISE DE CENÁRIO 2)	19.224	19.358	19.494	19.630	19.768

Market share

Para a distribuição dos pacientes em cada braço de diagnóstico, em todas as análises, adotou-se a uma taxa de difusão de 5% relativo ao ano 1 e incremento anual de 5% no cenário proposto. A **Tabela I** demonstra os percentuais de mercado adotados em cada cenário.

Tabela I - Market share de incorporação do diagnóstico PET-CT de PSMA

CENÁRIO REFERÊNCIA					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
EXAMES CONVENCIONAIS	100%	100%	100%	100%	100%
PET-CT PSMA	0%	0%	0%	0%	0%
CENÁRIO PROPOSTO					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
EXAMES CONVENCIONAIS	95%	90%	85%	80%	75%
PET-CT PSMA	5%	10%	15%	20%	25%

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada foi multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 iterações). Os parâmetros populacionais foram variados em $\pm 5\%$. Os resultados estão expressos como intervalo de confiança. Os demais parâmetros foram variados de acordo com os valores mínimos e máximos anteriormente descritos.

Adicionalmente, foi realizada análise de cenário aplicando-se desconto no valor do procedimento de PET-CT PSMA (de 10% a 50%) na análise principal, cujo resultados (total acumulado em cinco anos) estão expressos em tabelas.

Resultados

Utilizando os dados da análise principal, observou-se que a incorporação de PET-PSMA no SUS, para indicação proposta, tem como resultado um incremento de custos. O resultado da análise inicia em R\$ 2 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 11 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 34 milhões em cinco anos (**Tabela J**).

Tabela J - Resultado do Impacto orçamentário (análise principal)

	CUSTOS (R\$)					
CENÁRIO	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
REFERÊNCIA	75.704.232	146.084.936	215.007.995	282.458.755	348.433.844	1.067.689.762
PROPOSTO	77.971.929	150.650.898	221.903.152	291.715.366	360.086.252	1.102.327.596

IMPACTO INCREMENTAL	2.267.697	4.565.961	6.895.157	9.256.611	11.652.408	34.637.833
----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------	------------

Os resultados da análise de sensibilidade corroboram com os achados da análise principal (**Tabela K**).

Tabela K - Resultados da análise de sensibilidade probabilística

	CUSTOS (R\$)					
CENÁRIO	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
REFERÊNCIA	75.788.643,96	146.258.821,36	215.273.604,71	282.818.116,95	348.888.874,40	1.069.028.061,38
PROPOSTO	78.051.854,60	150.815.734,21	222.155.046,80	292.056.221,15	360.517.839,23	1.103.596.695,99
IMPACTO INCREMENTAL	2.263.210,64	4.556.912,85	6.881.442,09	9.238.104,20	11.628.964,83	34.568.634,61
INTERVALO DE CONFIANÇA (R\$)	1.300.661; 3.225.759	2.618.215; 6.495.610	3.952.677; 9.810.206	5.305.005; 13.171.202	6.676.886; 16.581.043	--

Os resultados das análises de cenários 1 (pacientes de alto risco) e 2 (pacientes com recidiva bioquímica) estão apresentados nas **Tabelas L e M**. Em ambas as avaliações se observou um aumento de custos em caso de incorporação de PET-PSMA.

Tabela L - Resultado do Impacto orçamentário (análise de cenário 1)

CENÁRIO	CUSTOS (R\$)					
	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5	TOTAL 5 ANOS
REFERÊNCIA	54.572.069	105.306.626	154.990.426	203.612.906	251.171.636	769.653.663
PROPOSTO	56.206.758	108.598.040	159.960.861	210.285.616	259.571.378	794.622.653
IMPACTO INCREMENTAL	1.634.689	3.291.414	4.970.435	6.672.710	8.399.742	24.968.990

Tabela M - Resultado do Impacto orçamentário (análise de cenário 2)

	CUSTOS (R\$)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
CENÁRIO REFERÊNCIA	62.235.381	120.094.365	176.755.039	232.205.357	286.442.547	877.732.688
CENÁRIO PROPOSTO	64.099.622	123.847.977	182.423.450	239.815.086	296.021.827	906.207.962
IMPACTO INCREMENTAL	1.864.241	3.753.612	5.668.411	7.609.729	9.579.280	28.475.274

Considerações finais

O conjunto de evidências sugere que o efeito de PET/CT PSMA para os desfechos primários sensibilidade e especificidade, taxa de positividade e mudança de condução clínica, seja maior quando comparado com os dos exames atualmente disponíveis no SUS (RN, cintilografia óssea, TC).

A sensibilidade agrupada entre quem fez PET/CT-PSMA foi de 0,81 (IC95% 0,77-0,84) (população de alto risco: 0,65 [IC95% 0,57-0,72]); população com recorrência bioquímica: 0,88 [IC95% 0,83-0,93]). A especificidade agrupada foi de 0,97 (IC95% 0,95-0,98) (população de alto risco: 0,97 [IC95% 0,95-0,98]); população com recorrência bioquímica 0,98 [IC95% 0,95-0,99]). A sensibilidade agrupada entre quem utilizou os exames convencionais de imagem foi de 0,54 (IC95% 0,50-0,59) (população de alto risco: 0,43 [IC95% 0,36-0,50]); população com recorrência bioquímica: 0,55 [IC95% 0,47-0,63]). A especificidade agrupada foi de 0,83 (IC95% 0,80-0,85) (população de alto risco: 0,77 [IC95% 0,73-0,81]); população com recorrência bioquímica 0,95 [IC95% 0,92-0,98]).

Ademais as revisões sistemáticas que avaliaram taxa de detecção de recorrência bioquímica demonstraram que não há evidências suficientes para diferenciar 18F-PSMA e 68Ga-PSMA em seus impactos clínicos. Sendo assim, a decisão de usar 18F ou 68Ga baseia-se em grande parte na infraestrutura disponível de cada serviço de saúde.

Os desfechos de acurácia (sensibilidade e especificidade) apresentaram a confiança na evidência classificada como “muito baixa” segundo GRADE. Dessa forma, entende-se que a evidência reunida é incerta de que o uso do procedimento PET-CT-PSMA detecta melhor lesões metastáticas ou recorrentes do que os exames convencionais do SUS (RM, TC e cintilografia óssea), isto é, possui uma maior sensibilidade e especificidade, em pacientes com câncer de próstata de alto risco/recorrência bioquímica.

As análises econômicas indicaram que PET PSMA apresentou maior custo e efetividade incremental nas duas populações analisadas. Para ambas, população de recidiva bioquímica e alto risco, o exame foi considerado custo-efetivo na maioria dos cenários ao considerar o limiar alternativo de 3 vezes o valor de referência para doenças graves.

As limitações das análises econômicas incluem: 1) as limitações metodológicas das evidências científicas utilizadas para alimentar o modelo; 2) o custeio de PSMA foi realizado a partir de pesquisa de mercado, devido à indisponibilidade de dados de compras públicas; 3) as probabilidades de transição do modelo de Markov foram obtidas, em sua maioria, de um único estudo, o qual não foi baseado na população brasileira, 4) não foram identificados valores de *utility* para a população brasileira. Entretanto, ao considerar análises para anos de vida, não ponderados por valores de *utility*, os resultados não foram discordantes em termos de custo-efetividade.

Na análise de impacto orçamentário, observou-se que a incorporação de PET PSMA no SUS para as indicações propostas teria como resultado um incremento de custos de R\$ 2 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 11 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 34 milhões em cinco anos.

Entre as limitações desta análise econômica estão: 1) o custeio PSMA foi realizado a partir de pesquisa de mercado, devido à indisponibilidade de dados de compras públicas; 2) incertezas em relação à população elegível estimada com base em dados epidemiológicos, assim como do *market share* utilizado na análise.

Alteração do formato da diretriz

A alteração do formato para Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Adenocarcinoma de próstata iniciou-se com a demanda oriunda da Secretaria de Atenção Especializada à

Saúde, para incluir orientações sobre os esquemas quimioterápicos a serem preconizados pelo Sistema Único de Saúde.

O objetivo desta etapa foi incluir orientações sobre os esquemas quimioterápicos a serem preconizados pelo Sistema Único de Saúde. Para identificá-los, foi realizado um levantamento do tratamento medicamentoso (quimioterapia) preconizado em três diretrizes clínicas e em dois protocolos de unidades prestadoras de serviço ao SUS, quais sejam:

- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) 2024;
- Diretrizes da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2022;
- Diretriz da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2024;
- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) 3ª edição;
- Instituto Nacional do Câncer (INCA) 2022.

Após o levantamento dos medicamentos preconizados por cada diretriz e seus critérios de uso, os dados foram apresentados a um painel de especialistas convidados, a fim de auxiliar a discussão.

A reunião para discussão ocorreu, em caráter virtual, em 08/07/2026. Não foram considerados medicamentos que não possuíam registro válido pela Anvisa, que não foram avaliados pela Conitec para a indicação ou que, após avaliação pela Conitec, receberam recomendação desfavorável à sua incorporação ao SUS.

Por fim, a proposta de PCDT foi revisada e as informações oriundas da discussão com o painel de especialistas foram incluídas.

3. Consulta Pública

A Consulta Pública nº 86/2026 ficou disponível no período de 18 de agosto de 2026 a 08 de setembro de 2026. Foram recebidas 12 contribuições. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2026/cp-86-2026-pcdt-do-adenocarcinoma-de-prostata.pdf/@@display-file/file>.

4. Equipe de elaboração e partes interessadas

Colaboração externa

O Protocolo foi atualizado pelo NATS do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (**Quadro T**).

Quadro T - Questionário de conflitos de interesse das diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	() Sim () Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	() Sim () Não

c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	☐ Sim ☐ Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	☐ Sim ☐ Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	☐ Sim ☐ Não
f) Algum outro benefício financeiro	☐ Sim ☐ Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	☐ Sim ☐ Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	☐ Sim ☐ Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	☐ Sim ☐ Não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	☐ Sim ☐ Não
b) Organização governamental ou não-governamental	☐ Sim ☐ Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	☐ Sim ☐ Não
d) Partido político	☐ Sim ☐ Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	☐ Sim ☐ Não
f) Outro grupo de interesse	☐ Sim ☐ Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	☐ Sim ☐ Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	☐ Sim ☐ Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	☐ Sim ☐ Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	☐ Sim ☐ Não
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	☐ Sim ☐ Não

5. Referências

1. Hennrich U, Eder M. [68Ga]Ga-PSMA-11: The First FDA-Approved 68Ga-Radiopharmaceutical for PET Imaging of Prostate Cancer. Pharmaceuticals [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Feb 14];14(8). .
2. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. PORTARIA No 498, DE 11 DE MAIO DE 2016,. .
3. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews. 2016 Dec;5(1):210. .
4. Yang B, Mallett S, Takwoingi Y, Davenport CF, Hyde CJ, Whiting PF, et al. QUADAS-C: A Tool for Assessing Risk of Bias in Comparative Diagnostic Accuracy Studies. Annals of internal medicine. 2021 Nov;174(11):1592–9. .
5. Shea B J, Reeves B C, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both BMJ 2017; 358 :j4008.
6. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ (Clinical research ed). 2016 Oct;355:i4919. .
7. Zamora J, Abairra V, Muriel A, Khan KS CA. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. Version 1.4. BMC Medical Research Methodology. 2006;6(31). .

8. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeﬂang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *Journal of clinical epidemiology*. 2020 Jun;122:129–41.
9. Chow, K. M. *et al.* Head-to-head Comparison of the Diagnostic Accuracy of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography and Conventional Imaging Modalities for Initial Staging of Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* **84**, 36–48 (2023).
10. Jeet, V., Parkinson, B., Song, R., Sharma, R. & Hoyle, M. Histopathologically Validated Diagnostic Accuracy of PSMA-PET/CT in the Primary and Secondary Staging of Prostate Cancer and the Impact of PSMA-PET/CT on Clinical Management: A Systematic Review and Meta-analysis. *Semin Nucl Med* **53**, 706–718 (2023).
11. Lv, Z. *et al.* 18F-prostate specific membrane antigen positron emission tomography/computerized tomography for lymph node staging in medium/high risk prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* (2023) doi:10.1097/CM9.0000000000002850.
12. Stabile, A. *et al.* Can Negative Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Avoid the Need for Pelvic Lymph Node Dissection in Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients? A Systematic Review and Meta-analysis with Backup Histology as Reference Standard. *Eur Urol Oncol* **5**, 1–17 (2022).
13. Huang, R. *et al.* (68)Ga-PSMA-11 PET/CT versus (68)Ga-PSMA-11 PET/MRI for the detection of biochemically recurrent prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology* vol. 13 1216894 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1216894> (2023).
14. Huang, S. *et al.* Comparison of (18)F-based PSMA radiotracers with [(68)Ga]Ga-PSMA-11 in PET/CT imaging of prostate cancer-a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* (2023) doi:10.1038/s41391-023-00755-2.
15. Sadaghiani, M. S. *et al.* Detection of Biochemically Recurrent Prostate Cancer with [(18)F]DCFPyL PET/CT: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis with a Focus on Correlations with Serum Prostate-Specific Antigen Parameters. *Tomography* **9**, 1504–1514 (2023).
16. Wu, Q., Bates, A., Guntur, P., Shamim, S. A. & Nabi, G. Detection Rate of PSMA PET Using Different Ligands in Men with Biochemical Recurrent Prostate Cancer Following Radical Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *Acad Radiol* **31**, 544–563 (2024).
17. Matushita, C. S. *et al.* 68Ga-Prostate-specific membrane antigen (psma) positron emission tomography (pet) in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol* **47**, 705–729 (2021).
18. Crocero, F. *et al.* Detection Rate of Prostate Specific Membrane Antigen Tracers for Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Prostate Cancer Biochemical Recurrence: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Urol* **205**, 356–369 (2021).
19. Perera, M. *et al.* Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta. *Eur Urol* **77**, 403–417 (2020).
20. Diao, W., Cao, Y., Su, D. & Jia, Z. Impact of (68) Gallium prostate-specific membrane antigen tracers on the management of patients with prostate cancer who experience biochemical recurrence. *BJU Int* **127**, 153–163 (2021).
21. Ma, W., Mao, J., Yang, J., Wang, T. & Zhao, Z. H. Comparing the diagnostic performance of radiotracers in prostate cancer biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. **32**, 7374–7385 (2022).

22. Zhou J, et al. 68Ga-PSMA PET/CT for the evaluation of metastasis in patients with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hell J Nucl Med*. 2022.
23. Hofman, M. S. *et al.* Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* **395**, 1208–1216 (2020).
24. Gupta, M., Choudhury, P. S., Hazarika, D. & Rawal, S. A Comparative Study of (68)Gallium-Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography-Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Lymph Node Staging in High Risk Prostate Cancer Patients: An Initial Experience. *World J Nucl Med* **16**, 186–191 (2017).
25. Öbek, C. *et al.* The accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **44**, 1806–1812 (2017).
26. Pyka, T. *et al.* Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **43**, 2114–2121 (2016).
27. Lengana, T. *et al.* (68)Ga-PSMA PET/CT Replacing Bone Scan in the Initial Staging of Skeletal Metastasis in Prostate Cancer: A Fait Accompli? *Clin Genitourin Cancer* **16**, 392–401 (2018).
28. Rauscher, I. *et al.* Value of 68Ga-PSMA HBED-CC PET for the Assessment of Lymph Node Metastases in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence: Comparison with Histopathology After Salvage Lymphadenectomy. *J Nucl Med* **57**, 1713–1719 (2016).
29. Kroenke, M. *et al.* Histologically Confirmed Diagnostic Efficacy of 18F-rhPSMA-7 PET for N-Staging of Patients with Primary High-Risk Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine* **61**, 710–715 (2020).
30. Petersen, L. J. *et al.* (68)Ga-PSMA PET/CT compared with MRI/CT and diffusion-weighted MRI for primary lymph node staging prior to definitive radiotherapy in prostate cancer: a prospective diagnostic test accuracy study. *World J Urol* **38**, 939–948 (2020).
31. Soydal, C. *et al.* Comparison of bone scintigraphy and Ga-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography in the detection of bone metastases of prostate carcinoma. *Nucl Med Commun* **40**, 1243–1249 (2019).
32. Pienta, K. J. *et al.* A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with (18)F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPReY). *J Urol* **206**, 52–61 (2021).
33. Van Damme, J. *et al.* Comparison of (68)Ga-Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) Positron Emission Tomography Computed Tomography (PET-CT) and Whole-Body Magnetic Resonance Imaging (WB-MRI) with Diffusion Sequences (DWI) in the Staging of Advanced Prostate Cancer. *Cancers (Basel)* **13**, (2021).
34. Sawicki, L. M. *et al.* Prospective comparison of whole-body MRI and (68)Ga-PSMA PET/CT for the detection of biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **46**, 1542–1550 (2019).
35. Zacho, H. D. *et al.* Prospective comparison of (68)Ga-PSMA PET/CT, (18)F-sodium fluoride PET/CT and diffusion weighted-MRI at for the detection of bone metastases in biochemically recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **45**, 1884–1897 (2018).
36. Alberts, I. *et al.* Comparing the clinical performance and cost efficacy of [(68)Ga]Ga-PSMA-11 and [(18)F]PSMA-1007 in the diagnosis of recurrent prostate cancer: a Markov chain decision analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **49**, 4252–4261 (2022).

37. Lengana, T. *et al.* A comparison of the diagnostic performance of (18)F-PSMA-1007 and (68)Ga-PSMA-11 in the same patients presenting with early biochemical recurrence. *Hell J Nucl Med* **24**, 178–185 (2021).
38. Radzina, M. *et al.* Accuracy of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT and multiparametric MRI for the detection of local tumor and lymph node metastases in early biochemical recurrence of prostate cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging* **10**, 106–118 (2020).
39. Schünemann, H. J. *et al.* GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* **122**, 142–152 (2020).
40. Schünemann, H. J. *et al.* GRADE guidelines: 22. The GRADE approach for tests and strategies from test accuracy to patient-important outcomes and recommendations. *J Clin Epidemiol* **111**, 69–82 (2019).
41. Gordon, L. G., Elliott, T. M., Joshi, A., Williams, E. D. & Vela, I. Exploratory cost-effectiveness analysis of (68)Gallium-PSMA PET/MRI-based imaging in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Clin Exp Metastasis* **37**, 305–312 (2020).
42. Vu, C. C., Blas, K. G., Lanni, T. B., Gustafson, G. S. & Krauss, D. J. Cost-effectiveness of prostate boost with high-dose-rate brachytherapy versus intensity-modulated radiation therapy in the treatment of intermediate-high risk prostate cancer. *Brachytherapy* **17**, 852–857 (2018).
43. Stewart, S. T., Lenert, L., Bhatnagar, V. & Kaplan, R. M. Utilities for prostate cancer health states in men aged 60 and older. *Med Care* **43**, 347–355 (2005).
44. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022.
45. SARTORI, J.; MARASCIULO, A. C. E. Câncer de próstata: sobrevida e prognóstico em unidade referência regional de alta complexidade em oncologia. *Perspectiva*, Erechim, v. 38, n. 141, p. 7-19, 2014.
46. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. 2021.

APÊNDICE 2

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório de Recomendação nº 1.155/2026	Atualização do texto Alteração do formato do documento para PCDT	Abiraterona em monoterapia ou associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm), conforme protocolo do Ministério da Saúde {Portaria SECTICS/MS nº 32 /2024; Relatório de Recomendação nº 911/2024} Abiraterona associada à terapia de privação androgênica (TPA) em pacientes com câncer de próstata resistente à castração, metastático e virgens de quimioterapia, conforme protocolo do Ministério da Saúde. {Portaria SECTICS/MS nº 33/2024; Relatório de Recomendação nº 912/2024} Abiraterona no tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia. {Portaria SCTIE/MS nº 25 /2019; Relatório de Recomendação nº 464/2019} Prostatectomia radical assistida por robô em pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado ou localmente avançado {Portaria SCTIE/MS nº 72/2025; Relatório de Recomendação nº 1.030/2025}	Enzalutamida para pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático virgens de quimioterapia; a apalutamida, darolutamida e enzalutamida (associados à TPA) para pacientes com câncer de próstata resistente à castração não metastático; e a enzalutamida associada à TPA para pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático com uso prévio de docetaxel {Portaria SECTICS/MS nº 33 /2024; Relatório de Recomendação nº 912/2024} Enzalutamida, darolutamida e apalutamida para tratamento de pacientes com CPSCm {Portaria SECTICS/MS nº 32/2024; Relatório de Recomendação nº 911/2024} Prostatectomia radical assistida por robô em pacientes com câncer de próstata localizado {Portaria SCTIE/MS nº 56/2021; Relatório de Recomendação nº 662/2021} Acetato de ciproterona no tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração. {Portaria SCTIE/MS nº 15 /2019; Relatório de Recomendação nº 443/2019}
Portaria SAS/MS nº 498/2016	Primeira versão do documento	Procedimentos de hormonioterapia prévia e adjuvante à radioterapia externa Portaria SCTIE/MS nº 08 /2015; Relatório de Recomendação nº 145/2015}	