



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA**

NATHALIA LUVISON

**RELAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON, ANTÍGENO PROSTÁTICO
ESPECÍFICO E RECIDIVA BIOQUÍMICA EM PACIENTES COM
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA
RADICAL**

PASSO FUNDO, RS

2019

NATHALIA LUVISON

**RELAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON, ANTÍGENO PROSTÁTICO
ESPECÍFICO E RECIDIVA BIOQUÍMICA EM PACIENTES COM
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA
RADICAL**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação
apresentado ao curso de Medicina da Universidade
Federal da Fronteira Sul como requisito parcial
para a obtenção do título de Médico.

Orientador: Prof. Nicolas Almeida Leal da Silva

PASSO FUNDO, RS

2019

PROGRAD/DBIB - Divisão de Bibliotecas

Luvison, Nathalia

RELAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON, ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO E RECIDIVA BIOQUÍMICA EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA RADICAL / Nathalia Luvison. -- 2019.

47 f.:il.

Orientador: Nicolas Almeida Leal da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Medicina, Passo Fundo, RS , 2019.

1. Câncer de Próstata. 2. Recidiva. 3. Prostatectomia. 4. Fatores Prognósticos. I. Silva, Nicolas Almeida Leal da, orient. II. Universidade Federal da Fronteira Sul. III. Título.

NATHALIA LUVISON

**RELAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON, ANTÍGENO PROSTÁTICO
ESPECÍFICO E RECIDIVA BIOQUÍMICA EM PACIENTES COM
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA
RADICAL**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Médico.

Orientador: Prof. Nicolas Almeida Leal da Silva

Aprovado em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Nicolas Almeida Leal da Silva – UFFS

Daniela Silveira Augustin – UFFS

Claudio Miguel Pinto Morales – HCPF

AGRADECIMENTOS

A minha família, especialmente aos meus pais sempre me apoiarem em todos os momentos, e mesmo distantes, me incentivando diariamente a seguir em frente.

Aos meus amigos, que incondicionalmente e diariamente se fazem presentes como grandes incentivadores.

Ao meu orientador, Dr. Nicolas Almeida Leal da Silva, por ter aceitado o desafio deste trabalho, estando sempre disponível e acessível me dando o suporte necessário.

Ao Instituto de Patologia de Passo Fundo (IPPF) e ao Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) por terem disponibilizado sua estrutura para que eu pudesse realizar a coleta dos dados.

EPÍGRAFE

“Happiness is only real, when shared.” (Christopher McCandless)

RESUMO

O presente estudo refere-se ao Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de Graduação, elaborado pela acadêmica Nathalia Luvison, como requisito parcial para a obtenção do título de médico pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo - RS, sob orientação do Prof. Nicolas Almeida Leal da Silva. Este volume foi redigido conforme as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da Universidade Federal da Fronteira Sul e regulamento do TCC do curso de Medicina. É composto pelo projeto de pesquisa, relatório de atividades e artigo científico, elaborados ao longo de três semestres. O primeiro capítulo consiste no projeto de pesquisa, desenvolvido na Disciplina de Pesquisa em Saúde, no primeiro semestre de 2018. O segundo capítulo consiste no Relatório de Pesquisa, compreende os detalhes ocorridos desde a conclusão do projeto de pesquisa até a finalização da coleta de dados e foi redigido no segundo semestre de 2018 e primeiro semestre de 2019, durante a disciplina de TCC I e TCC II. O terceiro capítulo, elaborado na disciplina de TCC II, traz o artigo científico, produzido a partir da coleta e análise estatística dos dados. Trata-se, portanto de um estudo quantitativo, observacional, do tipo coorte retrospectiva, desenvolvido no Hospital de Clínicas de Passo Fundo, Rio Grande do Sul.

Palavras-chave: Câncer de Próstata. Prostatectomia. Fatores Prognósticos.

ABSTRACT

The present study refers to the Graduation Course Completion Work, developed by the academic Nathalia Luvison, as a partial requirement to obtain a doctor's degree from the Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Passo Fundo-RS campus, under the guidance of Prof. Nicolas Almeida Leal da Silva. This volume was drafted according to the norms of the Manual of Academic Works of the Universidade Federal da Fronteira Sul and regulation of the TCC of the medical course. It is composed of the research project, activity report and scientific article, elaborated over three semesters. The first chapter consists of the research project, developed in the Discipline of Pesquisa em Saúde, in the first semester of 2018. The second chapter consists of the Research Report, comprises the details that have occurred since the conclusion of the research project until the finalization of the data collection and was written in the second semester of 2018 during the discipline of TCC 1. The third chapter, developed in the discipline of TCC II, brings the scientific article, produced from the collection and statistical analysis of the data. It is, therefore, a quantitative, observational, retrospective cohort study, developed at the Hospital de Clínicas of Passo Fundo, Rio Grande do Sul.

Keywords: Prostate Cancer. Gleason Score. Prognostic Factor. Prostatectomy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CaP – Câncer de Próstata

PR – Prostatectomia Radical

PSA – Antígeno Prostático Específico

EG – Escore de Gleason

RB – Recidiva Bioquímica

HCPF – Hospital de Clínicas de Passo Fundo

IPPF – Instituto de Patologia de Passo Fundo

ISUP – Sociedade Internacional de Patologias Urológicas

OMS – Organização Mundial da Saúde

INCA – Instituto Nacional de Câncer

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. DESENVOLVIMENTO	12
2.1. PROJETO DE PESQUISA.....	12
2.1.1. Resumo	12
2.1.2. Tema	12
2.1.3. Problema	12
2.1.4. Hipóteses	13
2.1.5. Objetivos	13
2.1.6. Justificativa	13
2.1.7. Referencial Teórico	13
2.1.7.1. Antígeno Prostático Específico (PSA)	14
2.1.7.2. Escore de Gleason	15
2.1.7.3. Recidiva bioquímica	16
2.1.7.4. Prostatectomia radical.....	16
2.1.8. Metodologia	17
2.1.8.1. Tipo de estudo.....	17
2.1.8.2. Local e período de realização	17
2.1.8.3. População e amostragem	17
2.1.8.4. Variáveis e instrumentos de coleta de dados	18
2.1.8.5. Análise estatística dos dados	18
2.1.8.6. Aspectos éticos	18
2.1.9. Recursos	19
2.1.10. Cronograma	20
REFERÊNCIAS	21
APÊNDICES	22
Apêndice A – Ficha DE COLETA DE DADOS	22
Apêndice B – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DE TCLE.....	23
Apêndice C - TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO	26
Apêndice D - TERMO DE Ciência e concordância	27
2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA	29
2.2.1. Desenvolvimento	29
APÊNDICES	30
APÊNDICE A - APROVAÇÃO CEP	30
3. ARTIGO	37
4. ANEXOS	47
ANEXO 1 - Normas da revista UROMINAS	47

1. INTRODUÇÃO

O Câncer de Próstata (CaP) é, no Brasil, o segundo mais prevalente, perdendo apenas para o câncer de pele não-melanoma. Dessa forma tornam-se necessárias pesquisas para conhecer melhor sua evolução e prognóstico (NASSIF *et al.*, 2009).

Sabe-se atualmente que o PSA é um marcador essencial para detectar e monitorizar o câncer de próstata. Além do PSA, considera-se a determinação do Escore de Gleason um importante fator para estadiamento e prognóstico da doença (FONSECA; BRITO; FERREIRA, 2013); (LÖBLER *et al.*, 2012); (CALVETE *et al.*, 2003).

Define-se a recidiva bioquímica como valores de PSA pós-prostatectomia radical igual ou maior que 0,2ng/mL. Definir marcadores prognósticos que possam melhorar o acompanhamento dos pacientes com maior chance de falha terapêutica, poderia melhorar o desfecho destes pacientes (FRANCA *et al.*, 2014);(FONSECA; BRITO; FERREIRA, 2013).

Em virtude disso torna-se importante determinar a relação entre fatores prognósticos, como PSA e escore de Gleason, e a taxa de recidiva bioquímica nesse tipo de tumor.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. PROJETO DE PESQUISA

2.1.1. Resumo

O presente estudo tem por objetivo analisar, retrospectivamente, a relação entre escore de Gleason, PSA e taxa de recidiva bioquímica em pacientes submetidos a prostatectomia radical no Hospital da Cidade de Passo Fundo - HCPF, no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2017. Os dados serão extraídos de prontuário eletrônico, transferidos para uma planilha eletrônica e, a partir da análise estatística, espera-se encontrar uma relação direta entre valores altos de PSA e escore de Gleason e menor tempo entre prostatectomia radical e recidiva bioquímica.

Palavras-chave: Câncer de Próstata. Prostatectomia. Fatores Prognósticos.

2.1.2. Tema

Relação entre Escore de Gleason, Antígeno Prostático Específico (PSA) e a taxa de recidiva bioquímica em pacientes diagnosticados com adenocarcinoma prostático após serem submetidos à prostatectomia radical.

2.1.3. Problema

Qual a relação entre Escore de Gleason, PSA e a taxa de recidiva bioquímica no adenocarcinoma prostático?

2.1.4. Hipóteses

Quanto maior o PSA pré-prostatectomia radical, maior a probabilidade de recidiva bioquímica.

Quanto maior o escore de Gleason, maior a probabilidade de recidiva bioquímica.

Quanto maior o PSA e o Escore de Gleason, menor o tempo de recidiva bioquímica.

2.1.5. Objetivos

Avaliar a relação entre escore de Gleason e PSA nos índices de recidiva bioquímica em pacientes com adenocarcinoma de próstata submetidos a prostatectomia radical.

Relacionar o tempo de recidiva bioquímica pós prostatectomia radical com os valores de PSA e escore de Gleason pós-operatórios.

2.1.6. Justificativa

O Câncer de próstata (CaP) é, no Brasil, o segundo mais prevalente em homens e sua incidência vem crescendo significativamente nos últimos anos, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Neste contexto é importante, além do diagnóstico precoce, um acompanhamento adequado do paciente visando melhorar sua sobrevida, qualidade de vida e diminuir o impacto socioeconômico causado por essa patologia.

O presente trabalho tem relevância ao tentar determinar a relação entre fatores prognósticos, como PSA e escore de Gleason, e a taxa de recidiva bioquímica nesse tipo de tumor. Além disso, busca-se estimar se, caso haja recidiva bioquímica, se esses fatores prognósticos interferem diretamente no tempo entre a prostatectomia radical e a recidiva bioquímica.

2.1.7. Referencial Teórico

O Câncer de próstata é, no Brasil o segundo mais prevalente em homens, ficando atrás apenas do câncer de pele não-melanoma. Estima-se para 2018 68.220 novos casos e um total de 13.772 óbitos (NASSIF *et al.*, 2009).

Com o aumento da expectativa de vida e a melhoria dos testes diagnósticos a incidência deve aumentar nos próximos anos assumindo assim uma importância cada vez maior não só no impacto na qualidade de vida, mas também pelo impacto socioeconômico sobre a população. Neste contexto, o diagnóstico precoce ou a detecção da recidiva bioquímica do CaP tem papel importante na sobrevivência do paciente (NASSIF *et al.*, 2009); (DINI; KOFF, 2006).

O risco relativo para a recidiva bioquímica após a prostatectomia radical depende de fatores pré-operatórios e fatores patológicos. Análises multivariadas apontam como principais fatores prognósticos o valor do PSA pré-operatório e a escala de Gleason (FONSECA; BRITO; FERREIRA, 2013).

2.1.7.1. Antígeno Prostático Específico (PSA)

O PSA é uma glicoproteína secretada pelas células epiteliais da próstata normal e pelas células neoplásicas. É considerado um marcador não específico, podendo estar aumentado em muitos casos além de neoplasias, como pós atividade sexual e hiperplasia prostática específica. Sua sensibilidade e especificidade, portanto, não permitem sua utilização como método isolado. No entanto, é considerado o mais importante marcador para detectar, estagiar e monitorizar o câncer de próstata (ADHYAM; GUPTA, 2012); (DINI; KOFF, 2006); (CALVETE *et al.*, 2003).

O uso do PSA como teste de rastreamento para CaP levou a um grande aumento no diagnóstico do número de tumores bem ou moderadamente diferenciados, não palpáveis ao toque retal. Permite o diagnóstico mais precoce, maior índice de cura ou mesmo colocar estes pacientes em vigilância clínica. Além disso, estudos demonstraram que o PSA pré-operatório pode prever a existência de doença extra prostática como também prever a chance de recidiva bioquímica (DINI; KOFF, 2006); (CALVETE *et al.*, 2003); (SFOUNGARISTOS; PERIMENIS, 2013).

Os valores de PSA considerados normais por faixa etária são demonstrados na tabela abaixo (SFOUNGARISTOS; PERIMENIS, 2013):

Tabela 1 – Valores normais de PSA

Variável	Frequência	Percentual (%)
Faixa etária	40 a 49 anos	0,00 – 2,5 ng/mL 3,53
	50 a 59 anos	0,00 – 3,5 ng/mL 10,59
	60 a 69 anos	0,00 – 4,5 ng/mL 17,65
	Acima de 70 anos	0,00 – 6,5 ng/mL 22,35

Os níveis do PSA são objetivos e facilmente reproduzíveis. Segundo alguns estudos, níveis abaixo de 4,0 ng/ml são considerados de baixo risco para adenocarcinoma da próstata e o intervalo entre 4,1 e 10,0 ng/ml seria o intervalo de dúvidas ou intermediário. (SFOUNGARISTOS; PERIMENIS, 2013)

2.1.7.2. Escore de Gleason

A avaliação do Escore de Gleason é uma análise anatomopatológica a partir de tecido prostático obtido por cirurgia ou biópsia sendo um forte preditor clínico da progressão do CaP. É obtida a partir dos dois padrões de arquitetura mais abundantes presentes na neoplasia. Considerando-se 1 bem diferenciado e 5 pobremente diferenciado (LÖBLER *et al.*, 2012); (CHEN *et al.*, 2017); (CALVETE *et al.*, 2003); (LEITE *et al.*, 2005).

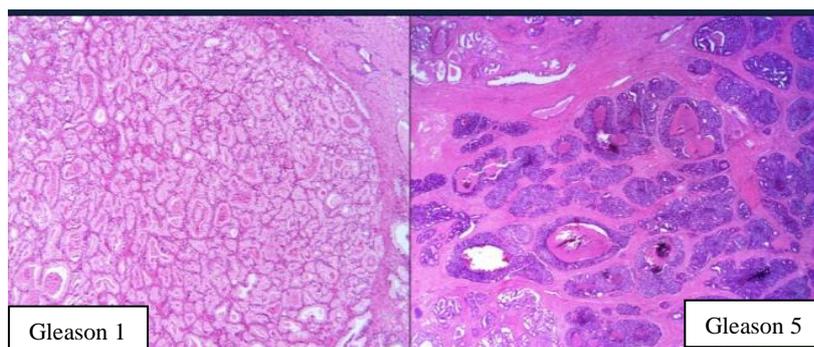


Figura – Classificação anatomopatológica – Padrões de Gleason

Existe divergência variam de 36 a 60% dos casos nos Escores de Gleason obtidos na biópsia prostática em relação aos obtidos na peça cirúrgica da prostatectomia sendo a análise desta última mais fidedigna na predição prognóstica (LÖBLER *et al.*, 2012).

Sabemos que lesões com escore de Gleason 2-4 (bem diferenciados) têm um comportamento mais indolente e as de escore 7-10 (indiferenciados) são agressivos, respondendo mal às diferentes opções de tratamento e tendo maior chance de recorrência após tratamento primário e, portanto, maior letalidade (CALVETE *et al.*, 2003); (LÖBLER *et al.*, 2012).

A nova classificação proposta pela Sociedade Internacional de Patologias Urológicas - ISUP e aceita pela OMS em 2016 agrupa os pacientes em 5 grupos, de acordo com o EG e com os padrões de arquitetura predominantes. Nesta classificação, os pacientes pertencentes

ao grupo 1 são os de melhor prognóstico enquanto os pertencentes ao grupo 5 detêm os piores prognósticos.

Tabela 2. Nova Classificação do Escore de Gleason Segundo OMS, 2016

Escore de Gleason Tradicional	Grupos (GG)
6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8	4
9-10	5

Fonte: OMS,2016

2.1.7.3. Recidiva bioquímica

O declínio PSA é imediato após prostatectomia radical, caindo para níveis indetectáveis logo após o procedimento (FRANCA *et al.*, 2014); (FONSECA; BRITO; FERREIRA, 2013).

O valor de antígeno prostático específico para a definição de recidiva bioquímica foi considerado igual ou maior que 0,2ng/mL após a prostatectomia radical, sendo o PSA principal exame para detecção. Encontrar um marcador de prognóstico para identificar homens com alto risco de falha de tratamento e subsequente morte poderia ajudar a selecionar aqueles que poderiam se beneficiar de terapias de resgate precoce (FRANCA *et al.*, 2014); (FONSECA; BRITO; FERREIRA, 2013); (TOURINHO-BARBOSA *et al.*, 2018).

2.1.7.4. Prostatectomia Radical

A prostatectomia radical (PR) consiste na ressecção completa da próstata, incluindo a uretra prostática, das vesículas seminais e ampolas dos ductos deferentes, associada ou não a realização de linfadenectomia bilateral. É uma cirurgia que começou a ser realizada no início do século, mas que só foi aprimorada na década de 1980, com o melhor conhecimento anatômico da vascularização e inervação da pelve masculina, melhorando os resultados patológicos e funcionais, e colocando-a como uma opção ao tratamento do câncer de próstata localizado. Ainda hoje, é considerada o tratamento padrão-ouro para o câncer de próstata localizado, sem evidência de que outros tratamentos sejam mais eficazes no controle da doença e no desfecho de mortalidade. Além disso, como já apontado previamente, a prostatectomia

radical mostra um benefício significativo sobre o não tratamento dos pacientes com câncer de próstata, sendo o único método de tratamento para tumores localizados que reduz a progressão para metástases e a mortalidade. A abordagem cirúrgica pode ser por via retropúbica, perineal ou laparoscópica (pré-peritoneal ou trans-peritoneal), assistida ou não por robô. (CONITEC, 2015)

2.1.8. Metodologia

2.1.8.1. Tipo de estudo

Estudo quantitativo, observacional, do tipo coorte retrospectiva.

2.1.8.2. Local e período de realização

O estudo será realizado no período de agosto 2018 até julho 2019 no Hospital da Cidade de Passo Fundo – HCPF localizado em Passo Fundo - RS.

2.1.8.3. População e amostragem

A população do estudo é composta por pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de próstata submetidos à prostatectomia radical no Hospital da Cidade de Passo Fundo – HCPF localizado em Passo Fundo - RS.

A amostra não probabilística, selecionada por conveniência, será formada por todos pacientes com adenocarcinoma de próstata que tenham realizado prostatectomia radical entre 01 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro 2017 no Hospital da Cidade de Passo Fundo. Serão considerados critérios inclusão homens maiores de 50 anos, que tenham realizado prostatectomia radical no Hospital da Cidade de Passo Fundo e cujo análise anatomopatológica tenha sido realizada no Instituto de Patologia de Passo Fundo (APÊNDICE D). Como critério de exclusão admite-se a falta de valores de PSA pré e pós-operatório e escore de Gleason no prontuário. Estima-se um n de 80 pacientes.

2.1.8.4. Variáveis e instrumentos de coleta de dados

Será realizada a consulta ao sistema de informações do serviço a fim de acessar os prontuários eletrônicos dos pacientes que compõem a amostra. Serão então coletados os seguintes dados: Idade, procedência, data da realização da prostatectomia, valores de PSA pré-operatórios, escore de Gleason, valores de PSA pós-prostatectomia radical, data da recidiva bioquímica e valor do PSA na recidiva bioquímica, os quais serão transcritos em formulário de dados (Apêndice A). Serão consideradas como variáveis independentes os valores de PSA pré e pós-operatórios e o escore de Gleason e como variáveis dependente, a recidiva bioquímica e o tempo para que ocorra a recidiva bioquímica.

2.1.8.5. Análise estatística dos dados

Os dados serão duplamente digitados em planilha eletrônica (LibreOffice – distribuição livre) para posterior análise estatística, que será composta de distribuição absoluta e relativa das variáveis categóricas e medidas de dispersão e tendência central das variáveis numéricas.

A relação entre as variáveis independentes e dependentes será verificada a por testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis e testes de regressão logística. Os níveis de significância considerados para rejeição da hipótese de nulidade foram de 5% ($p < 0,05$). As análises serão realizadas no PSPP (distribuição livre).

2.1.8.6. Aspectos éticos

O presente estudo será realizado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Riscos: A exposição acidental de dados de identificação. A fim de minimizar tal risco, o nome de paciente será substituído por um código na planilha eletrônica. Caso o risco venha a se concretizar, o estudo será interrompido. No caso de riscos não previstos, acontecerem acima do nível aceitável, as atividades que os geraram, serão interrompidas.

Benefícios: Considerando a natureza do estudo, não estão previstos benefícios diretos aos participantes. Entretanto, o estudo poderá demonstrar a relação entre valores pré-

operatórios e risco de desfecho negativo, o que poderá auxiliar os médicos em decisões clínicas futuras.

Em atendimento à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e considerando que a coleta de dados será realizada sem contato direto com os participantes, tendo em vista que muitos evoluíram à óbito ou não mantêm vínculo com a instituição e, que a identificação do paciente, presente no sistema de informações hospitalares, será substituída por códigos, afim de reduzir riscos de exposição do paciente, a equipe solicita dispensa do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (apêndice B). Além disso, os pesquisadores apresentam o Termo de compromisso para utilização de dados de arquivo (apêndice C).

Os resultados obtidos no presente estudo, não serão devolvidos aos participantes, no entanto, serão devolvidos, por meio de relatório de pesquisa, à instituição, Hospital da Cidade de Passo Fundo, para qualificações de serviço.

2.1.9. Recursos

Item	Unidade	Quantidade	Custo Unitário	Total
Caneta esferográfica	Caixa com 10	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
Caneta marca texto	Caixa com 5	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
Impressões	Impressões	500	R\$ 0,10	R\$ 50,00
Folhas de ofício	Remas com 500 folhas	1	R\$ 15,00	R\$ 15,00
Total: R\$ 85,00				

As despesas relacionadas à pesquisa serão custeadas pelo acadêmico.

2.1.10. Cronograma

ANO	2018											2019						
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06
1			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2								x	x									
3										x	x	x						
4													x	x	x	x		
5																	x	x

Legenda

- 1 - Revisão de Literatura
- 2 - Submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa
- 3 - Coleta de Dados
- 4 - Análise e interpretação dos dados
- 5 - Produção de artigo científico

REFERÊNCIAS

ADHYAM, Mohan; GUPTA, Anish Kumar. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. **Indian Journal Of Surgical Oncology**, [s.l.], v. 3, n. 2, p.120-129, 3 mar. 2012. Springer Nature.

CALVETE, Antonio Carlos *et al.* Avaliação da Extensão da Neoplasia em Câncer de Próstata: Valor do PSA, da Percentagem de Fragmentos Positivos e da Escala de Gleason. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.i], v. 49, n. 3, p.250-254, jan. 2003. Anual.

CHEN, Yehui *et al.* Associations of Prostate-Specific Antigen, Prostate Carcinoma Tissue Gleason Score, and Androgen Receptor Expression with Bone Metastasis in Patients with Prostate Carcinoma. **Medical Science Monitor**, [s.l.], v. 23, p.1768-1774, 12 abr. 2017. International Scientific Information, Inc..

DINI, Leonardo I.; KOFF, Walter J.. Perfil do Câncer de Próstata no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.i], v. 52, n. 1, p.28-31, jan. 2006.

FONSECA, Aluizio Gonçalves da; BRITO, Fábio do Nascimento; FERREIRA, Antônio Augusto Pinto. Avaliação clínica dos fatores preditivos de recorrência bioquímica após prostatectomia radical em pacientes com câncer de próstata localizado. **Revista Paraense de Medicina**, Paraná, v. 27, n. 4, p.17-22, out. 2013.

FRANCA, Carlos Antônio da Silva *et al.* A relação entre PSA nadir de dois anos e recidiva bioquímica no tratamento do câncer de próstata com braquiterapia de semente de iodo-125 *. **Radiologia Brasileira**, Brasil, v. 2, n. 47, p.89-93, mar. 2014. Bimestral.

LEITE, Katia R. M. *et al.* O Padrão 4 de Gleason e o Volume Tumoral no Prognóstico do Carcinoma de Próstata. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.i], v. 51, n. 6, p.329-333, jan. 2005

LÖBLER, Ricardo *et al.* Avaliação do Escore de Gleason como fator prognóstico em pacientes com câncer de próstata em hormonioterapia. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, [s.i], v. 8, n. 27, p.21-23, jan. 2012.

NASSIF, Aissar Eduardo *et al.* Perfil Epidemiológico e Fatores Prognósticos no Tratamento Cirúrgico do Adenocarcinoma de Próstata Clinicamente Localizado. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, [s.i], v. 36, n. 4, p.327-331, out. 2009.

SFOUNGARISTOS, Stavros; PERIMENIS, Petros. Evaluating PSA Density as a Predictor of Biochemical Failure after Radical Prostatectomy: Results of a Prospective Study after a Median Follow-Up of 36 Months. **Isrn Urology**, [s.l.], v. 2013, p.1-5, 2013. Hindawi Limited.

TOURINHO-BARBOSA, Rafael *et al.* Biochemical recurrence after radical prostatectomy: what does it mean?. **International Braz J Urol**, [s.l.], v. 44, n. 1, p.14-21, fev. 2018. FapUNIFESP (SciELO).

APÊNDICES

APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

Idade	
Procedência	
Data realização da Prostatectomia	
Valor PSA pré-operatório	
Escore de Gleason	
Valor PSA pós-operatório	
Data recidiva bioquímica	
Valor PSA na recidiva Bioquímica	

APÊNDICE B – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DE TCLE

Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UFS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA

RELAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON, ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO E RECIDIVA BIOQUÍMICA EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA RADICAL

Esta pesquisa será desenvolvida por Nathalia Luvison, discente de Graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFS), Campus de Passo Fundo, sob orientação do Professor Nicolas Almeida Leal da Silva.

O objetivo central do estudo é estabelecer a relação entre PSA pré-operatório e escore de Gleason com a probabilidade de recidiva bioquímica em pacientes submetidos a prostatectomia radical.

Estudo quantitativo, observacional, do tipo coorte retrospectiva. e será realizado no período de agosto de 2018 a julho de 2019 no Hospital da Cidade de Passo Fundo – HCPF em Passo Fundo – RS.

A população do estudo é composta por pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de próstata submetidos à prostatectomia radical no Hospital da Cidade de Passo Fundo – HCPF localizado em Passo Fundo - RS. Amostra não probabilística, selecionada por conveniência, formada por todos pacientes com adenocarcinoma de próstata que tenham realizado prostatectomia radical entre 01 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2017, esperando

encontrar um n de 80 pacientes. Serão considerados critério inclusão homens maiores de 50 anos, que tenham realizado prostatectomia radical no Hospital da Cidade de Passo Fundo e cuja análise anatomopatológica tenha sido realizado no Instituto de Patologia de Passo Fundo pertencente ao HCPF. Como critério de exclusão admite-se a falta de valores de PSA pré e pós-operatório e escore de Gleason no prontuário.

Será realizada a consulta ao sistema de informações do serviço a fim de acessar os prontuários eletrônicos dos pacientes que compõe a amostra. Serão então coletados os seguintes dados: Idade, procedência, data da realização da prostatectomia, valores de PSA pré-operatórios, escore de Gleason, valores de PSA pós-prostatectomia radical, data da recidiva bioquímica e valor do PSA na recidiva bioquímica, os quais serão transcritos em formulário de dados. Considerando-se variáveis independentes os valores de PSA pré e pós-operatórios e o escore de Gleason e como variáveis dependentes a recidiva bioquímica e o tempo para que ocorra a recidiva bioquímica.

Os dados consultados serão duplamente digitados em planilha eletrônica desenvolvida pela acadêmica da equipe de pesquisa, e transferidos para programa estatístico (PSPP – distribuição livre), para análise. A relação entre as variáveis independentes e dependentes será verificada por testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis e testes de regressão logística. Os níveis de significância considerados para rejeição da hipótese de nulidade foram de 5% ($p < 0,05$). As análises serão realizadas no PSPP (distribuição livre).

O presente estudo tem como riscos aos participantes a exposição acidental de dados de identificação. Afim de minimizar tal risco, o nome de paciente será substituído por um código na planilha eletrônica. Caso o risco venha a se concretizar, o estudo será interrompido. No caso de riscos não previstos, acontecerem acima do nível aceitável, as atividades que os geraram serão interrompidas.

Considerando a natureza do estudo, não estão previstos benefícios diretos aos participantes. Entretanto, o estudo poderá demonstrar a relação entre valores pré-operatórios e risco de desfecho negativo o que poderá auxiliar os médicos em decisões clínicas futuras.

Os resultados obtidos no presente estudo não serão devolvidos aos participantes, no entanto, serão devolvidos por meio de relatório de pesquisa, à instituição Hospital da Cidade de Passo Fundos, para qualificação do serviço.

Em atendimento a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e considerando que a coleta de dados será realizada sem contato direto com os participantes, tendo em vista que muitos evoluíram à óbito ou não mantêm vínculo com a instituição e, que a identificação do paciente, presente no sistema de informações hospitalares, será substituída por códigos, afim de reduzir riscos de exposição do paciente, a equipe solicita dispensa do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

Passo Fundo, 02 de julho de 2018

Nome completo e legível do pesquisador responsável:

Assinatura do Pesquisador Responsável

**APÊNDICE C - TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM
ARQUIVO**

Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UFFS

TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO

**RELAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON, ANTÍGENO PROSTÁTICO
ESPECÍFICO E RECIDIVA BIOQUÍMICA EM PACIENTES COM
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA
RADICAL**

Os pesquisadores abaixo comprometem-se a garantir e preservar as informações dos prontuários e base de dados dos Serviços e do Arquivo Médico do Hospital da Cidade de Passo Fundo - HCPF, garantindo a confidencialidade dos pacientes. Concordam, igualmente que as informações coletadas serão utilizadas única e exclusivamente para execução do projeto acima descrito. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Passo Fundo, 02 de julho de 2018

Nome do Pesquisador	Assinatura

APÊNDICE D - TERMO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA

TERMO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA

Eu _____, na qualidade de responsável pelo **INSTITUTO DE PATOLOGIA DE PASSO FUNDO**, autorizo a realização da pesquisa intitulada **“RELAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON, ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO E RECIDIVA BIOQUÍMICA EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA RADICAL”** a ser conduzida sob a responsabilidade do(s) pesquisador(es) **NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA**, CPF nº 974.973.630-34 e **NATHALIA LUVISON**, CPF nº 015.552.900-51; **DECLARO** estar ciente e de acordo com seu desenvolvimento nos termos propostos e me comprometo a fornecer os dados solicitados pelo pesquisador. Esta declaração é válida apenas no caso de haver parecer favorável do Comitê de Ética para a referida pesquisa.

Os pesquisadores acima qualificados se comprometem a:

1. Iniciarem a coleta de dados somente após o Projeto de Pesquisa ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.
2. Obedecerem às disposições éticas de proteger os participantes da pesquisa, garantindo-lhes o máximo de benefícios e o mínimo de riscos.
3. Assegurarem a privacidade das pessoas citadas nos documentos institucionais, bem como garantem que não utilizarão as informações coletadas em prejuízo dessas pessoas e/ou da instituição, respeitando deste modo as Diretrizes Éticas da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, nos termos estabelecidos na Resolução CNS Nº 466/2012, e obedecendo as

disposições legais estabelecidas na Constituição Federal Brasileira, artigo 5º, incisos X e XIV e no Novo Código Civil, artigo 20.

Passo Fundo, _____ de _____ de 2018.

ASSINATURA

(carimbo da Instituição)

2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA

2.2.1. Desenvolvimento

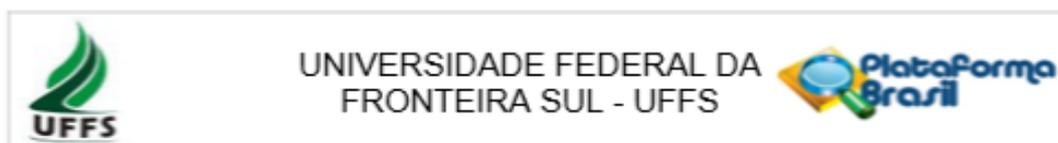
O projeto de pesquisa foi desenvolvido na Disciplina de Pesquisa em Saúde, no primeiro semestre de 2018, sob orientação do Prof. Nicolas Almeida Leal da Silva. Em 21 de junho de 2018 foi submetido a avaliação da Coordenação de Ensino e Pesquisa Acadêmica do Hospital da Cidade de Passo Fundo, atual Hospital de Clínicas de Passo Fundo, recebendo aprovação em 28 de junho de 2018. Após, o presente trabalho foi enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal da Fronteira Sul no dia 13 de agosto de 2018, sendo aprovado em 30 de agosto de 2018, sem pendências (APÊNDICE A). A coleta de dados está programada para ser realizada entre os dias 15 e 25 de fevereiro de 2019.

Em virtude de divergências de horários e de disponibilidade de pessoal, a coleta de dados iniciou-se em 13 de março de 2019 e foi concluída no dia 29 do mesmo mês. Inicialmente estimava-se um n de 100 pacientes, no entanto durante a coleta de dados obteve-se um n de 207 pacientes. A seguir realizou-se a dupla digitação e análise estatística dos dados. A análise estatística foi realizada durante todo o mês de abril de 2019.

O artigo, assim como o volume final foram escritos ao longo do mês de maio de 2019. O Artigo foi escrito segundo as normas da revista Urominas, que consta como anexo do volume final (ANEXO 1). Apesar das normas da revista solicitarem a inclusão das tabelas ao final do texto, optou-se em deixá-las ao longo do texto, no volume final, afim de facilitar a leitura.

APÊNDICES

APÊNDICE A - APROVAÇÃO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RELAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON, ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO E RECÍDIVA BIOQUÍMICA EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA RADICAL

Pesquisador: NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 95961718.8.0000.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.858.819

Apresentação do Projeto:

TRANSCRIÇÃO DO RESUMO:

"O presente estudo tem por objetivo analisar, retrospectivamente, a relação entre escore de Gleason, PSA e taxa de recidiva bioquímica em pacientes submetidos a prostatectomia radical no Hospital da Cidade de Passo Fundo - HCPF, no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2017. Os dados serão extraídos de prontuário eletrônico, transferidos para uma planilha eletrônica e, a partir da análise estatística, espera-se encontrar uma relação direta entre valores altos de PSA e escore de Gleason e menor tempo entre prostatectomia radical e recidiva bioquímica"

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequado.

Objetivo da Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO – Hipóteses:

"Quanto maior o PSA pré-prostatectomia radical, maior a probabilidade de recidiva bioquímica. Quanto maior o escore de Gleason, maior a probabilidade de recidiva bioquímica. Quanto maior o PSA e o Escore de Gleason, menor o tempo de recidiva bioquímica"

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequadas.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECÓ

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: ocp.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 2.856.619

TRANSCRIÇÃO – Objetivo Primário:

"Avaliar a relação entre escore de Gleason e PSA nos índices de recidiva bioquímica em pacientes com adenocarcinoma de próstata submetidos a prostatectomia radical. Relacionar o tempo de recidiva bioquímica com os valores de PSA e escore de Gleason."

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequado.

TRANSCRIÇÃO – Objetivos Secundários:

"Não apresentados"

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

TRANSCRIÇÃO – Riscos:

"A exposição acidental de dados de identificação. A fim de minimizar tal risco, o nome de paciente será substituído por um código na planilha eletrônica. Caso o risco venha a se concretizar, o estudo será interrompido. No caso de riscos não previstos acontecerem acima do nível aceitável, as atividades que os geraram, serão interrompidas"

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequados.

TRANSCRIÇÃO - Benefícios:

"Considerando a natureza do estudo, não estão previstos benefícios diretos aos participantes. Entretanto, o estudo poderá demonstrar a relação entre valores pré-operatórios e risco de desfecho negativo, o que poderá auxiliar os médicos em decisões clínicas futuras."

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

DESENHO: TRANSCRIÇÃO

"Estudo quantitativo, observacional, do tipo coorte retrospectiva, realizado no período de agosto 2018 até julho 2019 no Hospital da Cidade de Passo Fundo – HCPF localizado em Passo Fundo-RS. O estudo tem relevância ao tentar determinar a relação entre fatores prognósticos, como PSA e escore de Gleason, e a taxa de recidiva bioquímica nesse tipo de tumor. Os resultados obtidos não

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-809

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 2.856.619

serão devolvidos diretamente aos participantes, no entanto, serão devolvidos, por meio de relatório de pesquisa, à instituição, Hospital da Cidade de Passo Fundo, para qualificações de serviço."

METODOLOGIA PROPOSTA: TRANSCRIÇÃO

"A população do estudo é composta por pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de próstata submetidos à prostatectomia radical no Hospital da Cidade de Passo Fundo – HCPF localizado em Passo Fundo-RS. A amostra não probabilística, selecionada por conveniência, será formada por todos pacientes com adenocarcinoma de próstata que tenham realizado prostatectomia radical entre 01 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro 2017 no Hospital da Cidade de Passo Fundo, etimando-se um n de 80 pacientes.

Será realizada a consulta ao sistema de informações do serviço a fim de acessar os prontuários eletrônicos dos pacientes que compõem a amostra.

O acesso ao sistema será previamente combinado com a equipe definindo, entre ambas as partes, o melhor horário para minimizar prejuízos ao serviço. Serão então coletados os seguintes dados: Idade, procedência, data da realização da prostatectomia, valores de PSA pré-operatórios, escore de Gleason, valores de PSA pós-prostatectomia radical, data da recidiva bioquímica e valor do PSA na recidiva bioquímica, os quais serão

transcritos em formulário de dados. Serão consideradas como variáveis independentes os valores de PSA pré e pós-operatórios e o escore de Gleason e como variáveis dependente, a recidiva bioquímica e o tempo para que ocorra a recidiva bioquímica."

COMENTÁRIOS DO RELATOR SOBRE DESENHO E METODOLOGIA PROPOSTA:

Adequados.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO:

TRANSCRIÇÃO - Critério de Inclusão:

"Serão considerados critérios inclusão homens maiores de 50 anos, que tenham realizado prostatectomia radical no Hospital da Cidade de Passo Fundo e cujo análise anatomopatológica tenha sido realizada no Instituto de Patologia de Passo Fundo, pertencente ao HCPF"

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequados.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 2.856.619

TRANSCRIÇÃO - Critério de Exclusão:

"Como critério de exclusão admite-se a falta de valores de PSA pré e pós-operatório e escore de Gleason no prontuário."

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequados.

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS: TRANSCRIÇÃO

"Os dados serão duplamente digitados em planilha eletrônica (libreoffice – distribuição livre) para posterior análise estatística, que será composta de distribuição absoluta e relativa das variáveis categóricas e medidas de dispersão e tendência central das variáveis numéricas.

A relação entre as variáveis independentes e dependentes será verificada a por testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis e testes de regressão logística. Os níveis de significância considerados para rejeição da hipótese de nulidade foram de 5% ($p < 0,05$). As análises serão realizadas no PSPP (distribuição livre)."

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequada.

TRANSCRIÇÃO DO DESFECHO PRIMÁRIO

"Determinar a relação entre PSA e escore de Gleason e a taxa de recidiva bioquímica em pacientes com adenocarcinoma de próstata, a fim de definir marcadores prognósticos que possam melhorar o acompanhamento dos pacientes com maior chance de falha terapêutica, podendo melhorar o desfecho destes pacientes."

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequado.

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO:

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FOLHA DE ROSTO:

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequada.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECÓ

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 2.856.619

TERMOS DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS INSTITUIÇÕES:

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequados.

FICHA DE DADOS:

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequada.

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DE TCLE:

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequada.

TERMO DE COMPROMISSO DE USO DE DADOS:

COMENTÁRIOS DO RELATOR:

Adequado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo sem recomendações ou pendências. Não há impedimento ético ao desenvolvimento do estudo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador(a)

A partir desse momento o CEP passa a ser corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de pesquisa – vide artigo X.3.9. da Resolução 466 de 12/12/2012.

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa. Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFFS apresenta alguns pontos no documento "Deveres do Pesquisador".

Lembre-se que:

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado um relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFFS. Um novo relatório

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 2.856.619

parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.

2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.

3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicação dos resultados. Veja modelo na página do CEP/UFFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a "central de suporte" da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1169681.pdf	13/08/2018 15:07:21		Aceito
Outros	autorizacao_IPPF.pdf	13/08/2018 15:03:43	NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA	Aceito
Outros	ficha_de_coleta_de_dados.pdf	13/08/2018 14:56:12	NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA	Aceito
Outros	autorizacao_HC.pdf	13/08/2018 14:52:32	NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA	Aceito
Outros	termo_de_compromisso_para_uso_de_dados.pdf	13/08/2018 14:50:36	NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	solicitacao_de_dispensa_TCLE.pdf	13/08/2018 14:48:12	NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetedepesquisa_Nathalia_Luvison.pdf	13/08/2018 14:34:35	NICOLAS ALMEIDA LEAL DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	13/08/2018	NICOLAS ALMEIDA	Aceito

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-809

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 2.856.619

Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	14:32:06	LEAL DA SILVA	Aceito
----------------	------------------	----------	---------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CHAPECO, 30 de Agosto de 2018

Assinado por:

Valéria Silvana Faganello Madureira
(Coordenador)

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-800

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2040-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

3. ARTIGO

RELAÇÃO ENTRE ESCORE DE GLEASON, ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO E RECIDIVA BIOQUÍMICA EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA SUBMETIDOS À PROSTATECTOMIA RADICAL

Nathalia Luvison¹, Nicolas Almeida Leal da Silva²

- 1- Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS
- 2- Professor do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Passo Fundo – HCPF, Passo Fundo, RS, Brasil.

Correspondência: Nathalia Luvison
E-mail: nathaliaLuvison@gmail.com

RESUMO – Introdução: O Câncer de próstata (CaP) é, no Brasil o segundo mais prevalente em homens, ficando atrás apenas do câncer de pele não-melanoma.^{1,2} O diagnóstico precoce ou a detecção da recidiva bioquímica do CaP tem papel importante na sobrevida do paciente.^{1,3} O antígeno prostático Específico (PSA) é uma glicoproteína secretada pelas células epiteliais da próstata normal e pelas células neoplásicas e é considerado o mais importante marcador para detectar, estadiar e monitorizar o CaP.^{4,5,6} A avaliação do Escore de Gleason é uma análise anatomopatológica do tecido prostático sendo um forte preditor clínico da progressão do CaP.^{6,7,8,9} O declínio do PSA é imediato após prostatectomia radical (PR), caindo para níveis indetectáveis logo após o procedimento.^{12,13} O valor de PSA para a definição de recidiva bioquímica foi considerado igual ou maior que 0,2ng/mL após PR.^{12,13,14} **Métodos:** Estudo do tipo coorte retrospectiva, composto por 85 pacientes submetidos a prostatectomia radical no período de 01 de janeiro de 2008 até 31 de dezembro de 2017 no Hospital de Clínicas de Passo Fundo – HCPF. **Resultados:** Realizou-se teste de correlação de Pearson no qual foi possível inferir que quanto maior o PSA pré-operatório e quanto maior o Escore de Gleason maior a probabilidade de recidiva bioquímica. No modelo de regressão múltipla, observou-se que apenas o PSA pós-operatório influencia no tempo de recidiva bioquímica. **Conclusões:** O trabalho demonstrou relação entre fatores prognósticos, como PSA e escore de Gleason, e a recidiva bioquímica em pacientes com CaP assim como a estreita relação entre os PSA pós-operatório e o tempo livre de doença.

Descritores - Câncer de Próstata. Recidiva. Prostatectomia. Fatores Prognósticos.

INTRODUÇÃO

O Câncer de próstata (CaP) é, no Brasil o segundo mais prevalente em homens, ficando atrás apenas do câncer de pele não-melanoma. Segundo o INCA, estima-se um total de 68.220 novos casos para 2018/2019.^{1,2} O diagnóstico precoce ou a detecção da recidiva bioquímica (RB) do CaP tem papel importante na sobrevida do paciente.^{1,3,4}

O Antígeno Prostático Específico (PSA) é uma glicoproteína secretada pelas células da próstata normal e pelas células neoplásicas. É considerado um marcador não específico, podendo estar aumentado em muitos casos além de neoplasias. No entanto, é considerado o mais importante marcador para detectar, estadiar e monitorizar o câncer de próstata.^{4,5,6}

A avaliação do Escore de Gleason (EG) é uma análise anatomopatológica a partir de tecido prostático obtido por cirurgia ou biópsia sendo um forte preditor clínico da progressão do CaP.^{6,7,8,9} Sabe-se que lesões com EG 2-6 têm um comportamento mais indolente e as de escore 7-10 são agressivos.^{6,7} Em 2014 a Sociedade Internacional de Patologias Urológicas (ISUP) agrupou o EG em 5 grupos com prognósticos distintos, posteriormente aceito pela OMS em 2016.^{10,11}

O declínio PSA é imediato após prostatectomia radical (PR), caindo para níveis indetectáveis logo após o procedimento.^{12,13} O valor de PSA sérico para a definição de RB foi considerado igual ou maior que 0,2ng/mL após PR.^{12,13,14}

O objetivo do estudo é demonstrar a relação entre fatores prognósticos, como PSA e EG, e a probabilidade de recidiva em CaP assim como a estreita relação entre os PSA pós-operatório e o tempo livre de doença.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva realizado com os pacientes submetidos à PR, no período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2017 no Hospital de Clínicas de Passo Fundo (HCPF) e que tiveram o exame anatomopatológico analisado pelo Instituto de Patologia de Passo Fundo (IPPF).

Foram coletados os dados através da busca em prontuário eletrônico do IPPF e posteriormente do HCPF e excluídos da amostra os pacientes que não possuíam, em seu prontuário eletrônico, valores de PSA pré e pós-operatório e/ou EG.

As variáveis foram organizadas em planilha eletrônica e as análises estatísticas foram realizadas com auxílio do software estatístico R-project, versão 3.5.3.

Inicialmente realizou-se a análise descritiva dos dados. Foram utilizadas distribuição de frequência para faixa etária e EG, além da avaliação de média e mediana para valores de PSA.

O EG é determinado através da análise anatomopatológica do tecido prostático obtido por cirurgia ou biópsia. Nela, os dois padrões de arquitetura mais abundantes presentes na neoplasia são classificados de 1 (bem diferenciado) a 5 (pobremente diferenciado) e, posteriormente somados. Obtém-se assim um escore de 2 a 10.^{6,7,8,9} De acordo com o padrão apresentado e com o escore de Gleason, a ISUP, em 2014, recomendou a classificação em 5 graus, que foi posteriormente adotado pela OMS em 2016, conforme tabela 1.^{10,11}

Tabela 1. Nova Classificação do Escore de Gleason Segundo OMS, 2016

Escore de Gleason Tradicional	Grupos (GG)
6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8	4
9-10	5

Fonte: OMS,2016

Os valores de PSA sofrem declínio imediato após PR. Para definição de RB foi considerado dosagem de PSA sérico igual ou maior que 0,2ng/mL após a PR.^{12,13}

Afim de avaliar a relação da RB com as variáveis do estudo optou-se por utilizar o Teste de Correlação de Pearson. Neste teste a correlação pode variar de -1 a 1, sendo próximo de -1 uma correlação inversamente proporcional e próximo de 1 um crescimento proporcional.

A avaliação da influência do PSA e EG no tempo entre a PR e a RB foi realizada através de um modelo de regressão linear múltiplo.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul, parecer número 2.856.619.

RESULTADOS

Durante o período de 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2017, 207 pacientes realizaram PR no HCPF e tiveram suas amostras analisadas pelo IPPF. Após acesso aos prontuários eletrônicos, foram excluídos 122 pacientes por ausência de valores de PSA pré e pós-operatório e/ou EG, totalizando uma amostra de 85 pacientes. Destes pacientes, 33 pacientes (38,8%) apresentaram RB.

Na análise descritiva dos dados da amostra foi possível observar que,

aproximadamente 50% dos 85 pacientes encontram-se na faixa etária entre 66 a 70 anos e 71 a 75 anos, conforme tabela 2.

Tabela 2. Análise descritiva dos dados.

Variável	Frequência	Percentual (%)	
Faixa etária	50 a 55 anos	3	3,53
	56 a 60 anos	9	10,59
	61 a 65 anos	15	17,65
	66 a 70 anos	19	22,35
	71 a 75 anos	24	28,24
	76 ou mais anos	15	17,65

A avaliarmos o EG identificou-se que 52,94% dos pacientes apresentam EG 7, sendo que 44,71% pertencem ao grupo 2 da nova classificação e 8,24% ao grupo 3, conforme tabela 3.

Tabela 3. Análise descritiva dos dados.

Variável		Frequência	Percentual (%)
Score de Gleason	GG		
<6	1	37	43,53
7(3+4)	2	38	44,71
7(4+3)	3	7	8,24
8	4	0	0,00
9 e 10	5	3	3,53

Na análise descritiva dos valores de PSA observou-se que a mediana do PSA pré-operatório foi 7ng/mL. A mediana do PSA pós-operatório foi 0,04ng/mL, o que indica que a maioria dos pacientes apresentou valores abaixo do ponto de corte para caracterizar recidiva bioquímica. A mediana dos valores de PSA na recidiva bioquímica foi 0,4ng/mL. Na tabela 4 são expostos valores de média, mediana, desvio padrão e coeficiente de variação dos valores de PSA. De forma geral, todos os valores de PSA tiveram altos coeficientes de variação, dessa forma a melhor caracterização descritiva

da amostra se dá por meio de mediana.

Tabela 4. Análise descritiva dos dados.

Variável	Média	Mediana	Desv. Padrão	Coef. Var.	De	Mínimo	Máximo
PSA pré-operatório	8,36	7	5,66	67,68	0	33,10	
PSA pós-operatório	1,16	0,04	7,02	606,36	0,00	63,78	
PSA na Recidiva	3,18	0,40	11,25	353,44	0,22	63,78	

Na tabela 5, demonstra-se a relação entre PSA pré-operatório e o EG com a RB. Através do teste de correlação de Pearson foi possível perceber que quanto maior o PSA pré-operatório maior a probabilidade de recidiva bioquímica, visto que o coeficiente de correlação foi positivo de 0,304, indicando um comportamento similar da variável em relação ao desfecho e o p-valor indica que a correlação é estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Da mesma forma, para o EG o coeficiente de variação também foi positivo (0,256) com p-valor foi inferior a 0,05 indicando que a correlação é estatisticamente significativa. Deste modo, pode-se inferir que ao passo que o EG aumenta a probabilidade de RB cresce de maneira similar.

Tabela 5. Teste de correlação de Pearson

Variável	Recidiva	P-valor
PSA pré-operatório	0,304	0,0048
Escore de Gleason	0,256	0,0181

Após ajuste de modelo de regressão múltipla, observou-se que apenas o PSA pós-operatório influencia no tempo de RB. A razão de chance apresentada para o PSA pós-operatório foi de 0,9970, ou seja, a cada aumento do PSA pós-operatório aumenta a chance de RB em menor tempo. Para as demais variáveis o p-valor apresentado indica que não há influencia estatisticamente significativa das variáveis ($p > 0,001$), conforme tabela 6.

Tabela 6. Análise de Regressão Múltipla.

Variável	Odds Ratio	P-valor
PSA pré-operatório	0,0002	0,7150
PSA pós-operatório	0,9970	0,0000
Escore de Gleason	-0,0280	0,5780

DISCUSSÃO

É sabido que uma proporção significativa dos pacientes com CaP submetidos a PR sofrerá RB após a cirurgia.¹⁵ Encontrar um marcador de prognóstico para identificar homens com alto risco de falha de tratamento e subsequente morte poderia ajudar a selecionar aqueles que poderiam se beneficiar de terapias de resgate precoce.^{12,13,14}

Pound et al., publicado em 1999 e atualizado na ASCO de 2003, e LÖBLER, Ricardo et al., 2012 demonstraram em suas pesquisas que o PSA pré operatório e o EG são preditores independentes de RB.^{7,16} Para Freedland et al., 2003 o PSA pré-operatório e o EG foram as duas únicas variáveis clínicas que tiveram capacidade preditiva de recorrência bioquímica.¹⁷ Além disso, estudos demonstraram que o PSA pré-operatório pode predizer a existência de doença extra prostática além de predizer a chance de RB.^{4,6,15} Os dados obtidos neste estudo associam maiores valores de PSA pré-operatório e de EG com maiores chances de recidiva bioquímica, o que está de acordo com a literatura estudada.

A nova classificação proposta pela ISUP e aceita pela OMS em 2016 agrupa os pacientes em 5 grupos, de acordo com o EG e com os padrões de arquitetura predominantes. Nesta classificação, os pacientes pertencentes ao grupo 1 são os de melhor prognóstico enquanto os pertencentes ao grupo 5 detém os piores prognósticos.^{10,11} O presente trabalho demonstrou que a chance de recidiva

bioquímica nos pacientes com Escore de Gleason 7 mas pertencentes ao grupo 2, ou seja padrão de arquitetura (3+4) são menores quando comparados aos pacientes do grupo 3, também com Escore de Gleason 7 mas padrão de arquitetura (4+3). Este resultado está em concordância com a literatura e a nova classificação da OMS, que confere um pior prognóstico aos pacientes do grupo 3 em relação aos do grupo 2.^{10,11}

Segundo de Boo, Leonora, 2015 e Skove, SL, 2017 o valor do primeiro PSA pós-operatório acima de 0,2ng/mL foi preditor no tempo para RB,^{18,19} o que também foi demonstrado no presente estudo. No entanto não se encontrou significância estatística na associação de maiores valores de PSA pré-operatório e escore de Gleason com um menor tempo livre de doença, o que vai de encontro à alguns estudos como o de Shahabi, A, 2016 que demostram valores de PSA pré-operatório e escore de Gleason como preditores para tempo livre de doença.²⁰

CONCLUSÃO

O estudo demonstra que há relação entre PSA pré-operatório e escore de Gleason com a ocorrência de RB. Assim como associa os valores de PSA pós-operatório mais altos a um menor tempo livre de doença. Apesar dos resultados obtidos estarem em consonância com a literatura disponível, o estudo apresenta como limitação a coleta de dados a partir de prontuário eletrônico.

REFERÊNCIAS

- 1 - Nassif AE, Tâmbara Filho R, Paula RXG de, Taguchi WS, Pozzobon HJ. Perfil epidemiológico e fatores prognósticos no tratamento cirúrgico do adenocarcinoma de próstata clinicamente localizado. Rev Col Bras Cir. 2009;36(4):327–31.
- 2 - Instituto Nacional de Câncer – INCA. Estatística de Câncer. Acesso em 19 de abril de 2019. Disponível em <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
- 3 - Fonseca R, Junior A, Lima V. Recidiva bioquímica em câncer de próstata: artigo de revisão. Rev Bras Cancerol [Internet]. 2007;53(2):167–72.
- 4 - Dini LI, Koff WJ. Perfil do câncer de próstata no hospital de clínicas de Porto Alegre. Rev Assoc Med Bras. 2006;52(1):28–31.
- 5 - Adhyam M, Gupta AK. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. Indian J Surg Oncol. 2012;3(2):120–9.
- 6 - Calvete AC, Srougi M, Nesrallah LJ, Dall'Oglio MF, Ortiz V. Avaliação da extensão da neoplasia em câncer da próstata: valor do PSA, da percentagem de fragmentos positivos e da escala de Gleason. Rev Assoc Med Bras. 2003;49(3):250–4.
- 7 - Löbler R, Pereira DV, Cóser VM, Franco Neto NB, Baturra GA da C. Avaliação do Escore de Gleason como fator prognóstico em pacientes com câncer de próstata em hormonioterapia. Revista Brasileira de Oncologia Clínica 2012;8:21–3.
- 8 - Chen Y, Lin Y, Nie P, Jiang W, Liu Y, Yuan R, et al. Associations of Prostate-Specific Antigen, Prostate Carcinoma Tissue Gleason Score, and Androgen Receptor Expression with Bone Metastasis in Patients with Prostate Carcinoma. Med Sci Monit. 2017;23:1768–74.
- 9 - Leite KRM, Srougi M, Kauffmann JR, Bevilacqua RG, Nesrallah AJ, Nesrallah LJ, et al. O padrão 4 de Gleason e o volume tumoral no prognóstico do carcinoma da próstata. Rev Assoc Med Bras. 2005;51(6):329–33.
- 10 - Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humprey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol 2016; 40: 244-52.
- 11 - Bolaños MP, Chacón AC. Escala patológica de Gleason para o cancro da próstata e suas modificações. Medicina Legal da Costa Rica [Internet]. 2017; 34(1): 237-243
- 12 - Fonseca, AG da; Brito, FN; Ferreira, AAP. Avaliação clínica dos fatores preditivos de recorrência bioquímica após prostatectomia radical em pacientes com câncer de

próstata localizado. *Revista Paraense de Medicina*, 2013; 27(4):17-22.

13 - Franca CAS, Vieira SL, Carvalho ACP, Bernabe AJS, Penna ABRC. A relação entre PSA nadir de 2 anos e recidiva bioquímica no tratamento do câncer de próstata com braquiterapia de semente de iodo-125. *Radiol Bras*. 2014;47(2):89–93.

14 - Tourinho-Barbosa RR, Srougi V, Nunes-Silva I, Baghdadi M, Rembeye G, Eiffel SS, et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: What does it mean? *Int Braz J Urol*. 2018;44(1):14–21.

15 - Sfoungaristos S, Perimenis P. Evaluating PSA Density as a Predictor of Biochemical Failure after Radical Prostatectomy: Results of a Prospective Study after a Median Follow-Up of 36 Months. *ISRN Urol*. 2013;2013:1–5.

16 - Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999;281:1591-597.

17 – Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cut point for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology*,2003;61: 365-369.

18 - de Boo L, Pintilie M, Yip P, Baniel J, Fleshner N, Margel D. Time from first detectable PSA following radical prostatectomy to biochemical recurrence: A competing risk analysis *Canadian Urological Association Journal* 2015;9(1-2):14-21.

19 - Skove SL, Howard LE, Aronson WJ, Terris MK, Cane CJ, Amling CL, et al. Timing of Prostate-specific Antigen Nadir After Radical Prostatectomy and Risk of Biochemical Recurrence. *Urology* 2017; 108: 129-134.

20 - Shahabi A, Satkunasivam R, Gill IS, Lieskovsky G, Daneshmand S, Pinski JK et al Predictors of time to biochemical recurrence in a radical prostatectomy cohort within the PSA-era. *Canadian Urological Association Journal* 2016; 10(1-2): E17-22.

4. ANEXOS

ANEXO 1 - NORMAS DA REVISTA UROMINAS

Normas para publicação

As normas foram retiradas do site da revista Urominas, disponível no endereço eletrônico <http://urominas.com/normas-de-publicacao/>

Os originais encaminhados devem ser acompanhados de uma carta de submissão, declarando que:

- a) o artigo é original; não foi publicado e não está sendo submetido a outro periódico e nem o será, enquanto estiver sob apreciação desta revista;
- b) todos os autores estão de acordo com a versão final do trabalho;
- c) a revista Urominas passa a ter direitos autorais sobre o artigo, caso ele venha a ser publicado;
- d) os autores aceitarão as decisões do corpo editorial do periódico, quanto à necessidade de revisões ou modificações.

Os artigos serão recebidos pelo editor chefe, o qual, após uma análise preliminar, encaminhará ao corpo editorial. A revisão dos artigos é feita aos pares (peer-review), mantendo-se em sigilo o nome dos autores. O parecer final sempre será dos revisores, sendo que todos os cuidados serão tomados no sentido de se garantir o anonimato de ambas as partes.

A publicação dos artigos aprovados seguirá a ordem cronológica de sua aceitação.

O número máximo de autores aceitável é de 6 (seis), exceto em casos de trabalhos considerados de excepcional complexidade.

A aprovação pelos Comitês de Ética, em Pesquisa com Seres Humanos, credenciados pelo Conselho Nacional de Saúde, será necessária sempre que for pertinente.

Orientações para a preparação dos originais:

O processador de texto a ser utilizado deve ser o Microsoft Word®; Fonte Arial, tamanho 12, justificado, espaço duplo. O arquivo enviado deverá ser em formato .docx.

Tamanho máximo dos originais (incluindo referências bibliográficas):

- a) Artigos originais: 10 páginas
- b) Artigos de atualização e revisão: 10 páginas
- c) Relatos de casos: 4 páginas
- d) Cartas ao editor: 1 páginas
- e) Resumos de dissertações e teses: 1 página

Página de rosto:

A página de rosto deve conter:

- 1-Título do artigo
- 2- Nome dos autores, com seu grau acadêmico mais alto e sua filiação institucional
- 3- O nome do(s) departamento(s) e da(s) instituição(ões) às quais o trabalho deve ser atribuído
- 4- Registro de isenção de responsabilidade ou de propriedade, se for o caso
- 5- O nome e endereço do autor responsável pela correspondência sobre o original
- 6- A(s) fonte(s) de financiamento, sob a forma de verbas, de equipamento, de drogas, ou todas elas

Texto:

O texto do trabalho deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

- 1- Introdução

2- Métodos

3- Resultados

4- Discussão

5- Referências

Referências:

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos, e em formato sobrescrito e separado por vírgula quando necessário. (Exemplo^{1,2,3}) O número de referências não deve exceder a 30. Devem ser formatadas no estilo Vancouver. (Quando o número de autores ultrapassar a 6, somente o primeiro deve ser citado, seguido da expressão et al.)

Tabelas, gráficos e figuras:

Devem ser colocadas após o final do texto, com título e legenda, e numeradas na ordem de aparecimento do texto. Gráficos devem ser apresentados em preto e branco e somente em duas dimensões. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito, fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação.