

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA

THAINÁ SOUZA RIBEIRO

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DO CÂNCER DE PRÓSTATA NO
BRASIL, REGIÃO NORTE E ESTADO DO ACRE

RIO BRANCO-ACRE

2022

THAINÁ SOUZA RIBEIRO

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DO CÂNCER DE PRÓSTATA NO
BRASIL, REGIÃO NORTE E ESTADO DO ACRE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Fernanda de Sousa Oliveira Borges

Coorientadora: Prof^a Dr^a Simone Peruffo Opitz

RIO BRANCO-ACRE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC

- R484c Ribeiro, Thainá Souza, 1992 -
Características epidemiológicas do câncer de próstata no Brasil, Região Norte e estado do Acre / Thainá Souza Ribeiro; orientador: Dra. Maria Fernanda de Sousa Oliveira Borges e coorientadora: Dra. Simone Perufo Opitz. – 2022.
161 f.: il.; 30 cm.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Acre, Centro de Ciências da Saúde e do Desporto, Curso de Saúde Coletiva. Rio Branco, 2022.
Inclui referências bibliográficas, apêndices e anexos.
1. Neoplasias da Próstata. 2. Epidemiologia. 3. Mortalidade. I. Borges, Maria Fernanda de
Sousa Oliveira (orientador). II. Opitz, Simone Perufo. III. Título.

CDD: 362

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, fonte de tudo, meu apoio, meu refúgio, minha fortaleza e Senhor de todas as coisas em minha vida, que me deu força e coragem, iluminando o meu caminho.

Aos meus pais, a quem tudo devo e dedico todas as minhas conquistas. Agradeço pelo apoio e amor incondicional.

Aos meus irmãos que sempre estiveram ao meu lado em todas as etapas.

A meu companheiro Reinard Dudy, dedicado, presente e sempre disposto a ajudar na caminhada.

As minhas orientadoras e amigas, Prof^a. Dra. Maria Fernanda de Sousa Oliveira Borges e Prof^a. Dra. Simone Perufe Opitz, pela dedicação e competência que conduziram a orientação e construção dessa tese, atuando de forma brilhante. Serei eternamente grata a toda dedicação destinada a mim.

As doutoras Ilce Ferreira da Silva, Taynãna Cesar Simões e Anne Karin da Mota Borges, pelas contribuições valiosas na realização desse trabalho.

Um agradecimento especial a Prof^a. Dra. Rosalina Jorge Koifman, que com sua mente brilhante e ímpar, idealizou essa pesquisa e a fez possível de ser executada.

Aos estimados colegas Denis de Oliveira Rodrigues e Genivaldo Moreira pelas contribuições valiosas nessa trajetória.

Aos meus amigos e familiares que me deram suporte emocional para realizar essa pesquisa e por muitas vezes compreenderam minha ausência.

A querida Gislaine que com sua escuta terapêutica tornou a caminhada menos árdua.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva e a querida secretária Sara, profissionais que atuam arduamente na execução do programa.

A Universidade Federal do Acre, instituição que me acolheu desde minha graduação e responsável pelo meu crescimento pessoal e profissional.

A todos que contribuíram para que esse sonho tornasse possível.

RESUMO

O objetivo desta tese consiste em analisar as características clínicas e epidemiológicas do câncer de próstata no Brasil, na região Norte e estado do Acre. A pesquisa foi dividida em três estudos. O estudo 1, intitulado “Caracterização da morbimortalidade e sobrevida do câncer de próstata por regiões geográficas do Brasil, uma revisão integrativa”, trata-se de uma revisão de literatura, dividida em seis etapas, que abrange as temáticas de mortalidade, morbidade e sobrevida do câncer de próstata no Brasil. O estudo 2, denominado “Câncer de próstata: estudo descritivo dos casos informados pelos Registros Hospitalares de Câncer da região Norte, 2008 a 2019”, trata-se de um estudo descritivo das características clínicas e epidemiológicas dos casos de câncer de próstata informados pelos Registros Hospitalares de Câncer da região Norte do país no período 2008 a 2019. O estudo 3, intitulado “Efeitos da idade, período e coorte na mortalidade por câncer de próstata no Oeste Amazônico”, trata-se de um estudo ecológico de séries temporais que tem como objetivo analisar os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento (APC) sobre as taxas de mortalidade por câncer de próstata no estado do Acre, no período 1990 a 2019. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Acre em 15 de novembro de 2019, sob CAAE nº 22795319.7.0000.5010 e Parecer nº 3.708.164. Os resultados dessa pesquisa auxiliam na compreensão do panorama do câncer de próstata no Brasil, bem como sobre as características clínicas e epidemiológicas dos casos atendidos pelas instituições oncológicas especializada na região Norte, além de evidenciar os efeitos da idade, período e coorte de nascimento sobre a mortalidade por câncer de próstata no Acre. Concluiu-se que esforços devem ser realizados para melhoria da saúde pública na atenção à saúde do homem, em especial no que tange à atenção oncológica ao indivíduo com câncer de próstata residente da região Norte.

Palavras-chave: Neoplasias da Próstata. Epidemiologia. Mortalidade. Efeito Idade. Efeito Período. Epidemiologia Descritiva. Análise de Sobrevida.

ABSTRACT

The objective of this thesis is to analyze the clinical and epidemiological characteristics of prostate cancer in Brazil, the North region and the state of Acre. The research was divided into three studies. Study 1, entitled "Characterization of prostate cancer morbidity, mortality and survival by geographic region of Brazil, an integrative review," is a literature review, divided into six steps that covers the topics of mortality, morbidity and survival of prostate cancer in Brazil. Study 2, entitled "Prostate cancer: descriptive study of cases reported by the Hospital Cancer Registries of the Northern region, 2008 to 2019", is a descriptive study of the epidemiological characteristics of cases reported by the Hospital Cancer Registries of the Northern region of the country in the period 2008 to 2019. Study 3, entitled "Effects of age, period and cohort on prostate cancer mortality in the Western Amazon", is an ecological time series study that aims to analyze the effects of age, period and birth cohort (APC) on prostate cancer mortality rates in the state of Acre in the period 1990 to 2019. This research project was approved by the Research Ethics Committee (CEP) of the Federal University of Acre on November 15, 2019, under CAAE No. 22795319.7.0000.5010 and Opinion No. 3,708,164. The results of this research aided in understanding the panorama of prostate cancer in Brazil, as well as epidemiological characteristics of cases seen by specialized oncological institutions in the North region, in addition to highlighting the effects of age, period, and birth cohort on prostate cancer mortality in Acre. It was concluded that efforts must be made to improve public health care for men, especially regarding oncologic care for prostate cancer in the North region.

Key words: Prostate Neoplasms. Epidemiology. Mortality. Age Effect. Period Effect. Descriptive epidemiology. Survival analysis.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A2M	α -2 macroglobulina
AAPC	<i>Average Annual Percentage Change</i>
AC	Acre
ACT	α -1antiquimiotripsina
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM	Amazonas
AP	Amapá
APC	<i>Age-Period-Cohort</i>
ASTRO	Sociedade Americana de Radioterapia
AUA	<i>American Urological Association</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CACON	Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
CAG	Citosina-Adenina-Guanina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Internacional de Doenças
CID-0	Classificação Internacional de Doenças para Oncologia
CNES	Cadastro Nacional do Estabelecimento de Saúde
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CP	Câncer de Próstata
DANT'S	Doenças e Agravos Não Transmissíveis
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DeSC	Descritores em Ciências da Saúde
DD3	<i>Differential Display Code 3</i>
DHT	Dihidrotestosterona
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ER	Estratificação de Risco
ERSPC	<i>European Randomized Study of Scrennig for Prostate Câncer</i>
ES	Espírito Santo
ETR	Exame de Toque Retal
EUA	Estados Unidos da América
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory

HCAB	Hospital do Câncer Aldenora Bello
HGPIN	Neoplasia Intraepitelial de Alto Grau
HIFU	Ultrassom Focado de Alta Intensidade
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IACR	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
ICCI	União Internacional Contra o Câncer
IID	Índice Inflamatório Dietético
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IP	Inibidores de Protease
IRHC	IntegradorRHC
ISUP	Sociedade Internacional de Patologia Urológica
LHRH	<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormonal</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MA	Maranhão
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem Online</i>
miRNA	Ácido Ribonucleico monocatenário
MG	Minas Gerais
MS	Ministério da Saúde
MSR1	<i>Macrophage Scavenger Receptor 1</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PA	Pará
PAV	Programa de Epidemiologia e Vigilância do Câncer
PCA3	<i>Prostate Cancer 3</i>
PCLO	<i>Prostate, Lung, Colorrectal e Ovarian</i>
PCRMP	<i>Prostate Cancer Risk Management Programme</i>
PE	Pernambuco

PET	Tomografia por Emissão de Prótons
PI	Piauí
PIB	Produto Interno Bruto
PIN	Neoplasia Intraepitelial Prostática
PNAISH	Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem
PR	Paraná
PSA	Antígeno Prostático Específico
QT	Quimioterapia
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RJ	Rio de Janeiro
RLT	<i>Relative Telomere Length</i> (Telômero Relativo de Leucócito)
RNA	Ácido Ribonucleico
RNASEL	Ribonuclease L
RM	Ressonância Magnética
RO	Rondônia
RR	Roraima
RR	Risco Relativo
RT	Radioterapia
SBU	Sociedade Brasileira de Urologia
SC	Santa Catarina
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SCP	Segundo Câncer Primário
SE	Sergipe
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SP	São Paulo
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TFD	Tratamento Fora do Domicílio
TO	Tocantins
TNM	Classificação dos Tumores Malignos
TPA	Terapia de Privação de Andrógeno

TsmiR	<i>Tissue-specific miRNAs</i>
UF	Unidade Federada
UICC	União Internacional para Controle do Câncer
UNACON	Unidade de Assistência de Alta Complexidade
USG	Ultrassonografia
USPSTF	Força Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos
VPA	Varição Percentual Anual
VTMI	Variações das Taxas de Mortalidade e Incidência
5AR	5 alfa <i>redutase</i>

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Glândula da próstata e sua divisão por zonas.....	18
Figura 2 - Aspectos normais, inflamatórios, pré-malignos e malignos da próstata.....	19
Figura 3 - Escore de Gleason proposto em 1966.....	38
Figura 4 - Escore de Gleason modificado pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) em 2015.....	38
Figura 5 - Nomograma proposto por Roobol e colaboradores em 2010 para diagnóstico de câncer de próstata.....	41
Figura 6 - Distribuição mundial das taxas de incidência de câncer de próstata, padronizadas por idade pela população mundial, 2020.....	45
Figura 7 - Tipos de câncer mais incidentes por país (exceto pele não melanoma), população masculina, 2020.....	46
Figura 8 - Distribuição mundial das taxas de mortalidade de câncer de próstata, padronizadas por idade pela população mundial, 2020.....	49
Figura 9 - Tipos de câncer com maiores taxas de mortalidade, população masculina, 2020.....	49

Artigo 1

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos sobre características epidemiológicas de morbidade, mortalidade e sobrevida de câncer de próstata, Brasil, 2000-2021.....	68
--	----

Artigo 2

Figura 1 - Número de Registro Hospitalar de Câncer (RHC) informante e proporção de casos informados pelo RHC por ano, região Norte do Brasil, 2008-2019.....	94
Figura 2 - Número de casos informados pelos RHCs por ano de primeira consulta, segundo estados da região Norte do Brasil, 2008 a 2019.....	95

Artigo 3

Figura 1 - Variação percentual das taxas de mortalidade brutas e ajustadas por câncer de próstata em homens residentes no estado do Acre, 1990 a 2019.....	117
Figura 2 - Taxas de mortalidade por câncer de próstata específicas por período do óbito e por coorte de nascimento segundo faixas etárias, em homens residentes no estado do Acre, 1990 a 2019.....	118
Figura 3 - Taxas ajustadas e estimativas dos riscos relativos para mortalidade por câncer de próstata, segundo idade (A), período do óbito (B) e coorte de nascimento (C), em homens residentes no estado do Acre, 1990 a 2019.....	119

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1 - Valores de referência para produção normal de PSA.....	31
Quadro 2 - Categorização do grau ISUP com base nos escore de Gleason.....	39
Quadro 3 - Estratificação de risco para o câncer de próstata localizado e localmente avançado.....	40

Artigo 1

Quadro 1 - Distribuição das combinações dos descritores, campos de busca e filtros, de acordo com as bases de dados, abril/maio 2022.....	67
Quadro 2 - Descrição dos estudos selecionados sobre as características epidemiológicas de morbidade, mortalidade e sobrevida do câncer de próstata, Brasil, 2000-2021.....	77

Artigo 2

Tabela 1 - Características sociodemográficas, do tumor e do tratamento, segundo estado do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) informante, região Norte do Brasil, 2008 a 2019.....	97
Tabela 2 - Tempo (em dias) entre a primeira consulta e o diagnóstico de câncer de próstata e entre o diagnóstico de câncer de próstata e o início do tratamento, segundo <i>status</i> de chegada do caso à instituição do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) e estado do RHC informante, região Norte do Brasil, 2008 a 2019.....	100
Tabela 3 - Matriz do número absoluto de casos de câncer de próstata por Unidade Federativa (UF) de residência e UF do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) informante, e proporção de casos atendidos na respectiva UF de residência, região Norte do Brasil, 2008-2019.....	101
Tabela suplementar - Instituições habilitadas para a alta complexidade em oncologia, registradas nas bases de dados dos Registros Hospitalares de Câncer, região Norte, 2008-2019.....	110

Artigo 3

Tabela1 - Taxa de mortalidade específica por faixa etária por câncer de próstata em homens residentes no estado do Acre, 1990 a 2019.....	117
Tabela 2 - Comparação dos modelos de efeito idade-período-coorte, para a mortalidade por câncer de próstata em homens residentes no estado do Acre, 1990 a 2019.....	118

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 História natural do câncer de próstata	18
2.1.1 Principais fatores de risco.....	20
2.1.2 Rastreamento	30
2.1.3 Diagnóstico.....	35
2.1.4 Estadiamento	37
2.1.5 Tratamento.....	41
2.2 Magnitude do câncer de próstata	44
2.2.1 Incidência.....	44
2.2.2 Mortalidade.....	48
2.2.3 Sobrevida.....	56
3 JUSTIFICATIVA	60
4. OBJETIVOS	62
4.1 Objetivo geral	63
4.1 Objetivos específicos	63
5. MÉTODOS	63
6 RESULTADOS	64
6.1 Artigo 1 - Caracterização da morbimortalidade e sobrevida do câncer de próstata por regiões geográficas do Brasil: uma revisão integrativa	64
6.2 Artigo 2 - Câncer de próstata: estudo descritivo dos casos informados pelos Registros Hospitalares de Câncer da região Norte, 2008 a 2019	89
6.3 Artigo 3 - Efeitos da idade, período e coorte na mortalidade por câncer de próstata no Oeste Amazônico	111
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	130
REFERÊNCIAS DA TESE	132
ANEXO A- Classificação TNM do câncer de próstata apresentada pela oitava edição da American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2017	146
ANEXO B- Lista de verificação STROBE: estudos de coorte, caso-controle e transversais (combinados)	148
ANEXO C - Parecer consubstanciado do CEP	150
APÊNDICE A- Pontuações atribuídas aos estudos, referente aos itens essenciais dispostos no instrumento STROBE (2007) (Artigo 1)	160

1. INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é considerado um relevante problema de saúde pública, configurando-se no tipo de neoplasia maligna mais comum entre os homens no mundo (PERNAR et al., 2018). Em 2020, foram estimados cerca de 1.414.259 de casos novos e 375.304 óbitos no mundo, com uma taxa de incidência ajustada de 30,7 novos casos a cada 100.000 homens e uma taxa de mortalidade ajustada de 7,7 óbitos a cada 100.000 homens (FERLAY et al., 2021).

Os indicadores de incidência e de mortalidade da neoplasia maligna de próstata variam de acordo com o desenvolvimento socioeconômico dos países e regiões, em que maiores incidências da doença são observadas em países com maior Produto Interno Bruto (PIB), disponibilidade de recursos e melhores práticas de saúde (PERNAR et al., 2018). Em 2020, as maiores taxas de incidência ajustadas por idade foram identificadas nos continentes da América do Norte (73,7/100.000 homens), Oceania (70,3/100.000 homens) e Europa (63,4/100.000 homens). Em contrapartida, para o mesmo ano, as maiores taxas de mortalidade foram observadas em continentes menos desenvolvidos, como África (18,8/100.000 homens), América do Sul (13,6/100.000 homens) e América Central (11,0/100.000 homens) (FERLAY et al., 2021).

No Brasil, ocorreram cerca de 78 casos novos e 12,3 mortes a cada 100.000 homens por câncer de próstata em 2020 (WHO, 2022). O Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA) estimou que em 2020 as maiores taxas de incidência da doença, ajustadas por idade, ocorreram na região Nordeste (80,03/100.000 homens) e Centro-oeste (75,7/100.000 homens), seguidas da região Sudeste (50,78/100.000 homens), Norte (47,8/100.000 homens) e Sul (46,3/100.000 homens). No que concerne às taxas de mortalidade por regiões, em 2020 foi estimada uma taxa de 13,2/100.000 homens no Nordeste, 12,0/100.000 homens no Centro-Oeste, 11,2/100.000 homens no Norte, 11,4/100.000 homens no Sul e 10,7/100.000 homens no Sudeste (BRASIL, 2020a).

Em um estudo de tendência temporal da mortalidade por câncer de próstata nas cinco regiões do Brasil, no período de 2000 a 2015, evidenciou-se uma tendência crescente e significativa da mortalidade na região Norte, a partir dos 60 anos de idade, ao passo que as regiões Sul e Sudeste apresentaram tendência decrescente da mortalidade a partir dos 50 anos (ALCANTARA et al., 2021).

Conceição e colaboradores (2014), em um estudo nacional de tendência temporal da mortalidade, no período de 1980 a 2010, identificaram um incremento médio de 2,8% ao ano na mortalidade por câncer de próstata no Brasil, com destaque para a região Norte, que apresentou tendência crescente durante todo o período analisado e em todas as faixas etárias, sendo o crescimento anual de 1,5% na faixa 40-49 anos, 2,5% na faixa de 60-69 anos, 3,1% na faixa de 70-79 anos e 3,0% em ≥ 80 anos.

Em Rio Branco, capital do estado do Acre, foi desenvolvido um estudo de base populacional no período de 2007 a 2009, em que se obteve uma taxa de incidência de câncer de próstata de 75/100.000 homens (NAKASHIMA; KOIFMAN; KOIFMAN, 2012). Em relação à mortalidade pela doença em Rio Branco, um estudo de séries temporais apontou que houve grande oscilação nas taxas no período de 1980 a 2006, sendo a tendência de crescimento evidente após 1988, com variação percentual anual de 3,3, atingindo em 2004 uma taxa de mortalidade de 12,1/100.000 homens (NAKASHIMA; KOIFMAN; KOIFMAN, 2011).

A sobrevida é uma medida atualmente utilizada por profissionais de saúde para avaliar o prognóstico do paciente com câncer. Nos Estados Unidos da América (EUA), a sobrevida para indivíduos com câncer de próstata em cinco anos chegou a ser superior a 95% no período de 2001 a 2009 (STEELE et al., 2017). Ao passo que no Brasil, por meio do estudo de Braga e colaboradores (2021), referente ao período de 2002 a 2015, a sobrevida específica em 160 meses foi de 75%, enquanto a sobrevida global foi de 67%. Em outro estudo nacional, a sobrevida específica após o tratamento de pacientes diagnosticados em 2002 e 2003 foi de 70%, e a global foi de 50% em 83 meses, revelando, possivelmente, um contexto de diagnósticos tardios, piores condições clínicas e modalidades de tratamento paliativos e não curativos.

Os fatores de risco para a carcinogênese prostática mais amplamente conhecidos são idade avançada, afrodescendência e histórico familiar de câncer (TAO et al., 2015; SHENOY et al., 2016; MERRIEL; FUNSTON; HAMILTON, 2018; PERNAR et al., 2018; RAWLA, 2019; NG, 2021; GANDAGLIA et al., 2021). Alguns estudos também sugerem que tabagismo (HUNCHAREK et al., 2010; ISLAMI et al., 2014; MERRIEL; FUNSTON; HAMILTON, 2018), obesidade (ALLOTT; MASKO; FREEDLAND, 2013; PEREZ-CORNAGO et al., 2017b; PERNAR et al., 2018; MERRIEL; FUNSTON; HAMILTON, 2018), dieta gordurosa e inatividade física podem influenciar no desenvolvimento desse câncer (MERRIEL; FUNSTON; HAMILTON, 2018; PERNAR et al., 2018).

No entanto, pode se destacar que o câncer de próstata é considerado um câncer da terceira idade (BRASIL, 2020a), aspecto que gera a necessidade de um enfoque maior das políticas de saúde, sobretudo devido ao cenário demográfico atual do Brasil, que apresenta um envelhecimento populacional acelerado (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016). Nesse sentido, com a finalidade de diminuir a morbimortalidade na população masculina brasileira, várias estratégias estão sendo adotadas no país, como a criação da área técnica em Saúde do Homem em 2008 (MÜLLER; BIRMAN, 2016) e a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem (PNAISH), instituída em 2009, a qual possui como um dos objetivos realizar atividades de prevenção primária relativas aos cânceres, de modo a facilitar o acesso e melhorar a qualidade da atenção para o enfrentamento dos fatores de risco das doenças e agravos da saúde (BRASIL, 2009).

Diante disso, a presente tese foi desenvolvida com o objetivo de analisar as características epidemiológicas do câncer de próstata no Brasil, região Norte e estado do Acre. O estudo foi realizado com três abordagens de aspectos epidemiológicos, a saber: revisão integrativa da morbidade, mortalidade e sobrevida do câncer de próstata por regiões geográficas do Brasil; descrição clínica-epidemiológica de uma coorte hospitalar de casos primários de câncer de próstata na região Norte; e a análise do efeito idade, período e coorte de nascimento sobre a mortalidade de câncer de próstata no estado do Acre.

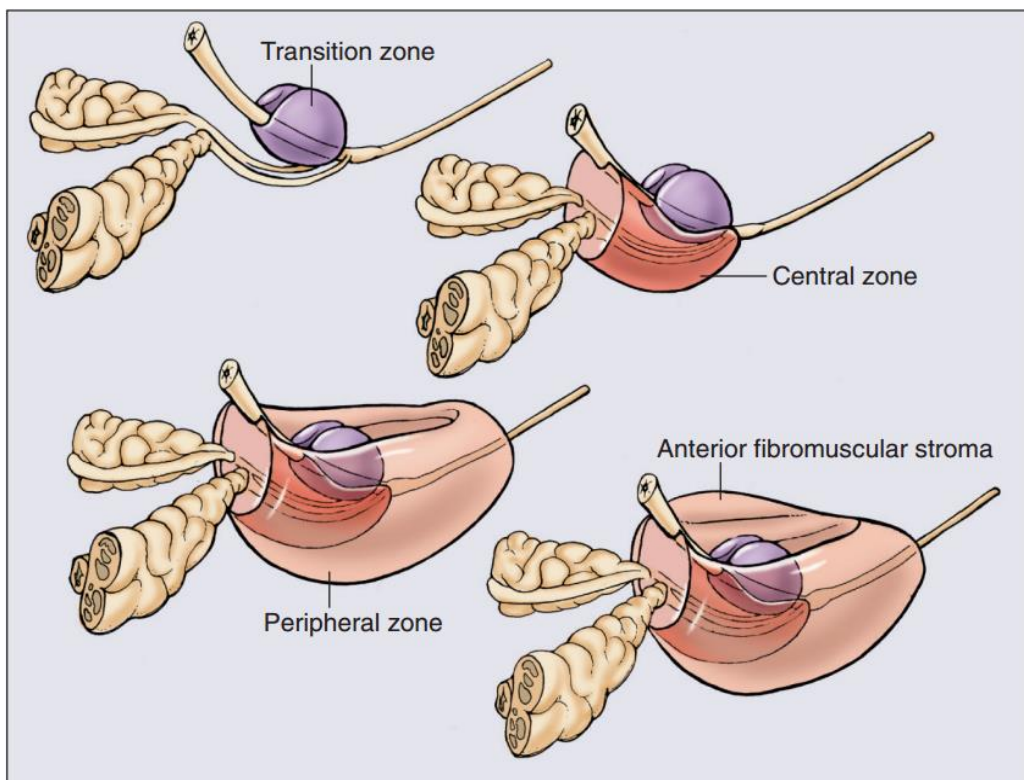
2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 História natural do câncer de próstata

As células do corpo humano normalmente crescem, multiplicam-se e morrem de maneira natural e ordenada, formando um complexo sistema de tecidos e órgãos. As células cancerosas, por sua vez, apresentam um crescimento agressivo e desordenado, determinando a formação de tumores, com capacidade de espalhar-se para outras regiões do corpo (BRASIL, 2020b).

Em relação ao câncer de próstata, trata-se de uma neoplasia maligna de uma glândula que faz parte do sistema genital masculino, localizada abaixo do reto e em baixo da bexiga, com a função de produção de líquido seminal e auxílio no controle da micção. Pesando aproximadamente 20 a 40 gramas, a próstata é composta por células epiteliais colunares luminiais e basais, sendo histologicamente dividida em três zonas: central, periférica e de transição (NELSON et al., 2020), conforme demonstrado na figura a seguir (Figura 1).

Figura 1 - Glândula da próstata e sua divisão por zonas.

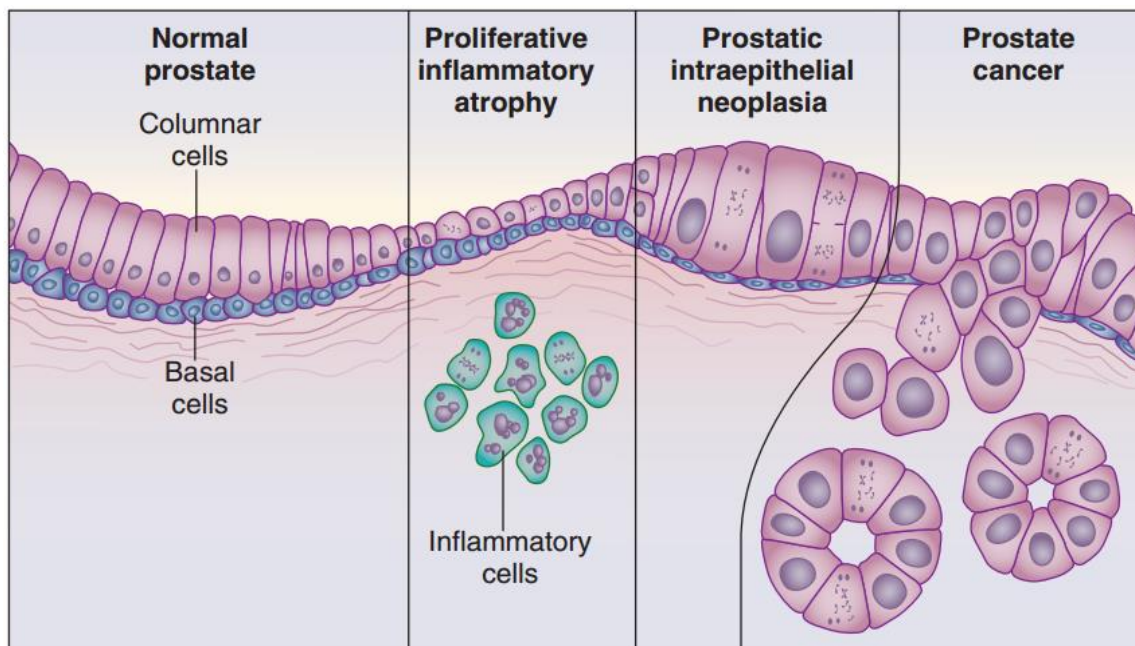


Fonte: Nelson et al., 2020.

Com o avançar da idade, algumas modificações nas células que compõem a próstata são identificadas, como a hiperplasia prostática benigna, que estará presente em mais de 80% dos homens com mais de 80 anos de idade. Porém, não é considerada lesão precursora do câncer de próstata e não requer tratamento médico. Já a Neoplasia Intraepitelial de Alto Grau (HGPIIN) é uma displasia das células epiteliais luminais, considerada uma lesão multifocal precursora do câncer de próstata. A maior parte das neoplasias malignas de próstata são adenocarcinoma multifocal, composto por células epiteliais luminais invasivas (SCHRECENGOST; KNUDSEN, 2013).

Na grande maioria dos casos, as neoplasias malignas prostáticas se configuram como adenocarcinomas, sendo que 70% ou mais inicia seu desenvolvimento na zona periférica, cerca de 20% na zona de transição e 1 a 5% na zona central. A maior parte dos casos apresenta-se de forma multifocal, em diferentes zonas da próstata e com características distintas, o que leva a crer que nem sempre o carcinoma identificado na biópsia revela a característica atual da glândula em sua totalidade (NELSON et al., 2020). A figura a seguir ilustra os aspectos normais, inflamatórios, pré-malignos e malignos da próstata (Figura 2).

Figura 2 - Aspectos normais, inflamatórios, pré-malignos e malignos da próstata.



Fonte: Nelson et al., 2020.

Inicialmente, o câncer de próstata pode apresentar-se assintomático ou com sintomas que estão presentes em outras doenças do trato geniturinário, como diminuição do jato miccional, urgência urinária, dificuldade de urinar e hematúria. A presença de sangue no esperma em homens com mais de 50 anos, apesar de não ser específica no câncer de próstata, deve ser tomada como sinal de alerta para essa patologia. Em casos mais avançados, ocorrem as metástases, que frequentemente atingem os ossos, refletidas em dores ósseas e fraturas patológicas recorrentes (BRASIL, 2017, 2020c; RHODEN; AVERBECK, 2010). Sendo assim, o diagnóstico deve ser realizado de forma precoce, favorecendo o tratamento oportuno e até a cura da doença.

2.1.1 Principais fatores de risco

O risco de uma doença é a probabilidade de uma pessoa sadia desenvolver determinada patologia de acordo com a exposição a fatores ambientais e hereditários, denominados por fatores de risco (BRASIL, 2018a). Os fatores de risco mais amplamente conhecidos para o câncer de próstata são história familiar de câncer, idade avançada e raça afrodescendente (GANDAGLIA et al., 2021; MERRIEL; FUNSTON; HAMILTON, 2018; PERNAR et al., 2018; RAWLA, 2019).

Vários estudos têm demonstrado associação positiva de histórico familiar com o desenvolvimento do câncer de próstata, em especial entre os parentes de primeiro grau (BARBER et al., 2018; BRATT et al., 2016; GANDAGLIA et al., 2021; PEREZ-CORNAGO et al., 2017a; RANDAZZO et al., 2016; SCHRÖDER et al., 2014; VIETRI et al., 2021).

O fator de risco relacionado ao histórico familiar pode ser considerado uma junção de fatores ambientais, sociais e genéticos, ou seja, estilos de vida compartilhados e/ou características genéticas. A hereditariedade é caracterizada pela transmissão de genes que aumentam o risco de desenvolver o câncer aos descendentes (MARCOS DALL'OGGIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

Em 1996, Smith e colaboradores identificaram que a região 1q24-25 apresentava um gene com suscetibilidade ao câncer de próstata hereditário, o qual atualmente é conhecido como RNASEL (ribonuclease L) 2',5'-oligoadenilato. Trata-se de uma endoribonuclease localizada no cromossomo 1q22, que faz parte do sistema imunológico e tem função de induzir a degradação de RNA (ácido ribonucleico) virais e celulares em defesa às infecções virais, com um papel importante na supressão do tumor. Algumas mutações observadas na variação do gene da RNASEL têm sido associadas ao aumento

do risco de desenvolver câncer de próstata, sendo mutações relacionadas ao câncer de próstata nesse gene determinadas em D541E, R462Q e 197L (ALVAREZ-CUBERO et al., 2013).

Outro gene com mutação que também tem sido associado não somente ao câncer de próstata hereditário, como ao desenvolvimento de Alzheimer e aterosclerose, é o MSR1 localizado na região 8p22. Esse gene é responsável por codificar os receptores eliminatórios dos macrófagos do tipo A, sendo que algumas mutações têm sido relacionadas ao câncer de próstata, como as Arg293X, Asp175Tyr, His441Arg, Val113Ala e Ile54Val (ALVAREZ-CUBERO et al., 2013; ROSE et al., 2018).

Para diagnosticar o câncer de próstata hereditário é necessário cumprir um dos três critérios a seguir: ao menos três familiares de primeiro grau com câncer de próstata, ao menos três indivíduos afetados compatível com transmissão do gene pelo cromossomo X ou ao menos 2 indivíduos com diagnóstico de câncer de próstata antes dos 55 anos (MARCOS DALL'OGGIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

No que tange às alterações genéticas ligadas ao polimorfismo, é importante destacar que alterações no eixo do fator de crescimento *insuline-simile 1* (IGF-1) têm sido associadas ao câncer de próstata, uma vez que a testosterona estimula a proliferação de células e metabólitos, em contrapartida, a vitamina D realiza a inibição. Juntas, são responsáveis pelas vias de interação em vários níveis do IGF-1 (MARCOS DALL'OGGIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

Polimorfismo também tem sido identificado no receptor androgênico de oito éxons localizado no braço do cromossomo Xq 11-12, com uma maior ou menor predisposição ao câncer de próstata (MARCOS DALL'OGGIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013). Em uma metanálise realizada em 2017, que envolveu 51 estudos, identificou-se que homens com comprimento curto de Citosina-Adenina-Guanina (CAG) apresentam uma maior suscetibilidade de desenvolver câncer de próstata (QIN et al., 2017). Polimorfismos em outras regiões e outros *loci* têm sido relatados como fator de predisposição ao câncer de próstata (MARZEC et al., 2016).

As alterações epigenéticas também estão sendo relacionadas ao câncer de próstata. Estas alterações consistem em modificações da estrutura do DNA e não em sua sequência, que podem ser reversíveis e ocorrer rapidamente. As principais alterações são: metilação de DNA, modificação de proteínas histonas, modificações químicas e alterações na remodelação da cromatina na expressão gênica causadas por microRNA (miRNA) (NOWACKA-ZAWISZA; WIŚNIK, 2017).

A metilação do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e modificações nas proteínas que se ligam ao DNA ajudam a fornecer uma forma aos cromossomos e têm sido relatadas como alterações genéticas mais frequentes no câncer de próstata. A mais amplamente debatida é a metilação aberrante da glutathione transferase P1 (GSTP1) (SANTRIC et al., 2020), gene associado a detoxificação de eletrólitos, o qual está metilado em quase 90% dos casos de câncer de próstata ainda nas fases de neoplasia intraepitelial prostática (MARCOS DALL'OGGIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

Os MiRNA são pequenos RNA não codificados e sintetizado pela RNA polimerase II, que atuam na regulação da expressão dos genes, sendo fundamentais para proliferação, diferenciação, resposta ao estresse e apoptose. Localizados na região intergênica, as alterações na biogênese e expressão do miRNA são parecidas com as observadas nos processos de carcinogênicos que atuam tanto na supressão tumoral com os tsmiR, como na formação pelos oncogênicos oncomiR. Dessa forma, diversas expressões de miRNA estão envolvidas no desenvolvimento do câncer de próstata, como também em uma recidiva bioquímica pós-tratamento, podendo estarem subexpressos ou superexpressos (MARCOS DALL'OGGIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

O gene *Prostate Cancer 3* PCA3, também conhecido como *Differential Display Code 3* (DD3), trata-se de um RNA não codificante de proteína e sua expressão está restrita à próstata, não encontrada em nenhum outro tecido, doença ou câncer, sendo assim, pode ser considerado o marcador mais específico para neoplasia maligna da próstata, com uma superexpressão 60 a 100 vezes maiores em 95% dos tumores da próstata (MARCOS DALL'OGGIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

O *European Randomized Study of Scrennig for Prostate Câncer* (ERSPC) é um estudo randomizado envolvendo 184.000 homens em oito países europeus (Holanda, Suécia, Finlândia, Bélgica, França, Espanha, Itália e Suíça), sendo considerado o maior estudo já realizado sobre rastreamento para câncer de próstata (ERSPC, 2020). Em uma análise realizada no estudo Suíço da pesquisa, verificou-se que a chance da doença em indivíduos com histórico familiar de câncer de próstata foi de 1,6 (IC 95%: 1,24-2,14), quando comparados aos homens sem histórico familiar (RANDAZZO et al., 2016).

Em outras análises do estudo ERSPC, realizadas nos países da Dinamarca, Finlândia, Noruega e Suécia, envolvendo 143.467 gêmeos do sexo masculino, foi comprovado que o risco de desenvolver câncer de próstata é três vezes maior para um

gêmeo monozigótico se seu cogêmeo foi diagnosticado com a doença, quando comparado o mesmo risco com gêmeos dizigóticos (HJELMBORG et al., 2014).

Na Suécia, em um estudo de base populacional que avaliou 51.897 irmãos de casos confirmados de câncer de próstata, foi possível observar que homens com histórico familiar de um irmão com neoplasia maligna de próstata apresentou um risco acumulado de 14,9% (IC 95%: 14,11-15,8) aos 65 anos e 30,3% (IC 95%: 29,3-31,3) aos 75 anos de desenvolver esse câncer em qualquer estadiamento. A probabilidade de desenvolver câncer de próstata de alto risco foi de 3,0% (IC 95%: 2,6-3,4) aos 65 anos e 8,9% (IC 95%: 8,2-9,5) aos 75 anos. Os indivíduos classificados com histórico familiar forte, ou seja, dois irmãos com câncer de próstata, apresentaram uma probabilidade maior de desenvolver o câncer de próstata de alto risco aos 75 anos, em torno de 13,6% (IC 95%: 9,9-17,6) (BRATT et al., 2016).

Essa relação também foi observada no Reino Unido em uma coorte prospectiva envolvendo 219.335 homens no período de 2006 a 2014, em que ocorreram 4.575 casos novos de câncer de próstata, o que representou um risco de 1,94 (IC 95%: 1,77-2,13) para homens com histórico familiar positivo. De maneira mais detalhada, ao comparar o grau de parentesco, os homens com pai ou irmão com histórico de câncer de próstata apresentaram um risco da ordem de 1,90 (IC 95%: 1,72-2,09); quando o risco familiar era duplo (pai e irmão) a magnitude foi de 3,35 (IC 95%: 2,33-4,81), comparado aos homens sem histórico de câncer de próstata (PEREZ-CORNAGO et al., 2017a).

Nos Estados Unidos da América, um estudo de coorte prospectiva, que acompanhou 42.034 profissionais da saúde residentes nesse país, no período de 1996 a 2012, evidenciou que homens com histórico familiar de câncer de próstata apresentavam um risco 1,68 (IC 95%: 1,10-1,34) vezes maior de desenvolver câncer de próstata, quando comparados aos homens sem histórico familiar. Foi observado também um aumento do risco de desenvolver a doença da ordem de 1,21 (IC 95%: 1,10-1,34), para os indivíduos com histórico familiar de câncer de mama, e de 1,61 (IC 95%: 1,30-1,38) para aqueles com histórico familiar de câncer de mama e próstata, quando comparados aos homens sem histórico familiar. Ao avaliar o risco de desenvolver o câncer de próstata fatal, o risco manteve-se apenas para aqueles com histórico familiar de câncer de próstata isolado, alcançando a magnitude de 1,72 (IC 95% 1,25-2,38) (BARBER et al., 2018).

A idade avançada é considerada um fator de risco não modificável para o desenvolvimento do câncer de próstata. Várias hipóteses são sugeridas para essa

afirmação, destacando-se as alterações no sistema imunológico e a redução dos níveis de testosterona com o envelhecimento (VAIDYANATHAN et al., 2016).

No envelhecimento ocorre uma diminuição da imunidade inata (neutrófilos e macrófagos) e da imunidade adaptativa (células B e T), de forma a aumentar o risco de infecção e a resposta inflamatória. Esse conjunto de alterações pode desencadear a formação da Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN) e, posteriormente, o adenocarcinoma de próstata, resultando assim em um risco aumentado de desenvolver câncer de próstata com o avançar da vida (VAIDYANATHAN et al., 2016).

No que se refere aos níveis de testosterona, um estudo de caso-controle hospitalar realizado no Sudeste dos EUA avaliou 1.559 pacientes no período de 2001 a 2015, constatando uma associação inversa entre os níveis de testosterona e o desenvolvimento do câncer de próstata. Os homens com uma redução anual de 10 ng/dL de testosterona apresentaram um risco de desenvolver câncer de próstata da ordem de 1,14 (IC 95%: 1,03-1,25) e os homens com redução anual superior a 30 ng/dL apresentaram um risco de 5,0 (IC 95%:1,53-16,58), quando comparados aos homens com níveis estáveis (WANG et al., 2017).

Ao avaliar a tríade idade, histórico familiar e níveis de testosterona, um estudo baseado em dados secundários, desenvolvido nos EUA, apontou que homens nas faixas etárias de 20 a 39 e 40 a 59 anos, com histórico familiar positivo de câncer de próstata, apresentaram uma diminuição acentuada nos níveis de testosterona quando comparados a homens sem histórico familiar (ZHANG et al., 2019).

Em síntese, esses estudos levam a concluir que a idade tem um papel crucial no desenvolvimento da neoplasia maligna de próstata, e os mecanismos relacionados a esse processo são inerentes ao processo de envelhecimento, seja ele relacionado à redução da imunidade (inata e adaptativa) ou à diminuição dos níveis de testosterona.

Quanto aos fatores de risco ambientais, ainda não se sabe ao certo as suas influências na gênese do câncer de próstata, pois a relação de fatores como tabagismo, obesidade e dieta com o desenvolvimento da doença ainda não está claramente estabelecida. As evidências indicam que o tabagismo exerce um efeito oncogênico na próstata, pois ele causa a hipometilação da expressão da enzima CYP1A1, que é responsável pela diminuição da proliferação e aumento da apoptose de células cancerígenas da próstata. Consequentemente, indivíduos que fumam tem uma maior progressão dessa neoplasia maligna (MITSUI et al., 2016). As associações inconsistentes do tabagismo e o câncer de próstata podem ser resultado de erros de avaliação à

exposição, que podem levar a resultados equivocados sobre a associação desse fator de risco com o câncer de próstata (JIMÉNEZ-MENDOZA et al., 2018).

Os componentes relacionados ao tabaco, como a nicotina e os agentes cancerígenos específicos, podem promover o avanço do câncer de próstata, independente da combustão do tabaco, como observado em um estudo de coorte realizado na Suécia, que acompanhou 336.381 homens durante 36 anos. Esse estudo mostrou que o uso de SNUS (tabaco úmido em pó, absorvido pela mucosa oral) aumentou o risco de óbito por neoplasia maligna da próstata (HR: 1,24; IC 95%: 1,03-1,49). Entre os homens com a doença não-metastática, o risco aumentou para 3,17 (IC95%:1,66-6,06). Consumir tabaco apenas pelo fumo também apresentou um risco positivo de 1,15 (IC 95%: 1,05-1,27) (WILSON et al., 2016).

Em um estudo de coorte retrospectiva realizado entre veteranos dos EUA que foram diagnosticados com câncer de próstata entre 2000 e 2015, e tratados pelo sistema de assistência médica aos veteranos, foi identificado que homens fumantes apresentaram um risco de 1,39 (IC 95%: 1,34-1,45) para mortalidade geral e de 1,13 (IC 95 %: 1,04-1,23) para mortalidade específica por câncer de próstata, quando comparados a quem nunca fumou (RIVIERE et al., 2019).

Um estudo de caso-controle desenvolvido no México, nos anos de 2011 a 2014, avaliou o tabagismo em dois padrões: o A (baixa e constante intensidade do tabagismo) e o B (período inicial de baixa intensidade seguido de um aumento no segundo período). Foi possível observar que o padrão B apresentou uma chance de desenvolver câncer de próstata pouco diferenciado de 2,30 (IC 95%: 1,21-4,38), quando comparado a quem nunca fumou, e de 4,65 (IC 95%: 2,17-9,92), quando comparado ao ex-fumante. Nesse mesmo estudo, quando o tabagismo foi estratificado apenas para tabagismo atual, observou-se que o indivíduo fumante tinha uma chance menor de desenvolver a doença (OR: 0,33; IC 95%: 0,11-0,93), quando comparado a quem nunca fumou. Isso reforça que as inconsistências entre as associações de proteção ou risco devem ser inerentes à maneira possivelmente inadequada de avaliar a exposição (JIMÉNEZ-MENDOZA et al., 2018).

O tabagismo também é um forte preditor para recorrência bioquímica de câncer de próstata em homens submetidos a tratamento. Em Washington nos EUA, um estudo com pacientes tratados com prostatectomia radical ou radiação entre 2003 e 2010, pertencentes a uma coorte prospectiva, apresentaram um risco de recorrência de 2,32 (IC 95%: 1,01-5,33), quando comparados a quem nunca fumou (KHAN; THAKKAR; DRAKE, 2019). Em suma, quanto à controversa associação do tabagismo com o câncer

de próstata, existe a possibilidade de alguns estudos não mostrarem essa relação devido ao seu desenho com agrupamento em uma mesma categoria de fumantes e indivíduos com número médio de cigarros consumidos por dia diferentes, que de maneira errônea podem enviesar a análise pelas magnitudes de exposição desiguais, de forma a não demonstrar significância ou subestimar a associação (ISLAMI et al., 2014; JIMÉNEZ-MENDOZA et al., 2018).

No tocante à associação da obesidade como fator de risco para o câncer de próstata, vale ressaltar que a obesidade pode estar relacionada a mecanismos diretos ou indiretos, como a dificuldade de diagnosticar e/ou tratar homens obesos, que consequentemente leva a diagnósticos tardios. Todavia, essa associação foi observada antes mesmo da implantação do rastreamento pelo Antígeno Prostático Específico (PSA), sendo, assim, pouco provável que a relação de risco observada em obesos seja apenas por atraso no diagnóstico (MARCOS DALL’OGLIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

O Índice de Massa Corporal (IMC) e a circunferência abdominal elevados são considerados fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de próstata. Embora a extensa cadeia que envolve essa relação ainda não seja muito clara, os três mecanismos mais conhecidos são: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), os hormônios sexuais e sinalização de adipocinas. Nessa cadeia, a hiperinsulinemia induzida pela alimentação faz com que se aumentem as concentrações de IGF-1 e, consequentemente, acelere o crescimento tumoral; quanto aos hormônios sexuais, a obesidade está associada ao menor nível dos andrógenos responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento normal da próstata; já a sinalização das adipocinas, que se encontram elevadas na obesidade, exercem um efeito nas linhagens celulares estabelecidas do câncer de próstata DU145 e PC-3, esta última independente de andrógeno, estimulando a proliferação de células tumorais e inibindo a apoptose celular (ALLOTT; MASKO; FREEDLAND, 2013).

Em uma metanálise realizada por Perez-Cornago e colaboradores (2022), foi identificado que os homens com maior adiposidade geral e central apresentaram um maior risco de morte por câncer de próstata, quando comparados aos com menor adiposidade. O que corrobora a de associação do maior percentual de gordura com os desfechos desfavoráveis ao câncer de próstata.

A síndrome metabólica e a resistência à insulina têm mostrado associação positiva com o câncer de próstata, sugerindo um fator dietético para esse grupo de doenças, tendo

como possível explicação etiológica o aumento do IGF-1 através da redução da proteína de ligação IGF-1 (KAISER et al., 2019).

No que tange aos aspectos dietéticos, alguns alimentos específicos têm sido considerados como fatores de proteção para a doença, tais como peixes, tomates, cenouras, vegetais crucíferos, entre outros (BOSIRE et al., 2013; KAISER et al., 2019; MANN; SIDHU; GOWIN, 2020; MORAN et al., 2022; PERNAR et al., 2018; SOARES et al., 2017; VAN HOANG et al., 2018).

Existem indícios de que a dieta asiática ou mediterrânea pode diminuir o risco de desenvolvimento do câncer de próstata, tendo em vista que a incidência nessas regiões é menor. Nesse sentido, alguns alimentos estão sendo sugeridos por atuar na prevenção desse câncer, tais como soja e tomate. Outro fato que corrobora para tal afirmação é que indivíduos que antes residiam em áreas de baixo risco ao migrarem para áreas geográficas de alto risco para dieta ocidental (alto consumo de carne e gordura animal) assumem um risco maior de desenvolver câncer de próstata (MARCOS DALL'OGGIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

Nos Estados Unidos da América, em um estudo de coorte que acompanhou 293.464 homens no período de 1995 a 2006, observou-se que o consumo de peixe, componente presente na dieta mediterrânea, foi considerado um fator de proteção, com uma razão de taxas de 0,79 (IC 95%: 0,65-0,96). O consumo de ômega 3, componente dos ácidos graxos, também apresentou uma razão de taxas de 0,94 (IC 95%: 0,90-0,98), evidenciando fator de proteção para câncer de próstata (BOSIRE et al., 2013).

Um caso-controle retrospectivo, realizado no Vietnã, envolvendo 652 homens, no período de 2013 a 2015, evidenciou que a ingestão de alguns alimentos apresentou fator de proteção para o desenvolvimento do câncer de próstata, sendo respectivamente: tomate (OR: 0,39; IC 95%: 0,23-0,66) e cenouras (OR: 0,35; IC 95%: 0,21-0,58) (VAN HOANG et al., 2018).

Acredita-se que o licopeno é um carotenóide com propriedades antioxidantes, que se acumula em grande quantidade no tecido da próstata, gerando uma elevada inibição da viabilidade das células primárias do câncer de próstata e um maior estímulo para apoptoses delas. Quando ingerido em quantidades satisfatórias promove uma menor probabilidade de desenvolver a neoplasia maligna (PERNAR et al., 2018; PUAH et al., 2021; SOARES et al., 2017). Ressalta-se, ainda, que uma dieta com baixo teor de carboidrato pode retardar o crescimento tumoral do câncer de próstata (CHI et al., 2022; KAISER et al., 2019).

Em contrapartida, uma metanálise realizada em 2019 evidenciou que alguns fatores alimentares também constituem risco para câncer de próstata, pois as dietas com um alto Índice Inflamatório Dietético (IID), como por exemplo carne vermelha e derivados de processados, apresentaram um risco significativamente maior para o câncer de próstata avançado com Odds Ratio (OR) de 1,72 (IC 95%: 1,34-2,23), quando comparadas as de menor IID (ZHU; LI; XU, 2019). A ingestão excessiva de alimentos gordurosos e derivados lácteos, com grande teor de cálcio, são também considerados fatores de risco (BOSIRE et al., 2013; CHI et al., 2022; KAISER et al., 2019; PERNAR et al., 2018).

Em síntese, os fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento do câncer de próstata apresentam resultados controversos, considerando as metodologias diferentes utilizadas nos estudos, podendo conferir causalidade ou não a fatores de risco modificáveis e não modificáveis. Alguns fatores genéticos ligados à afrodescendência têm sido associados ao desenvolvimento do câncer de próstata. No que concerne à raça afrodescendente, as hipóteses sobre o risco elevado para o desenvolvimento do câncer de próstata variam de fatores genéticos a sociais (PERNAR et al., 2018).

Em uma metanálise que avaliou estudos de caso-controle sobre RNASEL, observou-se uma associação positiva do RNASEL 1623A>C com o desenvolvimento do câncer de próstata, especialmente em afrodescendentes (WANG et al., 2019a). Semelhantemente, Zuo e colaboradores (2017) realizaram uma metanálise sobre a associação da variação do RNASEL e suscetibilidade ao câncer de próstata, e demonstraram uma associação positiva entre RNASEL Arg462Gln (polimorfismo do gene RNASEL) com o desenvolvimento de câncer de próstata em afrodescendentes e caucasianos hispânicos.

Em um estudo de caso-controle realizado na região de Camarões, na África, por meio da extração de DNA, verificou-se a prevalência de algumas mutações relacionadas a *SerLeu* no aminoácido 217, tanto em casos como em controles, sendo identificada uma associação positiva da variante de *SerLeu* com o aumento do risco de desenvolver neoplasia maligna de próstata (DJOMKAM et al., 2019).

O Éxon 1 do cromossomo Xq11-12 apresenta uma área com repetição de CAG, no qual o comprimento apresenta relação inversa com atividade transcripcional dos genes-alvo. Dessa forma, quanto maior a sequência CAG menor o risco de desenvolver câncer de próstata, sendo que os homens afro-americanos apresentam uma sequência curta, enquanto os asiáticos apresentam uma sequência longa. Isso explica parcialmente

a maior incidência em afrodescendentes (MARCOS DALL'OGGIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

A Dihidrotestosterona (DHT) é um hormônio da próstata essencial para seu desenvolvimento e crescimento, sendo obtida pela conversão da testosterona pela enzima 5 Alfa-Redutase (5 AR). Recentemente, foram identificados três isoformas da 5AR, cuja onda de expressão do tipo 3 foi encontrada especificamente em células refratárias com baixa ou nenhuma expressão em homens adultos normais, levando à conclusão de que esta enzima apresenta um papel no crescimento do câncer de próstata, desenvolvimento de resistência à terapia hormonal e recaída da doença (CRAWFORD, 2009).

Tal resultado pode ser decorrente de alterações do eixo andrógeno normal, devido a uma série de fatores, como desregulação da atividade, mudanças nas expressões correguladoras e mutações, que permitam que essa enzima seja ativada por ligações além da testosterona e a DHT. Vale ressaltar que a atividade dessa enzima varia de acordo com o grupo étnico, sendo maior em afrodescendentes (CRAWFORD, 2009). Partindo desse pressuposto, estudos foram realizados no intuito de avaliar a associação do uso de inibidores da 5 AR com a ocorrência do câncer de próstata, porém os resultados ainda apresentam-se contraditórios acerca dos benefícios do uso desses inibidores nessa patologia (BJÖRNEBO et al., 2022; PARK et al., 2021; VASELKIV et al., 2022).

Além dos fatores genéticos citados acima, existem evidências que apontam para a presença de níveis mais elevados de PSA e maior frequência de polimorfismo de nucleotídeo único presentes em homens afrodescendentes (MARUTHAPPU et al., 2015; PEREZ-CORNAGO et al., 2017a)

No que se refere ao âmbito social, os estudos indicam a associação positiva do câncer de próstata em afrodescendentes para alguns fatores, dentre os quais a baixa renda, dificuldade de acesso ao tratamento e menor percentual de contratação de planos de saúde (SHENOY et al., 2016).

Corroborando essa afirmação, em um estudo nos EUA que analisou dados de três coortes do Programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) de cinco centros médicos regionais de igual acesso de saúde, no período de 1992 a 2013, ao avaliar a mortalidade específica por câncer de próstata entre brancos e negros, após o ajuste por diferenças não biológicas (brancos e negros estavam inserido no mesmo sistema de saúde com acesso padronizado ou dentro de uma abordagem de tratamento padronizada), evidenciou que a mortalidade por câncer de próstata não mostrou diferença entre as raças em estágios não-metastásicos (DESS et al., 2019).

Em um outro estudo realizado por Steele e colaboradores (2017), utilizando dados do CONCORD-2, observou-se uma diminuição na disparidade das sobrevidas entre brancos e negros no período de 2004 a 2009, sendo respectivamente 96,9% e 92,7%, quando considerado todos os estágios desse câncer, evidenciando que as melhorias sociais de acesso a serviços de saúde reduzem as diferenças da mortalidade por câncer de próstata inter-racial.

No que se refere às características ou variáveis socioeconômicas, um estudo realizado com dados dos cinco continentes, incluindo 49 países, observou que maior poder socioeconômico proporciona maior possibilidade de diagnóstico e tratamento oportuno, favorecendo às menores taxas de mortalidade por câncer de próstata (NEUPANE; BRAY; AUVINEN, 2017).

Amplos são os debates sobre possíveis fatores que levam ao aumento do risco de desenvolver câncer de próstata, sendo importante ressaltar que além de fatores consolidados pela literatura, tais como idade, histórico familiar e raça afrodescendente, outros fatores ligados ao estilo de vida, condições socioeconômicas e culturais devem ser evidenciados como possíveis contribuintes para o cenário epidemiológico atual da neoplasia maligna da próstata.

2.1.2 Rastreamento

O rastreamento consiste na aplicação de exames ou testes em pessoas saudáveis, ou seja, sem sintomas específicos da doença para a qual se deseja investigar, garantindo benefícios relevantes dessa conduta em virtude dos riscos e danos preveníveis ou não da respectiva intervenção. A presença de um rastreamento positivo não confere o diagnóstico, tendo em vista que são apenas exames/testes aplicados a pessoas com maior probabilidade de desenvolver o desfecho investigado. Sendo assim, para realizar o diagnóstico de uma doença é crucial a realização de um teste confirmatório e com maior especificidade (BRASIL, 2010).

Assim como em alguns fatores de risco, o rastreamento e seu efeito sobre a mortalidade do câncer de próstata é algo divergente e amplamente debatido na comunidade científica, com resultados controversos em vários estudos (STEFFEN et al., 2018).

O PSA é uma glicoproteína (serina protease) de cadeia única, cuja regulação dar-se-á via androgênio-dependente, presente em condições normais e patológicas da próstata. Nas neoplasias malignas, os níveis encontram-se elevados devido a um maior

número de células que foram oriundas do processo oncogênico e não do aumento de suas atividades. O nível basal pode ser medido em: 0,1ng-dL por grama (g) de próstata com células normais, 0,3ng/dL por g de próstata com hiperplasia e 3,0ng/dL por grama de células tumorais (MARCOS DALL’OGLIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

Essa glicoproteína atua na lise do coágulo seminal para que ocorra a ascensão do espermatozoide para o óvulo, sendo que sua concentração no sêmen é de 10^3 a 10^6 vezes maior em comparação aos níveis plasmáticos. O PSA pode ser encontrado na corrente sanguínea de forma livre (PSA livre) de 5 a 40%, e na forma complexada ou conjugada que consiste no PSA ligado a uma proteína como as α -1antiquimiotripsina (ACT), α -2 macroglobulina (A2M) e inibidores de protease (IP). Somente o PSA livre, PSA-ACT e PSA-IP podem ser dosados de maneira convencional (MARCOS DALL’OGLIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

Quanto a sua caracterização, é necessário que seja avaliado ao longo do tempo, pois sua medida pontual não é capaz de definir uma situação clínica. Considerando que o acompanhamento pode esclarecer a evolução natural da patologia, para sua avaliação devem ser levadas em consideração quatro características: produção em relação à idade, velocidade de crescimento, densidade e relação de PSA livre/total (MARCOS DALL’OGLIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013; MOTTET et al., 2022). O quadro a seguir apresenta os valores de referência para produção normal de PSA (Quadro 1).

Quadro 1- Valores de referência para produção normal de PSA.

Idade	Produção de PSA
Até 40 anos	2,5ng/mL
50 a 60 anos	3,5ng/mL
60 a 70 anos	4,5ng/mL
70 a 80 anos	6,5ng/mL

Fonte: Marcos Dall’oglio e colaboradores, 2013.

A densidade de PSA é a quantidade de antígeno produzido por grama de tecido prostático. A densidade média para uma próstata normal ou com hiperplasia é de 0,1ng/mL/g, ou seja, para uma próstata de 40 gramas espera-se uma densidade de PSA de 4ng/dL. Assim, valores maiores que essas proporções são sugestivos de câncer de próstata (MARCOS DALL’OGLIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

A velocidade média de crescimento consiste no aumento anual, utilizando o valor do ano anterior como base e expressa em ng/mL/ano. Uma velocidade superior a 0,75 ng/mL/ano apresenta 90% de especificidade para câncer de próstata, porém com algumas limitações, como variações biológicas. Contudo, em média, para o câncer de próstata a velocidade é de aproximadamente 2,17 ng/mL/ano (MARCOS DALL'OGGIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013; MOTTET et al., 2022).

O PSA total consiste na soma do PSA livre com o PSA complexado. A relação PSA livre/total, nada mais é do que a razão entre essas duas formas de PSA, expressa em porcentagem. O ponto de corte dessa relação ainda não apresenta um consenso bem delimitado, mas sugere-se que quando a relação entre os tipos de PSA forem maiores que 18% é indicativo de hiperplasia prostática benigna, e abaixo de 18% é indicativo de neoplasia maligna da próstata (MARCOS DALL'OGGIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

O câncer de próstata pode ser rastreado a partir da dosagem do Antígeno Prostático Específico. Todavia, existem limitações importantes desse marcador que devem ser ressaltadas, como o fato de ser prostático específico e não tumor-específico, ou seja, outras doenças relacionadas à próstata como prostatite, infecções do trato urinário inferior e hiperplasia prostática benigna podem ocasionar também a elevação do PSA (MOTTET et al., 2022). Cerca de 20% dos homens que apresentam câncer de próstata clinicamente significativo tem PSA dentro dos níveis normais e o valor preditivo positivo desse marcador para o câncer de próstata é de aproximadamente 33%, resultando em 67% de homens com falsos positivos que realizarão biópsias diagnósticas desnecessárias (BRASIL, 2010).

O *The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*, já citado anteriormente, é um ensaio clínico randomizado realizado em oito países europeus, que avaliou homens de 50 a 74 anos para o rastreamento do câncer de próstata. Após um acompanhamento de 13 anos, observou-se que os homens que realizaram o rastreamento com PSA apresentaram uma mortalidade de 0,43 por 1.000 pessoas-ano, sendo que para os homens que não rastream, a mortalidade foi de 0,54 por 1.000 pessoas-ano, indicando uma redução de 27% do risco relativo (RR) em homens rastreados quando corrigido o não comparecimento ao rastreamento (SCHRÖDER et al., 2014).

Mesmo diante desse fato, algumas questões devem ser levadas em consideração, tais como os excessos de diagnósticos (*overdiagnostic*) e excessos de tratamentos (*overtreatment*), ou seja, pessoas que apresentam tumores confinados à próstata, que ao

longo da vida não seriam clinicamente nocivos e que são expostas a tratamentos desnecessários (SCHRÖDER et al., 2014).

O Exame Toque Retal (ETR) é um exame clínico que avalia a próstata por meio do toque, sendo utilizado em grande parte para complementar o rastreamento do câncer de próstata. Em uma meta-análise realizada para verificar a eficácia do ETR para rastreamento do câncer de próstata na atenção primária, foi identificada uma sensibilidade de 51%, especificidade de 59%, valor preditivo positivo de 41% e valor preditivo negativo de 64%, resultados que corroboram para a falta de evidências que sustentem a indicação desse tipo de rastreamento na atenção primária à saúde (NAJI et al., 2018).

Porém, o ETR alterado em conjunto com o nível de PSA elevado aumenta a probabilidade de apresentar uma biópsia positiva para câncer de próstata, além de estar associado ao maior grau da classificação pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) (MOTTET et al., 2022).

O *The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PCLO) Cancer Screening Trial* é um importante ensaio clínico randomizado realizado no Estados Unidos da América que avaliou o rastreamento do câncer de próstata, pulmão, colorretal e ovário em indivíduos de 55 a 74 anos. Nesse estudo, Halpern e colaboradores (2018) avaliaram o rastreamento do câncer de próstata por ETR como parte do protocolo de triagem e verificaram que o toque retal só apresentou utilidade prognóstica quando o nível de PSA foi superior a 3ng/ml, ou seja, esse exame é indicado apenas para aqueles homens com níveis de PSA elevados, no intuito de melhorar a especificidade, e não como rastreamento para aumentar a sensibilidade.

Em um ensaio clínico randomizado realizado na Finlândia, foi evidenciado que a inclusão do rastreamento diminuiu em até 20% a mortalidade específica por câncer de próstata e está associado a um melhor prognóstico em casos de câncer que são detectados pelo rastreio (NEUPANE et al., 2018). Em contraste, outro estudo também randomizado realizado no Reino Unido demonstrou que o rastreamento do câncer de próstata somente refletiu no aumento de diagnóstico da doença em estágios iniciais, não sendo observada nenhuma diminuição na mortalidade por essa doença (MARTIN et al., 2018).

Com base em achados de estudos de ensaios clínicos randomizados que visavam avaliar o efeito do rastreamento sobre a mortalidade específica por câncer de próstata, a *United States Preventive Services Task Force (USPSTF)*, uma força tarefa dos EUA que desenvolve recomendações para serviços clínicos preventivos, após análise minuciosa, emitiu em 2018 a seguinte recomendação: os homens entre 55 a 69 anos devem saber os

riscos e benefícios do rastreamento e a tomada de decisão para a sua realização é individualizada; para os que apresentam 70 anos e mais, por falta de evidências científicas, não é recomendado realizar o rastreamento (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE et al., 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde (MS) do Brasil, adotaram a recomendação próxima a da USPSTF, avaliando que os riscos superam os benefícios e se posicionaram contra o rastreamento. Contudo, também ressaltam que a decisão de o fazer ou não é individualizada (BRASIL, 2017).

Um estudo realizado nos Estados Unidos que avaliou as taxas de mortalidade específica por câncer de próstata antes (1999 a 2012) e depois (2014 a 2019) da recomendação da força tarefa de grau D em 2012, contra o rastreamento de câncer de próstata, identificou que as taxas de mortalidade específicas apresentaram estabilidade ou aumentaram em todas as idades, raças e etnias, categorias de urbanização e regiões do Censo dos EUA. Os autores acreditam que a atualização da diretriz em 2018 da USPSTF, que apoia a tomada de decisões individualizadas, deve mudar essas tendências nos próximos anos (BURGESS et al., 2022).

Em contrapartida, a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), por meio de uma nota em 2018, emitiu parecer contendo a mesma indicação anterior, publicada em 2012, recomendando que: os homens a partir de 50 anos devem procurar um profissional especializado e realizar uma avaliação individual; os homens com parentes de primeiro grau com câncer de próstata ou de raça negra devem iniciar o rastreamento aos 45 anos e, após amplo debate, a conduta sobre o rastreamento deve ser uma decisão compartilhada com o paciente; nos homens com idade superior a 75 anos, o rastreamento poderá ser realizado naqueles que apresentarem expectativa de vida acima de 10 anos (BRASIL, 2018b).

Diante deste cenário, em que as instituições de saúde, agências governamentais e de pesquisa não apresentam consenso sobre o rastreamento para o câncer de próstata, as evidências científicas e os estudos de grande impacto publicados recentemente recomendam para a não realização, até que mais evidências surjam, tendo em vista as ocorrências de sobrediagnósticos e sobretratamentos relatados acima, para que se respalde uma decisão de realizar exame PSA e toque retal em homens assintomáticos (STEFFEN et al., 2018).

2.1.3 Diagnóstico

Para realizar o diagnóstico do câncer de próstata, três exames são considerados principais: PSA, exame digital transretal da próstata e biópsia, sendo que alterações sugestivas de câncer nos dois primeiros exames são indicativos da biópsia (MARCOS DALL'OGGIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

A confirmação do diagnóstico dá-se por meio da histopatologia de tecidos que podem ser retirados por biópsia, ressecção transuretral da próstata ou prostatectomia. A decisão de realizar ou não diagnósticos adicionais é pautada na expectativa de vida do paciente, nas opções dos tratamentos disponíveis e na possibilidade de alterações que podem ser evidenciadas por exames, como a Ressonância Magnética (RM) Multiparamétrica (PROFESSIONALS, 2021).

Em casos de RM negativas, as biópsias sistemáticas ainda se apresentam necessárias, caso haja uma suspeita clínica forte de câncer de próstata como alta densidade de PSA, toque retal alterado, histórico familiar forte e predisposição genética (OMER; LAMB, 2019).

A biópsia ainda constitui a base para o diagnóstico da neoplasia maligna da próstata, em que são identificadas as possíveis alterações histológicas indicativas de câncer, como adenocarcinoma acinar (mais comum), carcinossarcoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma urotelial e outros tipos raros de carcinomas como neuroendócrinos, adenoide cístico, epidermoide e adenoescamoso (MARCOS DALL'OGGIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013; OMER; LAMB, 2019).

Não há um consenso sobre os parâmetros para indicação da realização da biópsia, porém a diminuição do ponto de corte do nível de PSA para 2,5ng/ml quase dobrou o número de biópsias, sendo uma grande parcela resultados positivos para carcinomas clinicamente insignificantes, definidos com volume menor que 0,5ml e escore de Gleason de 6. Dessa forma, a Prostate Cancer Risk Management Programme (PCRMP) recomenda alguns critérios para realização de biópsias: em homens de 50 a 69 anos com PSA > 3ng/ml, exame de toque retal que apresente nódulos endurecidos e assimetria; para homens com menos de 50 anos, PSA > 2,5 ng/ml, além desse valor recomenda-se que sejam avaliados a presença das alterações Velocidade de PSA (> 0,75 ng / ml / ano), nível de PSA livre (<20%) e Densidade de PSA ($\geq 0,15$) (DAS et al., 2019).

Anteriormente, as biópsias eram realizadas às cegas e geralmente limitadas às amostragens dos locais com anormalidades palpáveis. Uma série de evoluções diagnósticas culminaram para o surgimento de outras modalidades, como a biópsia em

sextante proposta por Hodge em 1989, que revolucionou o diagnóstico do câncer de próstata. Em seguida, novos estudos demonstraram que a biópsia em sextante apresentava uma parcela alta de falso-negativos (cerca de 30%) devido à amostragem insuficiente, em destaque para as próstatas com o peso maior de 50g (DAS et al., 2019; OMER; LAMB, 2019; XIANG et al., 2019).

Dessa forma, para reduzir a frequência de falsos negativos, novas recomendações surgiram, como a realização de biópsias com extensão de 10 a 12 núcleos, adicionando biópsias da zona periférica a nível de base e centro. Para as próstatas acima de 50 gramas, são indicadas biópsias parassagittais com o intuito de obter uma melhor amostragem (OMER; LAMB, 2019).

Quanto às formas de abordagem para realização da biópsia, podem ser divididas em duas: transretal e tranperineal. Uma série de estudos tem buscado comparar a eficácia e possíveis benefícios e malefícios de ambas as técnicas, no intuito de fornecer o melhor diagnóstico e menores complicações (XIANG et al., 2019).

Em uma meta-análise em que foram avaliados sete estudos observacionais e quatro estudos randomizados, concluiu-se que não houve diferença na eficiência diagnóstica entre as duas abordagens. No entanto, o método transretal apresentou maior risco para as complicações, como sangramento retal e febre, ao passo que o método transperineal teve maior risco para ocorrência de dor (XIANG et al., 2019).

As biópsias atualmente podem ser guiadas por ultrassonografias e por ressonância magnética (RM). As guiadas por RM têm se mostrado superior às biópsias sistemáticas devido a melhoria da precisão diagnóstica, além de evitar sobrediagnósticos de doenças que não necessitam tratamento (câncer de próstata indolente), sendo o método de primeira escolha em indivíduos que apresentaram biópsia prévia negativa (KASIVISVANATHAN et al., 2019).

Existe ainda o método de fusão dessas duas modalidades, em que a RM é utilizada para segmentar a região de interesse, mas utilizando uma sonda de ultrassonografia padrão para uma visão em tempo real do procedimento. Os fragmentos são retirados de áreas que foram delimitadas pelo radiologista, podendo ser realizada via retal e transperineal, sendo a última com melhor detecção do câncer. Nesse método de fusão, a quantidade de fragmentos a ser retirada é menor, variando de um a quatro (OMER; LAMB, 2019).

2.1.4 Estadiamento

Após o diagnóstico do câncer de próstata, é necessário mensurar a extensão da doença, taxa de crescimento e o tipo de tumor. Para isso, são realizados os estadiamentos, divididos em clínico e patológico (BRASIL, 2020c).

O estadiamento clínico do câncer de próstata consiste na utilização de quatro parâmetros para classificação da doença, sendo eles: toque retal, níveis de PSA, exames de imagem e histologia da biópsia (MARCOS DALL’OGLIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

O toque retal em casos iniciais de câncer de próstata dificilmente apresenta-se alterado e, quando palpável, dificilmente consegue se diferenciar a lesão maligna da benigna, ou seja, apresenta baixa sensibilidade. Contudo, a associação do uso do PSA concomitante com o toque retal aumenta o nível de detecção do câncer de próstata (MOTTET et al., 2022).

Os níveis de PSA estão ligados diretamente ao estadiamento clínico e ao tamanho do tumor, ou seja, à medida que esse antígeno aumenta, o risco de câncer extraprostático também se eleva. Dessa forma, a maioria dos nomogramas para tratamento do câncer de próstata utiliza a avaliação do PSA como característica fundamental (MARCOS DALL’OGLIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013; MOTTET et al., 2022).

Apesar dos exames de imagem não estarem incluídos nos nomogramas de estadiamento clínico, vários exames podem ser utilizados para o estadiamento do tumor como as Ultrassonografias (USG), Tomografias Computadorizadas (TC), Tomografias por Emissão de Prótons (PET), cintilografias ósseas e Ressonâncias Magnéticas (MARCOS DALL’OGLIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

As ultrassonografias passaram por grandes avanços e tem auxiliado em um melhor rastreamento e diagnóstico da doença, como o micro-ultrassom de alta frequência, que mostrou elevada sensibilidade, além de melhor precisão nas biópsias com direcionamento e visualização em tempo real (DIAS et al., 2022).

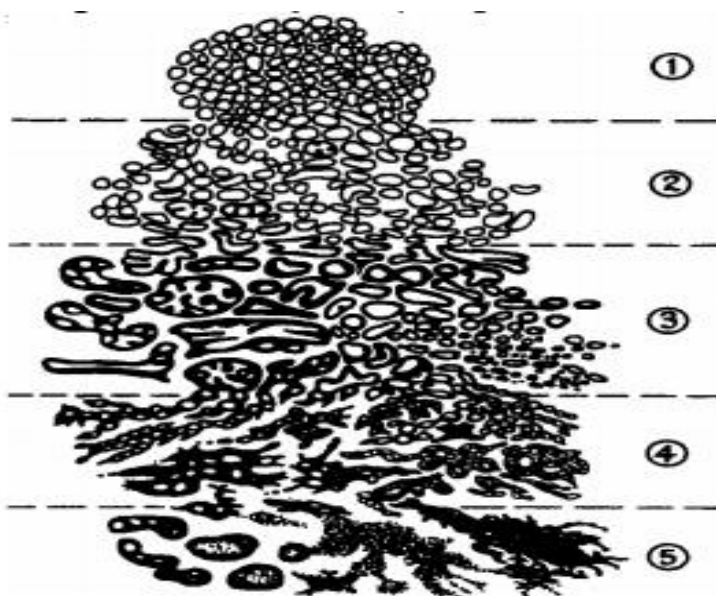
O escore de Gleason, inicialmente descrito pelo Dr. Donald Gleason, em 1966, também conhecido como escala ou pontuação de Gleason, é uma ferramenta essencial para o diagnóstico do câncer de próstata. Esse escore funciona como parâmetro para medida terapêutica, seja ela vigilância ativa ou terapia definitiva, e mantém-se como o fator prognóstico mais importante para prever achados patológicos de falha bioquímica, prostatectomia radical, metástase local e à distância, tanto após o tratamento

como para mortalidade específica (HUMPHREY, 2017; MOTTET et al., 2022; SHAH; ZHOU, 2016).

Quanto às classificações, o Escore de Gleason é um componente fundamental para o diagnóstico do câncer de próstata na avaliação da biópsia.

O Escore de Gleason proposto em 1966 e o escore de Gleason modificado pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica em 2015 estão ilustrados nas figuras a seguir (Figura 3 e 4).

Figura 3- Escore de Gleason proposto em 1966.



Fonte: Bardan et al., 2007.

Figura 4 - Escore de Gleason modificado pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) em 2015.



Fonte: Humphrey, 2017.

De acordo com a diferenciação glandular, o escore de Gleason avalia de forma quantitativa o padrão histológico primário e secundário, cada um com uma pontuação que varia de 1 a 5, no qual os dois padrões são resumidos e relatados como soma de Gleason (por exemplo 3+4 = 7). Globalmente, os riscos se classificam como escores, sendo que pontuação ≤ 6 é classificado como baixo risco, 7 é classificado como risco intermediário e ≥ 8 é classificado como risco alto (TAGAI et al., 2018).

A Sociedade Internacional de Patologia Urológica, para melhor compreensão dos pacientes quanto ao comportamento do carcinoma de próstata, estabeleceu uma categorização com base nos escore de Gleason, conhecida como grau ISUP, conforme apontado no quadro a seguir (Quadro 2).

Quadro 2 - Categorização do grau ISUP com base nos escore de Gleason.

Escore de Gleason	Grau ISUP
2 a 6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4+4 ou 3+5 ou 5+3)	4
9 a 10	5

Fonte: PROFESSIONALS, 2021.

A Classificação dos Tumores Malignos (TNM) também é amplamente utilizada para definir os estádios do câncer e estadiamento clínico e patológico, além de ser preconizada pela União Internacional para Controle do Câncer (UICC), pois é baseada na extensão anatômica da doença. A letra T representa a característica do tumor primário, a letra N indica o comprometimento dos linfonodos da cadeia de drenagem linfática, onde o tumor se localiza especificamente e, por fim, a letra M caracteriza a presença ou ausência de metástase à distância, conforme anexo A (BUYOUNOUSKI et al., 2017).

A Estratificação de Risco (ER) é uma ferramenta imprescindível para avaliar a progressão da doença ou o risco de recorrência. Um painel de especialista composto pela *American Urological Association Education and Research, Inc., Linthicum, Maryland, ASTRO, Arlington, Virginia, and the Society of Urologic Oncology, Schamburg, Illinois* apresetaram em 2017 uma atualização da estratificação de risco para o câncer de próstata localizado e localmente avançado, que fora prosposta inicialmente por D'Amico e colaboradores (2002) e amplamente utilizada (PROFESSIONALS, 2021).

Quadro 3 - Estratificação de risco para o câncer de próstata localizado e localmente avançado.

RISCO			
Baixo	Intermediário	Alto	
PSA < 10 ng/ml e Gleason <7 (ISUP 1 e cT1-2a)	PSA entre 10 - 20ng/ml ou Gleason 7 (ISUP 2-3 ou cT2b)	PSA > 20 ng/ml ou Gleason >7 (ISUP 4 – 5 ou cT2c)	Qualquer valor de PSA, Gleason e ISUP cT3 ou cN+
Localizado			Localmente avançado

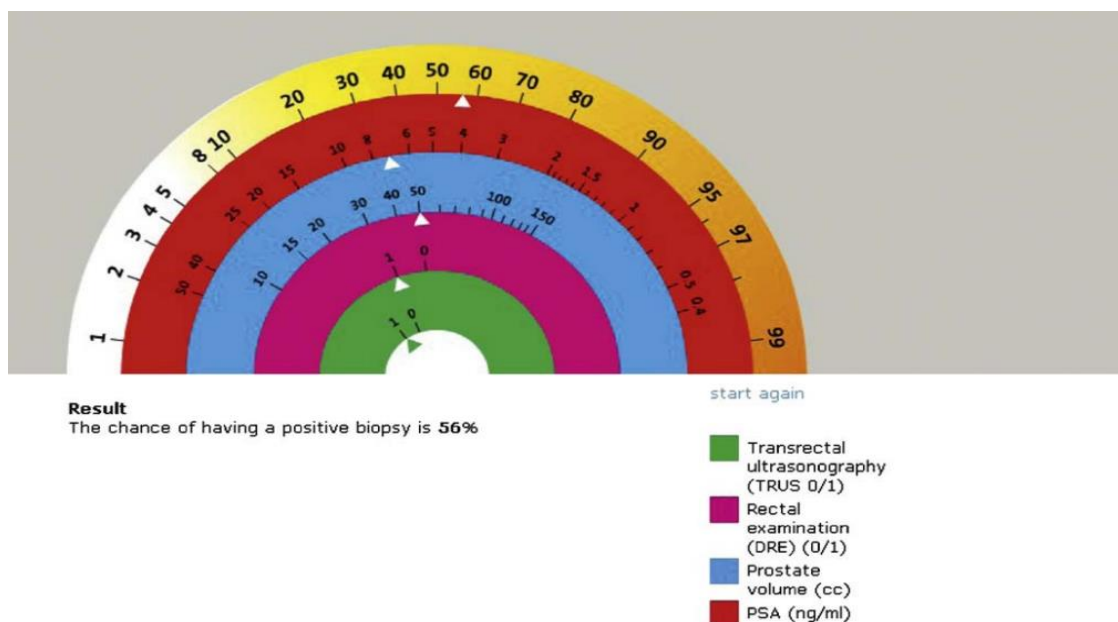
Fonte: PROFESSIONALS, 2021.

Existe ainda o estadiamento radiológico, feito através de exames de imagem como a cintilografia óssea, que apresenta alta sensibilidade e baixa especificidade, indicada para homens com câncer de próstata com dor óssea, doença avançada, PSA >20 mg/dL e Gleason >7. A tomografia computadorizada apresenta baixa resolução de contraste, por conseguinte baixa acurácia, dessa forma é indicada apenas para alguns casos específicos e para aqueles com alto risco de doença linfonodal (HUBBARD et al., 2017; MOTTET et al., 2022).

A ressonância magnética é considerada o método de escolha, pois acrescenta informações sobre a extensão tumoral extracapsular (maior risco de margens cirúrgicas positivas com menores chances de controle do câncer ao longo prazo), doença linfonodal (linfonodos positivos podem indicar maior probabilidade de metástase à distância), invasão de vesículas seminais (invasão das vesículas aumenta o risco de metástases linfáticas) e metástases ósseas pélvicas. Vale ressaltar que esse exame tem mostrado alta sensibilidade em câncer de próstata com ISUP>2, identificando menos de 30% dos câncer de próstata com ISUP 1 (MOTTET et al., 2022).

No que se refere aos nomogramas, são ferramentas estatísticas utilizadas para associar variáveis prognósticas com o intuito de prever o risco individual de tratamento. Podem ser utilizados para diagnóstico, rastreamento e aconselhamento terapêutico (BIANCHI et al., 2021; GAFITA et al., 2021; WAGASKAR et al., 2021; WU et al., 2021). Roobol e colaboradores (2010) apresentaram um nomograma que pode ser utilizado como pré-tratamento, cujo desfecho avaliado é o diagnóstico, sendo as variáveis analisadas nesse nomograma PSA, volume da próstata, toque retal e achado da USG transretal.

Figura 5 - Nomograma proposto por Roobol e colaboradores em 2010 para diagnóstico de câncer de próstata.



Fonte: ROOBOL et al., 2010.

Outros pesquisadores também publicaram outros nomogramas, como Chun e colaboradores em 2006 e 2007, que apresentaram dois nomogramas pré-tratamento, um para diagnóstico após a primeira biópsia estendida e outro após a segunda biópsia estendida; ambos utilizam as variáveis idade, toque retal, PSA, % de PSA livre e % dos fragmentos acometidos.

Com o avanço tecnológico, outros métodos passaram a ser extrapolados, dentre os quais os biomarcadores de microRNAs. Alguns estudos apresentaram melhor correlação com o câncer de próstata desse frente ao antígeno prostático específico, além do auxílio diagnóstico no estadiamento e no risco de câncer de próstata (DANIEL et al., 2017; NAM et al., 2019; WANG et al., 2019b).

2.1.5 Tratamento

O tratamento do câncer de próstata depende do quadro clínico do indivíduo, podendo compreender opções terapêuticas cirúrgicas e não cirúrgicas. O tratamento cirúrgico consiste na prostatectomia radical, com retirada total da próstata, incluindo alguns tecidos adjacentes e vesículas seminais. O tratamento não cirúrgico inclui a radioterapia (RT), quimioterapia (QT), Terapia de Privação de Andrógenos (TPA),

terapias ablativas, novas imunoterapias, Ultrassom Focado de Alta Intensidade (HIFU), terapia focal e crioterapia (EVANS, 2018).

O estadiamento da doença auxilia na tomada de decisão para melhor opção de tratamento baseado no avanço da doença. Para os homens com câncer de próstata de baixo risco são indicadas vigilância ativa, HIFU (em casos selecionados), prostatectomia radical e radioterapia. Para indivíduos com risco intermediário, são indicadas prostatectomia radical, radioterapia adicionando TPA e HIFU em casos selecionados. Em situações de alto risco, a terapêutica indicada é a prostatectomia radical adicionando linfadenectomia e radioterapia com TPA (MOHLER; HIGANO; PUGH, 2019).

A vigilância ativa é recomendada para alguns indivíduos de baixo risco que atendam alguns critérios, como antígeno específico da próstata (PSA) ≤ 10 ng/ml, escore de Gleason ≤ 6 , cT1 ou cT2a e ≤ 2 núcleos de biópsia com $< 50\%$ de envolvimento com câncer de cada núcleo positivo. Essa modalidade consiste no seguimento próximo ao paciente, inicialmente sem intervenções de tratamento, com acompanhamento dos níveis de PSA a cada 3 a 4 meses, exame de toque digital a cada 3 a 6 meses e biópsia prostática ao final do primeiro ano de seguimento, com a conduta seguida a cada 12 a 24 meses ou conforme alterações nos exames de seguimento PSA e toque retal. Os benefícios da realização da ressonância magnética durante a vigilância ativa ainda são incertos, porém pode indicar uma alternativa de avaliar a progressão da doença no que tange à identificação de doenças extracapsular (ERNE et al., 2019; GARISTO; KLOTZ, 2017; SKLINDA; MRUK; WALECKI, 2020; WITHERSPOON; BREAU; LAVALLÉE, 2020).

A terapia focal é intermediária entre a vigilância ativa e a prostatectomia radical, consistindo no tratamento apenas na área doente, ou seja, tem o objetivo de poupar ao máximo o tecido prostático sadio e proteger as áreas vizinhas. Existem diferentes formas de energia para o tratamento focal, sendo elas: terapia fotodinâmica, ablação focal por laser, terapia térmica por micro-ondas, ablação tumoral por radiofrequência e radioterapia (externa, braquiterapia, terapia com feixe de prótons e ciberknife) (AHDOT et al., 2019; CONNOR et al., 2020; SCHOSTAK, 2019; WANG et al., 2020).

O HIFU utiliza a alta intensidade de ultrassom para destruir o tecido localizado no foco do transdutor, sem danificar os tecidos adjacentes. O mecanismo de ação consiste no superaquecimento, gerando uma necrose coagulativa e destruição tecidual. As vantagens dessa terapia em relação a outras formas de ablação térmica consistem na

ausência de efeitos cumulativos, podendo ser repetidos por ser energia não-ionizante e não invasiva (CHAUSSY; THÜROFF, 2017; HE et al., 2020).

As prostatectomias radicais podem ser divididas em retropubical abertas, perineais, videolaparoscópicas e assistidas por robôs, sendo que os métodos de escolha devem levar em consideração o indivíduo, a disponibilidade dos serviços e a experiência dos cirurgiões. A técnica cirúrgica por robô tem demonstrado menores complicações, menor sangramento e menor tempo de internação, porém tem a desvantagem de ter pouca disponibilidade nos serviços de saúde (COSTELLO, 2017; COUGHLIN et al., 2018).

A radioterapia consiste na aplicação de radiação ionizante com alvo na dupla hélice do DNA, tendo em vista que as células cancerígenas têm menor potencial de recuperação desse dano, levando à morte clonogênica da célula cancerosa. Essa modalidade pode ser aplicada dentro ou próxima ao tumor (braquiterapia) ou distante do paciente por fonte externa (teleterapia). É indicada como modalidade terapêutica em indivíduos de risco baixo, intermediário e alto, a depender das características do tumor. A radioterapia pode estar associada ou não à terapia hormonal adjuvante; quando associadas, a TPA deve ser ofertada pelo período de 24 a 36 meses (AUA, 2019; KAMRAN; D'AMICO, 2020; MARTIN G et al., 2018; PODDER; FREDMAN; ELLIS, 2018; RANS et al., 2020; ROY; MORGAN, 2019).

A radioterapia apresenta taxas de sucesso oncológico semelhantes à prostatectomia radical e tem como benefícios a manutenção das atividades da vida diária durante o tratamento, sem necessidade de internação e menor risco de desenvolver incontinência urinária. Como efeitos adversos, observa-se a presença proctite, urgência urinária, disúria, retite actínica, cistite actínica, fadiga, disfunção erétil e necessidade de associação com TPA em alguns indivíduos (AUA, 2019; KAMRAN; D'AMICO, 2020; MARTIN G et al., 2018; PODDER; FREDMAN; ELLIS, 2018; RANS et al., 2020; ROY; MORGAN, 2019).

Em casos de câncer de próstata avançados, sensíveis à castração, o uso adicional do quimioterápico Docetaxel e Abiraterona combinado à terapia de privação de androgênio tem sido recomendado, especialmente para regimes de tratamento inicial mais agressivos à doença (BARATA; SARTOR, 2019). Vale ressaltar que o uso de Docetaxel também é recomendado em indivíduos resistentes à castração (NADER; EL AMM; ARAGON-CHING, 2018).

O exame de PSA é utilizado como forma de acompanhar a efetividade do tratamento nas modalidades quimioterapia, radioterapia e prostatectomia radical. Uma

queda de 50% no PSA após a quimioterapia, quando comparado ao PSA pré-tratamento, significa boa resposta ao tratamento, todavia o valor ideal é abaixo de 4ng/mL. Na radioterapia, o sucesso do tratamento é considerado quando o PSA atinge o nível em volta de 1 ng/mL e a recidiva é considerada quando ocorre um aumento de 2 ng/mL após atingir o nadir (ponto mais baixo alcançado em sua curva de queda). Para prostatectomia radical é considerado como sucesso terapêutico valores de PSA <0,2ng/mL. Geralmente o nadir é atingido cerca de 60 a 90 dias após a cirurgia, sendo um valor acima de 0,2ng/mL indicativo de recidiva (MARCOS DALL'OGGIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI, 2013).

Os nomogramas também podem ser úteis para auxiliar na definição mais adequada do tratamento, seja uma monoterapia para órgão confinado ou uma multiterapia em casos localmente avançados. Cada nomograma pode ser específico para avaliar uma determinada condição, como a invasão de vesículas seminais (MARTINI et al., 2019; OHORI et al., 2010), acometimento linfonodal (DIAMAND et al., 2020; GANDAGLIA et al., 2020), extensão extracapsular (ALVES et al., 2020; DIAMAND et al., 2021) e também para avaliar o indivíduo após seu tratamento (AFRIANSYAH et al., 2019; ZHOU et al., 2020).

Ressalta-se que estes tratamentos podem resultar em complicações, sendo as mais comuns as incontinências urinárias, relatadas principalmente entre os indivíduos que realizaram, na sequência, terapias mistas, prostatectomia radical, hormonioterapia e radioterapia. As disfunções sexuais também foram registradas em alguns estudos como consequência principalmente da prostatectomia radical (ALBKRI et al., 2018; CHEN et al., 2017a).

2.2 Magnitude do câncer de próstata

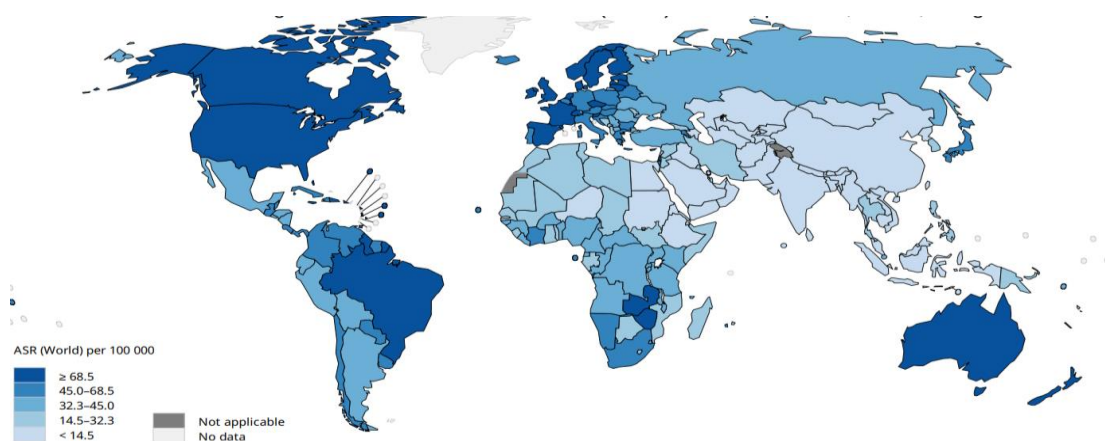
2.2.1 Incidência

O câncer de próstata é o tipo de câncer mundialmente mais comum entre os homens, excetuando o câncer de pele não melanoma, com maior incidência em países desenvolvidos. A nível mundial, a chance de desenvolver câncer de próstata foi de 1 para cada 18 homens, com variação de 1 para 9 em países com alto desenvolvimento sociodemográfico e 1 para 52 em países de baixo desenvolvimento sociodemográfico (FITZMAURICE et al., 2019). Considerando a maior incidência de câncer de próstata em países de alta renda, acredita-se que as disparidades entre regiões do mundo, ou mesmo

intra-regionais, decorram de um maior acesso à tecnologia e aos recursos de saúde nesses países (CHEN et al., 2017b; NEUPANE; BRAY; AUVINEN, 2017; PERNAR et al., 2018; WU et al., 2018).

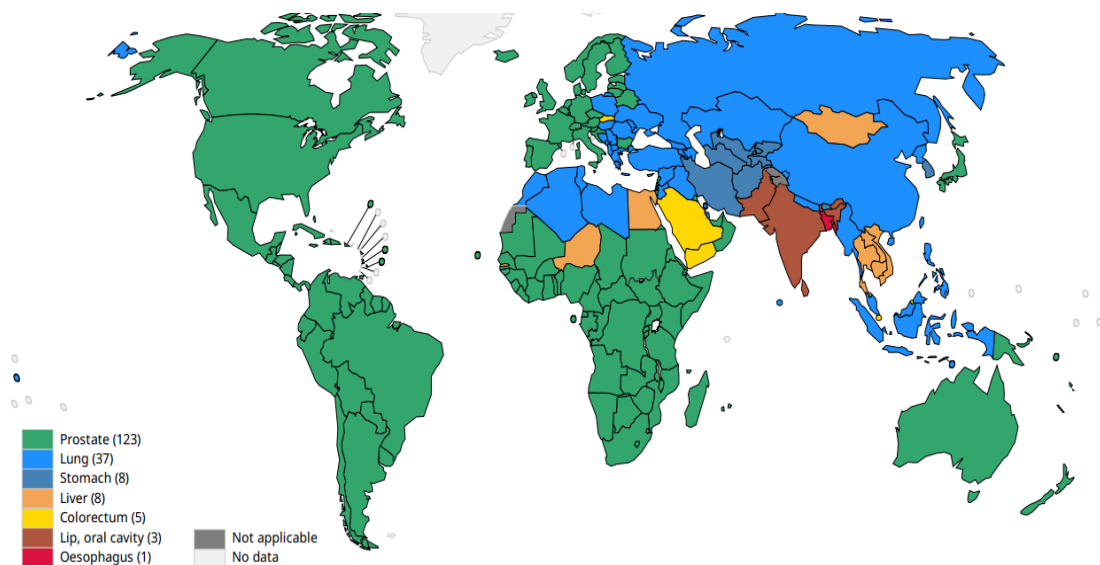
A OMS estimou que em 2020 ocorreram 1.414.259 novos casos no mundo com taxa de incidência ajustada de 30,7 novos casos a cada 100.000 homens. Os continentes com as maiores taxas de incidência ajustadas por idade foram América do Norte (73,7/100.000 homens), Oceania (70,3/100.000 homens) e Europa (63,4/100.000 homens). No Brasil, ocorreram cerca de 78 casos a cada 100.000 homens (FERLAY et al., 2021). A Figura 6, produzida pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), mostra a variabilidade das taxas de incidência ao redor do mundo em 2020, enquanto a Figura 7 demonstra quais foram os tipos de câncer mais incidentes em homens no mundo no mesmo ano.

Figura 6 - Distribuição mundial das taxas de incidência de câncer de próstata, padronizadas por idade pela população mundial, 2020.



Fonte: Globocan 2020; produto da IARC disponível em: <http://gco.iarc.fr/today>.

Figura 7 - Tipos de câncer mais incidentes por país (exceto pele não melanoma), população masculina, 2020.



Fonte: Globocan 2020; produto da IARC disponível em: <http://gco.iarc.fr/today>.

Glandaglia e colaboradores (2021) evidenciaram que as maiores incidências de neoplasia maligna da próstata foram observadas em todos os estratos etários no norte da Europa, com taxas ajustadas de 83,0 novos casos a cada 100.000 homens, enquanto as menores taxas foram observadas na região centro-sul da Ásia com 6,3 novos casos para cada 100.000 homens em 2020.

Por meio de dados disponibilizados pelo GLOBOCAN, um estudo avaliou a taxa de incidência ajustada de câncer de próstata e suas respectivas tendências em 44 países do mundo. As taxas aumentaram de maneira significativa para quatro dos 44 países avaliados, com variação de incremento anual de 2,6% (IC 95%: 0,3-4,9) para China, 6,9% (IC 95%: 3,9- 9,9) para Eslováquia, Bielorrússia 10,9% (IC 95%: 6,9; 15,1) e 17,1% (IC 95%: 3,2-32,8) para Bulgária, durante o período de 2008 a 2012 (CULP et al., 2020).

Nos EUA, ao avaliar as tendências das taxas de incidência de câncer de próstata, constatou-se que a taxas diminuíram 2,5% ao ano, com variação de 155/100.000 homens em 2003 para 105/100.000 homens em 2017, sendo que as maiores taxas foram identificadas na faixa etária de 70 a 74 anos e em homens negros (SIEGEL et al., 2020).

Quanto às Variações das Taxas de Mortalidade e Incidência (VTMI), que refletem os resultados clínicos e a qualidade das intervenções disponíveis para o tratamento do câncer, estas apresentaram-se maiores em continentes menos desenvolvidos. Ao comparar dois países de realidade socioeconômica diferente, como o Brasil e os EUA, pôde-se observar que o Brasil, cuja despesa total com saúde e PIB é quase a metade do

verificado nos EUA (9,5% vs 17,0%), tem uma maior VTMI, correspondendo a 23,7%, enquanto nos EUA essa variação ficou em torno de 13,0% (CHEN et al., 2017a).

Estudos corroboram tal afirmativa como o realizado por Khadhra e colaboradores (2021), que constatou na França durante o período de 2006 a 2010 que as regiões mais desenvolvidas apresentaram maior incidência do câncer de próstata, ao passo que as regiões menos favorecidas apresentaram menor incidência e frequência de tratamento com intenção curativa.

Os estudos sobre incidência de câncer de próstata no Brasil são escassos, mesmo tendo grande relevância na saúde pública, o que torna um desafio debater sobre tal temática. Vale ressaltar que, de acordo com as estimativas do INCA em 2020, a região do Brasil com maior taxa de incidência ajustada para neoplasia maligna da próstata foi a região Nordeste com 20.570 novos casos e taxa de incidência ajustada de 80,3 casos novos/100.000 homens. Em seguida, destaca-se a região Centro-Oeste com 5.350 novos casos e taxa ajustada de 75,7 casos novos/100.000 homens. A região Norte, por sua vez, apresentou aproximadamente 2.770 casos novos e taxa ajustada de 47,8 casos novos/100.000 homens (BRASIL, 2020a).

Collaço e colaboradores (2019) constataram que o câncer de próstata, além de ser a neoplasia mais incidente entre os homens (excetuando o câncer de pele não melanoma), correspondendo a aproximadamente 32% dos cânceres no sexo masculino no Brasil para o ano 2018, foi também a principal causa de óbito para o sexo masculino para os anos de 1996 a 2010. Os autores sugerem que a atenção à saúde do homem não se desenvolveu da mesma forma que as políticas de saúde voltadas às mulheres.

Um estudo ecológico, que utilizou dados disponibilizados pelo INCA para o estado do Tocantins, evidenciou que foram estimados 390 casos novos de neoplasia maligna da próstata para o biênio de 2016 a 2017, sendo 12,3% estimados para a capital do estado Palmas (MESQUITA GRANGEIRO et al., 2019).

Em Rio Branco, capital do estado do Acre, um estudo de base populacional realizado no período de 2007 a 2009, apontou para uma taxa de incidência de câncer de próstata de 75/100.000 homens, sendo considerado o câncer mais comum entre os homens na cidade, com taxas similares a outras capitais do Brasil. Os autores sugerem que essa ocorrência elevada pode ser inerente do processo de envelhecimento populacional e melhores medidas de rastreamento e diagnósticas no município, bem como a persistência de hábitos de vida não saudáveis, como sedentarismo, excesso de peso e consumo de gordura animal (NAKASHIMA; KOIFMAN; KOIFMAN, 2012).

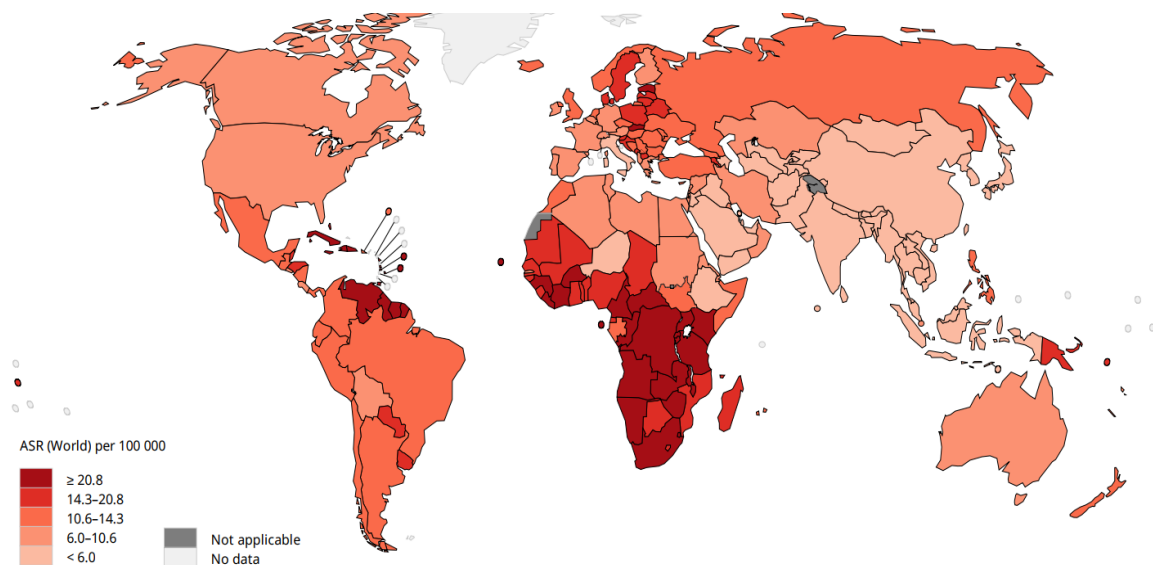
O aumento da expectativa de vida, a inatividade física, o tabagismo, a alimentação inadequada e o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, entre outros fatores, faz com que cada vez mais a população fique exposta a agentes carcinogênicos e estressores (BRASIL, 2020c). O cenário atual no que se refere ao câncer é preocupante, tendo em vista o contexto de transição epidemiológica e demográfica, em que as Doenças e Agravos Não Transmissíveis (DANT'S) incluindo o câncer, são responsáveis pela maior parcela de morbimortalidade no país (DUARTE; BARRETO, 2012; SCHRAMM et al., 2004). No Brasil, a redução na taxa de fecundidade e o envelhecimento populacional imprimiram mudanças no perfil epidemiológico. Em um contexto de aumento do envelhecimento, o câncer de próstata assume grande relevância na avaliação da incidência de câncer no país, tendo em vista que é uma neoplasia maligna considerada da terceira idade (GANDAGLIA et al., 2021; MERRIEL; FUNSTON; HAMILTON, 2018; PERNAR et al., 2018).

2.2.2 Mortalidade

Os indicadores de saúde são ferramentas fundamentais para a saúde pública, considerando que expressam as condições de uma determinada população, servindo como subsídios para o planejamento e controle das atividades em saúde (ANTUNES; CARDOSO, 2015; HARZHEIM et al., 2020). Dentre os principais indicadores identificados para avaliar as condições de vida e desenvolvimento social de uma população encontram-se as taxas de mortalidade (MARINHO, 2019; OPAS, 2008).

De acordo com estimativas da IARC, em 2020 a taxa de mortalidade mundial por câncer de próstata padronizada por idade foi de 7,7/100.000 homens, com grande variação entre os continentes. Maiores taxas foram observadas na África (16,3/100.000 homens) e na América Latina/Caribe (14,2/100.000 homens), e menores taxas foram identificadas no continente Asiático (4,4/100.000 homens) e na América do Norte (8,3 /100.000 homens) (FERLAY et al., 2021). A Figura 8 apresenta a distribuição mundial das taxas de mortalidade por câncer de próstata padronizadas por idade em 2020.

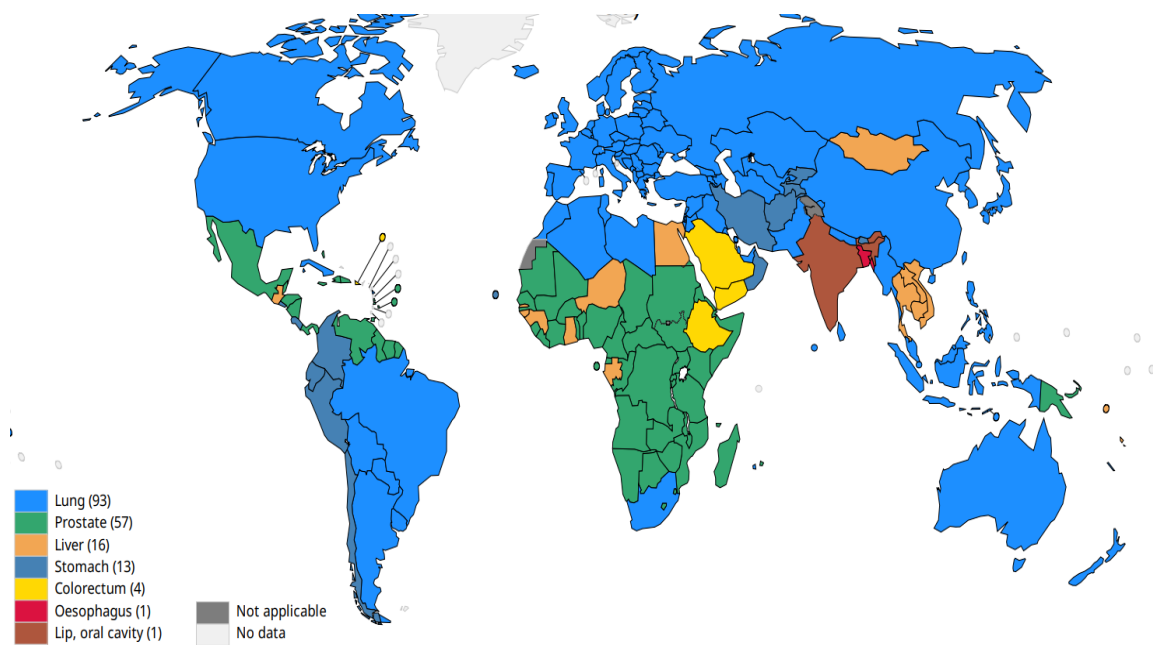
Figura 8 – Distribuição mundial das taxas de mortalidade de câncer de próstata, padronizadas por idade pela população mundial, 2020.



Fonte: Globocan 2020, produto da IARC Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today>.

Na Figura 9, é possível observar os principais tipos de câncer por países, em termos de maior mortalidade em homens no ano de 2020.

Figura 9 – Tipos de câncer com maiores taxas de mortalidade, população masculina, 2020.



Fonte: Globocan 2020, produto da IARC Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today>.

O estudo de Culp e colaboradores (2020), cuja metodologia foi expandida anteriormente, também avaliou a tendência das taxas de mortalidade por câncer de próstata padronizadas por idade. Dos 44 países avaliados, cinco apresentaram tendência decrescente significativa, com variação -4,1% (IC95%: -6,6; -1,3) ao ano para o Brasil e -6,0 (IC 95%: -10,1; -1,8) para Israel.

As taxas de mortalidade quando comparadas às taxas de incidência apresentam menores variações, sendo maiores em países com média e baixa renda, como observado em um estudo que avaliou dados de mortalidade para o ano de 2012 em 49 países, com oscilações nas taxas de mortalidade de 18,1 óbitos/100.000 homens para Costa Rica e Equador e 17,1/100.000 para o Brasil, as menores taxas foram observadas em regiões desenvolvidas e no continente asiático com taxa de 7,5/100.000 homens na Itália e 2,5/100.000 homens na China. Verificou-se também que possuir maior PIB é um fator de proteção para a mortalidade específica de neoplasia maligna da próstata (Risco Relativo= 0,55; IC 95%: 0,46-0,66) (NEUPANE; BRAY; AUVINEN, 2017).

Em um estudo recente englobando sete países da América Latina, no qual foi estimada a taxa de mortalidade por câncer de próstata ajustada por idade para o ano de 2017, verificou-se maiores taxas de mortalidade em Cuba (21,1/100.000 homens) e menores taxas no México (9,4/100.000 homens) (CARIOLI et al., 2017). Trinidad e Tobago, situado na América Central, apresentaram uma das maiores taxas de mortalidade específicas por câncer de próstata do mundo, que variou de 37,9/100.000 homens em 1995 para 79,4/100.000 homens em 2009 (WARNER et al., 2018).

Chatenoud e colaboradores (2014), por meio de um estudo ecológico que analisou a mortalidade por câncer na América Latina, evidenciaram uma tendência crescente da mortalidade por câncer de próstata, com um aumento anual de 1,4% no período de 1997 a 2010 no Brasil e de 1,6% em Cuba no período de 1980 a 2010.

Um estudo realizado na França, no período de 2006 a 2010, evidenciou que o risco da mortalidade e a agressividade do câncer de próstata foram maiores em regiões menos favorecidas em comparação com regiões socioeconômicas mais favorecidas, com RR=3,1 (IC95%: 1,7-5,6) e RR=1,3 (IC 95%: 1,1-1,7), respectivamente (KHADHRA et al., 2021).

Em um estudo de coorte na Suécia com 80.449 indivíduos com diagnóstico de câncer de próstata, no período de 1990 a 2015, constatou-se que metade de todas as causas de óbito foram relacionadas a um segundo câncer primário, enquanto 12,7% tiveram como causa primária de óbito a neoplasia maligna prostática. Os autores apontaram que

homens com câncer de próstata apresentam maior longevidade ao longo do tempo, considerando que o indivíduo pode desenvolver outra neoplasia a ponto de morrer por outro câncer não relacionado à próstata (CHATTOPADHYAY et al., 2019).

Rodrigues e colaboradores (2022) realizaram um estudo ecológico sobre a mortalidade por câncer de próstata e outras causas, durante o período de 2000 a 2015, nas capitais brasileiras, demonstrando que as capitais do Centro-Oeste e do Nordeste apresentaram maior risco de mortalidade significativo ($p < 0,05$) de 1,23 e 1,20, respectivamente, quando comparadas às capitais da região Sul.

Em um estudo observacional retrospectivo que avaliou a mortalidade específica por câncer e a mortalidade por outras causas, em pacientes diagnosticados com câncer de próstata que iniciaram tratamento no Brasil pelo SUS, observou-se que a mortalidade por câncer específica foi associada ao estágio IV (RR = 2,91; IC95%: 2,73-3,11), tratamento sistêmico (RR = 2,10; IC95%: 2,00-2,22) e cirurgia combinada (RR = 2,30; IC95%: 2,18-2,42), ao passo que a mortalidade por outras causas foi associada à idade e comorbidades (BRAGA et al., 2021).

No Brasil, um estudo de tendência temporal das taxas de mortalidade por câncer de próstata, que avaliou todo o país e suas regiões, no período de 1980 a 2010, observou um comportamento ascendente da mortalidade, com um aumento médio de 2,8% ao ano no país. Todas as regiões apresentaram tendência crescente da taxa de mortalidade, sendo que a região Norte, em especial, apresentou tendência crescente durante todo o período, com um aumento de 1,5% (40-49 anos), 2,5% (60 a 69 anos), 3,1% (70 a 79 anos) e 3,0% (≥ 80 anos) ao ano. O aumento das taxas na região Nordeste foi de 3,8/100.000 em 1980 para 14,3/100.000 homens em 2010; no Sul foi de 7,8 para 15,1/100.000 homens no mesmo período, assim como no Sudeste foi de 6,9 para 14,3/100.000 homens; no Norte foi de 3,7 em 1983 para 10,1/100.000 homens em 2010 (CONCEIÇÃO; BOING; PERES, 2014).

Em outro estudo ecológico nacional, que avaliou oito quadriênios durante os anos de 1980 a 2011, por regressão polinomial, observou a ocorrência de um aumento da magnitude das taxas de mortalidade para todo o país. A região Norte apresentou uma variação de 114,9%, quando comparados os anos de 1980 e 2011, com tendência crescente na maior parte do período analisado (SILVA; MATTOS; AYDOS, 2014).

Silva e colaboradores (2011), ao compararem as taxas de mortalidade por câncer de próstata no Brasil, nos anos de 1980 a 2006, observaram uma tendência de aumento tanto para os municípios do interior como para as capitais, com um aumento anual de

0,28% ao ano para todo o país. Os municípios do interior das regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentaram taxas duas vezes maior do que as observadas nas capitais. Acredita-se que esse comportamento possa ser explicado devido ao melhor acesso aos serviços de saúde pelos homens que residem na capital, que dessa maneira tenham recebido um diagnóstico mais precoce da doença, beneficiando-se, assim, de melhores condições terapêuticas, quando comparados aos residentes no interior dos estados.

Em uma análise das tendências da mortalidade do câncer de próstata nas regiões do Brasil, de 2000 a 2015, foi observado que as regiões Norte e Nordeste apresentaram tendência crescente da mortalidade, sendo a partir dos 60 anos para o Norte e a partir dos 50 anos para o Nordeste. A região Centro-Oeste apresentou estabilidade nas taxas, ao passo que as regiões Sul e Sudeste apresentaram tendência decrescente a partir dos 50 anos (ALCANTARA et al., 2021).

Jerez-Roig e colaboradores (2014) evidenciaram por meio de um estudo ecológico um incremento anual de 3,9% (IC 95%: 2,9-4,8) na mortalidade por câncer de próstata na região Norte, no período de 1996 a 2010. As demais regiões do país comportaram-se de maneira oposta à região Norte, pois apresentaram uma tendência decrescente na mortalidade entre 2006 e 2010. Esse estudo também avaliou as projeções da mortalidade no período de 2011 a 2025, estimando uma permanência do cenário de ascensão da mortalidade pela doença na região Norte, com uma taxa de mortalidade padronizada de 13,2/100.000 pessoa-ano no quinquênio de 2021 a 2025.

Um estudo ecológico realizado nas regiões do Brasil e estados da região Centro-Oeste, no período de 1980 a 2011, constatou uma tendência crescente da mortalidade por câncer de próstata em todas as regiões geográficas do país. Apesar da região Norte apresentar as menores taxas de mortalidade, seu comportamento foi de crescimento quando comparados os anos 1983 (3,7 óbitos/100.000 homens) e 2010 (10,1 óbitos/100.000 homens) (CONCEIÇÃO; BOING; PERES, 2014).

Abreu e colaboradores (2016) avaliaram a mortalidade precoce (entre 30 a 69 anos) por câncer de próstata no Brasil e suas regiões, corrigindo as causas de óbito que se encontravam mal definidas ou com idade ignorada, identificando uma tendência decrescente de 0,1% ao ano. A região que apresentou uma maior taxa de mortalidade foi a região Nordeste, sendo de 14,4 óbitos/100.000 homens em 1996 e de 9,2 óbitos/100.000 homens em 2011. Menor mortalidade foi observada na região Sudeste, com taxas de 8,8 óbitos/100.000 homens em 1996 e de 7,4 óbitos/100.000 homens em 2011.

Um estudo ecológico avaliou a mortalidade por câncer de próstata no estado de Santa Catarina e no Brasil, no período de 1980 a 2005, e identificou por meio de regressão linear simples um aumento da mortalidade por câncer de próstata em toda a série histórica, com um incremento no coeficiente de mortalidade de 0,8 óbitos/100.000 homens ao ano no Brasil e de 1,1 óbitos/100.000 homens em Santa Catarina (FRIESTINO et al., 2014).

Em estudo ecológico realizado em São Paulo, situado na região Sudeste, durante o período de 1980 a 2007, as tendências das taxas de mortalidade por câncer de próstata apresentaram-se crescentes em todas as faixas etárias, sendo mais evidente em homens entre 70 e 79 anos, com um incremento anual médio de 0,3%, e na faixa etária de 80 anos e mais, na qual se observou aumento de 1,4% ao ano (NETO et al., 2010). Em Aracajú-Sergipe (SE), cidade localizada no nordeste brasileiro, a partir de um estudo ecológico que avaliou a tendência da mortalidade por câncer de próstata durante o período de 1996 a 2006, verificou-se uma tendência crescente, com uma variação percentual anual de 2,1% (IC95%: 1,3-5,7), sendo que as taxas de mortalidade pela doença variaram de 21,6/100.000 homens em 1996 para 28,9 óbitos/100.000 homens em 2006 (LIMA et al., 2013).

Em Tocantins, ao serem avaliadas as cinco principais causas primárias de morte por câncer, observou-se que o câncer de próstata teve as maiores taxas de mortalidade padronizadas por idade durante o período de 2010 a 2014, sendo 21,9 em 2010 e 29,3 óbitos/100.000 homens em 2014 (MESQUITA GRANGEIRO et al., 2019).

Nakashima e colaboradores (2011) identificaram uma tendência crescente e significativa da mortalidade por câncer de próstata em Rio Branco, no estado do Acre, correspondendo a uma variação percentual anual de 3,3 % no período de 1988 a 2004, sendo observada em 2004 uma taxa de mortalidade de 12,1 óbitos por 100.000 homens. Acredita-se que esse aumento pode ter decorrido de melhorias no acesso e nas técnicas diagnósticas, bem como da implantação do teste de PSA, que pode ter resultado em diagnósticos precoces. Outra hipótese é que a longevidade e o maior controle das doenças crônico-degenerativas podem ter gerado um maior tempo de exposição do homem para o desenvolvimento do câncer de próstata.

Considerando que alguns marcadores genéticos estão associados ao maior risco de mortalidade por câncer de próstata, a presença deles pode auxiliar na tomada de decisão para adesão de tratamentos mais agressivos para pessoas mais suscetíveis ao desfecho de óbito, e/ou na decisão de diminuir os tratamentos mais agressivos para

homens com bom prognóstico do câncer de próstata (KARYADI et al., 2015; LIN et al., 2011).

Um estudo de coorte realizado na Áustria, no período de 2004 a 2007, avaliou a presença desses marcadores e o desfecho da mortalidade. Observou-se que a mortalidade global e específica dos pacientes com câncer de próstata apresentaram uma associação positiva com o comprimento longo do Telômero Relativo de Leucócito (RLT), sendo o risco relativo de, respectivamente, 1,2 (IC95%: 1,1-1,4) e 1,2 (IC95%:1,1-1,5) vezes maior, quando comparado aos homens com o comprimento normal do Telômero (RENNER et al., 2018).

Um estudo caso-controle com pacientes recrutados na seção de Urologia de um Hospital Universitário da Áustria, avaliando também o RLT, por um método quantitativo bem estabelecido de reação em cadeia de polimerase, incluiu 162 indivíduos como controle, sem desenvolvimento de câncer durante o acompanhamento, e 110 casos de pacientes com câncer de próstata localizado não tratados. O estudo demonstrou que pacientes com telômeros leucocitários longos tiveram uma sobrevida sem metástase e específica para câncer de próstata significativamente pior comparados àqueles com telômeros curtos, apontando que o tamanho longo foi considerado um marcador para fatalidade do câncer de próstata (SVENSON; ROOS; WIKSTRÖM, 2017).

As alterações genéticas com Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) também têm sido associadas ao câncer de próstata fatal, como observado em um estudo de coorte realizado em Seattle-EUA, que evidenciou uma predisposição hereditária para a doença fatal baseada em história familiar com a presença de alterações SNP (KARYADI et al., 2015).

Fatores raciais também têm se mostrado como prognóstico de risco para mortalidade específica por câncer de próstata. Mesmo ajustando por possíveis variáveis confundidoras, como o status socioeconômico. Em estudo de coorte retrospectivo realizado em 2018, que acompanhou homens recém-diagnosticados com câncer de próstata no período de 1989 a 2015, foi possível observar um maior risco de morte específica por câncer de próstata entre os afro-americanos, quando comparados aos brancos não hispânicos (WILLIAMS et al., 2018).

Outro fator importante que também evidenciou associação positiva com a mortalidade por câncer de próstata foi o IMC elevado, sendo identificado que homens a partir dos 50 anos obesos apresentam maior risco de câncer de próstata fatal sendo HR:

1,55 (IC95% 1,05; 2,29), quando comparados aos que não foram classificados com sobrepeso (KELLY et al., 2017).

Por outro lado, o nível socioeconômico alto está associado a uma menor mortalidade por câncer de próstata e a uma maior probabilidade para o tratamento curativo do câncer em estágios iniciais e intermediários (TOMIC et al., 2018).

No que se refere ao impacto do rastreamento por dosagem de PSA e toque retal sobre o desfecho da mortalidade específica por câncer de próstata, ainda não existe um consenso na comunidade científica atual, tendo em vista que importantes ensaios clínicos randomizados apresentaram resultados controversos sobre essa conduta, como o realizado na Finlândia, de 1996 a 2014, que concluiu que nos homens que realizaram o rastreamento do câncer de próstata tiveram uma redução de 20% na mortalidade por esse câncer e um melhor prognóstico relacionado à doença em estágio avançado (NEUPANE et al., 2018).

Em contrapartida, num ensaio clínico randomizado com homens de 50 a 69 anos submetidos a uma única triagem de PSA (n= 189.386) e homens que não realizaram uma triagem de PSA (n= 219.439), a inclusão do rastreamento aumentou o número de diagnósticos de câncer de próstata em estágios iniciais, porém não apresentou diferença significativa na mortalidade específica por câncer de próstata no grupo de intervenção (0,3/1.000 pessoas-ano para o grupo de intervenção e 0,3 para o grupo de controle) após um acompanhamento de 10 anos (MARTIN et al., 2018).

Vale ressaltar que dois importantes estudos, já abordados anteriormente, denominados PLCO e ERSPC, apresentaram resultados controversos sobre o impacto do rastreamento do câncer de próstata na mortalidade (ANDRIOLE et al., 2009; SCHRÖDER et al., 2014; SHOAG; MITTAL; HU, 2016). Porém, esses resultados devem ser analisados com cautela devido a diferenças nas metodologias e conduções dos estudos.

Em suma, no que se refere aos padrões de mortalidade por neoplasia maligna de próstata, o Brasil tem um comportamento ascendente desse indicador, diferentemente de países mais desenvolvidos. Apesar dos fatores que levam a esse aumento não serem amplamente conhecidos, sabe-se que se o câncer de próstata for diagnosticado e tratado em tempo adequado, é considerada uma neoplasia maligna com bom prognóstico e elevada sobrevida (BRASIL, 2015). Portanto, as políticas públicas devem ser voltadas para melhorar o acesso aos serviços de saúde e direcionadas para o diagnóstico precoce, a fim de auxiliar na redução da morbimortalidade por essa doença no país.

2.2.3 Sobrevida

A análise de sobrevida permite avaliar o tempo de duração esperado em que o evento a ser observado ocorre em diferentes indivíduos, sendo utilizada para expressar um prognóstico, particularmente em avaliação para tratamentos de câncer. A probabilidade de sobrevida é caracterizada pela probabilidade de sobreviver até o intervalo de tempo especificado, dado que o sujeito estava vivo no início do intervalo do tempo determinado (GORDIS, 2017).

Nos EUA, uma análise de sobrevida dos casos de câncer de próstata diagnosticados durante o período de 2001 a 2016, observou um aumento da sobrevida específica em 5 anos de 97,5% para 99,3% para o câncer localizado, e de 28,7% para 32,3% para o câncer metastático, comparando os períodos de 2001-2005 com 2011-2016 (SIEGEL et al., 2020). Ainda nos EUA, um estudo avaliou indivíduos diagnosticados com adenocarcinoma entre 2004 e 2014, com suas respectivas sobrevidas pautadas no tipo de tratamento realizado, identificando que na análise multivariada a prostatectomia radical foi associada a uma maior sobrevida global, quando comparada à radioterapia externa (*Hazard Ratio*-HR= 2,30; IC 95%: 1,70-3,20) e braquiterapia (HR = 2,90; IC 95%: 1,40-6,20) (SEBASTIAN et al., 2019).

Na Nova Zelândia, um estudo avaliou a sobrevida global e específica de homens diagnosticados com câncer de próstata, entre 2000 e 2016, apresentou diferentes sobrevidas de acordo com as diferenças étnicas da população. De acordo com o estudo, nos grupos étnicos Māori (indígenas), Pacífico, Asiático e Europeu foram constatadas sobrevidas globais em 15 anos de 39,8%, 43,6%, 63,3% e 46,5%, respectivamente, e sobrevidas específicas na mesma ordem de 62,7%, 64,3%, 79,8% e 72,0%. Foram aventadas várias hipóteses para tais observações, destacando-se as diferenças de comorbidades, acesso à saúde e grau de câncer no momento do diagnóstico entre os grupos (MATTI; ZARGAR-SHOSHTARI, 2021).

Já na Suécia, foram avaliados homens menores de 90 anos diagnosticados com câncer de próstata no período de 1998 a 2016. A análise identificou que a sobrevida global e específica em 5 anos foram, respectivamente, 90% e 87%, enquanto que aos 10 anos foram de 84% e 77%, respectivamente (ORRASON et al., 2021).

Outro estudo também realizado na Suécia comparou as sobrevidas em homens com câncer de próstata metastáticos em momentos distintos e identificou que entre 1998 a 2001 e 2010 a 2015, a sobrevida mediana aumentou 6 meses para todos os homens. Ao estratificar por faixas etárias, os homens com 60 a 69 anos tiveram o maior aumento na

sobrevida (14 meses), comparados a faixa etária de 0 a 59 anos. Ao realizar a análise multivariada, observou-se que o risco de morrer para os homens diagnosticados no período de 2010 a 2015 foi menor (HR= 0,77; IC 95%: 0,68;0,86), quando comparado aos diagnosticados entre 1998 e 2001. De acordo com o estudo, esses achados sugerem que o aumento da sobrevida pode estar relacionado à ampliação do uso do tratamento sistêmico em indivíduos metastáticos nos anos mais recentes (WESTERBERG et al., 2020).

Ainda na perspectiva de comparar homens com câncer de próstata metastático, foi realizado nos EUA um estudo de sobrevida comparando os diagnosticados entre 2010 a 2016 com 2000 a 2003 e 2004 a 2009. Esse estudo evidenciou que houve um aumento, embora discreto, na sobrevida global e específica (4 meses) em homens com metástase óssea e visceral (estágios M1b e M1c) com diagnósticos de períodos mais recentes. Os autores concluíram que esse aumento pode estar relacionado ao uso de alguns agentes de tratamento, como terapias antiandrógenas de segunda linha introduzidas nos anos mais recentes (KIM et al., 2021).

Em uma revisão com metanálise sobre o tratamento adjuvante (quimioterapia) em pacientes com câncer de próstata de alto risco, após terapia local primária, observou-se que indivíduos que realizaram terapia adjuvante com docetaxel após o tratamento local primário apresentaram um leve benefício na sobrevida global com HR= 0,79 (IC 95% 0,63-0,98), mas não apresentaram aumento da sobrevida específica e sobrevivência livre de recidiva bioquímica (ZHANG et al., 2021). Outra metanálise indicou que o tratamento local com radioterapia externa, cirurgia ou braquiterapia parece aumentar significativamente a sobrevida geral e a específica em homens com câncer prostático metastático (CARNEIRO et al., 2017). Esses achados com base em estudos de sobrevida sugerem que o tratamento local para homens com a doença avançada e/ou metastática tem aumentado significativamente a sobrevida desses indivíduos.

Em um estudo que avaliou a sobrevida específica por câncer de próstata na era pós exame PSA (após 1990), com base em 12 países europeus e nos EUA, no período de 1990 a 2006, foi possível identificar um aumento significativo da sobrevida específica e também da incidência por esse câncer em todos os países analisados. A variação das estimativas de sobrevida específica para faixa etária de 60 a 64 anos, entre 2000 a 2004, foi de 63,7% (na Lituânia) a 94,8 % (em Genebra); para faixa etária de 65 a 74 anos, foi de 46,8% (na Eslovênia) a 92,1% (nos EUA) (NEPPL-HUBER et al., 2012).

Beksisa e colaboradores (2020), por meio de um estudo de base hospitalar na Etiópia, identificaram que os homens diagnosticados com câncer de próstata entre 2012 a 2016 apresentaram uma sobrevida global de 57%, 38,9% e 22%, aos 2, 3 e 5 anos de seguimento. As sobrevidas variaram de acordo com o estágio do câncer, presença ou ausência de metástase distante, tratamento anti-androgênico e nível de PSA sérico.

Em um estudo de base populacional realizado no período de 2002 a 2008, nas cinco regiões geográficas do Brasil, identificou-se que as probabilidades globais e específicas de sobrevida do câncer de próstata diminuíram com o avançar da idade, estadiamento do tumor e número de internações. Quanto ao primeiro tratamento ambulatorial, aqueles que iniciaram com radioterapia apresentaram uma sobrevida de 62%; já os que iniciaram por quimioterapia apresentaram uma sobrevida de 24%. A sobrevida global foi de 53% no Norte, 53% no Centro-Oeste, 51% no Nordeste, 51% no Sudeste e 45% no Sul. Enquanto que as sobrevidas específicas foram de 72% no Sudeste, 71% no Norte, 71% no Nordeste, 68% no Centro-Oeste e 62% no Sul (BRAGA et al., 2017).

Braga e colaboradores (2021) identificaram que a sobrevida específica para câncer de próstata no Brasil em 160 meses foi de 75%, e a sobrevida por outras causas foi de 67%, sendo que a sobrevida diminui a medida que aumenta a idade. Além disso, indivíduos com estágio IV da doença apresentaram uma sobrevida específica de 60%. Quanto à modalidade de tratamento, aqueles que submeteram ao tratamento sistêmico ou cirurgia combinada apresentaram menores sobrevidas específicas, quando comparados a outras modalidades de tratamento.

Um estudo de sobrevida realizado em um hospital público do Rio Grande do Sul, evidenciou que os indivíduos que foram diagnosticados e tratados no período de 1999 a 2005 apresentaram uma sobrevida global de 83,3% em 5 anos e 56,2% em 10 anos. A sobrevivência sem recorrência bioquímica da doença foi de 54% em 5 anos e 28% em 10 anos. Nesse estudo, ainda foi possível observar que os fatores de pior prognóstico foram estadiamento metastático e $PSA \geq 20$ ng/dL, enquanto que o de melhor prognóstico foi idade entre 60 a 75 anos (SARTORI; MARASCIULO, 2014).

Pirajá e colaboradores (2013), analisaram uma coorte hospitalar identificada a partir do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) de um hospital em Teresina- PI, no período de 2000 a 2006. Foi estimada uma sobrevida específica por câncer de próstata de 78,46% em cinco anos. Em relação ao diagnóstico, foi observada menor sobrevida no maior estadiamento (IV), correspondendo a 63% em 5 anos. Vale ressaltar, que a sobrevida

desses pacientes diminuiu com o avançar da idade e com o estadiamento avançado no momento do diagnóstico.

Em uma coorte hospitalar composta por 258 pacientes do INCA, localizado na cidade do Rio de Janeiro, atendidos no período de 1990 a 1999 e com resultado histológico de câncer de próstata no estágio I e II, identificou-se uma sobrevida em cinco anos de 91,2% em pacientes com PSA pré-tratamento $< 40\text{ng/ml}$. Nos pacientes com valores $\geq 40\text{ng/ml}$, a sobrevida em cinco anos foi de 70,1%. No que concerne ao escore de Gleason, pacientes com valores de 2 e 4, considerados bem diferenciados, não apresentaram óbito durante o seguimento; já os pacientes com escore de 5 e 6, apresentaram uma sobrevida em cinco anos de 87,3%. As curvas de sobrevida apresentaram diferenças estatisticamente significativas nas categorias cor da pele (sobrevida de 96,1% para negros e pardos e de 84,6% para brancos) e tratamento (sobrevida de 79,8% para indivíduos tratados com radioterapia e 96,5% para aqueles tratados com prostatectomia radical) (MIGOWSKI; AZEVEDO, 2010).

Diante do exposto, pode se observar que os estudos de sobrevida auxiliam na análise dos padrões de saúde em diferentes populações, modalidades de tratamento, estimativas de prognósticos e exposições a fatores de risco, sendo considerados como importantes ferramentas para avaliação da saúde.

Ressalta-se que a magnitude do câncer de próstata apresenta disparidades no comportamento dos indicadores de saúde em diferentes localidades do Brasil, com diferenças interregionais e intraregionais, o que confere relevância ao estudo das características epidemiológicas do câncer de próstata no Brasil e por regiões específicas, assim como por estados específicos.

3. JUSTIFICATIVA

As Doenças e Agravos Não Transmissíveis (DANT'S), dentre as quais se destaca o câncer, têm sido um dos principais problemas de saúde pública na atualidade. O câncer de próstata, considerado um câncer da terceira idade, por sua vez, abrange a população masculina, que culturalmente não vivencia cuidados preventivos, conforme recomendado pelos serviços e profissionais de saúde.

Na literatura científica, verifica-se um aumento substancial de indivíduos com câncer de próstata, sendo o sobrediagnóstico apontado como principal causa deste crescimento, tendo como consequência o aumento da morbidade associada aos sobretratamentos. Algumas agências governamentais defendem que os sobrediagnósticos e sobretratamentos são devidos a tumores que ficariam clinicamente não identificados ao longo da vida do homem.

Nessa perspectiva, deve ser cada vez mais avaliado com cautela a necessidade de tratamento de um número considerável de neoplasias malignas incidentes que não afetariam a saúde e a sobrevida dos indivíduos com câncer de próstata, na tentativa de prevenir as morbidades permanentes provocadas pelos tratamentos como prostatectomia radical, hormonioterapia e radioterapia. Todavia, apesar da longa sobrevida, uma parcela dos indivíduos com câncer de próstata pode evoluir para metástase.

Dessa forma, é imprescindível identificar pacientes com a doença potencialmente agressiva, para planejar estratégias mais apropriadas e individualizadas, melhorando assim o prognóstico e a sobrevida desses homens. Ressalta-se que o tratamento em tempo oportuno também contribui para o aumento da sobrevida de homens com a neoplasia maligna da próstata, sendo necessário estratégias para acesso e disponibilização dos serviços de saúde de maneira efetiva e igualitária no Brasil.

Todas essas questões conferem relevância à situação do câncer de próstata na saúde pública. Porém, poucos estudos foram realizados utilizando dados de coortes da região Norte e acreanas. Sendo assim, tornou-se oportuno realizar uma revisão integrativa de literatura sobre a morbimortalidade e sobrevida do câncer de próstata no Brasil, descrever o perfil clínico-epidemiológico da coorte hospitalar de pacientes com câncer de próstata atendidos na rede pública da região Norte, assim como avaliar os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento sobre a mortalidade do câncer de próstata no estado do Acre.

Tais informações podem contribuir para a gestão e o planejamento de ações em saúde que promovam o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz ao homem com câncer de próstata no oeste Amazônico.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Analisar as características epidemiológicas do câncer de próstata no Brasil, região Norte e estado do Acre.

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a morbidade, mortalidade e sobrevida do câncer de próstata por regiões geográficas do Brasil, a partir de uma revisão integrativa da literatura.
- Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos casos de câncer de próstata informados pelos Registros Hospitalares de Câncer da região Norte do Brasil, no período de 2008 a 2019.
- Analisar os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento sobre as taxas de mortalidade por câncer de próstata no estado do Acre, no período de 1990 a 2019.

5. MÉTODOS

O presente estudo foi estruturado no formato de três artigos científicos, desenvolvidos para contemplar os objetivos específicos propostos para a tese, a saber:

Artigo 1 - Caracterização da morbimortalidade e sobrevida do câncer de próstata por regiões geográficas do Brasil, uma revisão integrativa;

Artigo 2 - Câncer de próstata: estudo descritivo dos casos informados pelos Registros Hospitalares de Câncer da região Norte, 2008-2019;

Artigo 3 - Efeitos da idade, período e coorte na mortalidade por câncer de próstata no Oeste Amazônico.

O primeiro artigo foi desenvolvido com a finalidade de caracterizar a morbidade, mortalidade e sobrevida do câncer de próstata por regiões geográficas do Brasil, a partir de uma revisão integrativa da literatura. A revisão foi realizada em seis etapas, contemplando a elaboração da pergunta norteadora, busca na literatura, definição das informações a serem extraídas, análise das informações dos estudos incluídos, interpretação dos resultados e apresentação da revisão. A busca ocorreu nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), de artigos publicados entre 2000 e 2021.

O segundo artigo foi elaborado para descrever as características epidemiológicas dos casos de câncer de próstata informados pelos Registros Hospitalares de Câncer (RHC) da região Norte, de 2008 a 2019. As informações foram extraídas do Integrador RHC (IRHC), um sistema desenvolvido para consolidação das bases de dados enviadas pelos estabelecimentos habilitados na alta complexidade no SUS e também voluntários.

O terceiro artigo foi desenvolvido com a finalidade de analisar os efeitos da idade, período e coorte de nascimento sobre as taxas de mortalidade por câncer de próstata no estado do Acre, no período de 1990 a 2019. Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais das taxas de mortalidade por câncer de próstata no estado do Acre, no período de 1990 a 2019. Os dados de mortalidade foram obtidos no Departamento de Informática do SUS (DATASUS) por meio do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

Os métodos dos artigos estão descritos no escopo dos mesmos, conforme resultados apresentados a seguir.

6 RESULTADOS

6.1 Artigo 1 - Caracterização da morbimortalidade e sobrevida do câncer de próstata por regiões geográficas do Brasil: uma revisão integrativa*

Thainá Souza Ribeiro¹; Simone Perufo Opitz¹; Maria Fernanda de Sousa Oliveira Borges¹

RESUMO

O estudo teve por objetivo caracterizar a morbidade, mortalidade e sobrevida do câncer de próstata por regiões geográficas do Brasil. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, dividida em seis etapas, que consistiram na elaboração da pergunta norteadora, busca na literatura, definição das informações a serem extraídas dos estudos, análise das informações, interpretação dos resultados e apresentação da revisão. A busca ocorreu nas bases *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), de artigos publicados entre 2000 e 2021. Foram selecionados 29 artigos, dos quais seis (20,7%) foram desenvolvidos a nível nacional e 23 (79,3%) em estados específicos, com maior concentração no Sudeste. Os achados sugerem aumento da morbimortalidade da doença no país, com disparidades regionais na tendência de mortalidade e associação de alguns fatores de risco com desfecho desfavorável à sobrevida. Estudos para o monitoramento do câncer de próstata são relevantes, especialmente mediante as diferenças regionais, com destaque para o Norte e Nordeste, onde a tendência da mortalidade pela doença foi crescente.

Palavras-chave: Neoplasias da Próstata; Morbidade; Mortalidade; Sobrevida.

ABSTRACT

The study aimed to characterize the morbidity, mortality and survival of prostate cancer by geographic regions of Brazil. An integrative literature review was conducted, divided into six stages, which consisted of the development of the guiding question, literature search, definition of the information to be extracted, information analysis, interpretation of results and presentation of the review. The search was made in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) databases for articles published between 2000 and 2021. A total of 29 articles were selected, of which six (20.7%) were developed nationally and 23 (79.3%) in specific states, with a higher concentration in the Southeast. The findings suggest increased morbidity and mortality of the disease in the country, with regional disparities in mortality trends and association of some risk factors with unfavorable survival outcomes. Studies to monitor prostate cancer are relevant, especially in the face of regional differences, such as those observed in the North and Northeast, where the trend in mortality from the disease has been increasing.

Keywords: Prostate Neoplasms; Morbidity; Mortality; Survival.

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Universidade Federal do Acre.

*Artigo aprovado em 07 de junho de 2022 para publicação na Revista Conjecturas (ISSN: 1657-5830; Qualis 2019 - área única: A3).

INTRODUÇÃO

No Brasil, o processo de transição demográfica e epidemiológica, decorrente do declínio das taxas de fecundidade, diminuição das doenças transmissíveis, redução da mortalidade infantil e aumento da expectativa de vida, desencadeou importantes mudanças no cenário etário e de saúde, caracterizado pelo avanço do envelhecimento populacional e aumento das doenças crônicas, das quais o câncer se destaca pelas elevadas magnitudes de morbimortalidade (FRIESTINO et al., 2013; TRAVASSOS; COELHO; KUENNING, 2020, RIBEIRO et al., 2020).

Na população masculina brasileira, o câncer de próstata é considerado um dos principais tipos de neoplasia maligna, ocupando a proporção de 32,4% dos casos novos de câncer, com taxas padronizadas de incidência de 78,0/100.000 e de mortalidade de 13,7/100.000 homens em 2020 (FERLAY et al., 2020a). Considerando que esta neoplasia tem como principal fator de risco a idade avançada, com o envelhecimento populacional do país, a projeção é que ocorra um aumento de 83% no número estimado de casos novos em 2040 (FERLAY et al., 2020b).

Além da idade, são estabelecidos como fatores de risco para o câncer de próstata a história familiar de câncer, raça afrodescendente, mutações (BRCA 1 e BRCA 2, por exemplo) e condições genéticas (síndrome de Lynch). Já fatores modificáveis, de cunho ambiental e de estilo de vida, tais como tabagismo e obesidade, não possuem associação tão bem estabelecida na etiologia da doença, sendo considerados fatores que podem aumentar o risco de câncer de próstata avançado (PERNAR et al., 2018, GANDAGLIA et al, 2021).

Aspectos socioeconômicos, disponibilidade estrutural dos serviços de saúde, acesso à detecção precoce e tratamento oportuno são apontados como determinantes para a carga de câncer, condicionando as desigualdades observadas na variação do perfil de morbidade, mortalidade e sobrevida do câncer de próstata identificada entre os distintos países e até mesmo dentro de uma nação (BARBOSA et al., 2015; BROWN et al., 2018). Em um país com dimensões continentais e com marcantes disparidades regionais como o Brasil, a observação desses indicadores é fundamental para o desenvolvimento de políticas públicas e adequado planejamento dos serviços de saúde em um contexto de avanço epidemiológico do câncer (JEREZ-ROIG et al., 2014; BRAGA et al., 2021).

Diante disso, o presente estudo tem por objetivo caracterizar a morbidade, mortalidade e sobrevida do câncer de próstata por regiões geográficas do Brasil, a partir de uma revisão de literatura.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que reúne estudos e sintetiza o conhecimento existente sobre um determinado assunto, possibilitando a análise científica sobre um tema de interesse de forma sistemática e ordenada (ROMAN; FRIEDLANDER, 1998; MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). A revisão integrativa permite a inclusão de estudos com diferentes delineamentos metodológicos, teóricos e empíricos, experimentais e não-experimentais, com abordagem qualitativa e quantitativa, favorecendo o alcance de uma compreensão ampla dos resultados evidenciados sobre o tema analisado (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Por meio da revisão integrativa de literatura, diferentes propósitos podem ser alcançados, tais como a definição de conceitos, revisão de teorias, análise de um problema para tomada de decisão, incorporação de evidências para a prática clínica e identificação do panorama do conhecimento atual sobre o tópico em estudo (ROMAN; FRIEDLANDER, 1998; BROOME, 2000).

A elaboração dessa modalidade de revisão envolve a utilização de rigor metodológico, clareza e replicabilidade no processo da pesquisa (BEYEA; NICOLL, 1998). Embora os estudos variem, existem padrões para a condução da revisão integrativa, que envolvem selecionar hipóteses ou questões para a pesquisa, estabelecer critérios para a seleção da amostra, caracterizar as pesquisas originais, analisar os dados, interpretar os resultados e apresentar a revisão (GANONG, 1987; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). Diante disso, a presente revisão foi construída em seis etapas, baseadas nas propostas de Ganong (1987), Beyea e Nicoll (1998), Broome (2000) e Whittemore e Knafl (2005).

A primeira etapa consistiu na elaboração da pergunta norteadora, fundamental para determinar o problema de pesquisa e o propósito da revisão. Para guiar a presente revisão, elaborou-se a seguinte questão: Quais são as características epidemiológicas de morbidade, mortalidade e sobrevida do câncer de próstata segundo as regiões geográficas do país?

A segunda etapa envolveu a busca na literatura, a partir de critérios de inclusão e exclusão para definição da amostra. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). A base de dados SciELO (<http://www.scielo.org/php/index.php>) foi

escolhida por ser uma das mais importantes bibliotecas eletrônicas de periódicos científicos brasileiros. A base de dados LILACS (via Biblioteca Virtual de Saúde – <http://lilacs.bvsalud.org/>) foi selecionada por sua relevância na literatura técnico-científica em saúde e por abranger a literatura de países da América Latina e Caribe, incluindo o Brasil. A base de dados MEDLINE (via Biblioteca Virtual de Saúde – <https://bvsalud.org/>) foi selecionada por ser a principal da área biomédica produzida pela National Library of Medicine dos Estados Unidos, indexando uma amplitude de referências bibliográficas de diferentes países.

Para realização da busca nas bases de dados, foram utilizados os descritores câncer de próstata ou neoplasias da próstata, bem como seus correspondentes em espanhol e em inglês, conforme descritores controlados, definidos no site dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), disponível em <<https://decs.bvsalud.org/>>, e no Medical Subject Headings (MeSH), disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>>. Utilizou-se o operador booleano OR, para combinar os descritores, além de filtros definidos de acordo com os critérios de seleção do estudo e disponibilidade das bases de dados (Quadro 1).

Quadro 1 – Distribuição das combinações dos descritores, campos de busca e filtros, de acordo com as bases de dados, abril/maio 2022.

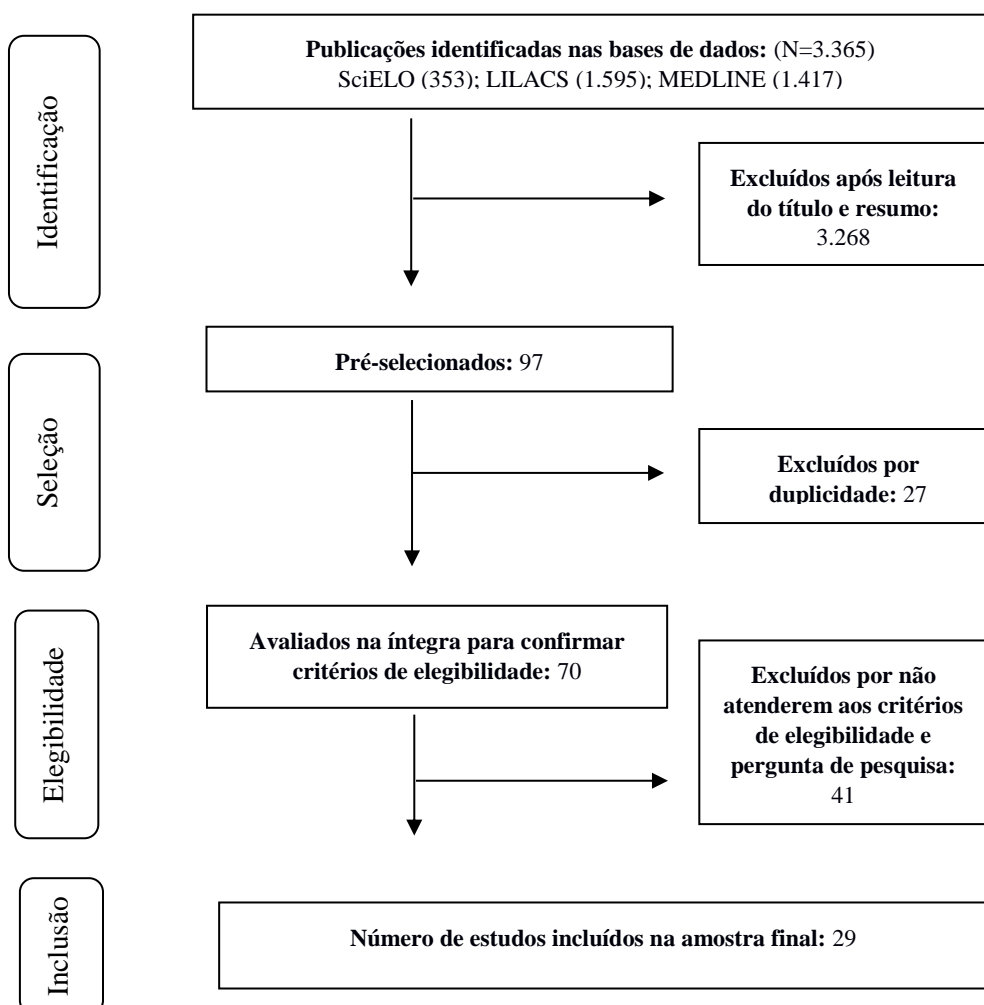
Base de Dados	Descritor	Campo de Busca	Filtros
SciELO	Neoplasias da próstata OR câncer de próstata OR neoplasias de la próstata OR prostatic neoplasms	Todos os índices	Idioma Coleções (Brasil) Ano de publicação
LILACS	Neoplasias da próstata OR câncer de próstata OR neoplasias de la próstata OR prostatic neoplasms	Título, resumo ou assunto	Texto completo Idioma País de afiliação (Brasil) Ano de publicação
MEDLINE	Neoplasias da próstata OR câncer de próstata OR neoplasias de la próstata OR prostatic neoplasms	Título, resumo ou assunto	Texto completo Idioma País de afiliação (Brasil) Ano de publicação

Para a seleção dos estudos, além da questão norteadora, foram utilizados como critérios de elegibilidade ser artigo original, abordando especificamente o câncer de próstata no objetivo do estudo, com resumo e texto completo disponíveis nas bases de dados, no idioma português, espanhol ou inglês, e publicado entre 2000 e 2021. Foram definidos como critérios de exclusão: teses, dissertações, monografias, editoriais, cartas ao editor, manuais, livros, capítulos de livros e artigos duplicados em bases de dados.

O processo de busca ocorreu entre abril e maio de 2022, realizada aos pares, por duas pesquisadoras. A princípio, foi feita a pré-seleção dos estudos pela leitura do título e do resumo, sendo previsto que na falta de consenso em relação ao conteúdo de um estudo, este seria pré-selecionado para leitura na íntegra e posterior decisão por uma terceira pesquisadora. As publicações selecionadas foram processadas utilizando o software Zotero (<https://www.zotero.org/>).

Na fase de pré-seleção, 3.365 estudos foram identificados nas bases de dados com uso dos filtros elencados no Quadro 1. Após leitura do título e resumo, foram excluídos 3.268 estudos (SciELO: 321; LILACS: 1.541; MEDLINE: 1.406), sendo pré-selecionados 97 estudos. Em seguida, foram removidos 27 artigos duplicados, totalizando 70 artigos para avaliação. Após apreciação do estudo com base na pergunta de pesquisa e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão para confirmar elegibilidade, foram removidos 41 artigos, permanecendo 29 artigos na amostra da presente revisão, conforme fluxograma a seguir (Figura 1).

Figura 1- Fluxograma de seleção dos artigos sobre características epidemiológicas de morbidade, mortalidade e sobrevida de câncer de próstata, Brasil, 2000-2021.



A terceira etapa consistiu na definição das informações que seriam extraídas dos estudos selecionados, por um instrumento capaz de sumarizar as informações e catalogar as referências. O instrumento de coleta de dados contemplou as seguintes informações: autor; ano de publicação; local; região geográfica do Brasil; população; fonte de dados; período de estudo; delineamento; e principais resultados.

A quarta etapa correspondeu à análise das informações dos estudos incluídos conforme similaridades e qualidade metodológica. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada com a ferramenta denominada Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE), composta por um conjunto de itens que deveriam estar presentes no título, resumo, introdução, métodos, resultados e discussão de artigos que descrevem estudos observacionais. A lista de verificação contém 22 critérios, dos quais 18 são comuns a estudos de coorte, caso-controle e transversais, e quatro são específicos de cada um desses delineamentos (MALTA et al., 2010). Foram estabelecidas três categorias para avaliação da qualidade dos estudos: A (preenche mais de 80% dos critérios STROBE), B (preenche 50-80% dos critérios STROBE) e C (preenche menos de 50% dos critérios STROBE) (MATARATZIS; ACCIOLY; PADILHA, 2010).

A quinta etapa consistiu na interpretação dos resultados, a partir da avaliação e discussão dos principais achados, e a sexta etapa correspondeu à apresentação da revisão, conforme resultados e discussão apresentados a seguir.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 29 artigos, dos quais seis (20,7%) foram desenvolvidos a nível nacional e 23 (79,3%) foram realizados em estados específicos do país. Dos seis estudos nacionais, quatro foram sobre mortalidade e dois realizaram análise de sobrevida de câncer de próstata.

Entre os que se detiveram a estados específicos do país (n=23), a maioria foi desenvolvida na Região Sudeste (n=12; 52,2%), seguidos da Região Nordeste (n=5; 21,7%), Sul (n=3; 13,1%), Centro-Oeste (n=2; 8,7%) e Norte (n=1; 4,3%). Destes 23 estudos, onze (47,9%) trataram sobre características clínicas de morbidade, nove (39,1%) foram sobre mortalidade e três (13,0%) realizaram análise de sobrevida do câncer de próstata (Tabela 1).

Em relação aos onze estudos com caracterização clínica de morbidade, seis (54,5%) foram realizados em estados no Sudeste, três no Nordeste (27,3%) e dois no Sul

(18,2%). Quanto aos nove estudos de mortalidade, quatro (44,5%) foram realizados no Sudeste, dois (22,2%) no Centro-Oeste, um (11,1%) no Sul, um (11,1%) no Nordeste e um (11,1%) no Norte. Já os três estudos com análise de sobrevida do câncer de próstata, dois foram realizados no Sudeste e um no Nordeste (Tabela 1).

Estudos sobre perfil de morbidade do câncer de próstata

Nos estudos identificados na região Sudeste, a faixa etária variou de 50 a 99 anos, apresentando maior frequência entre 60 a 80 anos. Em quatro estudos foram identificados maiores percentuais de baixa escolaridade na amostra (GONÇALVES; PADOVANI; POPIM, 2008; ZACCHI et al., 2014; SACRAMENTO et al., 2019; PELOSO-CARVALHO et al., 2021) e dois estudos apontaram maior frequência de estadiamento II ao diagnóstico (ZACCHI et al., 2014; SACRAMENTO et al., 2019).

Entre os estudos que fizeram análise de correlação, Araújo e colaboradores (2017) em um hospital de Ipatinga, Minas Gerais (MG) indicaram correlação significativa entre as faixas etárias e níveis de PSA ($R^2=0,9319$), e entre níveis de PSA (Antígeno Prostático Específico) e os valores de escore de Gleason da biópsia ($p<0,05$). O PSA é o marcador tumoral mais comumente utilizado no rastreamento da doença, mas o exame possui alta sensibilidade e baixa especificidade, considerando que outras causas podem também alterar os valores do antígeno. Já com o exame anatomopatológico da biópsia é determinado o escore de Gleason, que é um dos critérios mais importantes para o estadiamento.

Silva e colaboradores (2017), em Montes Claros (MG) encontraram associação entre escore de Gleason ≥ 7 (OR=2,21; IC95%:1,12-4,35), dosagem de PSA elevada (OR=2,36; IC95%:1,12-4,94), não realização do toque retal (OR=4,80; IC95%:1,06-21,66) e presença de sintomas (OR=3,25; IC95%:1,56-6,75) com câncer de próstata em estágio avançado. O estudo indicou que a maioria dos homens com câncer de próstata procurou o serviço quando já havia presença de sintomas e 81% nunca havia se submetido ao toque retal.

Zacchi e colaboradores (2014), na cidade de Vitória, Espírito Santo (ES), identificaram associação entre raça/cor não branca ($p=0,025$), escore de Gleason ≥ 7 ($p\leq 0,001$) e PSA >20 ng/dL ($p\leq 0,001$) com estadiamento tardio ao diagnóstico, bem como encaminhamento sem diagnóstico e sem tratamento anterior ($p\leq 0,001$) ou com diagnóstico e tratamento anterior ($p=0,018$) associados a estadiamento clínico precoce. O estudo ressalta as variáveis relacionadas ao acesso ao diagnóstico precoce e tratamento

oportuno, que estiveram associadas ao estadiamento, as quais podem ser modificadas pela adoção de políticas públicas de saúde.

Ainda em Vitória (ES), Sacramento e colaboradores (2019) observaram que idade < 70 anos (OR=1,85; IC95%:1,49-2,31), raça/cor não branca (OR=1,30; IC95%:1,00-1,70), menos de oito anos de estudo (OR=1,52; IC95% 1,06-2,17), ser encaminhado pelo SUS (OR=2,52; IC95%:1,84-3,46), menor escore de Gleason (OR=1,78; IC95%:1,37-2,32) e menores níveis de PSA (OR=2,71; IC95%: 2,07-3,54) apresentaram maior risco de atraso no tratamento, apontando que as características sociodemográficas e clínicas exerceram influência no acesso à terapêutica oncológica.

Na Região Nordeste, dois estudos informaram a faixa etária mais prevalente da amostra analisada, que variou de 70 a 80 anos (MORAES-ARAUJO, 2020; OLIVEIRA et al., 2021). No estudo de Moraes e colaboradores (2020), realizado em São Luís, Maranhão (MA), a maioria dos homens apresentou baixa renda, baixa escolaridade e relatou procurar assistência à saúde somente quando apresentava algum sintoma. Ressalta-se que a baixa escolaridade, comum em idosos, não interfere diretamente no desenvolvimento da doença, mas pode prejudicar o diagnóstico precoce e a adesão ao tratamento.

Ainda na região Nordeste, Mota e Barros (2019) identificaram em amostra de Recife, Pernambuco (PE), predominância de metástase óssea (53%), prostatectomia e hormonioterapia como tratamento (54%) e risco intermediário no estadiamento (escore de Gleason 7 e 6, 36% e 28% respectivamente). Os autores observaram que grande parte dos indivíduos foi diagnosticado entre estágios intermediário e avançado da doença.

Na Região Sul, no estudo caso-controle com pacientes que realizaram biópsia de próstata, desenvolvido por Koseki e colaboradores (2019) em Criciúma, Santa Catarina (SC), foi evidenciada correlação de biópsia positiva com toque retal alterado e PSA \geq 4 ng/mL no grupo de casos entre 55-69 anos, destacando a importância destes parâmetros enquanto exames para diagnóstico precoce, o que pode favorecer o tratamento oportuno com maiores chances de cura.

Ainda no Sul, Fernandes e colaboradores (2014) encontraram em um hospital de Londrina-Paraná (PR) um perfil de homens com idade média de 74,8 anos, domínio de brancos (53,7%), baixa escolaridade (57,4%), aposentados (81,5%), com hábito tabagista (28,0%), etilista (67,0%), submetidos à prostatectomia (43,0%) e radioterapia (29,0%). O estudo também evidenciou que a maioria demorou mais de um ano após aparecimento dos sintomas para buscar atendimento, aspectos que corroboram com a

característica predominante do homem em apresentar baixa procura pelos serviços de saúde (SILVA et al., 2020).

A Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem (PNAISH) foi criada em 2008 justamente para promover e ampliar o acesso da população masculina aos serviços de saúde. No entanto, sua efetiva implantação na rede de atenção à saúde consiste em um grande desafio diante das barreiras culturais, institucionais e administrativas existentes, incluindo a falta de conhecimento de percepções de gênero e falta de preparo dos profissionais dos serviços de saúde para o atendimento ao público masculino (VASCONCELOS et al., 2019).

Estudos sobre mortalidade por câncer de próstata

Na região Sudeste, Serpa Neto e colaboradores (2010) apontaram tendência de aumento da mortalidade do câncer de próstata em todas as faixas etárias no estado de São Paulo, no período de 1980 a 2007, evidenciando que a mortalidade aumenta de acordo com a faixa etária, sendo o coeficiente médio e o incremento anual médio maior na faixa etária de 80 anos ou mais. Ainda em São Paulo, Luizaga e colaboradores (2020) relataram taxas ajustadas de mortalidade de 15,2, 13,3 e 11,9/100.000 homens, respectivamente, nos períodos de 2000 a 2005, 2006 a 2010 e 2011 a 2015, com tendência de decréscimo anual significativo Average Annual Percentage Change (AAPC de -2,10%; IC95%:-2,42 – -1,79). Com a redução da mortalidade, os autores indicaram o progresso nas ações de controle do câncer de próstata, cujas condutas nas últimas décadas podem ter modificado a incidência e a sobrevida, desencadeando alterações na mortalidade.

Em Vitória (ES), em estudo desenvolvido por Zacchi e colaboradores (2019), associaram-se ao óbito o escore de Gleason > 9, PSA > 20 e metástase, concluindo que variáveis clínicas predominaram sobre a mortalidade específica por câncer de próstata, enquanto as variáveis sociodemográficas associaram-se aos óbitos por outras causas.

Na região Centro-Oeste, Silva, Mattos e Aydo (2014) analisaram o padrão de mortalidade da região entre 1980 e 2011, observando que a taxa média passou de 7,65/100.000 entre 1980-1983, para 14,36/100.000 no último quadriênio, sendo superior à média nacional. A tendência de mortalidade foi crescente na região, com estabilização no final do período de estudo. Observou-se tendência de estabilidade no final do período em Mato Grosso, tendência de aumento constante em Goiás, e tendência crescente, porém não constante em Mato Grosso do Sul. O padrão observado pode ser resultante do aumento do diagnóstico, derivado da maior cobertura de serviços assistenciais e melhor

disponibilidade de recursos da rede, embora na rede pública ainda persistam problemas estruturais que limitam o acesso e o tempo oportuno de tratamento, prejudicando os níveis de mortalidade. Acrescenta-se também o aprimoramento no registro de óbitos, que contribui para a notificação da doença.

No Sul, estudo de Friestino e colaboradores (2013) identificou tendência ascendente em Santa Catarina entre 1980 e 2005, com um aumento médio anual de 1,066 óbitos/100.000 homens a cada ano, significativamente maior que o encontrado no Brasil (0,812/100.000 homens), inferindo melhoria na qualidade dos serviços diagnósticos ou a presença de sub-registros nas demais regiões brasileiras.

No Nordeste, Lima e colaboradores (2013) observaram que as taxas padronizadas entre os anos de 1996 e 2006, em Aracaju (SE), variaram de 21,6/100.000 em 1996 e 16,6/100.000 homens em 1997, para 24,1/100.000 em 2005 e 28,9/100.000 homens em 2006, com maiores taxas verificadas conforme o avançar da idade e tendência percentual de aumento de 2,1%.

No Norte, Nakashima, Koifman e Koifman (2011) realizaram na capital do Acre um estudo de tendência de mortalidade por câncer de próstata e outras neoplasias selecionadas. A taxa padronizada aumentou significativamente no período de 1980 a 2006, mas não constante, sendo evidente após 1988, em que apresentou variação anual percentual de 3,3, atingindo em 2004 o valor de 12,1/100.000 homens. Destacam-se a expansão do diagnóstico precoce, que favoreceu a identificação da neoplasia que poderia permanecer não diagnosticada, além da longevidade e maior controle das outras doenças crônicas, que colaboram para maior exposição ao risco de desenvolvimento e óbito por câncer de próstata.

Estudos de sobrevida do câncer de próstata

No Sudeste, Migowskigu e Silva (2010) identificaram sobrevida específica de 88% em cinco anos e de 71% em dez anos em amostra hospitalar do Rio de Janeiro, entre 1980 e 2007. Foram definidos como marcadores independentes de pior prognóstico a classificação de Gleason > 6, PSA >40ng/ml, estágio II e cor da pele branca. Vale ressaltar que classificação de Gleason e valor do PSA tiveram grande poder preditivo e podem servir para estratificação de risco nos pacientes com tumor de próstata localizado.

Ferreira e colaboradores (2015), em Juiz de Fora (MG), observaram sobrevida livre de recorrência bioquímica em cinco anos de 69%, sendo superior nos homens submetidos à braquiterapia (79,7%) em relação aos cirurgiados (44,3%). Os fatores

preditores independentes foram PSA (HR:2,91; IC95%:1,32-6,42), escore de Gleason (HR:2,18; IC95%:1,00- 4,81) e modalidade de tratamento (HR:2,61; IC95%:1,18-5,75). De acordo com os autores, a braquiterapia se mostrou uma boa opção de tratamento para pacientes de baixo risco, por ser um método menos invasivo e proporcionar bom controle bioquímico da doença.

No Nordeste, em Teresina- Piauí (PI), avaliando uma coorte hospitalar de 2000 e 2001, Pirajá e colaboradores (2013) apontaram sobrevida específica de 78,5% em cinco anos. O risco aumentou com a faixa etária e o estadiamento elevado ao diagnóstico (80 anos ou mais=60%; e estágio IV=63%), concluindo que a idade e estadiamento avançados ao diagnóstico diminuem a sobrevida por câncer de próstata.

Estudos nacionais sobre mortalidade e sobrevida do câncer de próstata

No âmbito nacional, em relação aos estudos de mortalidade, Conceição, Boing e Peres (2014) analisaram a distribuição e a tendência temporal do câncer de próstata segundo as regiões geográficas entre 1980 e 2010, identificando um maior percentual de óbitos no Sudeste e Nordeste (49,7% e 20,6%, respectivamente) e uma tendência de aumento nas taxas em todas as regiões (2,8% ao ano). No Nordeste a taxa passou de 3,8 para 14,3, no Sudeste de 6,9 para 14,3 e no Sul de 7,8 para 15,1 óbitos/100.000 homens nos anos 1980 e 2010. Embora as maiores taxas tenham ocorrido no Sul e Sudeste, o aumento médio anual foi maior no Norte e Nordeste. Além do envelhecimento populacional para o país, os autores destacaram a melhoria do acesso diagnóstico e a redução dos óbitos por causas mal definidas, que contribuem na adequação da classificação dos óbitos, especialmente no Norte e Nordeste.

Avaliando a tendência da mortalidade pela neoplasia nos homens de 30 a 69 anos entre 1996 a 2011, Abreu e colaboradores (2016) também confirmaram a relevância da correção do sub-registro e das causas mal definidas, indicando que a redistribuição aumentou em 21,4% nos óbitos por câncer de próstata em 1996, sendo que o Nordeste passou a apresentar a maior taxa em 1996 (14,4/100.000) e 2011 (9,2/100.000), e o Sudeste a menor nos mesmos anos (8,8/100.000 em 1996 e 7,4/100.000 em 2011). Com os óbitos corrigidos, os autores observaram tendência de redução da mortalidade nessa faixa etária e diminuição entre os diferenciais regionais em 2011.

A epidemiologia do câncer de próstata se relaciona com os Índices de Desenvolvimento Humano (IDH), cuja classificação é variável de acordo com as regiões geográficas do país e reflete as condições de acesso aos serviços de saúde e qualidade de

vida. Nesse sentido, Alcântara e colaboradores (2021) indicaram que as principais regiões que apresentaram redução da mortalidade no período de 2000 a 2015 foram Sudeste e Sul, as quais também apresentaram maior IDH (0,766 e 0,754, respectivamente) em 2010. Enquanto que no Nordeste, que foi a única região que não apresentou redução da mortalidade em nenhuma das faixas etárias no período de estudo, o IDH foi de 0,663 em 2010 (ALCANTARA et al., 2021).

Tais disparidades regionais também foram observadas em uma pesquisa que elaborou projeções de mortalidade para o ano de 2025, com base nas tendências observadas entre 1996 e 2010, indicando queda nas taxas em nível nacional e nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, acompanhada de aumento nas regiões menos desenvolvidas do país, Norte e Nordeste. Porém, devido ao envelhecimento populacional, espera-se também aumento no número absoluto de óbitos por câncer de próstata em todas as regiões, embora com menor magnitude no Sul e Sudeste (JEREZ-ROIG et al., 2014).

As desigualdades de acesso aos serviços diagnósticos e de tratamento do câncer de próstata são identificadas entre as regiões geográficas do país, com maior limitação nas condições e na capacidade terapêutica nas regiões menos desenvolvidas, como Norte e Nordeste, e maior concentração de serviços nas regiões mais desenvolvidas, correspondendo ao Sul e Sudeste, que também possuem maior proporção de pessoas com plano de saúde privado (JEREZ-ROIG et al., 2014). Os resultados evidenciados confirmam as diferenças regionais e a importância do monitoramento do câncer de próstata no país (CONCEIÇÃO; BOING; PERES, 2014).

Em relação aos dois estudos nacionais com análise de sobrevida, no estudo de Braga e colaboradores (2017) os principais fatores associados ao risco de óbito foram estadiamento III (HR=1,66; IC95%:1,39-1,99) e IV (HR=3,49; IC95%:2,91-4,18), tratamento quimioterápico (HR=2,34; IC95%:1,76-3,11) e internação (HR=1,6; IC95%:1,55-1,79). Na pesquisa de Braga e colaboradores (2021), os fatores associados foram estágio IV (HR=2,91; IC95%2,73-3,11), tratamento sistêmico (HR=2,10; IC95%>2,00-2,22) e cirurgia combinada (HR=2,30, IC95%:2,18 - 2,42). Em ambos os estudos, o risco de morte específica por câncer de próstata aumentou com o avançar da idade e o diagnóstico tardio foi identificado, gerando, em consequência, tratamento mais paliativo que curativo. Tais resultados denotam a necessidade do diagnóstico precoce para favorecer o tratamento oportuno na rede do Sistema Único de Saúde (SUS).

Braga e colaboradores (2021) ainda destacam que os óbitos por outras causas foram mais elevados do que por câncer de próstata, relacionado à proporção de homens

mais velhos e com maior número de comorbidades. Doenças crônicas, como diabetes e hipertensão arterial, apresentam prevalências elevadas na população idosa, tanto decorrente das alterações metabólicas do envelhecimento, como pela maior exposição aos hábitos de vida menos saudáveis que a população ocidental tem vivenciado nos últimos anos (MASSA; DUARTE; CHIAVEGATTO, 2019; RAMALHO; OLIVEIRA, 2022). Diante disso, por se tratar de um câncer da terceira idade, idosos devem ser monitorados não somente em relação ao câncer de próstata, como também por outras morbidades que podem afetar o prognóstico e a sobrevida (BRAGA et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão apontou no que tange ao perfil de morbidade do câncer de próstata que os indivíduos tinham entre 60 a 80 anos de idade, baixa escolaridade e cor não branca na maior parte dos estudos analisados com esse delineamento. Entre os artigos que avaliaram correlação e/ou associação entre as variáveis e os diversos desfechos desfavoráveis ao câncer de próstata, foi evidenciada associação positiva em indivíduos com menor escolaridade, PSA > 4 ng/dL, escore de Gleason elevado e estadiamento tardio e avançado.

Em relação à temática da mortalidade, a maior parte dos achados convergem para o aumento da mortalidade por câncer de próstata, com variações entre os períodos e evidentes disparidades entre as regiões geográficas do país, em que se destacam tendência de queda das taxas nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, e tendência de aumento para Norte e Nordeste, que são regiões menos desenvolvidas. No que tange aos estudos de sobrevida, esses demonstraram que a sobrevida específica em cinco anos variou de 70 a 88%, e aproximadamente 50% aos dez anos. O risco de óbito por câncer de próstata aumentava em estratos etários mais longevos e com estadiamento avançado.

Os achados sugerem comportamento de aumento da morbimortalidade do câncer de próstata, bem como associação de alguns fatores de risco com desfecho desfavorável à sobrevida. Ressalta-se que na região Norte são escassos os estudos epidemiológicos do câncer de próstata. Diante disso, estudos delineados para o monitoramento da doença no país são de grande relevância, especialmente mediante as diferenças regionais encontradas, com destaque para as regiões Norte e Nordeste.

Quadro 2- Descrição dos estudos selecionados sobre as características epidemiológicas de morbidade, mortalidade e sobrevida do câncer de próstata, Brasil, 2000-2021.

Autor/Ano	Local; Região Geográfica	População	Fonte; período de estudo	Delimitação	Avaliação Metodológica (STROBE)	Principais Resultados		
						Características clínicas de Morbidade	Mortalidade	Sobrevida
GONÇALVES; PADOVANI; POPIM, 2008	Botucatu (SP); Sudeste	78	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/ UNESP; 2000-2003	Estudo Observacional descritivo	B (59,10%)	Faixa etária 64 e 73 anos (43%), 1º grau incompleto (50%), não tabagistas (27,4%), casados (87%), com sintomas ao diagnóstico (80%), jato urinário fraco (20,7%), realizado exame preventivo (20%)		
SERPA NETO et al., 2010	São Paulo (SP); Sudeste	-	Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/SUS – DATASUS); 1980 a 2007	Estudo Observacional descritivo de séries temporais (Tendência de mortalidade)	B (59,10%)		Tendência de aumento significativo (<0,0001) em todas as faixas etárias; declínio a partir de 2005; mortalidade aumenta com a faixa etária; coeficiente médio do período (44,212) e incremento anual médio (1,141), sendo maior na faixa etária ≥ 80 anos	
MIGOWSKIGU; SILVA, 2010	Rio de Janeiro (RJ); Sudeste	258	Prontuários/ Registro Hospitalar de Câncer do INCA; 1990-1999	Estudo de coorte	A (81,81%)			Idade mediana de 66 anos. Sobrevida específica por câncer de próstata: 88% em 5 e 71% em 10 anos. Classificação de Gleason > 6, PSA > 40ng/ml, estágio 2 e cor da pele branca foram marcadores independentes de pior prognóstico
NAKASHIMA; KOIFMAN; KOIFMAN, 2011	Rio Branco (AC); Norte	-	Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM – DATASUS); 1980-2006	Estudo ecológico de série temporal	B (59,10%)		Taxa apresentou variação anual percentual de 3,3, atingindo 12,1/100.000 homens em 2004. Tendência de crescimento evidente após 1988	

LIMA et al., 2013	Aracaju (SE); Nordeste	334	Registro de Câncer de Base Populacional/Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM – DATASUS); 1996-2006	Estudo ecológico de série temporal	B (63,64%)		Taxas padronizadas variaram de 21,6 e 16,6/100.000 para 24,1 e 28,9/100.000. Tendência de aumento (APC=2,1%)	
PIRAJÁ et al., 2013	Teresina (PI); Nordeste	71	Prontuários do Hospital São Marcos; 2000-2006	Estudo de coorte	B (63,64%)			Sobrevida específica por câncer de próstata: 78,5% em 5 anos. O risco de morte aumentou com a faixa etária e o estadiamento avançado ao diagnóstico (faixa etária ≥ 80 anos= 60%; e estágio IV=63%)
FRIESTINO et al., 2013	Santa Catarina; Sul	-	Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM – DATASUS); 1980-2005	Estudo ecológico de série temporal	B (54,54%)		Em 1980, <50 óbitos e em 2005 >300 (aumento médio de 1,066 óbitos/100.000 homens/ano; no Brasil foi de 0,812 óbitos/100.000 homens > 40 anos). Taxas para os anos de 1980, 1990 e 2000 foram 13,7, 23,5 e 32,6/100.000 homens, respectivamente	
FERNANDES et al., 2014	Londrina (PR); Sul	54	Questionário/Hospital Universitário de Londrina; Abril e outubro de 2011	Estudo Observacional descritivo, transversal	B (54,54%)	Idade média de 74,8 anos, brancos (53,7%), baixa escolaridade (57,4%), aposentados (81,5%), tabagismo (28%), ingestão de bebida alcoólica (67%), prostatectomia (43%) e radioterapia (29%)		

CONCEIÇÃO; BOING; PERES, 2014	Brasil; Todas as regiões	-	Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM – DATASUS); 1980-2010	Estudo ecológico de série temporal	B (63,64%)		Ocorreram 196.550 óbitos, 49,7% no Sudeste e 20,6% no Nordeste. A redistribuição por causas mal definidas aumentou 7,7% (211.654 óbitos). A taxa geral padronizada aumentou de 9,9 (não ajustadas) para 10,8/100.000 homens após correção. O risco de morte no país aumentou de 6,6 em 1980 para 14,2/100.000 homens em 2010. Tendência temporal ascendente em todas as regiões, com aumento médio anual de 2,8%. A tendência ascendente ocorreu na maioria das faixas, concentração 70-79 anos (41%)	
JEREZ-ROIG et al., 2014	Brasil; Todas as regiões	-	Informações de Saúde. Estatísticas Vitais (DATASUS) 1996-2010	Estudo Ecológico	B (63,64%)		Aumento significativo das taxas entre 1996 e 2006, seguido de um descenso não significativo no país. Espera-se redução das taxas até 2025 no Brasil, assim como no Centro-Oeste, Sul e Sudeste, e um aumento nas regiões Norte e Nordeste. Estima-se aumento do número absoluto de mortes em todas as regiões devido ao envelhecimento populacional	
SILVA; MATTOS; AYDOS, 2014	Região Centro-Oeste	-	Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM – DATASUS); 1980-2011	Estudo ecológico de série temporal	B (54,54%)		No Centro-Oeste, a taxa média passou de 7,65/100.000 em 1980-1983, para 14,36/100.000 em 2008-2011, superior à média brasileira. Em Mato Grosso do Sul, a tendência foi crescente e não constante; em Mato Grosso tendência de estabilidade no final do período, e em Goiás foi crescente e constante	

ZACCHI et al., 2014	Vitória (ES); Sudeste	1.500	Prontuários do Hospital Santa Rita de Cássia - CACON; 2000-2006	Estudo Observacional descritivo transversal	A (81,81%)	Faixa etária entre 60 e 79 anos (75%), raça/cor não branca (61%), 1º grau incompleto (65%), casados (77%), atendidos pelo SUS (60%), estadiamento II (70%). Associação entre raça/cor não branca ($p=0,025$), escore de Gleason ≥ 7 ($p\leq 0,001$) e PSA >20 ng/dL ($p\leq 0,001$) ao estadiamento tardio ao diagnóstico; encaminhamento sem diagnóstico e sem tratamento ($p\leq 0,001$) ou com diagnóstico e tratamento anterior ($p=0,018$) associados a estadiamento clínico precoce		
FERREIRA et al., 2015	Juiz de Fora (MG); Sudeste	129	Serviço de referência de rede privada; 2002-2005	Estudo de coorte não concorrente de base hospitalar	A (81,82%)			Sobrevida livre de recorrência bioquímica em 5 anos para toda coorte de 69% (IC95%:58,18-77,45), superior nos submetidos à braquiterapia (79,70%) em relação aos operados (44,30%; p-valor 0,0056). Fatores preditores independentes: PSA (HR:2,91; IC95%:1,32-6,42), escore de Gleason (HR:2,18; IC95%:1,00- 4,81) e modalidade de tratamento (HR:2,61; IC95%:1,18- 5,75)
OLIVEIRA; NUNES; LOPES, 2016	Petrópolis (RJ)	-	Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM – DATASUS); 1980-2012	Estudo ecológico de série temporal	B (59,10%)		Taxa média padronizada no período de 104,6/100.000 homens; tendência crescente significativa ($p<0,05$), aumentando de 55,4 em 1980, para 114,3/100.000 homens, em 2012; maior variação percentual anual na faixa de 55 a 69 anos; aumento de 2,3% de óbitos/ano.	

ABREU et al., 2016	Brasil; Todas as regiões	-	Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM – DATASUS); 1996-2011	Estudo ecológico	B (68,18%)		Taxas aumentaram em 22,2% (1996) e 6,2% (2011) após correção do sub-registro. Nordeste apresentou a maior taxa em 1996 (14,4/100.000) e 2011 (9,2/100.000), e Sudeste a menor (8,8 e 7,4/100.000). Tendência de redução e entre os diferenciais regionais em 2011	
SILVA et al., 2017	Montes Claros (MG); Sudeste	395	Prontuários do Hospital Dilson Godinho e Santa Casa de Misericórdia (CACON); 2007-2012	Estudo Observacional transversal	A (86,36%)	Faixa etária de 55 a 69 (52,5%), fundamental incompleto (79%), procedente de serviços privados (85,1%) e cidades de baixo IDH (76,2%), história familiar (59,1%), sintomático (62,2%); PSA recente >10 ng/ml (57,9%). Maioria (78,4%) diagnosticada em estágios precoces e nunca havia realizado toque retal (81%). Associação entre escore de Gleason ≥ 7 (OR=2,21; I 95% 1,12-4,35), PSA elevado (OR=2,36; IC95% 1,12-4,94), não realização do toque retal (OR: 4,80; IC95% 1,06-21,66) e sintomas (OR=3,25 IC95% 1,56-6,75) com câncer avançado		
BRAGA et al., 2017	Brasil; Todas as regiões	16.280	Base Nacional em Oncologia (Base Onco); 2002-2008	Estudo de coorte retrospectivo	A (86,36%)			Idade média 70 anos; Sobrevida global em 83 meses de 50% (IC95%:49–52) e a específica de 70% (IC95%:69–71). Fatores associados ao risco de óbito: estágio III (HR = 1,66; IC95%:1,39–1,99) e IV (H =3,49; IC95%:2,91–4,18), tratamento quimioterápico (HR=2,34; IC95%:1,76–3,11) e internação (HR=1,6; IC95%:1,55–1,79).

ARAUJO et al., 2017	Ipatinga (MG); Sudeste	607	Prontuários do Hospital Marcio Cunha; 2012-2014	Estudo Observacional descritivo retrospectivo	B (63,64%)	Faixa etária 61 a 80 anos (76,6%), PSA 4,1 a 10ng/mL (50%), prostatectomia (50%), classificação intermediária (61,5%). Correlação significativa entre faixas etária e os níveis de PSA ($R^2 = 0,9319$); nível de PSA e os escores de Gleason ($p < 0,05$)		
MOTA; BARROS, 2019	Recife (PE); Nordeste	100	Prontuários do Hospital de Câncer de Pernambuco; 2013	Estudo Observacional descritivo, transversal	B (50,0%)	Predominância de metástase óssea (53%), prostatectomia e hormonioterapia (54%), escore de Gleason 7 e 6, 36% e 28% respectivamente)		
ZACCHI et al., 2019	Vitória (ES); Sudeste	1.290	Prontuários do Hospital Santa Rita de Cássia - CACON/ SIM e SIH; 2000-2006	Estudo Coorte retrospectivo de dados secundários	B (77,27%)		308 morreram por câncer de próstata e 224 por outras causas. Associaram-se ao óbito por câncer de próstata: escore de Gleason > 9, PSA > 20 (entre 2,82 e 5,55 vezes) e presença de metástase	
SACRAMENTO et al., 2019	Vitória (ES); Sudeste	1.388	Prontuários do Hospital Santa Rita de Cássia - CACON; 2010-2011 e 2013-2014	Estudo Observacional descritivo transversal	A (81,82%)	Idade < 70 anos (OR=1,85; IC 95%:1,49-2,31), não brancos (OR=1,30; IC 95%:1,00-1,70), menos de 8 anos de estudo (OR=1,52; IC 95%:1,06-2,17), encaminhados SUS (OR=2,52 IC 95%:1,84-3,46), <escore de Gleason (OR=1,78 IC 95%:1,37-2,32) e < nível de PSA (OR=2,71; IC:2,07-3,54) apresentaram maior risco de atraso no tratamento		

KOSEKI et al., 2019	Criciúma (SC); Sul	375	Prontuários de biópsias de próstata de pacientes atendidos em clínicas particulares da cidade; 2011-2016	Estudo Caso-controle	B (63,64%)	Nos casos, de 55-69 anos ocorreu maior significância de toque retal alterado ($p < 0,001$; $OR=15,5$ e valor preditivo positivo 91,3%), $PSA \geq 4$ ng/mL ($p < 0,001$; $OR=7,02$ e valor preditivo positivo 56,2%) e quando os dois exames estavam alterados ($p < 0,001$; $OR=19,63$ e valor preditivo positivo 90,5%). Maior correlação de biópsia positiva, toque retal alterado e $PSA \geq 4$ ng/mL		
MORAES-ARAÚJO et al., 2019	São Luiz (MA); Nordeste	226	Questionário aplicado aos pacientes no Hospital do Câncer Aldenora Bello (HCAB); Janeiro a julho de 2017	Estudo Observacional descritivo, transversal	B (50,0%)	Faixa etária 71-80 anos (44,2%), raça parda (82,3%), não aposentados (62,8%), renda até 2 salários mínimos (90,3%), menos de 8 anos de estudo (63,7%), casados (80,5%), sedentários (76,1%), procuravam assistência apenas quando apresentavam algum problema (53,1%) e prostatectomia (51,3%)		
LUIZAGA et al., 2020	São Paulo (SP); Sudeste	40.631	Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM – DATASUS); 2000-2015	Estudo ecológico de série temporal	B (68,18%)		Taxas ajustadas de 15,2, 13,3 e 11,9/100.000 homens, em 2000-2005, 2006-2010 e 2011-2015; tendência de decréscimo anual ($APC = -2,10\%$; $IC95\%: -2,42 - -1,79$). Redução mais acentuada nos grupos de 50 a 59 ($AAPC = -2,33\%$; $IC95\%: -3,04 - -1,62$) e 60 a 69 anos ($AAPC = -2,84\%$; $IC95\%: -3,25 - -2,43$)	
SILVA et al., 2020	Mato Grosso; Centro-Oeste	188	Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/DATASUS); 2000-2015	Estudo ecológico	B (54,55%)		Faixa etária 60 ou mais comparada com 40 a 59 anos ($OR=8,1$; $IC95\%: 0,7-0,8$), baixa escolaridade < 3 anos ($OR=2,5$; $IC95\%: 1,6-3,0$), local de óbito hospital ($OR=0,5$; $IC95\%: 0,4-0,8$) influenciaram no desfecho	

PELOSO-CARVALHO et al., 2021	Município no Sul de Minas Gerais; Sudeste	55	Questionário e prontuários/hospital de referência oncológica de 26 cidades do Sul de Minas Gerais; Junho a dezembro de 2019	Estudo Observacional descritivo, transversal	B (63,64%)	Faixa etária 70 a 79 anos (45,45%), brancos (45,45%), casados (63,64%), fundamental incompleto (54,55%), zona urbana (87,27%), renda 1-3 salários mínimos (74,55%), não-etilismo (56,36), ex-fumantes (47,27%); encaminhados pelo SUS (85,45%), diagnóstico >12 meses (69,09%), sem metástase (61,82%), radioterapia (38,18%) e quimioterapia (61,82%)		
OLIVEIRA et al., 2021	Feira de Santana (BA); Nordeste	662	Prontuários; 2013-2015	Estudo Observacional descritivo, transversal	B (50,0%)	Faixa etária 70-79 (43,3%), área urbana (60%), atendidos pelo SUS (90%), escore de Gleason 5-7(77%) e prostatectomia (53,3%)		
BRAGA et al., 2021	Brasil; Todas as regiões	112.856	Base Nacional em Oncologia (Base Onco); 2002-2010	Estudo de coorte retrospectivo	A (86,36%)			Idade média de 70,5 anos; Sobrevida específica em 160 meses: 75%. Fatores associados ao risco de morte por câncer de próstata: estágio IV (HR=2,91; IC95%:2,73-3,11), tratamento sistêmico (HR=2,10; IC95%:2,00-2,22) e cirurgia combinada (HR=2,30, IC95%:2,18-2,42)
ALCANTARA et al., 2021	Brasil; Todas as regiões	-	Sistema de Informação de Mortalidade do SUS (SIM/SUS – DATASUS); 2000-2015	Estudo ecológico	B (59,10%)		Tendência de redução no Sudeste (β :-0,440) e Sul (β :-0,361); Sudeste com redução de 50 até 79 anos, e o Sul de 45 a 79 anos. Decréscimo no Norte entre as idades de 40 a 44 (β :-0,001) e 50 a 54 (β :-0,039), no Centro-Oeste entre 60 a 64 anos (β :-0,059) e 65 a 69 anos (β :-0,024)	

AC: Acre; APC: Variação Percentual Anual; BA: Bahia; CACON: Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, DATASUS: Departamento de informática do SUS; HR: Hazzard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; IDH: Índice de Desenvolvimento Humano; INCA: Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva; MA: Maranhão; MG: Minas Gerais; OR: Odds Ratio; PI: Piauí, PR: Paraná, PSA: Antígeno Prostático Específico; RJ: Rio de Janeiro; SC: Santa Catarina; SE: Sergipe; SIM: Sistema de Informação sobre Mortalidade; SP: São Paulo; SUS: Sistema Único de Saúde.

REFERÊNCIAS (Artigo 1)

ABREU, D.M.X.; GUIMARÃES, M.D.C.; FRANCO, G.C.; LANA, G.C.; ISHITANI, L.H.; FRANÇA, E.B. O impacto da correção dos dados na mortalidade prematura por câncer de próstata, Brasil, 1996-2011. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 62, n. 2, p. 147-54, 2016.

ALCANTARA, S.S.A.; MARTINELLI, P.M.; SOUSA, L.V.A.; FONSECA, F.L.A. Epidemiological profile of prostate cancer mortality and access to hospital care in Brazilian regions - an ecological study. **Journal of Human Growth and Development**, v. 31, n. 2, p. 310-7, 2021.

ARAÚJO, R.M.; AFFONSO, R.; SILVA, J.L.; BELLINI, M.H. Adenocarcinoma prostático: análise clínica e epidemiológica. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 15, n. 3, p. 178-82, 2017.

BARBOSA, I. R. et al. As iniquidades sociais e as disparidades na mortalidade por câncer relativo ao gênero. **Revista Ciência Plural**, v. 1, n. 2, p. 79-86, 2015.

BEYEA, S.; NICOLL, L. H. Writing an integrative review. **AORN journal**, v. 67, n. 4, p. 877-880, 1998.

BRAGA, S.F.M.; SILVA, R.P.; GUERRA JUNIOR, A.A.; CHERCHIGLIA, M.L. Prostate Cancer Survival and Mortality according to a 13-year retrospective cohort study in Brazil: Competing-Risk Analysis. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, n.3, e210006, 2021.

BRAGA, S.F.M.; SOUZA, M.C.; OLIVEIRA, R.R.; ANDRADE, E.I.G.; ACURCIO, F.A.; CHERCHIGLIA, M.L. Patient survival and risk of death after prostate cancer treatment in the Brazilian Unified Health System. **Revista de Saúde Pública**, v.51, p. 15-51, 2017.

BROOME, M. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: Rodgers, B.L. and Knafl, K.A., Eds., **Concept Development in Nursing: Foundations, Techniques and Applications**, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 231-250, 2000.

BROWN, C. R. et al. Social determinants of prostate cancer in the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 900, 2018.

CONCEIÇÃO, M.B.M.; BOING, A.F; PERES, K.G. Time trends in prostate cancer mortality according to major geographic regions of Brazil: an analysis of three decades. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 3, p. 559-66, 2014.

FERLAY, J. et al. **Global Cancer Observatory: Cancer Today**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>. Acesso em: 24 de Abril de 2022a.

FERLAY, J. et al. **Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>. Acesso em: 24 de Abril de 2022b.

FERNANDES, M.V.; MARTINS, J.T.; CARDELLI, A.A.M.; MARCON, S.S.; RIBEIRO, R.P. Perfil epidemiológico do homem com câncer de próstata atendido em um hospital universitário. **Cogitare Enfermagem**, v. 19, n. 2, p. 333-40, 2014.

FERREIRA; A.S.S.; GUERRA, M.R.; LOPES, H.E.; LIMA, U.T.M.; VASCONCELOS, Y,A.; TEIXEIRA, M.T.B. Brachytherapy and radical prostatectomy in patients with early prostate cancer. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 61, n. 5, p. 431-9, 2015.

FRIESTINO, J.K.O.; REZENDE, R.; LORENTZ, L.H.; SILVA, O.M.P. Mortalidade por câncer de próstata no Brasil: contexto histórico e perspectivas. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 37, n. 3, 2013.

GANONG, L. H. Integrative reviews of nursing research. **Research in Nursing & Health**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 1987.

GONÇALVES, I.R.; PADOVANI, C.; POPIM, R.C. Caracterização epidemiológica e demográfica de homens com câncer de próstata. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, n. 4, p. 1337-42, 2008.

JEREZ-ROIG J. et al. Future burden of prostate cancer mortality in Brazil: a population-based study. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 11, p. 2451-8, 2014.

KOSEKI, I.A.Y. et al. Prostate cancer profiles and associated factors in Criciúma Santa Catarina, Brazil. **Medicina**, v. 52, n. 2, 2019.

LIMA, C.A.; SILVA, A.M.; KUWANO, A.Y.; RANGEL, M.R.U.; MACEDO-LIMA, M. Trends in prostate cancer incidence and mortality in a mid-sized Northeastern Brazilian city. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 1, p. 15-20, 2013.

LUIZAGA, C.T.M.; RIBEIRO, K.B.; FONSECA, L.A.M.; ELUF NETO, J. Trends in prostate cancer mortality in the state of São Paulo, 2000 to 2015. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, n.87, 2020.

MALTA, M. et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 559-565, 2010.

MASSA, K.H.C.; DUARTE, Y.A.O.; CHIAVEGATTO, A.D.P. Análise da prevalência de doenças cardiovasculares e fatores associados em idosos, 2000-2010. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 1, p. 105-114, 2019.

MATARATZIS, P.S.R; ACCIOLY, E.; PADILHA, P.C. Deficiências de micronutrientes em crianças e adolescentes com anemia falciforme: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 3, p. 247-256, 2010.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. DE C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 17, p. 758–764, 2008.

MIGOWSKI, A.; SILVA, G.A.E. Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 2, p. 344-52, 2010.

MORAES-ARAÚJO, M.S.; SARDINHA, A.H.L.; FIGUEIREDO NETO, J.A.; SILVA, E.L.; HOLANDA-LOPES, M.L. Caracterização sociodemográfica e clínica de homens com câncer de próstata. **Revista de Salud Pública**, v.21, n.3, p. e470678–e470678, 2019.

MOTA, T.R.; BARROS, D.P.O. Perfil dos pacientes com câncer de próstata em hospital de referência no estado de Pernambuco. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 4, p. 334-8, 2019.

NAKASHIMA, J.P.; KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R.J. Tendência da mortalidade por neoplasias malignas selecionadas em Rio Branco, Acre, Brasil, 1980-2006. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 6, p. 1165-74, 2011.

OLIVEIRA, T.C. et al. Câncer de próstata em homens atendidos em uma unidade de alta complexidade em saúde: perfil epidemiológico. **Revisa**, v. 10, n. 3, p. 596-606, 2021.

OLIVEIRA, T.L.; NUNES, L.C.; LOPES, T.S. Neoplasia maligna da próstata: tendência da mortalidade em Petrópolis-RJ, 1980-2012. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 62, n. 4, p. 315–20, 2016.

OLIVEIRA, A.L; RAMALHO, A.A. Tendência temporal do diabetes mellitus nas capitais brasileiras e Distrito Federal (2006 a 2019). **Conjecturas**, v. 22, n.2, p.30-45, 2022.

PELOSO-CARVALHO, B.M. et al. Caracterização sociodemográfica e clínica de homens com câncer de próstata: subsídios para cuidados de enfermagem. **Ciências Cuidado e Saúde**, p. 20: e56324–e56324, 2021.

PIRAJÁ, F.C.S.; LAGES, R.B.; COSTA, U.A.; TELES, J.B.M.; CAMPELO, V. Sobrevida de pacientes com câncer de próstata. **Revista Brasileira de Promoção a Saúde**, v. 26, n. 1, 2013.

RIBEIRO, T.S.; RAMALHO, A.A.; VASCONCELOS, S.P.; OPITZ, S.P.; KOIFMAN, R.J. Tendência temporal da mortalidade em idosos em municípios no estado do Acre. **Revista Brasileira Geriatria e Gerontologia**, v. 3, p. e200018, 2020.

ROMAN, A. R.; FRIEDLANDER, M. R. Revisão integrativa de pesquisa aplicada à enfermagem. **Cogitare Enfermagem**, p. 109–112, 1998.

SACRAMENTO, R.S.; SIMIÃO, L.J.; VIANA, K.C.G.; ANDRADE, M.A.C.; AMORIM M.H.C.; ZANDONADE, E. Associação de variáveis sociodemográficas e clínicas com os tempos para início do tratamento do câncer de próstata. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.24, n. 9, p. 3265-74, 2019.

SERPA NETO, A.; TOBIAS-MACHADO, M.; WROCLAWSKI, M.L.; AKERMAN, M.; POMPEO, A.C.L.; GIGLIO, A.D. A descriptive study of prostate cancer mortality in the state of São Paulo, from 1980 to 2007. **Einstein** (São Paulo), v. 8, n. 4, p. 433-6, 2010.

SILVA, B.L.C.; CARDOSO, E.L.; FRANCO, L.P.M.; GIL, M.R.; ESTEVÃO, R.O. Morbimortalidade de câncer de próstata. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v.18, n. 2, p. 71-4, 2020.

SILVA, F.C. et al. Associação das características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais com estadiamento do câncer de próstata no norte de Minas Gerais, Brasil: estudo transversal analítico. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 22, n. 4, p. 147-53, 2017.

SILVA, J.F.S.; MATTOS, I.E.; AYDOS, R.D. Tendencies of mortality by prostate cancer in the states of the Central-West Region of Brazil, 1980-2011. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, n. 2, p. 395-406, 2014.

SILVA, J.F.G. et al. Prostate cancer with emphasis on preventative health of man. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 74532–74548, 2020.

SOUZA M.T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

TRAVASSOS, G.F.; BRAGANÇA COELHO, A.B.; ARENDS-KUENNING, M. P. The elderly in Brazil: demographic transition, profile, and socioeconomic condition. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 37, p. 1-27, 2020

VASCONCELOS, I. C. B. L. et al. Política nacional de atenção integral a saúde do homem e os desafios de sua implementação. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 9, p. 16340-16355, 2019.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

ZACCHI, S.R.; AMORIM, M.H.C.; SOUZA, M.A.C.; MIOTTO, M.H.M.B.; ZANDONADE, E. Associação de variáveis sociodemográficas e clínicas com o estadiamento inicial em homens com câncer de próstata. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 22, n. 1, p. 93-100, 2014.

ZACCHI, S.R.; VIANA, K.C.G.; BRANDÃO-SOUZA, C.; AMORIM, M.H.C.; ZANDONADE, E. Mortalidade em homens com câncer de próstata e sua associação com variáveis sociodemográficas e clínicas. **Revista Online de Pesquisa Cuidado é Fundamental**, v. 11, n. 3, p. 648-54, 2019.

6.2 Artigo 2 - Câncer de próstata: estudo descritivo dos casos informados pelos Registros Hospitalares de Câncer da região Norte, 2008 a 2019.

Thainá Souza Ribeiro¹, Anne Karin da Mota Borges², Rosalina Jorge Koifman³, Simone Perufo Opitz¹, Maria Fernanda de Sousa Oliveira Borges¹

RESUMO

Objetivo: Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos casos de câncer de próstata informados pelos Registros Hospitalares de Câncer da região Norte do Brasil, no período de 2008 a 2019. **Métodos:** Foram selecionados os casos de neoplasia maligna da próstata, com primeira consulta no período de 2008 a 2019, que realizaram acompanhamento nas instituições informantes dos Registros Hospitalares de Câncer (RHCs) da região Norte. Para avaliar as variáveis contínuas, foram calculadas as medidas de tendência central (mediana) e de dispersão (intervalo interquartil). Para as variáveis categóricas foram calculadas as proporções, cujas diferenças foram avaliadas pelo teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher com distribuição de Monte Carlo, considerando-se nível de significância de 5% para todos os testes. **Resultados:** Dos 10.326 casos acompanhados nas instituições dos RHCs informantes, a faixa etária predominante foi de 70 a 79 anos (38%), escolaridade ensino fundamental incompleto (53%), estado civil com companheiro (71%), entrada na instituição com diagnóstico e sem tratamento (64%), primeiro tratamento isolado com hormonioterapia (16%) e com estadiamento II (36%). Os estados que apresentaram menor mediana de intervalo de tempo em dias entre a primeira consulta e o diagnóstico foram Amapá (12 dias), Rondônia (13 dias) e Tocantins (18 dias). Quanto ao intervalo entre o diagnóstico e o início do tratamento, o estado do Amazonas e Roraima apresentaram uma maior proporção dos casos que iniciaram o tratamento em tempo superior a 60 dias, respectivamente 88 e 82%, considerando os que chegaram com diagnóstico e sem tratamento. O estado do Amapá apresentou menor quantidade de casos tratados no RHC informante (69%), sendo que 25% fizeram acompanhamento no Pará. **Conclusão:** Os achados sugerem a presença de diferentes padrões de assistência oncológica entre os estados na região Norte, evidenciada pela variação das características sociodemográficas, clínicas e de intervalos de tempo para acesso ao diagnóstico e/ou tratamento entre os estados.

Palavras-chave: Neoplasias da Próstata; Sistemas de Informações em Saúde; Programas Nacionais de Saúde; Perfil de Saúde.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical and epidemiological characteristics of prostate cancer cases reported by the Hospital Cancer Registries in the Northern region of Brazil, in the period from 2008 to 2019. **Methods:** The cases of malignant neoplasm of the prostate who performed follow-up of the informant institution, with first consultation in the period from 2008 to 2019, informed by the Hospital Cancer Registries (RHC) of the Northern region were selected. To evaluate continuous variables, measures of central tendency (median) and dispersion (interquartile range) were calculated. For categorical variables, proportions were calculated, whose differences were evaluated by chi-square or Fisher's exact test with Monte Carlo distribution, considering significance level of 5% for all tests. **Results:** Of the 10,326 cases followed up at the RHC informant institution, the predominant age group was 70 to 79 years (38%), incomplete elementary school education (53%), marital status with partner (71%), entry to the institution with diagnosis and without treatment (64%), first treatment alone with hormone therapy (16%) and with staging II (36%). The states with the lowest median time interval in days between the first consultation and diagnosis were Amapá (12 days), Rondônia (13 days), and Tocantins (18 days). As for the interval between diagnosis and start of treatment, the states of Amazonas and Roraima had a higher proportion of cases that started treatment in more than 60 days, respectively 88 and 82%, considering those who arrived with diagnosis and without treatment. The state of Amapá

presented the lowest amount of cases treated in the reporting RHC (69%), and 25% had follow-up in Pará. **Conclusion:** The findings suggest the presence of different patterns of oncology care among the states in the Northern region, evidenced by the variation in sociodemographic and clinical characteristics and time intervals for access to diagnosis and/or treatment among the states.

Keywords: Prostate Neoplasms; Health Information Systems; National Health Programs; Health Profile.

1 Universidade Federal do Acre, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva; 2 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Gestão de Pessoas; 3 Escola Nacional de Saúde Pública, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é considerado um relevante problema de saúde pública, configurando-se no tipo de neoplasia maligna mais comum entre os homens no Brasil, excetuando o câncer de pele não melanoma. Estima-se que em 2020 ocorreram aproximadamente 97.278 casos novos da doença no país, correspondendo a uma taxa de incidência ajustada de 78 casos novos a cada 100.000 homens¹.

Um dos fatores que podem contribuir de forma significativa para o aumento de casos novos da doença é o envelhecimento populacional, tendo em vista que o câncer de próstata é considerado um câncer da terceira idade². Além disso, aponta-se a evolução e a maior disponibilidade de acesso aos exames diagnósticos nas últimas décadas³.

Embora observe-se avanço no conhecimento sobre o diagnóstico e tratamento dessa neoplasia maligna, pouco se sabe sobre o comportamento epidemiológico em regiões com menor desenvolvimento econômico, onde a dificuldade de acesso a serviços de saúde pelas camadas menos favorecidas pode comprometer o prognóstico da doença⁴.

Considerando a necessidade de garantir o acesso à assistência oncológica, foi instituída em 2005 a Política Nacional de Atenção Oncológica, que estabeleceu diretrizes para organização da rede de atenção ao câncer no país. No mesmo ano, foi publicada a Portaria nº 741, que definiu os atributos das Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e Centros de Referência de Alta Complexidade em Oncologia. A portaria determinou também a implantação do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) informatizado, que consiste em uma fonte para auxiliar na análise da situação dos casos de câncer diagnosticados e/ou tratados nos serviços habilitados⁵.

Em se tratando do câncer de próstata, as informações disponibilizadas pelo RHC são de grande relevância para auxiliar na melhor compreensão do perfil epidemiológico dos homens que são acometidos por essa neoplasia nas coortes hospitalares e na avaliação da assistência oncológica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diante disso, o presente estudo tem como objetivo descrever as características clínicas e epidemiológicas dos casos de câncer de próstata informados pelos Registros Hospitalares de Câncer da região Norte do Brasil, no período de 2008 a 2019.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo dos casos de câncer de próstata atendidos em serviços de saúde habilitados para a alta complexidade em oncologia da região Norte do Brasil, registrados nas bases de dados dos Registros Hospitalares de Câncer.

A população do estudo foi composta pelos indivíduos com câncer de próstata CID-O-3 (Classificação Internacional de Doenças para Oncologia versão 3): 61.9, que tiveram a primeira consulta para tratamento no período de 2008 a 2019, com acompanhamento realizado pela instituição do RHC informante do caso na Região Norte. A seleção do período de análise a partir de 2008 justifica-se pela indisponibilidade de dados para alguns estados da região Norte em anos anteriores, constituindo-se em um período mais consistente em termos de menor flutuação e incompletude das bases de dados.

Os dados foram obtidos no sistema web IntegradorRHC (IRHC), disponível a partir do link <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>. Esse sistema foi desenvolvido pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), responsável pela consolidação das bases de dados enviadas pelos estabelecimentos de saúde que são habilitados na atenção especializada em oncologia no âmbito do SUS, e também de instituições que fornecem informações da assistência oncológica de forma espontânea. O presente estudo utilizou a base de dados atualizada no referido website em abril de 2022. O envio dos dados para o IRHC é dinâmico, sendo que as habilitações e desabilitações dos estabelecimentos ocorrem ao longo do tempo.

As variáveis selecionadas para o estudo foram: idade (registrada na base de dados em anos, categorizada nesse estudo nas faixas etárias < 60 anos, 60 a 69 anos, 70 a 79 anos e 80 e mais anos), escolaridade (nenhuma, fundamental incompleto, fundamental completo, médio e superior), estado conjugal (com companheiro e sem companheiro), diagnóstico e tratamento anterior (refere-se ao *status* de chegada do caso na instituição do RHC informante, sendo possíveis as categorias sem diagnóstico e sem tratamento, com diagnóstico e sem tratamento, com diagnóstico e com tratamento), protocolo terapêutico (estratificado segundo os tratamentos mais frequentes para o câncer de próstata em: nenhum, cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia, hormonioterapia associado a radioterapia e outros protocolos), estadiamento clínico do tumor (I, II, III, IV), data da primeira consulta, data do diagnóstico, data do início do tratamento, Cadastro

Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) dos RHCs (utilizado para consultar a Unidade da Federação do RHC informante) e Unidade Federativa (UF) de residência do caso.

O intervalo de tempo (expressos por meio da mediana e do intervalo interquartil) entre a primeira consulta e o diagnóstico foi mensurado para os casos que chegaram à instituição do RHC informante sem diagnóstico e sem tratamento. Também foi calculado o intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento para os casos que chegaram sem diagnóstico e sem tratamento, e para os que chegaram com diagnóstico e sem tratamento, excluindo-se aqueles que tiveram a informação do tratamento ignorada e os que não receberam tratamento.

O tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico foi estratificado em ≤ 30 dias e > 30 dias, e o tempo entre o diagnóstico e o tratamento foi estratificado em ≤ 60 dias e > 60 dias, a fim de avaliar o cumprimento da Lei Nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, a qual dispõe que a elucidação diagnóstica, cuja principal hipótese seja a neoplasia maligna, deve ocorrer no prazo máximo de 30 dias. Além disso, a referida lei estabelece que o primeiro tratamento do paciente com neoplasia maligna comprovada deve ser iniciado em até 60 dias, contados a partir da data em que o diagnóstico for firmado⁶.

Foi realizada a análise descritiva exploratória de todos os casos selecionados e, para a comparação das variáveis categóricas entre os estados da região Norte, foi realizado o teste qui-quadrado de *Pearson* ou exato de *Fisher* com distribuição de Monte Carlo, ao nível de significância de 5%.

Foi elaborada uma matriz com o número absoluto de casos analíticos segundo Unidade Federativa do RHC informante versus UF de residência dos casos, sendo calculada a proporção de casos residentes na própria UF de atendimento, no intuito de avaliar a sugestão de migração do local de residência para local de tratamento.

O programa estatístico utilizado para as análises foi o *software* R, versão 4.1.1. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Acre, sob Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 22795319.7.0000.5010 e Parecer nº 3.708.164, em 15 de novembro de 2019.

RESULTADOS

Foram informados no sistema IRHC da região Norte 13.175 casos primários de câncer de próstata que tiveram a primeira consulta no período de 2008 a 2019, dos quais 10.326 foram acompanhados na instituição do RHC informante e compuseram a população do estudo. Destes, 10.044 (97%) eram adenocarcinomas, 104 (1%) neoplasia maligna, 104 (1%) carcinoma (categoria possivelmente com erro de codificação por ser histologia incompatível no câncer de próstata) e o restante 74 (1%) correspondem a outras histologias.

Ao longo do período de estudo, a distribuição proporcional de casos e instituições RHC informantes apresentaram oscilações, com cinco instituições no início do estudo, seguidas de um aumento para oito instituições entre 2014 a 2017. De forma geral, a proporção de casos aumentou de 6,3% em 2008 para 10,5% em 2018. Em 2019, houve uma redução para 8,5%, ao passo que a quantidade de RHC informante variou ao longo do período do estudo, com uma redução acentuada a partir de 2018 (Figura 1).

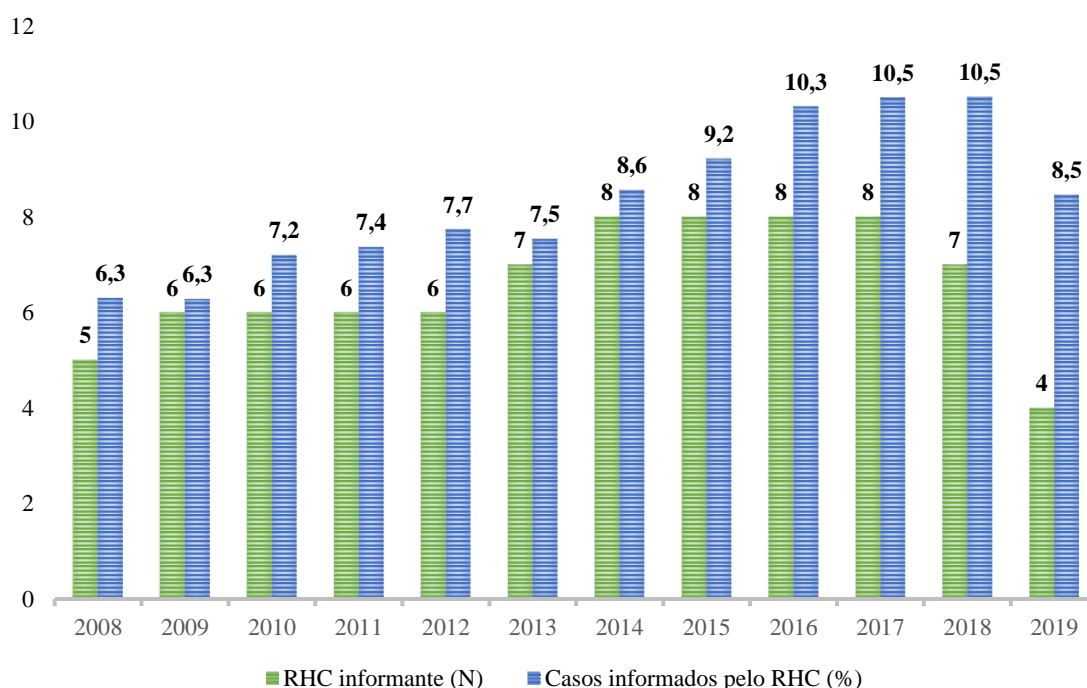


Figura 1. Número de Registro Hospitalar de Câncer (RHC) informante e proporção de casos informados pelo RHC por ano, região Norte do Brasil, 2008-2019.

No período do estudo, alguns estados não apresentaram informações em determinados anos, tais como o estado do Acre (2018 e 2019), Rondônia (2009 a 2011), Roraima (2019) e Amapá (2008, 2018 e 2019). Ressalta-se que a habilitação da instituição informante do Amapá ocorreu apenas em 2008. O Acre apresentou diminuição dos casos informados ao longo do tempo, ao passo que o Amapá apresentou aumento (Figura 2).

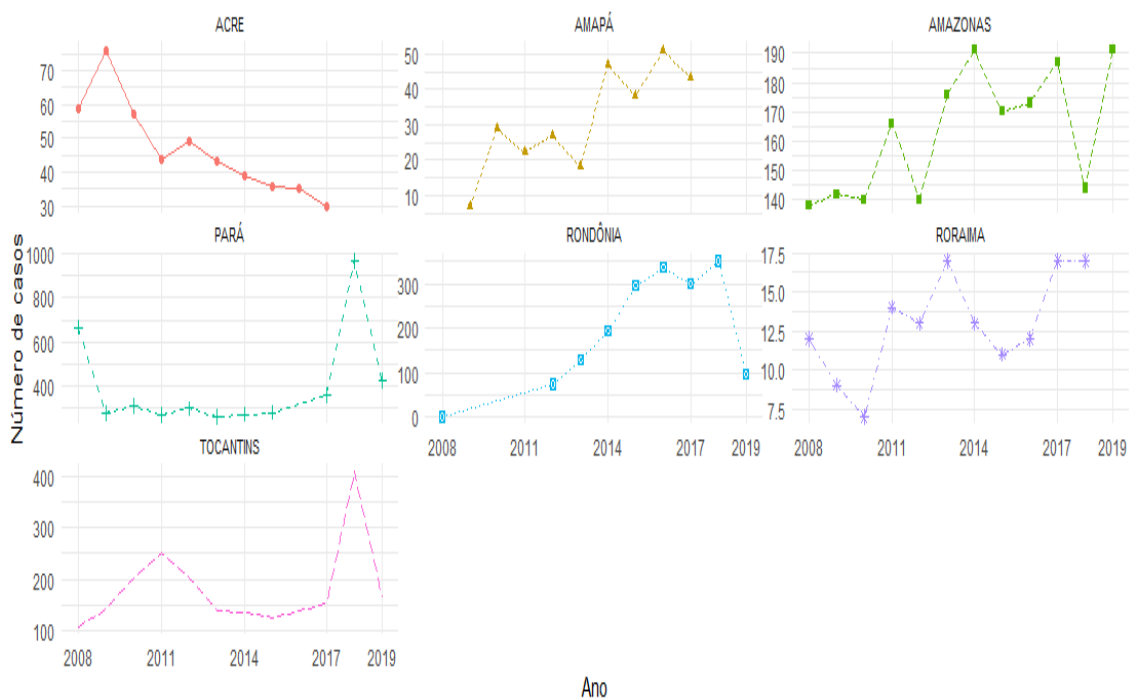


Figura 2 – Número de casos informados pelos RHCs por ano de primeira consulta, segundo estados da região Norte do Brasil, 2008 a 2019.

A faixa etária com maior proporção de casos informados foi a de 70 a 79 anos, para a maioria dos estados, exceto Amazonas e Roraima, que apresentaram proporção maior na faixa etária de 60 a 69 anos (38% e 37%, respectivamente), bem como Rondônia que apresentou a mesma proporção de 37% para as faixas etárias 60 a 69 e 70 a 79 anos. A escolaridade com maior proporção em todos os estados foi o ensino fundamental incompleto (53%). O estado conjugal com companheiro foi predominante em todos os estados, com percentual de 71% para a região Norte (Tabela 1).

Os estados do Amazonas e Amapá tiveram maior proporção de casos que chegaram à instituição sem diagnóstico e sem tratamento, sendo respectivamente 51% e 99%. No Acre, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins observou-se maior proporção de casos com diagnóstico e sem tratamento, sendo respectivamente 82%, 74%, 74%, 80% e 60% (Tabela 1).

Em relação ao tratamento, a modalidade hormonioterapia isolada foi predominante nos estados do Acre (23%) e Amapá (57%). Quanto ao estadiamento, entre os casos com essa informação, predominaram o estágio II no Pará (39%) e em Rondônia (50%), estágio III no Amazonas (34%) e Tocantins (38%) e estágio IV no Acre (48%), Amapá (45%) e Roraima (39%). Vale ressaltar que essa variável apresentou um elevado percentual de dados faltantes (Tabela 1).

Tabela 1- Características sociodemográficas, do tumor e do tratamento, segundo estado do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) informante, região Norte do Brasil, 2008 a 2019.

Variáveis	AC		AM		AP		PA		RO		RR		TO		Total		*p-valor
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Idade																	
>60	58	12	299	15	25	9	489	13	260	15	30	21	214	11	1375	13	p<0,001
60-69 anos	133	18	740	38	83	29	1401	38	653	37	52	37	635	32	3697	36	
70-79 anos	185	40	710	36	116	41	1446	39	658	37	46	32	807	41	3968	38	
80 e mais	92	20	209	11	58	21	395	10	194	11	14	10	317	16	1279	12	
Total	468	100	1958	100	282	100	3731	100	1765	100	142	100	1973	100	10319	100	
Escolaridade																	
Nenhuma	72	28	273	15	39	28	550	17	291	21	27	28	383	21	1635	19	p<0,001
Fundamental incompleto	78	30	858	47	64	46	1692	53	780	56	45	46	1161	62	4678	53	
Fundamental completo	60	23	304	17	28	20	407	13	164	12	11	11	217	12	1191	14	
Médio	34	13	310	18	7	6	442	14	101	7	11	11	84	4	989	11	
Superior	14	6	73	3	0	0	106	3	56	4	4	4	19	1	272	3	
Total	258	100	1818	100	138	100	3197	100	1392	100	98	100	1864	100	8765	100	
Estado Conjugal																	
Com companheiro	192	65	1283	71	95	56	2574	73	1088	73	84	67	1383	71	6699	71	p<0,001
Sem companheiro	104	35	515	29	74	44	970	27	402	27	41	33	574	29	2680	29	
Total	296	100	1798	100	169	100	3544	100	1490	100	125	100	1957	100	9379	100	
Diagnósticos e tratamentos anteriores																	
Sem diagnóstico / sem tratamento	4	1	988	51	279	99	333	9	140	8	27	20	557	29	2328	23	p<0,001
Com diagnóstico / sem tratamento	379	82	841	43	3	1	2657	74	1294	74	114	80	1224	60	6512	64	
Com diagnóstico/ com tratamento	81	17	128	6	0	0	584	17	283	18	0	0	221	11	1295	13	
Total	464	100	1957	100	282	100	3565	100	1717	100	141	100	2035	100	10137	100	
Protocolo Terapêutico																	
Nenhum	53	11	25	1	0	0	267	7	127	8	6	4	9	1	487	5	p<0,001
Cirurgia(isolada)	11	3	677	35	9	3	408	11	217	12	80	57	118	6	1520	15	
Radioterapia(isolada)	79	17	87	5	3	1	446	12	279	16	0	0	238	12	1132	11	
Quimioterapia(isolada)	38	8	14	1	33	12	578	15	104	7	5	4	25	2	792	8	
Hormonoterapia(isolada)	109	23	599	31	159	57	370	10	132	8	6	4	227	12	1602	16	
Hormonio+Radio	78	17	244	11	1	0	313	9	76	5	6	4	241	12	959	9	
Outros Protocolos	100	21	332	16	76	27	1335	36	775	44	39	27	1114	55	9771	37	
Total	468	100	1978	100	281	100	3717	100	1710	100	142	100	1952	100	10248	100	

Estadiamento

I	38	15	13	7	4	8	154	10	62	10	1	1	87	4	359	8	p<0,001
II	54	21	67	33	18	28	569	39	318	50	25	32	555	31	1.606	36	
III	41	16	70	34	11	19	280	21	126	20	22	28	617	38	1.167	26	
IV	123	48	53	26	21	45	461	30	134	20	31	39	466	27	1.289	29	
Total	256	100	203	100	54	100	1464	100	640	100	79	100	1781	100	4.477	100	

*Teste qui-quadrado ou exato de *Fisher*; Siglas: AC (Acre), AM (Amazonas), AP (Amapá), PA (Pará), RO (Rondônia), RR (Roraima), TO (Tocantins); *Missing* por variável n(%): idade 7(<0,1%), escolaridade 1561(15,2%), estado conjugal 947(9,7%), diagnóstico e tratamentos anteriores 189(2,5%), protocolo terapêutico 78(0,76%), estadiamento 5849(55%).

A análise dos intervalos de tempo em dias entre a primeira consulta e o diagnóstico apontou que os estados com menor mediana foram Amapá (12 dias), Rondônia (13 dias) e Tocantins (18 dias), ao passo que Roraima apresentou maior mediana (53 dias). Ao avaliar de forma estratificada entre ≤ 30 dias e > 30 dias, o estado de Roraima apresentou 78% dos casos com intervalo superior a 30 dias, seguido do Amazonas com 53% (Tabela 2).

No que concerne ao intervalo de tempo entre o diagnóstico e início do tratamento, a região Norte apresentou uma mediana menor para os casos que chegaram sem diagnóstico e sem tratamento (31 dias), quando comparados aos com diagnóstico e sem tratamento (133 dias). A diferença também foi identificada nas proporções dos homens que iniciaram a intervenção após 60 dias, sendo essa proporção de 49% para os homens sem diagnóstico e sem tratamento, e de 82% para os homens com diagnóstico e sem tratamento (Tabela 2).

Ao analisar por estados, para os indivíduos sem diagnóstico e sem tratamento, Rondônia destacou-se por apresentar 88% dos casos informados tratados com intervalo menor que 60 dias, ao passo que para os casos com diagnóstico e sem tratamento os estados do Amazonas e Roraima apresentaram maiores proporções de casos tratados em tempo superior a 60 dias, sendo respectivamente 88% e 82% (Tabela 2).

Tabela 2- Tempo (em dias) entre a primeira consulta e o diagnóstico de câncer de próstata e entre o diagnóstico de câncer de próstata e o início do tratamento, segundo *status* de chegada do caso à instituição do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) e estado do RHC informante, região Norte do Brasil, 2008 a 2019.

Sem diagnóstico e sem tratamento						
Intervalo de tempo (dias)	UF	N	Mediana (IIQ*)	≤30 dias (%)	>30 dias (%)	p-valor**
Entre a primeira consulta e o diagnóstico	AC	4	28 (8 – 138)	2(50)	2(50)	<0,001
	AM	988	42 (18-76)	364(37)	624(63)	
	AP	279	12 (0-41)	186(67)	93(33)	
	PA	333	37 (7-105)	150(45)	183(55)	
	RO	139	13 (3- 36)	94(67)	45(33)	
	RR	24	53 (28-83)	6(22)	18(78)	
	TO	557	18 (4-50)	351(63)	206(37)	
	NORTE	2324	57(9-69)	1153(49)	1171(51)	
Sem diagnóstico e sem tratamento						
Intervalo de tempo (dias)	UF	N	Mediana (IIQ*)	≤60 dias (%)	>60 dias (%)	p-valor**
Entre o diagnóstico e o tratamento	AC	3	13 (6 – 41)	2(67)	1(33)	<0,001
	AM	982	137 (52-253)	269(27)	713(73)	
	AP	277	52 (21-90)	153(55)	124(45)	
	PA	325	52 (0-139)	175(54)	150(46)	
	RO	115	0 (0-7)	102(88)	13(12)	
	RR	22	35 (3-95)	14(64)	8(36)	
	TO	557	1 (0-49)	443(80)	114(20)	
	NORTE	2281	31 (1-154)	1158(51)	1123(49)	
Com diagnóstico e sem tratamento						
Intervalo de tempo (dias)	UF	N	Mediana (IIQ*)	≤60 dias (%)	>60 dias (%)	p-valor**
Entre o diagnóstico e o tratamento	AC	350	71(41-152)	147(42)	203(58)	<0,001
	AM	830	149(94-246)	101(12)	729(88)	
	AP	3	26(20-34)	3(100)	0(0)	
	PA	2471	147(73-281)	475(19)	1996(81)	
	RO	1154	86(52-151)	362(31)	792(69)	
	RR	105	133 (69-201)	19(18)	86(82)	
	TO	1189	94 (48-170)	377(32)	812(68)	
	NORTE	6102	139(61-221)	1484(24)	4618(76)	

* Intervalo interquartil; ** Teste qui-quadrado ou exato de Fisher; Siglas: AC (Acre), AM (Amazonas), AP (Amapá), PA (Pará), RO (Rondônia), RR (Roraima), TO (Tocantins); *Missing* n(%): Categoria sem diagnóstico e sem tratamento excluído 4 (<1%) por ausência de data de diagnóstico; Categoria com diagnóstico e sem tratamento excluído 47(2,1%) da análise por ausência de data de início do

tratamento ou tratamento e por não ter realizado tratamento; Categoria com diagnóstico e sem tratamento excluído 410 (6,2%) da análise por ausência da data de início do tratamento ou informação de tratamento e por não ter realizado tratamento.

Quanto à avaliação dos casos segundo estado de residência e estado do RHC informante, observou-se que o estado do Amapá teve a menor proporção (69%) entre os estados da região Norte com casos residentes que realizaram tratamento no próprio estado, sendo que 25% fizeram acompanhamento no estado do Pará, seguido de Roraima (85%), em que 15% dos residentes realizaram acompanhamento no Amazonas. Dos casos residentes em Tocantins e Rondônia, 99% fizeram acompanhamento no próprio estado de residência (Tabela 3).

Tabela 3 – Matriz do número absoluto de casos de câncer de próstata por Unidade Federativa (UF) de residência e UF do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) informante, e proporção de casos atendidos na respectiva UF de residência, região Norte do Brasil, 2008-2019

%: percentual; Siglas: AC (Acre), AM (Amazonas), AP (Amapá), PA (Pará), RO (Rondônia), RR (Roraima), TO (Tocantins)

UF de residência dos casos	UF do RHC informante							TOTAL	% de casos atendidos na UF de residência
	AC	AM	AP	PA	RO	RR	TO		
AC	448	2	0	0	47	0	0	497	90%
AM	16	1881	0	0	25	0	0	1922	98%
AP	0	0	278	102	25	0	0	405	69%
PA	0	42	2	3590	2	0	100	3736	96%
RO	1	4	0	0	1627	0	0	1632	99%
RR	2	22	0	0	1	141	0	166	85%
TO	0	0	0	2	1	0	1704	1707	99%
Outros	1	7	2	37	37	1	169	254	-
TOTAL	467	1951	280	3694	1728	141	1804	10065	-

DISCUSSÃO

O presente estudo observou que os casos informados de câncer de próstata apresentaram predominância na faixa etária de 70 a 79 anos, com escolaridade fundamental incompleto, estado civil com companheiro, status de chegada à instituição informante com diagnóstico e sem tratamento e classificado em estadiamento II. Essas

características, bem como os intervalos de tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico e o início do tratamento variaram de acordo com o estado da unidade informante.

A vigilância do câncer no Brasil é realizada por meio do Programa de Epidemiologia e Vigilância do Câncer e seus fatores de risco (PAV), criado em 1999 pelo INCA e operacionalizado de forma descentralizada pelas secretarias estaduais de saúde, que devem desenvolver ações relacionadas aos registros de câncer por meio da implantação, acompanhamento e aprimoramento dos registros de base hospitalar e populacional⁷.

O RHC é uma fonte sistemática de informações, que objetiva coletar dados referentes ao diagnóstico, tratamento e evolução dos casos de neoplasia maligna em hospitais habilitados na atenção oncológica. Tem como principal função monitorar e avaliar os cuidados prestados aos pacientes com câncer. A coleta de dados é realizada nos prontuários clínicos dos pacientes, subsidiando as informações a serem preenchidos na Ficha de Registro do Tumor, para acompanhamento de todos os pacientes com câncer atendidos até a conclusão do primeiro tratamento no hospital, e na Ficha de Seguimento, que complementa o atendimento no primeiro ano, tendo como base a data do diagnóstico de câncer⁸.

O uso de dados do RHC tem sido cada vez mais presente em pesquisas epidemiológicas no Brasil⁹⁻¹⁵. As informações epidemiológicas são a base para o planejamento de saúde ao fornecerem subsídios para o processo decisório e definição de prioridades⁴. No entanto, ao se discutir sobre padrões de saúde deve-se levar em consideração o contexto social, econômico, político, cultural e demográfico, tendo em vista que o Brasil apresenta distintos padrões epidemiológicos, resultante de diferenças no nível de desenvolvimento das regiões¹⁶.

No presente estudo, houveram oscilações dos casos e instituições com RHC informantes, sendo predominante um aumento dos casos entre 2008 e 2018, com posterior declínio em 2019. O comportamento de ascensão pode estar relacionado ao aumento simultâneo dos serviços habilitados em oncologia, enquanto as oscilações e posterior declínio dos RHC informantes podem estar relacionados à dinâmica das habilitações e desabilitações ao longo do tempo. A opção que cada RHC faz em enviar dados retrospectivos a sua habilitação e o atraso no envio de bases são fatores que contribuem para a oscilação do número de casos e número de RHCs informantes ao longo do período de estudo⁹.

Um ponto relevante é que no ano de 2019, mesmo com uma redução para quatro instituições RHC informantes, o percentual de casos informados reduziu apenas 2,5%. Esse comportamento pode sugerir um aumento da incidência do câncer de próstata. Já o comportamento de redução dos casos informados pelo estado do Acre ao longo do tempo, pode estar associado a questões organizacionais da rede como falhas no envio de informações e não a uma redução da incidência. Vale ressaltar que o UNACON do Acre foi inaugurado em setembro de 2007, sendo o respectivo RHC habilitado em 2008. Nesse ano foi observado o maior pico de casos, que podem corresponder aos casos prevalentes.

Ao avaliar as características sociodemográficas dos casos informados, a maior proporção de casos foi observada em indivíduos com 70 a 79 anos, corroborando com a literatura de que o câncer de próstata é mais predominante em indivíduos com idade superior a 70 anos¹⁷⁻²². O predomínio dessa faixa etária foi observado também em estudos realizados a nível nacional e em localidades específicas do Brasil²³⁻²⁶. Ressalta-se que Rondônia apresentou a mesma proporção para ambas as faixas etárias (60 a 69 anos e 70 a 79 anos) e o Amazonas teve um percentual de diferença entre as faixas etárias de apenas 2%. Tal observação pode indicar que nesses estados os diagnósticos têm ocorrido em idosos com idades mais jovens do que nos demais estados do Norte.

A maior parte dos casos apresentou escolaridade com ensino fundamental incompleto, fato observado também em outros estudos brasileiros^{14,27-28}. Embora não seja um fator de risco na etiologia do câncer, a baixa escolaridade pode ser considerada um fator vinculado a menor adesão às ações preventivas em saúde e ao menor acesso aos serviços de saúde²⁹.

O estado civil com companheiro foi o mais frequente em todos os estados avaliados, assim como observado nos estudos de Araújo e colaboradores (2019) em São Luís - MA e Zacchi e colaboradores (2014) em Vitória - ES^{26,27}. Esses achados apoiam a hipótese de que a presença de cônjuge pode proporcionar o apoio social para a realização de exames de rastreamento e diagnósticos da doença, tendo em vista que as mulheres vivenciam com mais frequência os serviços de saúde para si e seus familiares, de forma a induzir esses cuidados³⁰. Vale ressaltar que o estado civil solteiro demonstra estar associado a um pior prognóstico da doença ou detecção em estágio avançado, aspecto que reforça o efeito protetor do estado civil com companheira³⁰⁻³².

Em relação ao status de chegada à instituição oncológica, o estado do Amapá apresentou quase em sua totalidade casos que chegaram sem diagnóstico e sem tratamento. Ressalta-se que o Amapá possui apenas uma instituição com RHC habilitada,

sendo a mesma responsável pelo diagnóstico das neoplasias malignas. Há indícios de organização da rede, pois mesmo diante do maior percentual do status de chegada sem diagnóstico, 67% dos indivíduos o realizaram em intervalo menor ou igual a 30 dias e 55% realizaram tratamento com intervalo menor ou igual a 60 dias.

Ainda sobre o status de chegada ressalta que o Acre apresentou maior proporção de casos com diagnóstico e sem tratamento, tal comportamento pode ser explicado pelo fato da instituição informante assim como possivelmente outras instituições do Norte só recebem casos já diagnosticados, pois existem outras instituições na rede oncológica que são responsáveis pela parte diagnóstica da doença.

Os estados do Norte apresentaram características diferentes quanto à adoção do protocolo de tratamento. A hormonioterapia isolada fora predominante nos estados do Acre e Amapá. Sabe-se que o protocolo terapêutico em homens diagnosticados com câncer de próstata varia de acordo com o estadiamento da doença, sendo a hormonioterapia recomendada em estadiamentos mais avançados^{33,34}. Corroborando essa afirmação, salienta-se que os referidos estados também apresentaram maior proporção dos casos em estadiamento avançado (IV). Outro fator importante a destacar é que os estados em questão apresentam desenvolvimento socioeconômico baixo, configurando-se entre os que possuem menor nível de Produto Interno Bruto (PIB) do Norte³⁵. Nesse contexto, sugere-se que os indivíduos dispõem de pior estrutura nos serviços de saúde e menor alcance diagnóstico em tempo oportuno.

Em contrapartida, os estados do Pará e Rondônia, que apresentam um dos maiores PIBs do Norte³⁵, evidenciaram também uma maior proporção de casos em estadiamento II, o que apoia a hipótese de que melhor desenvolvimento socioeconômico está associado positivamente ao diagnóstico precoce, aspecto observado também em outros estudos³⁵⁻³⁷. Contudo, é necessário ressaltar que a avaliação do estadiamento deve ser analisada com cautela no presente estudo, considerando o elevado número de perda nessa informação.

O menor intervalo de tempo para o diagnóstico, como evidenciado no presente estudo para Rondônia e Tocantins, pode estar relacionado ao melhor desenvolvimento socioeconômico e melhor estrutura dos serviços de saúde para o diagnóstico³⁵. Em relação ao intervalo de tempo entre o diagnóstico e início do tratamento, ter chegado à instituição informante sem diagnóstico e sem tratamento conferiu um intervalo de tempo menor para iniciar o tratamento, quando observado os intervalos dos indivíduos que chegaram com diagnóstico e sem tratamento.

Esses achados assemelham-se ao evidenciado por Sacramento e colaboradores (2017), por meio de um estudo realizado em Vitória-ES, que avaliou a associação de variáveis sociodemográficas com o intervalo de tempo para início do tratamento de homens atendidos no período de 2010 a 2014. O estudo demonstrou que chegar à instituição sem diagnóstico e sem tratamento implica em maior probabilidade de iniciar o tratamento em intervalo menor que 60 dias, contados a partir da primeira consulta ou diagnóstico¹⁴.

No presente estudo, esses resultados podem sugerir uma maior dificuldade de acesso à rede oncológica especializada, quando o indivíduo já possui o diagnóstico, ou que os indivíduos que chegaram com diagnóstico tenham uma menor probabilidade de estadiamento tardio, enquanto os indivíduos sem diagnóstico apresentem maior probabilidade de estadiamento avançado o que pode ter conferido um caráter mais célere ao tratamento, fato evidenciado no estudo de Sacramento e colaboradores (2019)¹⁴.

Os estados de Amazonas e Roraima apresentaram maior atraso no início do tratamento, com maior proporção de casos em intervalo maior que 60 dias. É necessário enfatizar que esses estados tiveram como protocolo terapêutico predominante a cirurgia isolada, fato que pode ter corroborado para o atraso, pois é necessário seguir a recomendação de intervalo mínimo de quatro a seis semanas entre a biópsia e a modalidade cirúrgica de prostatectomia, bem como a natureza complexa do procedimento que exige insumos específicos, equipe médica especializada e infraestrutura disponível³⁸.

A distribuição dos casos de acordo com a UF de residência e do RHC informante sugeriu um fluxo migratório dentro da região Norte, especialmente dos residentes dos estados do Amapá e Roraima, que foram buscar assistência oncológica no Pará e Amazonas, respectivamente, estados com maior infraestrutura para o atendimento à saúde.

Ressalta-se que os resultados apresentados estão sujeitos às limitações relativas às ausências de informações para alguns anos das análises pelos RHCs, assim como o atraso do envio da base de dados e possível sub-registro de casos e erros na codificação morfológica do câncer de próstata, que poderiam resultar na não inclusão de alguns casos na população de estudo.

Outra limitação importante é a quantidade de dados faltantes, especialmente na variável estadiamento, que mesmo apresentando elevada proporção de dados ausentes foi mantida no estudo devido a sua relevância clínica e por ter a presença da variável *proxy* tratamento com apenas 0,78% de dados ausentes. A variável *proxy* tratamento apresentou

o predomínio da categoria hormonioterapia isolada (excetuando-se outros protocolos de tratamento), que é considerada uma das opções terapêuticas mais relevantes no tratamento do câncer de próstata avançado, o presente estudo evidenciou uma maior proporção também no estadiamento IV, ou seja, o comportamento semelhante das variáveis podem sugerir que mesmo com uma ausência significativa de dados para o estadiamento, essas informações podem refletir a realidade dos casos informados no entanto, todas as análises devem ser realizadas com cautela.

Apesar das limitações, os achados desse estudo coincidem com os de outros estudos sobre a epidemiologia do câncer de próstata, permitindo levantar as hipóteses de que a dificuldade de acesso aos serviços de saúde, ausência de organização da rede de assistência oncológica, baixa disponibilidade de estratégias diagnósticas eficazes, bem como condições socioeconômicas mais desfavoráveis contribuíram para diagnóstico em estadiamento avançado da doença (I); existem disparidades nas características sociodemográficas e clínicas dos casos informados entre os estados da região Norte (II); por fim, o acesso ao diagnóstico e/ou tratamento em tempo oportuno pode estar relacionado ao status de chegada à instituição informante, estado de residência e protocolo terapêutico realizado (III). A fim de evitar conclusões falaciosas, são necessários estudos complementares, com coleta de dados primários e delineamentos analíticos para testar as hipóteses levantadas e ampliar a compreensão do perfil epidemiológico dos casos de câncer de próstata na região Norte.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O contexto do diagnóstico precoce da neoplasia maligna da próstata é desafiador, pois além da questão cultural relativa aos aspectos da masculinidade, voltadas à força, virilidade e distanciamento emocional, em que a realização de exames como toque retal possam culturalmente indicar uma fragilidade masculina, os homens deparam-se com dificuldades políticas e organizacionais para o acesso à saúde pública, especialmente em regiões com maiores dificuldades estruturais e maiores limitações na área da saúde, como na região Norte.

Aspectos relacionados à falta de capacitação profissional com abordagem ao público masculino, tempo de espera prolongado, horário de funcionamento das unidades de saúde incompatíveis com o trabalho dos homens, bem como atendimento precário e falta de infraestrutura dos serviços corroboram ainda mais como fatores que influenciam

negativamente na procura dos homens pelo atendimento à saúde, o que contribui para a detecção de casos de câncer de próstata em fases mais avançadas da doença.

Não obstante, o presente estudo aponta para diferentes padrões de assistência oncológica entre os estados na região Norte, evidenciado pela heterogeneidade das características sociodemográficas, clínicas e intervalos de tempo para acesso ao diagnóstico e/ou tratamento entre os estados. Acredita-se que esses achados podem contribuir para a avaliação do plano de atenção oncológica aos indivíduos com câncer de próstata na rede assistencial da região Norte, bem como enfatizar a importância do aprimoramento da qualidade das informações repassadas ao sistema integrador do Registro Hospitalar de Câncer dessa região.

REFERÊNCIAS- Artigo 2

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Brasil. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2020.
3. Steffen RE, Trajman A, Santos M, Caetano R. Rastreamento populacional para o câncer de próstata: mais riscos que benefícios. *Physis Rev Saúde Coletiva.* 2018 28(2):1-12
4. Araújo JD de. Polarização epidemiológica no Brasil. *Epidemiol E Serviços Saúde.* 2012;21(4):533–8.
5. Brasil. Política Nacional de Atenção Oncológica. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde; 2005; Diário Oficial da União 19 dez 2005.
6. Brasil. Lei Nº 12.732. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União 22 dez 2012.
7. Oliveira JC de S, Azevedo EFS de, Caló R dos S, Atanaka M, Galvão ND, Silva AMC da. Registros Hospitalares de Câncer de Mato Grosso: análise da completitude e da consistência. *Cad Saúde Coletiva.* setembro de 2021;29(3):330–43.
8. Brasil. Registros Hospitalares de Câncer. 2º ed. Rio de Janeiro, RJ: Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer; 2010

9. Borges AK da M, Ferreira JD, Koifman S, Koifman RJ. Câncer de tireoide no Brasil: estudo descritivo dos casos informados pelos registros hospitalares de câncer, 2000-2016. *Epidemiol E Serviços Saúde*. 2020; 29; 1-11.
10. Drumond E de F, Salles PG de O, Machado CJ. O que dizem as informações sobre mortalidade dos Registros Hospitalares de Câncer (RHC) em hospital de referência de Minas Gerais, 2016-2017. *Cad Saúde Coletiva*. 2021; 29:585–94.
11. Medeiros-Verzaro P, De Lima Sardinha AH. Caracterização sociodemográfica e clínica de idosas com câncer do colo do útero. *Rev Salud Pública*. 2018;20(6):718–24.
12. Moraes ES, Mello MS de C, Nogueira F de AM, Otero UB, Carvalho FN de. Análise de indivíduos com leucemia: limitações do sistema de vigilância de câncer. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2017;22(10):3321–32.
13. Rohenkohl CA, Pastorello J, Costa NR, Zobot GP, Cassol OS. Epidemiological Profile of Patients with Colorectal Cancer from a Hospital in Rio Grande do Sul, Brazil. *J Coloproctology*. 2021;41(01):001–7.
14. Sacramento RS, Simião L de J, Viana KCG, Andrade MAC, Amorim MHC, Zandonade E. Associação de variáveis sociodemográficas e clínicas com os tempos para início do tratamento do câncer de próstata. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2019;24:3265–74.
15. Silva DRM e, Luizaga CT de M, Toporcov TN, Algranti E. Concordância e validade dos diagnósticos de cânceres associados ao asbesto no sistema de informação hospitalar do Sistema Único de Saúde. *Rev Bras Epidemiol*. 2021;24:e210044.
16. Martins TC de F, Silva JHCM da, Máximo G da C, Guimarães RM. Transição da morbimortalidade no Brasil: um desafio aos 30 anos de SUS. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2021;26(10):4483–96.
17. American Cancer Association. Key Statistics for Prostate Cancer | Prostate Cancer Facts [Internet]. cancer.org. 2022. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/key-statistics.html>.) acessado em 31 mai 2022)
18. Araújo JS, Conceição VM da, Oliveira RAA de, Zago MMF. Caracterização social e clínica dos homens com câncer de próstata atendidos em um hospital universitário. *Rev Min Enferm*. 2015;19(2):196–210.
19. Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, et al. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Bju Int*. 2010;106(4):462–9.
20. García-Perdomo HA, Gómez-Ospina JC, Chaves-Medina MJ, Sierra JM, Gómez AMA, Rivas JG. Impact of lifestyle in prostate cancer patients. What should we do? *Int Braz J Urol*. 2022;48:244–62.

21. Marcos Dall'Oglio, Alexandre Crippa, Miguel Srougi. *Câncer de Próstata*. São Paulo: Santos: Livraria Santos Editora LTDA; 2013. 328 p.
22. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 8 de janeiro de 2018; a030361.
23. Braga SFM, Souza MC de, Oliveira RR de, Andrade EIG, Acurcio F de A, Cherchiglia ML. Patient survival and risk of death after prostate cancer treatment in the Brazilian Unified Health System. *Rev Saúde Pública*. 2017 ;51(0).
24. Oliveira MM de, Malta DC, Guauche H, Moura L de, Silva GA e. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18(supl 2):146–57.
25. Pirajá F, Bandeira Lages R, Assunção Costa U, Batista Mendes Teles J, Campelo V. Sobrevida de pacientes com câncer de próstata. *Rev Bras Em Promoção Saúde*. 2013;26(1): 45-50.
26. Zacchi SR, Amorim MHC, Souza MAC de, Miotto MHM de B, Zandonade E. Associação de variáveis sociodemográficas e clínicas com o estadiamento inicial em homens com câncer de próstata. *Cad Saúde Coletiva*. 2014;22:93–100.
27. Araújo MSM, Sardinha AH de L, De Figueiredo Neto JA, Da Silva EL, Lopes MLH. Caracterização sociodemográfica e clínica de homens com câncer de próstata. *Rev Salud Pública*. 2019;21(3):1–6.
28. Migowski A, Azevedo G. Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(2):344–52.
29. Krüger FPG, Cavalcanti G. Conhecimento e Atitudes sobre o Câncer de Próstata no Brasil: Revisão Integrativa. *Rev Bras Cancerol*. 2018;64(4):561–7.
30. Salmon C, Song L, Muir K, UKGPCS Collaborators, Pashayan N, Dunning AM, et al. Marital status and prostate cancer incidence: a pooled analysis of 12 case–control studies from the PRACTICAL consortium. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(9):913–25.
31. Buja A, Lago L, Lago S, Vinelli A, Zanardo C, Baldo V. Marital status and stage of cancer at diagnosis: A systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018;27(1):e12755.
32. Guo Z, Gu C, Li S, Gan S, Li Y, Xiang S, et al. Association between Marital Status and Prognosis in Patients with Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Urol J*. 2021;18(04):371–9.
33. Evans AJ. Treatment effects in prostate cancer. *Mod Pathol*. janeiro de 2018;31:S110-121.
34. Mohler JL, Higano CS, Pugh TJ. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. *Prostate Cancer*. 2019;166.

35. Brasil. Painel de Indicadores Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2019 [Internet]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/indicadores#variacao-do-pib>. Acessado em: 1º jun 2022.
36. Khadhra HB, Saint F, Trecherel E, Lapôtre-Ledoux B, Zerkly S, Ganry O. Relationship between socioeconomic status and prostate cancer (incidence, aggressiveness, treatment with curative intent, and mortality): a spatial analysis using population-based cancer registry data. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 1º de novembro de 2021;69(6):329–36.
37. Wu CC, Lin CH, Chiang HS, Tang MJ. A population-based study of the influence of socioeconomic status on prostate cancer diagnosis in Taiwan. *Int J Equity Health*. 2018;17(1):1-11.
38. Li J, Jiang Q, Li Q, Zhang Y, Gao L. Does time interval between prostate biopsy and surgery affect outcomes of radical prostatectomy? A systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. abril de 2020;52(4):619–31.

Tabela suplementar: Instituições habilitadas para a alta complexidade em oncologia, registradas nas bases de dados dos Registros Hospitalares de Câncer, região Norte, 2008-2019.

ESTADO	INSTITUIÇÕES HABILITADAS(N)	%
Acre	1	7,1
Amazonas	3	21,5
Amapá	1	7,1
Pará	3	21,5
Rondônia	3	21,5
Roraima	1	7,1
Tocantins	2	14,2
Norte	14	100

6.3 Artigo 3 - Efeitos da idade, período e coorte na mortalidade por câncer de próstata no Oeste Amazônico

Thainá Souza Ribeiro¹, Taynãna Cesar Simões², Ilce Ferreira da Silva³, Rosalina Jorge Koifman³, Simone Perufo Opitz¹, Maria Fernanda de Sousa Oliveira Borges¹

RESUMO

O objetivo foi avaliar os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento nas taxas de mortalidade por câncer de próstata no estado do Acre, no período de 1990 a 2019. Foi realizado um estudo ecológico de tendência temporal, a qual foi avaliada pelo método de *joinpoint*, estimando as variações percentuais anuais (VPA) das taxas brutas e padronizadas de mortalidade, utilizando o modelo log-linear. Os efeitos idade-período-coorte de nascimento foram estimados por funções estimáveis, com distribuição de Poisson para a contagem de óbitos, e termo *offset* a população residente. A comparação dos modelos foi feita pelo Teste de Razão de Verossimilhança, comparando as estatísticas *deviance*, ao nível de significância de 5%. A taxa de mortalidade apresentou um incremento de 2,20% (IC95%: 1,00-3,33) no período estudado. A mortalidade por câncer de próstata aumentou com a idade; quanto ao período, foi observado risco relativo (RR) de 0,67 (IC 95%: 0,59-0,76) entre 2005 e 2009, de 0,76 (IC 95%: 0,67-0,87) a partir de 2005, e de 1,44 (IC95%: 1,25-1,68) a partir de 2015, quando comparado ao período de referência. As coortes de 1910 a 1924 apresentaram redução do risco (RR<1), quando comparadas à coorte de referência. O comportamento das taxas com a idade confirma que o câncer de próstata é um câncer da terceira idade. Quanto ao período, observa-se que a instituição de políticas públicas e estabelecimento de diretrizes podem ter auxiliado para maior acesso ao diagnóstico, em consonância com o efeito de coorte. Esses achados contribuem para melhor compreensão do cenário epidemiológico do câncer de próstata em regiões com condições socioeconômicas mais vulneráveis.

Palavras-chaves: Neoplasias da próstata; Mortalidade; Próstata; Efeito idade; Efeito período.

ABSTRACT

The objective was to evaluate the effects of age, period, and birth cohort on prostate cancer mortality rates in the state of Acre from 1990 to 2019. An ecological time trend study was conducted, which was evaluated by the *joinpoint* method, estimating the annual percentage changes (APV) of crude and standardized mortality rates, using the log-linear model. The age-period-birth cohort effects were estimated by estimable functions, with Poisson distribution for the death count, and term *offset* the resident population. The models were compared by the likelihood ratio test, comparing the deviance statistics, at the 5% significance level. The mortality rate showed an increase of 2.20% (95% CI: 1.00-3.33) in the period studied. Prostate cancer mortality increased with age; for the period, a relative risk (RR) of 0.67 (95% CI: 0.59-0.76) was observed between 2005 and 2009, 0.76 (95% CI: 0.67-0.87) from 2005, and 1.44 (95% CI: 1.25-1.68) from 2015, when compared to the reference period. The 1910 to 1924 cohorts showed reduced risk (RR<1), when compared to the reference cohort. The behavior of the rates with age confirms that prostate cancer is a cancer of the elderly. As for the period, it is observed that the institution of public policies and the establishment of guidelines may have helped to increase access to diagnosis, in line with the cohort effect. These findings contribute to a better understanding of the epidemiological scenario of prostate cancer in regions with more vulnerable socioeconomic conditions.

Key words: Prostate Neoplasms; Mortality; Prostate.

1 Universidade Federal do Acre, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva; 2 Instituto de Pesquisa René Rachou, Fiocruz; 3 Escola Nacional de Saúde Pública, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo, com taxas de incidência variando de 42,0/100.000 homens em países em desenvolvimento a 100,4/100.000 homens em países desenvolvidos no ano de 2020. Esta neoplasia foi responsável por 375.304 mortes no mundo em 2020, com maiores taxas de mortalidade em regiões menos desenvolvidas, como África do Sul (19,3/100.000), Caribe (26,3/100.000) e América do Sul (16,2/100.000). No Brasil, o câncer de próstata é o mais incidente na população masculina, excetuando o câncer de pele não-melanoma, apresentando taxa de incidência de 78,0/100.000 homens e taxa de mortalidade de 13,7/100.000 homens¹.

Uma tendência crescente de 2,8% ao ano foi observada na mortalidade por câncer de próstata no Brasil, com taxas variando de 9,0/100.000 homens em 1980 a 14,2/100.000 homens em 2010. Durante o mesmo período, a região Norte apresentou um aumento de 3,5% ao ano, variando de 8,0 a 10,1/100.000 homens². Em Rio Branco, capital do estado do Acre, Nakashima e colaboradores (2011) evidenciaram um aumento da mortalidade pela doença de 3,3% ao ano, entre 1988 e 2004³.

O comportamento contrastante das estimativas entre países e regiões pode ser decorrente de diferentes aspectos, tais como o aumento à exposição aos fatores de risco e o acesso ao exame Antígeno Prostático Específico (PSA), o qual contribui para o crescente diagnóstico e precocidade da detecção do câncer de próstata, inclusive na fase indolente, retratando-se em maior incidência da doença⁴, como também fatores relacionados ao diagnóstico tardio e menor acesso ao tratamento oportuno, que contribuem para uma maior mortalidade⁵.

O Acre está situado no oeste amazônico e seu povoamento foi iniciado pelos povos indígenas, seguido posteriormente por nordestinos e homens de outros centros urbanos, que imigraram para atuar na atividade extrativista do látex da seringueira durante o primeiro (1880 a 1920) e o segundo (1942 a 1945) ciclo da borracha⁶⁻⁷. Durante muitos anos, os seringueiros compuseram a maior parte da população acreana e eram pertencentes às camadas mais pobres, vivendo em regime de semiescravidão. Consequentemente, o estado do Acre partilha de características semelhantes aos países

em desenvolvimento, em que a base da formação da população masculina advém das camadas mais negligenciadas da sociedade⁶.

A composição demográfica da população masculina com 40 anos ou mais correspondeu a 26,0% dos homens no Acre em 2019. Apesar do percentual nessa faixa etária ser menor do que o da região Norte (28,91%) e da média nacional (36,80%), ao avaliar o crescimento proporcional de homens com 40 anos ou mais entre os anos de 1990 e 2019, o incremento dessa população no Acre (69,30%) foi superior ao aumento observado na região Norte (68,40%) e no Brasil (57,90%) no mesmo período⁸.

Vale ressaltar que o contexto epidemiológico do Acre se assemelha ao do Brasil, observando-se a coexistência de elevada morbimortalidade por doenças e agravos não-transmissíveis, como doenças cardiovasculares, neoplasias malignas e causas externas, ao mesmo tempo em que doenças infecciosas e parasitárias ainda apresentam taxas de mortalidade elevadas e persistentes, quando comparadas aos países desenvolvidos^{3,9-11}.

Apesar dos avanços no conhecimento sobre o diagnóstico e tratamento dessa neoplasia, pouco se sabe sobre o comportamento epidemiológico dessa doença em regiões com menor desenvolvimento econômico, e quais os possíveis efeitos da idade, do período (associado à implementação de programas de rastreamento, controle e tratamento) e da coorte de nascimento nessas regiões, tendo em vista a dificuldade de acesso a serviços eficazes de saúde pelas camadas menos favorecidas¹².

Diante disso, a abordagem idade-período-coorte (APC) para o estudo da mortalidade por câncer próstata é relevante, pois auxilia no maior entendimento da influência do envelhecimento populacional, eventos históricos, ambientais e exposições a fatores de risco que impactaram na magnitude da mortalidade em períodos e gerações distintas¹³⁻¹⁵.

Assim, o presente estudo propôs analisar os efeitos da idade, período e coorte de nascimento na evolução temporal da mortalidade por câncer de próstata no estado do Acre, no período de 1990 a 2019.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo ecológico de tendência temporal das taxas de mortalidade por câncer de próstata nos homens a partir de 40 anos de idade, no estado do Acre, no período de 1990 a 2019, avaliando efeitos de idade-período-coorte de nascimento (APC).

Os dados de mortalidade foram obtidos do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), por meio do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), acessado em

2021. Foi selecionado o universo de óbitos por câncer de próstata (CID-10: C61) em residentes do estado do Acre entre 1990 e 2019. A população residente no período foi obtida de estimativas populacionais censitárias e intercensitárias, segundo faixas etárias, pelo DATASUS (fornecidas pelo IBGE). Os óbitos foram corrigidos pelo método de realocação proporcional das causas mal definidas, exceto causas externas, conforme recomendado pela OMS¹⁶, sendo aplicada a redistribuição proporcional de 50% dos óbitos com causas mal definidas nas demais causas de óbitos, metodologia que tem sido utilizada após um estudo de validação realizado por Mello Jorge e colaboradores (2002)¹⁷.

Foram calculadas as taxas de mortalidade brutas anuais (utilizadas para estimar os efeitos APC), específicas por faixas etárias, seguida da padronização por idade. No cálculo das taxas, foi considerado no numerador o número de óbitos de residentes por neoplasia maligna da próstata, e no denominador a população masculina residente no Estado em cada ano do período considerado. A padronização das taxas de mortalidade foi realizada pelo método direto, utilizando como padrão a população mundial proposta por Segi em 1960, e modificada por Doll e Hill (1966)¹⁸, sendo apresentadas a cada 100.000 homens/ano.

Para analisar a tendência das taxas de mortalidade por meio do percentual de variação anual, foi utilizado o Programa *Joinpoint* versão 4.5 (*Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute, Estados Unidos*)¹⁹. Essa regressão identifica pontos de mudanças estatisticamente significativas e a variação percentual anual (VPA) de uma série temporal pela técnica de modelagem estatística, que pretende explicar a relação entre duas variáveis por meio de retas de regressão, e os pontos que unem essas retas são chamados de pontos de inflexão ou junção. A análise possibilita o ajuste de dados de uma série a partir do número mínimo de *joinpoints* e testa se a inclusão de um ou mais pontos é significativa. Os percentuais de variação anuais em diferentes períodos são determinados pela quantidade de pontos de inflexão do modelo¹⁹. Para realizar as estimativas das tendências foram utilizadas as médias móveis em cinco anos das taxas de mortalidade brutas e ajustadas.

Para minimizar o efeito de possíveis autocorrelações, foi utilizada a opção *fit an autocorrelated errors model based on the data*. O modelo final selecionado foi aquele que melhor descreveu o comportamento da série com VPA, utilizado o modelo log-linear para seu cálculo, baseado na tendência de cada segmento, de forma a estimar a significância estatística ($p < 0,05$), pelo método de permutação de Monte Carlo¹⁹.

Para a análise APC, as faixas etárias, períodos e coortes de nascimento foram agrupados em intervalos de cinco anos. As faixas etárias dos óbitos variaram de 40-44 anos a 80 e mais anos, totalizando nove grupos etários. Os períodos foram agrupados nos intervalos 1990 a 1994, 1995 a 1999, 2000 a 2004, 2005 a 2009, 2010 a 2014 e 2015 a 2019, totalizando seis períodos. Embora os dados de mortalidade para os anos de 1980 a 1989 estejam disponíveis, a escolha do período de análise (1990 a 2019) deve-se à melhora da qualidade dos dados de mortalidade a partir dos anos 90²⁰. As coortes de nascimento variaram de 1910 a 1979, resultantes da diferença do ano de notificação do óbito e a idade no óbito.

A faixa etária de referência foi de 40 a 44 anos, devido ao menor risco de desenvolvimento de neoplasia de próstata em faixas menores. O período de referência foi de 2000 a 2004, tendo em vista que antecede a implantação da Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) no Acre, referência para o tratamento oncológico no Estado. Considerando que as coortes centrais apresentam maiores estabilidades, a coorte de referência escolhida foi a 1935, que representa o valor médio das coortes de nascimento.

Na análise idade-período-coorte, os modelos foram ajustados com a distribuição de *Poisson* para a variável resposta número de óbitos, a fim de estimar os efeitos da idade, período e coorte de nascimento, que atuam de forma multiplicativa, sobre a taxa de mortalidade. O termo *offset* foi o logaritmo natural da população residente. Assim, o logaritmo do valor da taxa é uma função linear do efeito idade, período e coorte^{13,14}.

$$\ln(E[r_{ij}]) = \ln\left(\frac{\Phi_{ij}}{N_{ij}}\right) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k$$

Onde $E[r_{ij}]$ refere-se à taxa de mortalidade esperada na idade i e período j . Φ_{ij} corresponde ao número de óbitos na idade i e período j . N_{ij} é a população sobre o risco de morte na idade i e período j , μ a média do efeito, α_i efeito do grupo idade i , β_j efeito do período j e γ_k efeito da coorte k ^{13,14}. A coorte de nascimento k corresponde à diferença entre o período j (ano do óbito) e idade i na época do evento (coorte = idade do período - idade no óbito).

Os efeitos idade-período-coorte apresentam uma relação linear exata entre eles, o que impede a estimação completa do modelo, sendo a principal limitação do método APC conhecida como *nonidentifiability problem*. Para resolver essa limitação, existem várias

propostas descritas na literatura, porém sem consenso definido sobre a melhor metodologia¹³⁻¹⁵.

No presente estudo, optou-se por estimar os parâmetros de idade, período e coorte de nascimento por meio das funções estimáveis. É importante ressaltar que estas funções dificultam as interpretações dos efeitos individuais, uma vez que apenas combinações lineares e curvaturas são estimáveis. No entanto, uma vez que as curvaturas (funções estimáveis) permanecem constantes, independente da parametrização utilizada, é possível avaliar a contribuição desses efeitos comparando diferentes modelos com preditores lineares encaixados¹⁴.

A tendência linear dos efeitos é dividida em dois componentes: efeito *drift*, conhecido como a soma dos efeitos lineares do período e da coorte ($\beta_L + \gamma_L$) e pelo efeito de idade, resultante da soma da idade e da inclinação do período ($\alpha_L + \beta_L$)^{13,14}.

A medida de associação gerada pelo modelo APC é o Risco Relativo (RR), que compara o risco de mortalidade específico de cada coorte de nascimento relativo à coorte de referência, e de cada período relativo ao período de referência, além dos intervalos de confiança de 95% (IC95%)²¹.

A comparação de modelos é feita pelo Teste de Razão de Verossimilhança, comparando as estatísticas *deviance*, ao nível de significância de 5%. A análise estatística foi feita no software estatístico R, versão 3.5, por meio da biblioteca *Epi*.

RESULTADOS

No período de 1990 a 2019, foram registrados 615 óbitos por câncer de próstata entre os homens residentes no Acre sem a correção das causas mal definidas e 713 óbitos com a correção das causas mal definidas. Durante todo o período, as taxas de mortalidade por câncer de próstata brutas e padronizadas por idade apresentaram uma tendência crescente e significativa, sendo respectivamente de 3,80% (IC 95%: 2,90-4,70) e de 2,20% (IC 95%: 1,00-3,33) (Figura 1).

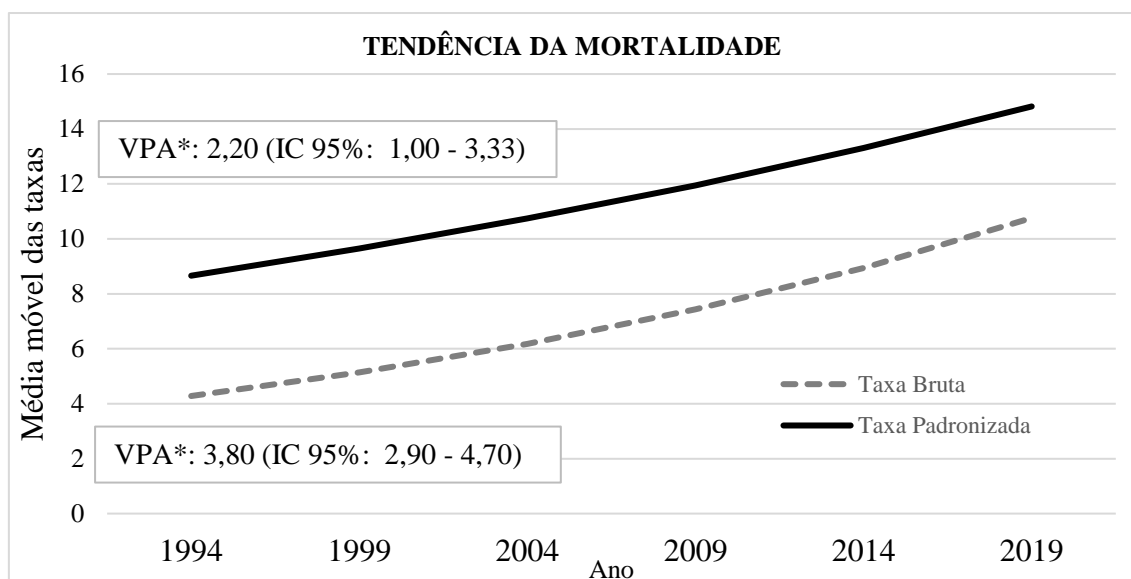


Figura 1- Variação percentual das taxas de mortalidade brutas e ajustadas por câncer de próstata em homens residentes no estado do Acre, 1990 a 2019.

As taxas de mortalidade específicas por faixa etária demonstraram que os homens com idade menor que 60 anos apresentaram baixas taxas quando comparados aos grupos etários mais avançados, especialmente em relação aos homens com 80 anos e mais (Tabela 1).

Tabela 1- Taxa de mortalidade específica por faixa etária por câncer de próstata em homens residentes no estado do Acre, 1990 a 2019.

Idade	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019
< 50	0,00	0,00	0,00	1,32	1,06	0,89
50 a 54	0,00	0,00	0,00	5,49	0,00	1,23
55 a 59	23,39	7,72	6,17	4,75	5,53	7,73
60 a 64	10,63	18,57	18,87	12,42	14,79	31,89
65 a 69	32,46	44,58	24,42	32,68	27,41	39,85
70 a 74	77,58	72,02	92,72	37,00	73,49	108,65
75 a 79	121,38	145,40	158,70	146,82	108,02	256,15
≥80	254,51	215,98	276,91	206,78	426,63	538,01

Quando considerado o período, as faixas etárias de 70 a 75 anos e 80 anos e mais apresentaram uma ascensão da mortalidade a partir de 2007, ao passo que nos outros estratos etários esse crescimento ocorreu a partir de meados de 2012 (Figura 2A). Na avaliação da coorte de nascimento, observou-se uma queda na taxa de mortalidade por câncer de próstata nas coortes de nascimento mais recentes, a partir de 1940 e especialmente em grupos etários ≤ 50 anos (Figura 2B).

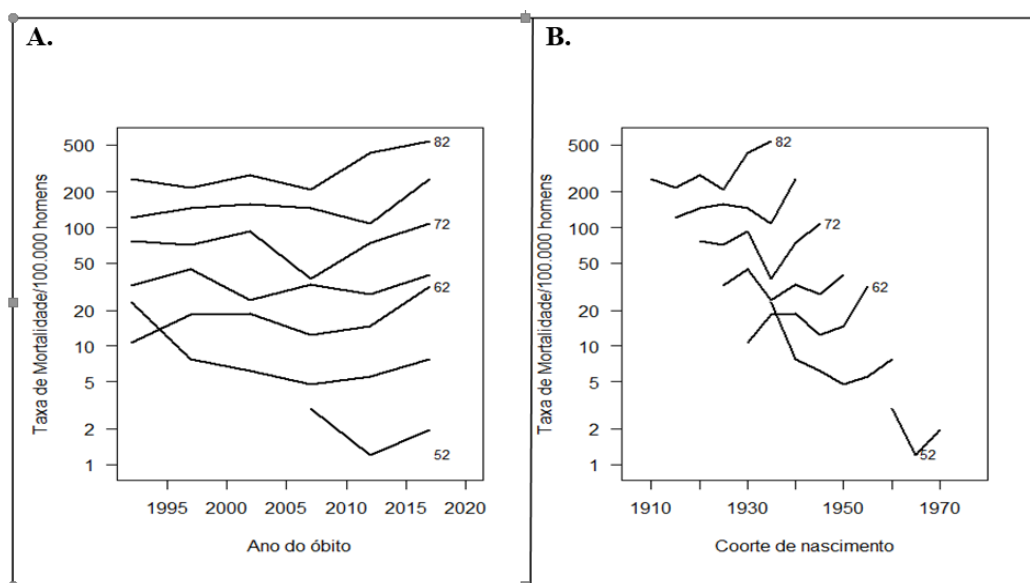


Figura 2- Taxas de mortalidade por câncer de próstata específicas por período do óbito e por coorte de nascimento segundo faixas etárias, em homens residentes no estado do Acre, 1990 a 2019.

Sobre a comparação dos modelos APC, observou-se melhor ajuste para o modelo com os três efeitos idade-período-coorte ($p > 0,001$ e menor residual *deviance*) (Tabela 2).

Tabela 2- Comparação dos modelos de efeito idade-período-coorte, para a mortalidade por câncer de próstata em homens residentes no estado do Acre, 1990 a 2019.

Modelos	Graus de liberdade	<i>Deviance Residual</i>	Valor de <i>p</i>
Idade	50	50139, 82	
Idade-drift*	49	49105, 31	<0,001
Idade-Coorte	46	4693, 29	0,007
Idade-Período-Coorte	44	4451, 03	<0,001
Idade-Período	47	4771, 65	<0,001
Idade-Drift**	49	49105, 31	<0,001

*Tendência linear do logaritmo das taxas específicas por idade ao longo do tempo é igual à soma das inclinações do período e da coorte ($\beta L + \gamma L$), onde βL e γL são as tendências lineares de período e coorte, respectivamente; **Tendência longitudinal da idade é igual à soma da idade e da inclinação do período.

Na análise APC, em relação ao efeito idade, as taxas de mortalidade aumentaram com o avançar da idade, atingindo o pico no grupo etário de 80 anos e mais (Figura 3A). Em relação aos efeitos de período, foi observado o comportamento de ascensão dos riscos de morte a partir de 2005, sendo que a partir de 2015 foi constatada um $RR > 1$, quando comparado ao período de referência de 2000 a 2004 (Figura 3B). Para as coortes de

nascimento, foi observado um menor risco relativo para os homens nascidos nas coortes de 1910 a 1924 ($RR < 1$) em comparação à coorte de referência (1935) (Figura 3C)

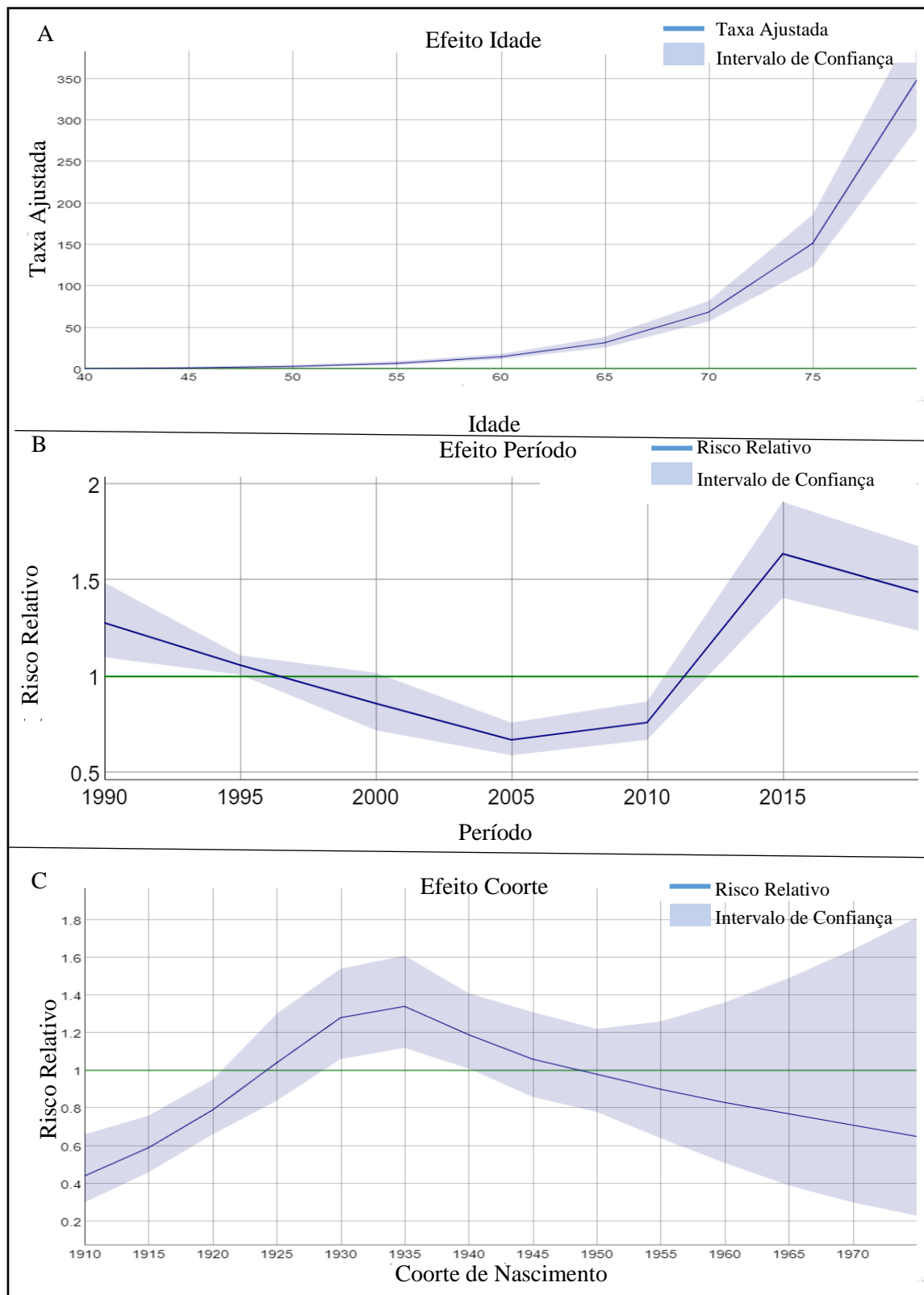


Figura 3- Taxas ajustadas e estimativas dos riscos relativos para mortalidade por câncer de próstata, segundo idade (A), período do óbito (B) e coorte de nascimento (C), em homens residentes no estado do Acre, 1990 a 2019.

DISCUSSÃO

O presente estudo observou tendência crescente da mortalidade por câncer de próstata no estado do Acre no período analisado. Além disso, também se observou que essas taxas de mortalidade foram influenciadas de modo significativo tanto pela idade, quanto pelo período e coortes de nascimento no período de 1990 a 2019. A mortalidade foi avaliada em dois aspectos, envolvendo a análise da tendência pela variação percentual anual e a mortalidade específica de acordo com os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento, adicionando mais formas de avaliar e sugerir hipóteses para o comportamento da mortalidade dessa neoplasia no estado do Acre.

As taxas brutas e ajustadas de mortalidade por câncer de próstata apresentaram tendências crescentes e significativas, comportamento também observado na região Norte como um todo, como evidenciado por Silva e colaboradores (2020) em um estudo realizado com dados do Brasil no período de 1990 a 2017, em que o aumento das taxas foi mais notório na região Norte e em municípios do interior. Em contrapartida, as regiões Sul e Sudeste apresentaram uma tendência decrescente e significativa na mortalidade durante os últimos anos da análise²².

Ao avaliar as taxas pelos grupos etários, foi identificado um aumento da mortalidade em todas as idades durante todo o período avaliado. Já em São Paulo, localizado na região Sudeste, foi identificada uma tendência de declínio no período de 2000 a 2015, em todas as faixas etárias, sendo respectivamente de -2,33 (50 a 59 anos), -2,84 (60 a 69 anos), -1,93 (70 a 79 anos) e -1,92 (80 e mais anos)²³.

Esses achados corroboram com o contexto de polarização geográfica no Brasil, onde coexistem características epidemiológicas contrastantes, com o comportamento das taxas nas regiões Sul e Sudeste semelhantes ao de países em desenvolvimento, ao passo que as regiões Norte e Nordeste equiparam-se aos países subdesenvolvidos²⁴. Fatores como a qualidade da assistência à saúde, maior treinamento em diagnóstico, avanços no tratamento e aumento da sobrevivência dos pacientes com câncer podem contribuir para uma menor mortalidade observada nas regiões mais desenvolvidas do país².

Os resultados revelaram que a mortalidade aumenta à medida em que as faixas etárias se elevam, independente da coorte de nascimento e do período do óbito, sendo

maior em idosos mais longevos, resultado esperado tendo em vista que o câncer de próstata é considerado um câncer da terceira idade, corroborado por outros estudos nacionais, nos quais se verificou um aumento progressivo da mortalidade por neoplasia maligna de próstata com o avançar da idade, especialmente em homens com 80 e mais anos^{2, 25, 26}.

O efeito da idade é amplamente conhecido como um fator de risco não modificável para o desenvolvimento do câncer de próstata fatal, uma vez que o envelhecimento reduz a imunidade inata e adaptativa, gerando uma maior suscetibilidade a infecções e, conseqüentemente, à resposta inflamatória, sendo que o conjunto de alterações pode desencadear a Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN) e, posteriormente, o câncer de próstata. Outro fator contribuinte é que os níveis de testosterona diminuem com o avançar da idade devido ao declínio no número e na atividade das células de *Leydig*, responsáveis pela produção de testosterona. Esse declínio contribui para o aumento do risco de desenvolver o câncer de próstata^{27, 28}.

Em um estudo sobre os efeitos da idade, período e coorte de nascimento sobre a tendência da mortalidade por câncer de próstata entre 1990-2017, desenvolvido na China, foi observado um aumento da mortalidade significativo no efeito da idade a partir dos 55 anos²⁹. Em Taiwan, foi desenvolvido um estudo com a mesma metodologia, que avaliou a mortalidade por câncer de próstata entre 1964 e 1994. Os autores observaram um forte efeito da idade, sendo maior do que o efeito de período e coorte, apontando o envelhecimento como a principal razão para o aumento da mortalidade³⁰. Na França, um estudo ecológico com dados de mortalidade específica por câncer de próstata de cinco áreas administrativas, entre 1982 e 1996, identificou que a idade parece explicar grande parte da evolução da mortalidade por esta neoplasia³¹.

Em relação ao efeito de período, foi observado um comportamento de ascensão dos riscos a partir de 2005, independentemente da idade e coorte de nascimento. Esse comportamento pode ser parcialmente explicado pela implantação do Programa Nacional de Controle do Câncer de Próstata, ocorrida em 2001, cujas diretrizes foram voltadas para capacitação de profissionais de saúde nos campos da prevenção e detecção precoce do câncer. Desde então, uma série de publicações foram disponibilizadas pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar (INCA) no intuito de fornecer informações atualizadas a respeito dessa neoplasia maligna e as condutas preconizadas³²⁻³⁴. Adicionalmente, no Brasil, houve a implementação de importantes políticas públicas de saúde, como a Política Nacional de Atenção Oncológica em 2005³⁵ e a Política Nacional de Atenção

Integral à Saúde do Homem (PNAISH) em 2008³⁶, que promoveram a organização de uma linha de cuidado aos indivíduos com câncer em todos os níveis de atenção.

Ao avaliar o comportamento das taxas por faixas etárias em relação ao período do óbito, observou-se que a partir de 2007 os idosos mais longevos (≥ 80 anos) apresentaram aumento das taxas de mortalidade por câncer de próstata. Outro fator que pode ter influenciado foi a implantação da UNACON, ocorrida no ano de 2007 na capital do Acre¹⁰, que pode ter auxiliado na identificação do câncer de próstata, favorecendo o diagnóstico e aumentando as notificações de indivíduos que no passado morreriam por essa neoplasia sem serem diagnosticados.

Em seguida, no período de 2015 a 2019 observou-se um risco relativo de 1,64 (IC 95%: 1,41-1,91), quando comparado ao período de referência. Além das hipóteses aventadas anteriormente, vale ressaltar que desde o ano de 2016 o serviço de radioterapia da UNACON do Acre havia sido suspenso, devido à quebra e necessidade de manutenção do aparelho de cobaltoterapia. O processo de substituição do aparelho e atendimento aos critérios estruturais para a implantação de um acelerador linear só foram concluídos no ano de 2021^{37,38}. Assim, a ausência do serviço de radioterapia durante esse período dificultou o acesso de muitos pacientes que necessitavam desse tratamento, sendo esses encaminhados via Tratamento Fora de Domicílio (TFD) para Rondônia, estado vizinho. Esse atraso no processo pode ter resultado em um tempo médio de espera de aproximadamente cinco meses para o início do tratamento. Tendo em vista que a radioterapia pode ser indicada para homens com câncer de próstata de baixo, moderado e alto risco, o atraso no tratamento pode ter levado a uma piora no prognóstico, o que poderia explicar parcialmente a elevação da mortalidade entre 2015-2019^{38,39}.

No que tange ao efeito da coorte de nascimento, as gerações mais velhas apresentaram menor risco de morte quando comparadas à coorte de referência, independentemente da idade e do período do óbito. Esse comportamento foi observado em um estudo nacional com resultado semelhante para o Brasil e suas regiões geográficas, destacando-se a região Norte, onde o Acre está inserido²⁵. Em contrapartida, países com maior desenvolvimento socioeconômico apresentaram maior mortalidade em coortes mais antigas^{40,41}.

No Brasil, até 1990, o diagnóstico de câncer de próstata era baseado exclusivamente no toque retal^{42,43}. Esse exame muitas vezes pode ser interpretado de maneira preconceituosa pela crença que interfira negativamente sobre a masculinidade⁴⁴.

Além disso, baixas condições socioeconômicas, menor escolaridade e dificuldade de acesso aos serviços de saúde podem estar associados a não realização desse exame^{44,45}.

As coortes acreanas mais antigas eram compostas em sua maioria por imigrantes nordestinos que vinham fugindo da seca que assolava o Nordeste, em busca de prosperidade na atuação como seringueiros para o extrativismo da borracha. Além da falta de acesso a condições sanitárias básicas, também não tinham acesso à educação⁶. Assim, barreiras culturais e limitações dos estabelecimentos de saúde na região aumentavam a dificuldade de acesso aos serviços de saúde para as coortes mais antigas. Nesse sentido, é possível que as mortes por câncer de próstata não fossem atribuídas a essa causa, podendo levar a uma subnotificação nessas coortes⁴⁶.

Na década de 90, o exame de PSA foi introduzido como medida de complementação diagnóstica do câncer de próstata no país, tendo em vista as limitações do uso do toque retal isolado, aumentando assim a sensibilidade e especificidade do rastreio ou diagnóstico⁴². Porém, o seu uso para rastreamento tornou-se controverso tendo em vista que é um marcador prostático específico e não tumor específico, gerando uma grande frequência de falsos-positivos, que em condições benignas, como prostatites e hiperplasias, podem gerar a elevação do PSA. Essa característica suscita questões de sobrediagnósticos e sobretratamentos, que têm como consequência a ocorrência de complicações como internações, infecções, incontínências urinárias, disfunção erétil e retite actínica, sendo que esse câncer provavelmente não evoluiria ao longo da vida e esses homens morreriam por outras causas não ligadas ao câncer de próstata^{47,48}. Por outro lado, a afirmação de que a introdução do PSA isolado ou em conjunto com toque retal como medida de rastreamento reduz a mortalidade é questionável e deve ser analisada com cautela^{23,46,49}.

Outra observação importante é que o comportamento das taxas de mortalidade por câncer de próstata específicas por coortes de nascimento segundo faixas etárias evidenciou que à medida que as coortes envelheceram, o risco de morte diminuiu em grupos etários mais novos. Esses resultados sugerem que as melhorias de assistência ao homem com câncer de próstata podem ter resultado em aumento das notificações de óbito por um maior número diagnóstico, como também na identificação precoce do câncer com melhores condições de tratamento adequado, identificado pela redução da mortalidade em idosos mais jovens.

Contudo, os resultados apresentados estão sujeitos às limitações relativas à qualidade dos dados do SIM, especialmente a alta proporção de causas mal definidas em

idosos⁵⁰. Entretanto, visando minimizar essa limitação, foi realizada a realocação proporcional desses óbitos entre as causas mal definidas. Abreu e colaboradores (2016) constataram que no Brasil há subregistro dos óbitos por neoplasia de próstata, sendo que após a redistribuição das causas mal definidas, os óbitos por câncer de próstata aumentaram em 22,2% em 1996 e 6,2% em 2011, o que reafirma a importância dessa metodologia⁵¹.

Outra limitação está relacionada aos modelos APC, pois não há consenso na literatura sobre o método mais eficaz para corrigir o problema de identificação do modelo completo. Todavia, neste estudo os modelos foram avaliados por meio de funções estimáveis, metodologia mais recomendada pelos estudos que comparam os métodos da estatística clássica¹³⁻¹⁵.

A presente investigação foi a primeira a ser realizada com dados de mortalidade por câncer de próstata do estado do Acre com a metodologia APC e conta com a vantagem de ter avaliado 29 anos de mortalidade específica registrada no SIM, além de ter utilizado a redistribuição das causas mal definidas, atenuando a ausência de informações sobre a causa básica do óbito.

Considerando que os achados devem ser analisados com cautela, pois trata-se de um estudo ecológico, com uso de dados secundários, o presente estudo permitiu levantar hipóteses, dentre as quais se reafirma que a mortalidade por câncer de próstata aumenta com o avançar da idade (I), apoiando a premissa de que o câncer de próstata é considerado um câncer da terceira idade e, tendo em vista que o Brasil vivencia o envelhecimento populacional, são necessárias intensificações das medidas de saúde pública voltadas para o diagnóstico precoce e tratamento dessa neoplasia no país, especialmente na região do oeste amazônico.

Além disso, nossos resultados permitem levantar as hipóteses de que a falta de acesso aos serviços de saúde, baixa disponibilidade das estratégias de rastreamento e diagnóstico eficazes, bem como condições socioeconômicas mais desfavoráveis contribuíram para subnotificação do óbito por câncer de próstata em coortes mais antigas (II); o aumento da mortalidade observado a partir de 2005, quando comparado ao período de referência, pode estar atrelado a melhores condições diagnósticas (III); por fim, o efeito das coortes de nascimento no comportamento da mortalidade por câncer de próstata ratifica as melhorias diagnósticas e de acesso à saúde (IV), tendo em vista que a partir da coorte de 1930 foi observado uma redução das taxas de mortalidade por câncer de próstata nos estratos etários mais jovens, quando comparado às coortes mais antigas.

CONCLUSÃO

No presente estudo, observou-se um aumento da mortalidade com o avançar da idade, o efeito de período apresenta um comportamento de ascensão a partir de 2005, enquanto que as coortes de nascimento mais antigas apresentaram menor risco de morte por câncer de próstata. A idade é um dos fatores de risco mais amplamente conhecidos para câncer de próstata, evidenciado também neste estudo. O comportamento do período pode estar relacionado à implantação de políticas públicas e maior acesso aos serviços de diagnóstico, aumentando as notificações de mortalidade por câncer de próstata, ao passo que observar um $RR > 1$ a partir de 2015 também pode estar conexo à dificuldade de acesso aos serviços oncológicos, especificamente à radioterapia, pois coincide com o período em que o serviço estava indisponível na Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, único especializado nesse tratamento do estado. É possível supor que as coortes mais antigas tiveram menor acesso aos serviços diagnósticos, resultando em menor atribuição do óbito à causa específica do câncer de próstata.

Ressalta-se que esforços devem ser priorizados para garantir o acesso ao diagnóstico e tratamento adequados dessa neoplasia em tempo oportuno, para que sejam observados impactos positivos na redução da mortalidade. A fim de evitar conclusões falaciosas, são necessários estudos complementares, com coleta de dados primários e delineamentos analíticos para uma compreensão mais aprofundada do perfil epidemiológico dos casos de câncer de próstata, da sobrevida e dos fatores associados ao risco de óbito por esta neoplasia no estado do Acre.

REFERÊNCIAS (Artigo 3)

1. Ferlay J. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Internet]; 2018. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today> (acessado em 10/Abr/2022).
2. Conceição MBM, Boing AF, Peres KG. Time trends in prostate cancer mortality according to major geographic regions of Brazil: an analysis of three decades. *Cad Saúde Pública* 2014; 3:559–66.
3. Nakashima J de P, Koifman S, Koifman RJ. Cancer mortality trends in Rio Branco, Acre State, Brazil, 1980-2006. *Cad Saúde Pública* 2011; 6:1165–74.

4. Marcos Dall'Oglio, Alexandre Crippa, Miguel Srougi. Câncer de Próstata. Santos: Livraria Santos Editora LTDA; 2013. 328 p.
5. Neupane S, Bray F, Auvinen A. National economic and development indicators and international variation in prostate cancer incidence and mortality: an ecological analysis. *World J Urol* 2017; 6:851–8.
6. Bezerra MJ. Invenções do Acre: de território a estado - um olhar social. São Paulo. Tese [Doutorado em História Social] - Universidade de São Paulo; 2006.
7. Neves MV, Borgues DR, Magalhães É, Santos ED dos, Ferreira F, Neto AP, et al. Povos do Acre: história indígena da Amazônia Ocidental. 1º ed. Vol. 1. Rio Branco, Ac: Fundação de Cultura e Comunicação Elias Mansour (FEM); 2002.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico, Estimativas da População. <https://www.ibge.gov.br/> (acessado em 16/Nov/2021).
9. Bezerra PC de L, Monteiro GTR. Trends in overall mortality and from diseases of the circulatory system in elderly individuals in Rio Branco, Acre, 1980-2012. *Rev Bras Geriatr E Gerontol* 2018; 2:143–54.
10. Nakashima J, Koifman RJ, Koifman S. Incidência de câncer na Amazônia ocidental: estimativa de base populacional em Rio Branco, Acre, Brasil, 2007-2009. *Cad Saúde Pública* 2012; 11:2125–32.
11. Ribeiro TS, Ramalho AA, Vasconcelos SP, Opitz SP, Koifman RJ. Tendência temporal da mortalidade em idosos em municípios no estado do Acre. *Rev Bras Geriatr E Gerontol* 2020; 3: e200018.
12. Araújo JD de. Polarização epidemiológica no Brasil. *Epidemiol e Serviços Saúde* 2012; 4:533–8.
13. Holford TR. The Estimation of Age, Period and Cohort Effects for Vital Rates. *Biometrics* 1983; 2:311.
14. Holford TR. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Public Health* 1991; 1:425–57.
15. Robertson C, Boyle P. Age-period-cohort analysis of chronic disease rates. I: modelling approach 1998;19.
16. Mathers CD, Bernard C, Iburg KM, Inoue M, Ma Fat D, Shibuya K et al. Global burden of disease in 2002: data sources, methods and results. *Geneva World Health Organ* 2003; 54:1-118.
17. Jorge, Maria Helena P. de Mello, Gotlieb, Sabina Léa Davidson, Laurenti, Ruy. O sistema de informações sob mortalidade: problemas e propostas para o seu enfrentamento I - Mortes por causas naturais. *Rev Bras Epidemiol* 2002; 2:197–211.
18. Doll R, Muir CS, Waterhouse JAH. Cancer Incidence in Five Continents: Volume II - 1970. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 1970; 2:1-388.

19. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 3:335–51.
20. Frias PG, Szwarcwald CL, Lira PIC. Avaliação dos sistemas de informações sobre nascidos vivos e óbitos no Brasil na década de 2000. *Cad Saúde Pública* 2014; 10:2068–280.
21. Cartensen B. Demography and epidemiology: Age-Period-Cohort models in the computer age. Dinamarca, Copenhagen: Department of Biostatistics, University of Copenhagen 2005; 1:1–41.
22. Silva et al. Mortalidade por câncer nas capitais e no interior. *Rev. Saúde Pública* 2020; 126:1-19.
23. Luizaga CT de M, Ribeiro KB, Fonseca LAM, Neto JE. Tendências na mortalidade por câncer de próstata no estado de São Paulo, 2000 a 2015. *Rev Saúde Pública* 2020; 87:1–10.
24. Araújo JD de. Polarização epidemiológica no Brasil. *Epidemiol E Serviços Saúde* 2012; 4:533–8.
25. Braga SFM, Souza MC, Cherchiglia ML. Time trends for prostate cancer mortality in Brazil and its geographic regions: An age–period–cohort analysis. *Cancer Epidemiol* 2017; 50:53–9.
26. Fonseca LAM, Eluf-Neto J, Wunsch Filho V, others. Tendências da mortalidade por câncer nas capitais dos estados do Brasil, 1980-2004. *Rev Assoc Médica Bras* 2010; 3:309–12.
27. Decaroli MC, Rochira V. Aging and sex hormones in males. *Virulence* 2017; 5:545–70.
28. Vaidyanathan V, Karunasinghe N, Javed A, Pallati R, Kao C, Wang A, et al. Prostate Cancer: Is It a Battle Lost to Age? *Geriatrics* 2016; 4:27.
29. Liu X, Yu C, Bi Y, Zhang ZJ. Trends and age-period-cohort effect on incidence and mortality of prostate cancer from 1990 to 2017 in China. *Public Health* 2019; 172:70–80.
30. Chang CK, Hong Jeng Yu, Kin Wei A Chan, Ming Keun Lai. Secul Trend Age-Period-Cohort Anal Prostate Cancer Mortal Taiwan. *J Urol* 1997; 158:1845–8.
31. Chirpaz E, Colonna M, Menegoz F, Grosclaude P, Schaffer P, Arveux P et al. Incidence and mortality trends for prostate cancer in 5 French areas from 1982 to 1996. *Int J Cancer* 2002; 3:372–6.
32. Brasil. Lei 10.289 de 20 de setembro de 2001. Institui o Programa Nacional de Controle do Câncer de Próstata, Ministério da Saúde. *Diário Oficial da União* 20 set 2001.
33. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Nacional de Prevenção e Vigilância Coordenação de Ensino e Divulgação Científica. Programa nacional de controle do câncer da próstata: documento de consenso. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2002.

34. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Detecção precoce do câncer. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2021.
35. Brasil. Portaria nº 741, de 19 de dezembro de 2005. Institui a Política Nacional de Atenção Oncológica, Ministério da Saúde. Diário Oficial da União 19 dez 2005.
36. Brasil. Portaria Nº 1.944 . Institui a Política Nacional de Atenção Integral a Saúde do Homem. Diário Oficial da União 27 ago 2009.
37. Anute D. Unacon oferece radioterapia e melhora a qualidade de vida dos pacientes no Acre [Internet]. Notícias do Acre. 2021. <https://agencia.ac.gov.br/unacon-oferece-radioterapia-e-melhora-a-qualidade-de-vida-dos-pacientes-no-acre/> (acessado em 21 jan 2022).
38. Iryá Rodrigues. Único aparelho de radioterapia do Acre está quebrado há um ano, diz Unacon [Internet]. G1. 2018. <https://g1.globo.com/ac/acre/noticia/2018/10/18/unico-aparelho-de-radioterapia-do-acre-esta-quebrado-ha-um-ano-diz-unacon.ghtml> (acessado em 02 dez 2021).
39. Conselho Federal de Medicina do Estado do Acre. CRM-AC fiscaliza Hospital do Câncer e flagra falta de radioterapia e salas improvisadas [Internet]. CRMAC. 2019. http://www.crmac.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=21285:2019-09-11-21-23-59&catid=3 (acessado em 02 dez 2021).
40. Niclis C, Pou SA, Bengió RH, Osella AR, Díaz M del P. Prostate cancer mortality trends in Argentina 1986-2006: an age-period-cohort and joinpoint analysis. *Cad Saúde Pública* 2011; 1:123–30.
41. Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, Klocker H, Bektic J, Schäfer G, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria: prostate cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. *Int J Public Health* 2012; 1:57–62.
42. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Monitoramento das ações de controle do câncer de próstata. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva 2014; 5:1-8.
43. Konert J, Sentker L, August C, Hatzinger M. [The long journey from palpation to biopsy : The history of diagnosing prostate cancer]. *Urol Ausg A* 2021; 7:943–9.
44. Lima AP de, Lini EV, Giacomazzi RB, Dellani MP, Portella MR, Doring M. Prevalência e fatores associados à realização de exames de câncer de próstata em idosos: estudo de base populacional. *Rev Bras Geriatr E Gerontol* 2018; 21:53–9.
45. Amorim VMSL, Barros MB de A, César CLG, Goldbaum M, Carandina L, Alves MCGP. Fatores associados à realização dos exames de rastreamento para o câncer de próstata: um estudo de base populacional. *Cad Saúde Pública* 2011; 27:347–56.
46. Welch HG, Albertsen PC. Reconsidering Prostate Cancer Mortality — The Future of PSA Screening. Malina D, organizador. *N Engl J Med* 2020; 16:1557–63.

47. Carlsson SV, Vickers AJ. Screening for Prostate Cancer. *Med Clin North Am* 2020; 6:1051–62.
48. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 362: k3519.
49. Steffen RE, Trajman A, Santos M, Caetano R. Rastreamento populacional para o câncer de próstata: mais riscos que benefícios. *Physis Rev Saúde Coletiva* 2018; 28: e280209.
50. Jorge, Maria Helena P. de Mello, Laurenti, Ruy, Lima-Costa, Maria Fernanda, Gotlieb, Sabina Léa Davidson, & Filho, Alexandre Dias Porto Chiavegatto. A mortalidade de idosos no Brasil: a questão das causas mal definidas. *Epidemiol E Serviços Saúde* 2008; 4:271–81.
51. Abreu DMX, Guimarães MDC, Conceição Franco G, Carvalho Lana G, Ishitani LH, França EB. O impacto da correção dos dados na mortalidade prematura por câncer de próstata, Brasil, 1996-2011. *Rev Bras Cancerol* 2016; 2:147–54.

7 CONSIDERAÇÕES

O Brasil é um país com grande diversidade demográfica, econômica, social, cultural e epidemiológica. Essa heterogeneidade atribui diferentes padrões de atendimento à saúde no território nacional, com características que se diferem entre as regiões e dentro das regiões geográficas. Nesse cenário, o conhecimento sobre o panorama do câncer de próstata no Brasil torna-se relevante, especialmente diante do contexto de envelhecimento populacional do país, que gera uma maior frequência de doenças crônicas não transmissíveis associadas ao avançar da idade, com destaque para o câncer de próstata.

Sendo assim, a presente tese se propôs a realizar um estudo sobre a temática do câncer de próstata a nível nacional e por regiões geográficas do país, por meio de uma revisão integrativa da literatura. Foi possível constatar por meio dos estudos selecionados que o Brasil apresenta um aumento da morbimortalidade por câncer de próstata, com disparidades regionais na tendência da mortalidade e associação de alguns fatores de risco com desfecho desfavorável à sobrevida.

Mediante as diferenças regionais, em que a região Norte apresentou tendência de aumento da mortalidade por câncer de próstata e escassez de estudos direcionados para avaliação epidemiológica da doença, tornou-se pertinente a realização do estudo da coorte hospitalar de casos de câncer de próstata informados pelos Registros Hospitalares de Câncer da região Norte, objetivando descrever as características clínicas e epidemiológicas da doença.

A partir dessa análise, conclui-se que há presença de diferentes padrões de assistência oncológica entre os estados na região Norte, evidenciada pela variação das características sociodemográficas, clínicas e de intervalos de tempo para acesso ao diagnóstico e/ou tratamento entre os estados. Nos resultados para o estado do Acre, apesar de apresentar maior proporção de casos informados com câncer de próstata em estágio avançado, maior intervalo de tempo para o acesso ao diagnóstico e ao tratamento, ainda assim mostrou redução dos casos informados aos registros hospitalares ao longo do estudo, podendo estar relacionada a dificuldades organizacionais do serviço para a notificação e envio de bases de dados.

Por fim, a avaliação do contexto epidemiológico do câncer de próstata no Acre foi realizada por meio da análise de um importante indicador de saúde, a mortalidade. A

avaliação dos efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento nas taxas de mortalidade por câncer de próstata permitiu aventar que o Acre apresenta uma tendência crescente e constante na mortalidade por câncer de próstata. Ao avaliar os efeitos pela análise APC, o comportamento das taxas em relação à idade confirma a premissa de que o câncer de próstata é um câncer da terceira idade. Quanto ao período, observa-se que a instituição de políticas públicas e estabelecimento de diretrizes podem ter auxiliado para maior acesso ao diagnóstico, em consonância com o efeito coorte.

Em síntese, os achados dessa tese contribuem para uma melhor compreensão do cenário epidemiológico do câncer de próstata, em especial em regiões com condições socioeconômicas mais vulneráveis, na identificação das características clínicas da doença e de possíveis fragilidades na rede de assistência oncológica. Espera-se que o estudo contribua para auxiliar na construção de estratégias que possam garantir o acesso ao diagnóstico e/ou tratamento adequados dessa neoplasia em tempo oportuno, bem como apontar a relevância do aprimoramento dos registros nos sistemas de informação, a fim de fortalecer a disponibilidade de dados para análise do perfil clínico de morbidade, mortalidade e sobrevida do câncer de próstata na Região Norte.

REFERÊNCIAS DA TESE

ABREU, D. M. X. et al. O impacto da correção dos dados na mortalidade prematura por câncer de próstata, Brasil, 1996-2011. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 62, n. 2, p. 147–154, 2016.

AFRIANSYAH, A. et al. Survival analysis and development of a prognostic nomogram for bone-metastatic prostate cancer patients: A single-center experience in Indonesia. **International Journal of Urology**, v. 26, n. 1, p. 83–89, 2019.

AHDOOT, M. et al. Contemporary treatments in prostate cancer focal therapy. **Current Opinion in Oncology**, v. 31, n. 3, p. 200–206, 2019.

ALBKRI, A. et al. Urinary Incontinence, Patient Satisfaction, and Decisional Regret after Prostate Cancer Treatment: A French National Study. **Urologia Internationalis**, v. 100, n. 1, p. 50–56, 2018.

ALCANTARA, S. DE S. A. et al. Epidemiological profile of prostate cancer mortality and access to hospital care in Brazilian regions - an ecological study. **Journal of Human Growth and Development**, v. 31, n. 2, p. 310–317, 2021.

ALLOTT, E. H.; MASKO, E. M.; FREEDLAND, S. J. Obesity and Prostate Cancer: Weighing the Evidence. **European Urology**, v. 63, n. 5, p. 800–809, 2013.

ALVAREZ-CUBERO, M. J. et al. **Genetic analysis of the principal genes related to prostate cancer: a review**. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. **Anais**. Elsevier, v.31, p. 1419 –1429, 2013.

ALVES, J. R. et al. Independent external validation of nomogram to predict extracapsular extension in patients with prostate cancer. **European Radiology**, v. 30, n. 9, p. 5004–5010, 2020.

ANDRIOLE, G. L. et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 13, p. 1310–1319, 2009.

ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 565–576, 2015.

AUA. **Prostate Cancer: Early Detection Guideline**. American Urological Cancer, 2019. Disponível em: <<https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancerearly-detectionguideline#:~:text=For%20men%20ages%2055%20to,associated%20with%20screening%20and%20treatment.>>. Acesso em: 13 ago. 2020.

BARATA, P. C.; SARTOR, A. O. Metastatic castration-sensitive prostate cancer: Abiraterone, docetaxel, or.... **Cancer**, v. 125, n. 11, p. 1777–1788, 2019.

BARBER, L. et al. Family history of breast or prostate cancer and prostate cancer risk. **Clinical Cancer Research**, v. 24, n. 23, p. 5910–5917, 2018.

BEKSISA, J. et al. Survival and prognostic determinants of prostate cancer patients in Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: A retrospective cohort study. **PLoS ONE**, v. 15, n. 3, p. e0229854, 2020.

BIANCHI, L. et al. Multicenter External Validation of a Nomogram for Predicting Positive Prostate-specific Membrane Antigen/Positron Emission Tomography Scan in Patients with Prostate Cancer Recurrence. **European Urology Oncology**, p. S2588-9311(21)00217– 0, 18, 2021.

BJÖRNEBO, L. et al. Association of 5 α -Reductase Inhibitors With Prostate Cancer Mortality. **JAMA oncology**, 2022.

BOSIRE, C. et al. Index-based Dietary Patterns and the Risk of Prostate Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 177, n. 6, p. 504–513, 2013.

BRAGA, S. F. M. et al. Patient survival and risk of death after prostate cancer treatment in the Brazilian Unified Health System. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, n. 46, p. 1-10, 2017.

BRAGA, S. F. M. et al. Prostate Cancer Survival and Mortality according to a 13-year retrospective cohort study in Brazil: Competing-Risk Analysis. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, p. 1-13, 2021.

BRASIL. Portaria Nº 1.944 de 27 de agosto de 2009. Política Nacional de Atenção Integral a Saúde do Homem, Ministério da Saúde. 2009.

BRASIL. **Caderno de Atenção Primária Rastreamento**. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica, 2010.

BRASIL. **Estimativa/2016 Incidência de Câncer no Brasil**. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, 2015. Disponível em: <Cancerletters.info/article/S0304-3835(17)30729-2/fulltext>. Acesso em: 23 jan. 2018

BRASIL. **Câncer de Próstata: Vamos falar sobre isso?**. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, 2017.

BRASIL. **Prevenção e fatores de risco**. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer, 2018a. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/prevencao-e-fatores-de-risco>>. Acesso em: 13 maio. 2019

BRASIL. **Nota oficial 2018 – Rastreamento do Câncer de Próstata**. Sociedade Brasileira de Urologia, 2018b. Disponível em: <<https://portaldaurologia.org.br/medicos/destaque-sbu/nota-oficial-2018-rastreamento-do-cancer-de-prostata/>>. Acesso em: 13 jan. 2020

BRASIL. **Instituto Nacional de Câncer do Brasil**. Ministério da Saúde 2020a. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/>>. Acesso em: 15 jun. 2020

BRASIL. **O que é câncer?**. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer do Brasil. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 2 jun. 2022b.

BRASIL. ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. n. 6, 2020c.

BRATT, O. et al. Family history and probability of prostate cancer, differentiated by risk category: a nationwide population-based study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 108, n. 10, p. djw110, 2016.

BURGESS, L. et al. Association of the USPSTF Grade D Recommendation Against Prostate-Specific Antigen Screening With Prostate Cancer-Specific Mortality. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 5, p. e2211869, 2022.

BUYOUNOUSKI, M. K. et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: Prostate Cancer-Major 8th Edition Changes. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 3, p. 245–253, 6 2017.

CARIOLI, G. et al. Cancer mortality predictions for 2017 in Latin America. **Annals of Oncology**, v. 28, n. 9, p. 2286–2297, 2017.

CARNEIRO, A. et al. Impact of local treatment on overall survival of patients with metastatic prostate cancer: systematic review and meta-analysis. **International Brazilian Journal of Urology : official journal of the Brazilian Society of Urology**, v. 43, n. 4, p. 588–599, 2017.

CHATENOUD, L. et al. Trends in mortality from major cancers in the Americas: 1980–2010. **Annals of Oncology**, v. 25, n. 9, p. 1843–1853, 2014.

CHATTOPADHYAY, S. et al. Impact of family history of cancer on risk and mortality of second cancers in patients with prostate cancer. **Prostate cancer and prostatic diseases**, v. 22, n. 1, p. 143–149, 2019.

CHAUSSY, C. G.; THÜROFF, S. High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer: A Review. **Journal of Endourology**, v. 31, n. S1, p. S30–S37, 2017.

CHEN, C. et al. Comparisons of health-related quality of life among surgery and radiotherapy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **Oncotarget**, v. 8, n. 58, p. 99057, 2017a.

CHEN, S.-L. et al. Prostate Cancer Mortality-To-Incidence Ratios Are Associated with Cancer Care Disparities in 35 Countries. **Scientific Reports**, v. 7, p. 40003, 2017b.

CHI, J.-T. et al. Serum metabolomic analysis of men on a low-carbohydrate diet for biochemically recurrent prostate cancer reveals the potential role of ketogenesis to slow tumor growth: a secondary analysis of the CAPS2 diet trial. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, 2022.

CHUN, F. K.-H. et al. Development and Internal Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Prostate Cancer Gleason Sum Upgrading Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology. **European Urology**, v. 49, n. 5, p. 820–826, 2006.

CHUN, F. K.-H. et al. Development and External Validation of an Extended Repeat Biopsy Nomogram. **Journal of Urology**, v. 177, n. 2, p. 510–515, 2007.

Collaço, P. M. C.; Lima, L. E. De; Silva, S. C. T. Incidência de Neoplasia egundo O sexo, no Brasil, em 2018. **Revista Saúde & Ciência**, v. 8, n. 2, p. 79–85, 2019.

CONCEIÇÃO, M. B. M.; BOING, A. F.; PERES, K. G. Time trends in prostate cancer mortality according to major geographic regions of Brazil: an analysis of three decades. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 3, p. 559–566, 2014.

CONNOR, M. J. et al. Focal therapy for localized prostate cancer in the era of routine multi-parametric MRI. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, v. 23, n. 2, p. 232–243, 2020.

COSTELLO, A. J. Robotic Surgical System for Radical Prostatectomy: A Health Technology Assessment. **Ontario Health Technology Assessment Series**, v. 17, n. 11, p. 1–172, 7, 2017.

COUGHLIN, G. D. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. **The Lancet. Oncology**, v. 19, n. 8, p. 1051–1060, 2018.

CRAWFORD, E. D. Understanding the Epidemiology, Natural History, and Key Pathways Involved in Prostate Cancer. **Urology**, v. 73, n. 5, p. S4–S10, maio 2009.

CULP, M. B. et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. **European Urology**, v. 77, n. 1, p. 38–52, 2020.

DANIEL, R. et al. A Panel of MicroRNAs as Diagnostic Biomarkers for the Identification of Prostate Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 6, p. 1281, 2017.

DAS, C. J. et al. Prostate biopsy: when and how to perform. **Clinical Radiology**, v. 74, n. 11, p. 853–864, 2019.

DESS, R. T. et al. Association of black race with prostate cancer–specific and other-cause mortality. **JAMA oncology**, v5, n.7, p. 975-983, 2019.

DIAMAND, R. et al. External validation of the Briganti nomogram predicting lymph node invasion in patients with intermediate and high-risk prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsies: A European multicenter study. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, v. 38, n. 11, p. 847.e9-847.e16, 2020.

DIAMAND, R. et al. External Validation of a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging–based Nomogram for the Prediction of Extracapsular Extension and Seminal Vesicle Invasion in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy. **European Urology**, v. 79, n. 2, p. 180–185, 2021.

DIAS, A. B. et al. Multiparametric ultrasound and micro-ultrasound in prostate cancer: a comprehensive review. **The British Journal of Radiology**, v. 95, n. 1131, p. 20210633, 2022.

DJOMKAM, A. L. Z. et al. Prevalence of the Ser217Leu Variant of the ELAC2 Gene and Its Association with Prostate Cancer in Population of the Littoral Region of Cameroon. **Prostate Cancer**, v. 2019, p. 1-6, 2019.

DUARTE, E. C.; BARRETO, S. M. Transição demográfica e epidemiológica: a Epidemiologia e Serviços de Saúde revisita e atualiza o tema. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 21, n. 4, p. 529–532, 2012.

MIRANDA, G. M.D.; MENDES, A.C.G.; SILVA, A.L.A. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 3, p. 507–519, 2016.

ERNE, E. et al. Active Surveillance beim Prostatakarzinom. **Der Urologe**, v. 58, n. 5, p. 511–517, 2019.

EVANS, A. J. Treatment effects in prostate cancer. **Modern Pathology**, v. 31, p. S110-121, 2018.

FERLAY, J. et al. **Global Cancer Observatory: Cancer Today**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>. Acesso em: 24 de Abril de 2022a.

FITZMAURICE, C. et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017. **JAMA Oncology**, v. 5, n. 12, p. 1749–1768, 2019.

FRIESTINO, J. K. O. et al. Mortalidade por Câncer de Próstata no Brasil: contexto histórico e perspectivas futuras. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 37, n. 3, p. 688–701, 2014.

GAFITA, A. et al. Nomograms to predict outcomes after ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, multicentre, retrospective study. **The Lancet. Oncology**, v. 22, n. 8, p. 1115–1125, 2021.

GANDAGLIA, G. et al. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. **European Urology**, v. 78, n. 2, p. 138–142, 2020.

GANDAGLIA, G. et al. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. **European Urology Oncology**, v. 4, n. 6, p. 877–892, 2021.

GARISTO, J. D.; KLOTZ, L. Active Surveillance for Prostate Cancer: How to Do It Right. **Oncology (Williston Park, N.Y.)**, v. 31, n. 5, p. 333–340, 345, 2017.

GORDIS, L. Epidemiologia; tradução de Cid Vaz Ferreira; Juliana 5. Ed. – Rio de Janeiro – RJ: Thieme Revinter Publicações, 2017.

HALPERN, J. A. et al. Use of Digital Rectal Examination as an Adjunct to Prostate Specific Antigen in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer. v. 199, n. The Journal of Urology, p. 947–953, 2018.

HARZHEIM, E. et al. Novo financiamento para uma nova Atenção Primária à Saúde no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 4, p. 1361–1374, 2020.

HE, Y. et al. The primary treatment of prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: A systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 99, n. 41, p. e22610, 2020.

HJELMBORG, J. B. et al. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 23, n. 11, p. 2303–2310, 2014.

HUBBARD, H. et al. Diretrizes Guia de Bolso: uma referência rápida para urologistas. p. 273, 2017.

HUMPHREY, P. A. Histopathology of prostate cancer. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 7, n. 10, p. a030411, 2017.

HUNCHAREK, M. et al. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. **American journal of public health**, v. 100, n. 4, p. 693–701, 2010.

ISLAMI, F. et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Tobacco Use and Prostate Cancer Mortality and Incidence in Prospective Cohort Studies. **European Urology**, v. 66, n. 6, p. 1054–1064, 2014.

JEREZ-ROIG, J. et al. Future burden of prostate cancer mortality in Brazil: a population-based study. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, p. 2451–2458, 2014.

JIMÉNEZ-MENDOZA, E. et al. Smoking and prostate cancer: a life course analysis. **BMC cancer**, v. 18, n. 1, p.1-11, 2018.

KAISER, A. et al. The Evolving Role of Diet in Prostate Cancer Risk and Progression. **Current opinion in oncology**, v. 31, n. 3, p. 222–229, 2019.

KAMRAN, S. C.; D'AMICO, A. V. Radiation Therapy for Prostate Cancer. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 34, n. 1, p. 45–69, 2020.

KARYADI, D. M. et al. Confirmation of genetic variants associated with lethal prostate cancer in a cohort of men from hereditary prostate cancer families: Genetic variants and prostate cancer-specific mortality. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 9, p. 2166–2171, 2015.

KASIVISVANATHAN, V. et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **European Urology**, v. 76, n. 3, p. 284–303, 2019.

KELLY, S. P. et al. Prediagnostic Body Mass Index Trajectories in Relation to Prostate Cancer Incidence and Mortality in the PLCO Cancer Screening Trial. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 109, n. 3, p. djw225, 2017.

KHADHRA, H. B. et al. Relationship between socioeconomic status and prostate cancer (incidence, aggressiveness, treatment with curative intent, and mortality): a spatial

analysis using population-based cancer registry data. **Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique**, v. 69, n. 6, p. 329–336, 2021.

KHAN, S.; THAKKAR, S.; DRAKE, B. Smoking history, intensity, and duration and risk of prostate cancer recurrence among men with prostate cancer who received definitive treatment. **Annals of Epidemiology**, v. 38, p. 4–10, 2019.

KIM, I. E. et al. Marginal improvement in survival among patients diagnosed with metastatic prostate cancer in the second-line antiandrogen therapy era. **Cancer Medicine**, v. 10, n. 22, p. 7909–7920, 2021.

LIMA, C. A. et al. Trends in prostate cancer incidence and mortality in a mid-sized Northeastern Brazilian city. **Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)**, v. 59, n. 1, p. 15–20, 2013.

LIN, D. W. et al. Genetic Variants in the LEPR, CRY1, RNASEL, IL4, and ARVCF Genes Are Prognostic Markers of Prostate Cancer-Specific Mortality. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 20, n. 9, p. 1928–1936, 2011.

MANN, S.; SIDHU, M.; GOWIN, K. Understanding the Mechanisms of Diet and Outcomes in Colon, Prostate, and Breast Cancer; Malignant Gliomas; and Cancer Patients on Immunotherapy. **Nutrients**, v. 12, n. 8, p. 2226, 2020.

MARCOS DALL'OGGIO; ALEXANDRE CRIPPA; MIGUEL SROUGI. **Câncer de Próstata**. São Paulo: Santos:328p Livraria Santos Editora LTDA, 2013.

MARINHO, M. F. Como melhorar a qualidade da informação sobre mortalidade? **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. suppl 3, p. e190017, 2019.

MARTIN G, S. et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. v. 199, 2018.

MARTIN, R. M. et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 319, n. 9, p. 883, 2018.

MARTINI, A. et al. Novel nomogram for the prediction of seminal vesicle invasion including multiparametric magnetic resonance imaging. **International Journal of Urology**, v. 26, n. 4, p. 458–464, 2019.

MARUTHAPPU, M. et al. Incidence of prostate and urological cancers in England by ethnic group, 2001-2007: a descriptive study. **BMC Cancer**, v. 15, n. 1, dez. 2015.

MARZEC, J. et al. A genetic study and meta-analysis of the genetic predisposition of prostate cancer in a Chinese population. **Oncotarget**, v. 7, n. 16, p. 21393–21403, 19 2016.

MATTI, B.; ZARGAR-SHOSHTARI, K. Prostate cancer outcomes disparities: Population survival analysis in an ethnically diverse nation. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, v. 39, n. 6, p. 367.e19-367.e26, 2021.

MERRIEL, S. W. D.; FUNSTON, G.; HAMILTON, W. Prostate Cancer in Primary Care. **Advances in Therapy**, v. 35, n. 9, p. 1285–1294, 2018.

MESQUITA GRANGEIRO, A. et al. Incidência e mortalidade por câncer de próstata no tocantins e palmas, no período de 2010 a 2014. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 6, n. 1, p. 27–30, 2019.

MIGOWSKI, A.; AZEVEDO, G. Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 2, p. 344–352, 2010.

MITSUI, Y. et al. Functional role and tobacco smoking effects on methylation of *CYP11A1* gene in prostate cancer. **Oncotarget**, v. 7, n. 31, p. 49107–49121, 2016.

MOHLER, J. L.; HIGANO, C. S.; PUGH, T. J. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. **Prostate Cancer**, p. 166, 2019.

MORAN, N. E. et al. Tomatoes, Lycopene, and Prostate Cancer: What Have We Learned from Experimental Models? **The Journal of Nutrition**, p. nxac066, 2022.

MOTTET, N. et al. **EAU Guidelines on Prostate Cancer - DIAGNOSTIC EVALUATION - Uroweb**. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG. Disponível em: <<https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/diagnostic-evaluation>>. Acesso em: 3 jun. 2022.

MÜLLER, R. F.; BIRMAN, J. Negociando saberes e poderes: a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem e a Sociedade Brasileira de Urologia. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 23, n. 3, p. 703–717, 2016.

NADER, R.; EL AMM, J.; ARAGON-CHING, J. B. Role of chemotherapy in prostate cancer. **Asian Journal of Andrology**, v. 20, n. 3, p. 221–229, 2018.

NAJI, L. et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: A systematic review and meta-analysis. **The Annals of Family Medicine**, v. 16, n. 2, p. 149–154, 2018.

NAKASHIMA, J. DE P.; KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R. J. Cancer mortality trends in Rio Branco, Acre State, Brazil, 1980-2006. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 6, p. 1165–1174, 2011.

NAKASHIMA, J.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN, S. Cancer incidence in the Western Amazon: population-based estimates in Rio Branco, Acre State, Brazil, 2007-2009. Incidência de câncer na Amazônia ocidental: estimativa de base populacional em Rio. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 11, p. 2125–2132, 2012.

NAM, R. K. et al. MicroRNA-139 is a predictor of prostate cancer recurrence and inhibits growth and migration of prostate cancer cells through cell cycle arrest and targeting IGF1R and AXL. **The Prostate**, v. 79, n. 12, p. 1435–1451, 2019.

NELSON, W. G. et al. **Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition)**. 6. ed. Elsevier, p. 1401-1432.e7, 2020.

NEPPL-HUBER, C. et al. Changes in incidence, survival and mortality of prostate cancer in Europe and the United States in the PSA era: additional diagnoses and avoided deaths. **Annals of oncology**, v. 23, n. 5, p. 1325–1334, 2012.

NETO, A. S. et al. Estudo descritivo da mortalidade por câncer de próstata no Estado de São Paulo no período de 1980-2007. **Einstein**, n. 8, p. 333–6, 2010.

NEUPANE, S. et al. Prognostic factors of prostate cancer mortality in a Finnish randomized screening trial. **International Journal of Urology**, v. 25, n. 3, p. 270–276, 2018.

NEUPANE, S.; BRAY, F.; AUVINEN, A. National economic and development indicators and international variation in prostate cancer incidence and mortality: an ecological analysis. **World Journal of Urology**, v. 35, n. 6, p. 851–858, 2017.

NG, K. L. The Etiology of Prostate Cancer. Em: BOTT, S. R.; NG, K. L. (Eds.). **Prostate Cancer**. Brisbane (AU): Exon Publications, 2021.

NOWACKA-ZAWISZA, M.; WIŚNIK, E. DNA methylation and histone modifications as epigenetic regulation in prostate cancer. **Oncology reports**, v. 38, n. 5, p. 2587–2596, 2017.

OHORI, M. et al. Nomogram to predict seminal vesicle invasion using the status of cancer at the base of the prostate on systematic biopsy: Nomogram in predicting SVI. **International Journal of Urology**, v. 17, n. 6, p. 534–540, 2010.

OMER, A.; LAMB, A. D. Optimizing prostate biopsy techniques. **Current Opinion in Urology**, v. 29, n. 6, p. 578–586, 2019.

OPAS. **Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações**. 2a edição ed. Brasília: Rede Interagencial de Informação para a Saúde / Organização Pan-Americana da Saúde, 2008.

ORRASON, A. W. et al. Comparison of Relative Survival and Cause-Specific Survival in Men With Prostate Cancer According to Age and Risk Category: A Nationwide, Population-Based Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 190, n. 10, p. 2053–2063, 2021.

PARK, J. J. et al. Prostate cancer specific mortality after 5 α -reductase inhibitors medication in benign prostatic hyperplasia patients: systematic review and meta-analysis. **The Aging Male: The Official Journal of the International Society for the Study of the Aging Male**, v. 24, n. 1, p. 80–91, 2021.

PEREZ-CORNAGO, A. et al. Prospective investigation of risk factors for prostate cancer in the UK Biobank cohort study. **British Journal of Cancer**, v. 117, n. 10, p. 1562–1571, 2017a.

PEREZ-CORNAGO, A. et al. Tall height and obesity are associated with an increased risk of aggressive prostate cancer: results from the EPIC cohort study. **BMC Medicine**, v. 15, n. 1, p. 1-11, 2017b.

- PEREZ-CORNAGO, A. et al. Adiposity and risk of prostate cancer death: a prospective analysis in UK Biobank and meta-analysis of published studies. **BMC Medicine**, v. 20, p. 1-13, 2022.
- PERNAR, C. H. et al. The Epidemiology of Prostate Cancer. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, p. a030361, 2018.
- PIRAJÁ, F. et al. Sobrevida de pacientes com câncer de próstata. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 26, n. 1, p. 45-50, 2013.
- PODDER, T. K.; FREDMAN, E. T.; ELLIS, R. J. Advances in Radiotherapy for Prostate Cancer Treatment. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1096, p. 31–47, 2018.
- PROFESSIONALS, S.-O. **EAU Guidelines: Prostate Cancer**. Disponível em: <<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=summary-of-changes>>. Acesso em: 12 nov. 2021.
- PUAH, B.-P. et al. New Insights into Molecular Mechanism behind Anti-Cancer Activities of Lycopene. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, n. 13, p. 3888, 2021.
- QIN, Z. et al. Association between polymorphic CAG repeat lengths in the androgen receptor gene and susceptibility to prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 96, n. 25, p. e7258, 2017.
- RANDAZZO, M. et al. A Positive Family History as risk factor for Prostate Cancer in a Population-based Study with organized PSA-Screening: Results of the Swiss ERSPC (Aarau). **BJU international**, v. 117, n. 4, p. 576, 2016.
- RANS, K. et al. Salvage Radiotherapy for Prostate Cancer. **Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))**, v. 32, n. 3, p. 156–162, 2020.
- RAWLA, P. Epidemiology of Prostate Cancer. **World Journal of Oncology**, v. 10, n. 2, p. 63, 2019.
- RENNER, W. et al. Relative telomere length and prostate cancer mortality. **Prostate cancer and prostatic diseases**, v. 21, n. 4, p. 579–583, 2018.
- RHODEN, E. L.; AVERBECK, M. A. Câncer de próstata localizado. **Rev AMRIGS**, v. 54, n. 1, p. 92–9, 2010.
- RIVIERE, P. et al. Tobacco smoking and death from prostate cancer in US veterans. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, p. 1–8, 2019.
- RODRIGUES, N. C. P. et al. Mortality by colon, lung, esophagus, prostate, cervix and breast cancers in Brazilian capitals, 2000-2015: a multilevel analysis. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 3, p. 1157–1170, 2022.
- ROOBOL, M. J. et al. A Risk-Based Strategy Improves Prostate-Specific Antigen-Driven Detection of Prostate Cancer. **European Urology**, v. 57, n. 1, p. 79–85, 2010.

ROSE, A. M. et al. MSR1 repeats modulate gene expression and affect risk of breast and prostate cancer. **Annals of Oncology**, v. 29, n. 5, p. 1292–1303, 2018.

ROY, S.; MORGAN, S. C. Hypofractionated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: When and for Whom? **Current Urology Reports**, v. 20, n. 9, p. 53, 2019.

SANTRIC, V. et al. GSTP1 rs1138272 polymorphism affects prostate cancer risk. **Medicina**, v. 56, n. 3, p. 1-10, 2020.

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.

SHOSTAK, M. Focal therapy for prostate cancer]. **Der Urologe. Ausg. A**, v. 58, n. 5, p. 518–523, 2019.

SCHRAMM, J. M. et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n. 4, p. 897–908, 2004.

SCHRECENGOST, R.; KNUDSEN, K. E. **Molecular pathogenesis and progression of prostate cancer**. Seminars in oncology. **Anais.Elsevier**, 2013.

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. **The Lancet**, v. 384, n. 9959, p. 2027–2035, 2014.

SEBASTIAN, N. T. et al. Survival after radiotherapy vs. radical prostatectomy for unfavorable intermediate-risk prostate cancer. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, v. 37, n. 11, p. 813.e11-813.e19, 2019.

SHAH, R. B.; ZHOU, M. Recent advances in prostate cancer pathology: Gleason grading and beyond. **Pathology international**, v. 66, n. 5, p. 260–272, 2016.

SHENOY, D. et al. Do African-American men need separate prostate cancer screening guidelines? **BMC Urology**, v. 16, n. 1, 2016.

SHOAG, J. E.; MITTAL, S.; HU, J. C. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 18, p. 1795–1796, 2016.

SIEGEL, D. A. et al. Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity — United States, 2001–2017. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 41, p. 1473–1480, 2020.

SILVA, G. A. et al. Tendência da mortalidade por câncer nas capitais e interior do Brasil entre 1980 e 2006. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, p. 1009–1018, 2011.

SILVA, J. F. S.; MATTOS, I. E.; AYDOS, R. D. Tendência de mortalidade por câncer de próstata nos Estados da Região Centro-Oeste do Brasil, 1980- 2011. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, p. 395–406, 2014.

SKLINDA, K.; MRUK, B.; WALECKI, J. Active Surveillance of Prostate Cancer Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Review of the Current Role and Future

Perspectives. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 26, p. e920252-1-e920252-9, 2020.

SOARES, N. DA C. P. et al. Lycopene extracts from different tomato-based food products induce apoptosis in cultured human primary prostate cancer cells and regulate TP53, Bax and Bcl-2 transcript expression. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 18, n. 2, p. 339, 2017.

STEELE, C. B. et al. Prostate cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study: US PCa Survival by Race and Stage. **Cancer**, v. 123, p. 5160–5177, 2017.

STEFFEN, R. E. et al. Rastreamento populacional para o câncer de próstata: mais riscos que benefícios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 28, p. e280209, 2018.

SVENSON, U.; ROOS, G.; WIKSTRÖM, P. Long leukocyte telomere length in prostate cancer patients at diagnosis is associated with poor metastasis-free and cancer-specific survival. **Tumor Biology**, v. 39, n. 2, p. 1010428317692236, 2017.

TAGAI, E. K. et al. Prostate Cancer Patients' Understanding of the Gleason Scoring System: Implications for Shared Decision-Making. **Journal of Cancer Education**, p. 1-5, 2018.

TAO, Z. Q. et al. Epidemiology of prostate cancer: current status. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 19, n. 5, p. 805–12, 2015.

TOMIC, K. et al. Socioeconomic status and diagnosis, treatment, and mortality in men with prostate cancer. Nationwide population-based study. **International Journal of Cancer**, v. 142, n. 12, p. 2478–2484, 2018.

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **JAMA**, v. 319, n. 18, p. 1901, 2018.

VAIDYANATHAN, V. et al. Prostate Cancer: Is It a Battle Lost to Age? **Geriatrics**, v. 1, n. 4, p. 27, 2016.

VAN HOANG, D. et al. Dietary Carotenoid Intakes and Prostate Cancer Risk: A Case-Control Study from Vietnam. **Nutrients**, v. 10, n. 1, p. 70, 2018.

VASELKIV, J. B. et al. 5-alpha reductase inhibitors and prostate cancer mortality among men with regular access to screening and health care. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, p. cebp.EPI-21-1234-E.2021, 2022.

VIETRI, M. T. et al. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7, p. 3753, 2021.

WAGASKAR, V. G. et al. A 4K score/MRI-based nomogram for predicting prostate cancer, clinically significant prostate cancer, and unfavorable prostate cancer. **Cancer Reports (Hoboken, N.J.)**, v. 4, n. 4, p. e1357, 2021.

WANG, A. et al. Focal therapy for prostate cancer: recent advances and future directions. **Clinical Advances in Hematology & Oncology: H&O**, v. 18, n. 2, p. 116–125, 2020.

WANG, J. et al. RNASEL 1623A> C variant is associated with the risk of prostate cancer in African descendants. **Journal of cellular biochemistry**, v. 120, n. 7, p. 11955–11964, 2019a.

WANG, J. et al. MicroRNA-488 inhibits proliferation and glycolysis in human prostate cancer cells by regulating PFKFB3. **FEBS open bio**, v. 9, n. 10, p. 1798–1807, 2019b.

WANG, K. et al. Association between age-related reductions in testosterone and risk of prostate cancer—An analysis of patients' data with prostatic diseases. **International journal of cancer**, v. 141, n. 9, p. 1783–1793, 2017.

WARNER, W. A. et al. The burden of prostate cancer in Trinidad and Tobago: one of the highest mortality rates in the world. **Cancer Causes & Control**, v. 29, n. 7, p. 685–697, 2018.

WESTERBERG, M. et al. Temporal changes in survival in men with de novo metastatic prostate cancer: nationwide population-based study. **Acta Oncologica**, v. 59, n. 1, p. 106–111, 2020.

WHO. **Cancer Today** World Health Organization. International Agency for Research on Cancer, , 24 maio 2022. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>>

WILLIAMS, V. L. et al. African-American men and prostate cancer-specific mortality: a competing risk analysis of a large institutional cohort, 1989-2015. **Cancer Medicine**, v. 7, n. 5, p. 2160–2171, 2018.

WILSON, K. M. et al. Snus use, smoking and survival among prostate cancer patients. **International journal of cancer**, v. 139, n. 12, p. 2753–2759, 2016.

WITHERSPOON, L.; BREAU, R. H.; LAVALLÉE, L. T. Evidence-based approach to active surveillance of prostate cancer. **World Journal of Urology**, v. 38, n. 3, p. 555–562, 1 mar. 2020.

WU, C.-C. et al. A population-based study of the influence of socioeconomic status on prostate cancer diagnosis in Taiwan. **International Journal for Equity in Health**, v. 17, n. 1, p. 79, 15 jun. 2018.

WU, Q. et al. Development and validation of a nomogram for predicting prostate cancer in patients with PSA \leq 20ng/mL at initial biopsy. **Medicine**, v. 100, n. 50, p. e28196, 17 dez. 2021.

XIANG, J. et al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 17, p. 31, 13 fev. 2019.

ZHANG, Q. et al. Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Prostate Cancer Patients after Primary Local Therapy: Recurrence, Metastasis, and Survival - A Meta-Analysis. **Urologia Internationalis**, v. 105, n. 5–6, p. 394–401, 2021.

ZHANG, X. et al. Family history of prostate cancer and age-related trend of testosterone levels among US males: NHANES 2003–2004. **Andrology**, v. 7, n. 3, p. 288–292, 2019.

ZHOU, X. et al. Development and validation of a preoperative nomogram for predicting survival of patients with locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. **BMC Cancer**, v. 20, n. 1, p. 97, 2020.

ZHU, Y.; LI, Q.; XU, X. Dietary inflammatory index and the risk of prostate cancer: a dose-response meta-analysis. **European journal of clinical nutrition**, p. 1–8, 2019.

ZUO, L. et al. Association of a common genetic variant in RNASEL and prostate cancer susceptibility. **Oncotarget**, v. 8, n. 43, p. 75141, 2017.

ANEXO A- Classificação TNM do câncer de próstata apresentada pela oitava edição da American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2017

Categoria T- cT -Clínica	
Categoria	Critério
TX	Tumor primário que não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
T1	Tumor clinicamente inaparente que não é palpável
T1a	Tumor com achado histológico incidental em 5% ou menos do tecido ressecado
T1b	Tumor com achado histológico incidental em mais de 5% do tecido ressecado
T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha encontrada em um ou ambos os lados, mas não palpável
T2	Tumor é palpável e confinado na próstata
T2a	Tumor que envolve metade de um lado ou menos
T2b	Tumor que envolve mais da metade de um lado, mas não os dois lados
T2c	Tumor que envolve ambos os lados
T3	Tumor extraprostático que não é fixo ou não invade estruturas adjacentes
T3a	Extensão extraprostática (unilateral ou bilateral)
T3b	Tumor que invade vesícula (s) seminal (s)
T4	Tumor é fixado ou invade estruturas adjacentes que não sejam vesículas seminais, como esfíncter externo, reto, bexiga, músculos elevadores e / ou parede pélvica patológico
Categoria T- pT - Patológica	
T2	Órgão confinado
T3	Extensão extraprostática
T3a	Extensão extraprostática (unilateral ou bilateral) ou invasão microscópica do colo da bexiga
T3b	Tumor invade vesículas seminais
T4	Tumor é fixo ou invade estruturas adjacentes que não sejam vesículas seminais, como esfíncter externo, reto, bexiga, elevador músculos e / ou parede pélvica
Categoria - N	
NX	Os linfonodos regionais não foram avaliados

N0	Sem linfonodos regionais positivos
N1	Metástases em linfonodo (s) regional (s)
Categoria - M	
M0	Sem metástase distante
M1	Metástase distante
M1a	Metástase em linfonodos não regionais
M1b	Metástase em osso (s)
M1c	Metástase em outro (s) local (is) com ou sem doença óssea

Fonte: (BUYOUNOUSKI et al., 2017).

ANEXO B- Lista de verificação STROBE: estudos de coorte, caso-controle e transversais (combinados)

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results

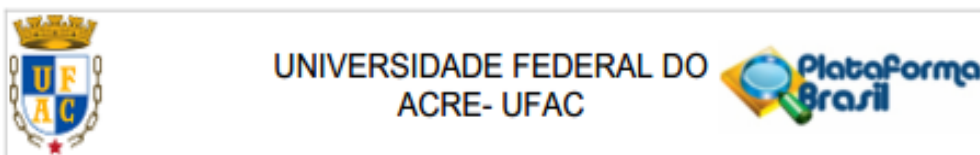
Other information

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based
---------	----	---

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

ANEXO C - Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CÂNCER DE PRÓSTATA: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E FATORES ASSOCIADOS

Pesquisador: THAINA SOUZA RIBEIRO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22795319.7.0000.5010

Instituição Proponente: Universidade Federal do Acre- UFAC

Patrocinador Principal: Universidade Federal do Acre- UFAC

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.708.164

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa de doutorado vinculado ao Programa de pós-Graduação em Saúde Coletiva. Tem como objetivo "Analisar as características epidemiológicas e fatores associados ao câncer de próstata no Estado do Acre. Para o desenvolvimento do estudo tem como metodologia: "A pesquisa será dividida em 3 subestudos: Subestudo 1: "Mortalidade por câncer de próstata no Estado do Acre: Análise do período-idade-coorte", trata-se de um estudo descritivo que utilizará como metodologia de regressão de Poisson, no intuito de analisar a mortalidade por câncer de próstata ajustada por período, idade e coorte de nascimento, durante o período de 1990 a 2014. Subestudo 2: "Morbidade hospitalar do câncer de próstata: estudo na base de Registro Hospitalar de Câncer na região Norte", trata-se de um estudo descritivo, que irá caracterizar perfil do paciente pertencente a essa coorte hospitalar de acordo com suas características sociodemográficas e clínicas. Subestudo 3: "Sobrevida e fatores associados ao risco de óbito por câncer de próstata em uma coorte hospitalar em Rio Branco, Acre no período 2008 a 2021", trata-se de um estudo analítico, que utilizará a análise de sobrevida global e específica pelas curvas de Kaplan Myer e a regressão dos riscos relativos por regressão de Cox, para estimar a sobrevida e fatores de risco de óbito dos pacientes com diagnóstico de câncer de próstata, pertencente a essa coorte hospitalar de acordo com suas características clínicas, sociodemográficas e laboratoriais." A população total do estudo será de 5.000 (cinco mil) participantes, sendo: a população no subestudo 1(450

Endereço: "Campus Universitário"Reitor Áulio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial **CEP:** 69.915-900
UF: AC **Município:** RIO BRANCO
Telefone: (68)3901-2711 **Fax:** (68)3229-1246 **E-mail:** cepufac@hotmail.com



Continuação do Parecer: 3.708.164

participantes) é composta pelo: "Universo dos óbitos por neoplasia de próstata de indivíduos residentes no Estado do Acre, registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade, no período de 1990 a 2014. Para a análise desses dados "serão calculadas as taxas de mortalidade brutas e ajustadas por idade. As taxas terão como numerador o número de óbitos e no denominador o somatório de pessoa tempo estimado a partir da população censitária ou intercensitária para 1º de julho do meio do período analisado, multiplicado pelo número de anos aos quais a taxa se refere". O subestudo 2 (4.100

participantes) é composto por uma "População masculina com idade superior a 20 anos, registrados do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer, com diagnóstico de câncer de próstata, residentes na região Norte". Para a análise desses dados "Será realizada a análise das variáveis qualitativas e quantitativas (média, mediana e desvio padrão). A partir destas análises, será descrito o perfil epidemiológico, clínico e sociodemográfico dos homens com diagnóstico primário de câncer de próstata, residentes da região Norte, no período de 2008 a 2018". O subestudo 3 (450 participantes) será composto por: "População masculina maior de 20 anos, diagnosticada e tratada com câncer de próstata na Unidade de Assistência em Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) do Estado do Acre, no período 2008 a 2021". Para a análise de dados "Para estimar a sobrevida global e específica em cinco anos, será utilizado o método de KaplanMeier, e para comparação das curvas de sobrevida entre as variáveis, será utilizado o teste de log-rank".

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral/Primário:

"Analisar as características epidemiológicas e fatores associados ao câncer de próstata no Estado do Acre."

Objetivos Específicos/Secundários:

- 1 – "Analisar a mortalidade por câncer de próstata ajustada por período, idade e coorte de nascimento, durante o período de 1990 a 2015".
- 2 – "Caracterizar o perfil clínico e sociodemográfico de indivíduos com câncer de próstata, diagnosticados e/ou tratados na UNACON de Rio Branco-Acre, no período de 2008 a 2018".
- 3 – "Estimar a probabilidade de sobrevida global, específica e fatores de risco de óbito em cinco

Endereço: "Campus Universitário" Reitor Aúlio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial CEP: 69.915-900
UF: AC Município: RIO BRANCO
Telefone: (68)3901-2711 Fax: (68)3229-1246 E-mail: cepufac@hotmail.com



anos da coorte de pacientes com câncer de próstata diagnosticados e tratados na UNACON em Rio Branco-AC, no período de 2008 a 2021."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Quanto aos riscos, providências e cautelas, consta no Projeto Detalhado e nas Informações Básicas do Projeto que "Todas pesquisas com seres humanos possuem riscos em algum tipo de gradação. Considerando que a pesquisa no subestudo 3 utiliza de informações de acesso restrito e que possuem dados confidenciais identificados, os possíveis riscos estão relacionados a identificação dos participantes, invasão e divulgação de informações de forma inadequada, podendo ocasionar danos aos Direitos de Personalidade, com exposição indevida do nome, que pode agredir a intimidade, a vida privada e/ou a imagem do participante da pesquisa. Contudo, serão tomadas algumas providências e cautelas durante as fases do presente projeto, são elas": *Coleta de dados: os dados serão coletados pela pesquisadora responsável, que se comprometerá com a confidencialidade dos mesmos e não extravasamento de informações que não sejam para fins da pesquisa, respeitando sempre os preceitos éticos da pesquisa em seres humanos. *Armazenamento do banco de dados: as informações nominais serão armazenadas apenas no computador da pesquisadora, que utilizará recursos de senhas para o manuseio básico da máquina e senhas destinadas exclusivamente para o local de armazenamento destas informações. *Análise: processo de análise será realizada apenas pelo pesquisador responsável e avaliada pelos seus respectivos orientadores da tese. *Divulgação dos resultados: o pesquisador assume a responsabilidade de manter confidencialidade dos dados, de forma que a identidade pessoal de todos os participantes será excluída de todos e quaisquer produtos da pesquisa para fins de publicação científica, bem como a utilização das informações somente para fins de pesquisa e divulgação em meios científicos". Observa-se que os riscos, providências e cautelas foram explicitados adequadamente.

Benefícios:

Nas duas versões do projeto apresentados, os benefícios constam da seguinte maneira: "Os benefícios desta pesquisa serão auferidos aos participantes e à comunidade em geral e dar-se-á de forma indireta. Os resultados possibilitarão evidenciar as principais características epidemiológicas e fatores associados ao câncer de próstata no Estado do Acre, que contribuirá para o conhecimento epidemiológicos da área por meio da divulgação dos produtos da pesquisa em congressos, simpósios e artigos científicos." Verifica-se que os benefícios foram mencionados

Endereço: "Campus Universitário"Reitor Áulio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial CEP: 69.915-900
UF: AC Município: RIO BRANCO
Telefone: (68)3901-2711 Fax: (68)3229-1246 E-mail: cepufac@hotmail.com



Continuação do Parecer: 3.708.164

e classificados como "indiretos" para a população participante do estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A proposta de pesquisa apresenta pertinência acadêmica e científica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1-Folha de Rosto: foi apresentada preenchida adequadamente.

2-Projeto de Pesquisa: foram apresentadas as duas versões do projeto de pesquisa (Projeto Detalhado e Informações Básicas do Projeto), cujo conteúdo será objeto de análise científica e ética, conforme determina a Resolução CNS nº 466/2012:

2.1 Equipe de pesquisa/pesquisadores assistentes: no Projeto Detalhado consta que se trata de projeto vinculado ao "Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva", sendo, portanto, um projeto a ser realizado por uma pesquisadora (doutoranda), "Thaina Souza Ribeiro" sendo demais membros da equipe as professoras Simone Peruffo Opitz e Maria Fernanda de Sousa Oliveira Borges. 2.2 Problema e Hipótese: o problema de pesquisa e as hipóteses foram definidos adequadamente. Problema: "Quais são as características epidemiológicas e fatores associados ao câncer de próstata no Estado do Acre?" Hipóteses: a) - "As características epidemiológicas, sociodemográficas e clínicas de indivíduos com câncer de próstata no Estado do Acre se diferem das encontradas em regiões desenvolvidas dos Brasil". b)- "A idade avançada e baixa escolaridade estão associadas ao câncer de próstata fatal em homens portadores deste câncer residentes no Estado do Acre".

2.3 Objetivos da Pesquisa: nas versões do projeto foram definidos um objetivo primário/geral e três secundários/específicos. Observa-se que os objetivos estão bem definidos, estando os secundários em consonância com o primário e todos atendendo aos subestudos (1, 2 e 3), bem como ao problema da pesquisa.

2.4 Metodologia Proposta: a) População e amostra: a população participante do estudo é definida em 5.000 (cinco mil), sendo distribuídas de acordo com cada subestudo, a saber: 1 – "subestudo: Mortalidade por câncer de próstata no Estado do Acre: análise do Período-Idade Coorte" – 450 (quatrocentos e cinquenta) participantes. 2 – "subestudo: Morbidade hospitalar do câncer de próstata: estudo na base de Registro Hospitalar de Câncer na região Norte" – 4.100 (quatro mil e cem) participantes. 3 – "Sobrevivência e fatores associados ao risco de óbito por câncer de próstata em uma coorte hospitalar em Rio Branco-Acre, no período 2008 a 2021" – 450 (quatrocentos e cinquenta) participantes. Observa-se que a população e amostra foram definidas adequadamente. c) Instrumentos de Coleta de Dados: a coleta de dados foi definida de acordo com a especificidade de cada subestudo: 1 – "subestudo: Mortalidade por câncer de próstata no Estado do Acre: análise do Período-Idade-Coorte." – "Serão selecionados o universo de óbitos por neoplasia de próstata

Endereço: "Campus Universitário" Reitor Áulio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial CEP: 69.915-900
UF: AC Município: RIO BRANCO
Telefone: (68)3901-2711 Fax: (68)3229-1246 E-mail: cepufac@hotmail.com



registrados no SIM/DATASUS para o Estado do Acre, no período de 1990 a 2014. As estimativas populacionais censitárias segundo faixa etária (2000 e 2010) e intercensitárias serão obtidas pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), utilizadas como denominador para realizar o cálculo das taxas de mortalidade e análise de regressão". 2 – "subestudo: Morbidade hospitalar do câncer de próstata: estudo na base de Registro Hospitalar de Câncer na região Norte" – "A coleta de dados será obtida de forma não nominal no Sistema de Registro Hospitalar de Câncer (SISRHC) disponível no endereço eletrônico: <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet>". 3 – "Sobrevida e fatores associados ao risco de óbito por câncer de próstata em uma coorte hospitalar em Rio Branco-Acre, no período 2008 a 2021" - "A coleta de dados será realizada utilizando como fonte de dados o prontuário clínico do paciente da UNACON. Para o levantamento dos óbitos será coletado informações de forma nominal por meio do Sistema de Informação sobre Mortalidade armazenados na Secretaria de Estado de Saúde do Acre". Observa-se que a coleta de dados foi explicitada adequadamente.

2.5 Critérios de Inclusão e exclusão: Os critérios de inclusão foram definidos nas duas versões do projeto, de acordo com os subestudos da seguinte maneira: a) – "subestudo 1: Mortalidade por câncer de próstata no Estado do Acre: análise do Período-Idade-Coorte." Não apresentou critério de inclusão e exclusão b) – "subestudo 2: Morbidade hospitalar do câncer de próstata: estudo na base de Registro Hospitalar de Câncer na região Norte". Estabeleceu como critério de inclusão: "Ser indivíduo com câncer de próstata com confirmação histopatológica; Ter idade superior a 20 anos; Ser residente da região Norte; Ter diagnóstico primário de câncer de próstata". c) – "subestudo 3: Sobrevida e fatores associados ao risco de óbito por câncer de próstata em uma coorte hospitalar em Rio Branco-Acre, no período 2008 a 2021". Estabeleceu como critério de inclusão: "Indivíduo com câncer de próstata com confirmação histopatológica; Com idade superior a 20 anos; Ser caso primário de câncer de próstata; Observa-se que os critérios de inclusão para os subestudos 2 e 3 foram definidos adequadamente. No entanto, não foram definidos para o subestudo 1, muito embora conste no projeto detalhado, algumas informações sobre isso, por exemplo: "As faixas etárias, períodos e coorte de nascimento serão agrupadas em intervalos de 5 anos. As faixas etárias irão iniciar em 40-44 anos e terminarão em 80 e mais anos, totalizando 9 grupos etários". (PROJETO DETALHADO, p. 18). Além disso, embora estejam claros os critérios de inclusão para os subestudos 2 e 3, não foram definidos os critérios de exclusão. Vale esclarecer que, de acordo com a "Norma Operacional Nº 001/2013, letra "E" - Do parecer: o parecer deve ser elaborado de forma clara, objetiva, detalhada e estar suficientemente motivado para subsidiar a decisão do colegiado, com ênfase nos seguintes pontos: análise ética do protocolo; risco-benefício da



Continuação do Parecer: 3.708.164

pesquisa e sua relevância social; processo de recrutamento, inclusão e exclusão dos participantes da pesquisa". Desse modo, para apreciação ética da proposta de pesquisa, faz-se necessário para todos os subestudos os itens critérios de "inclusão e critérios de exclusão". Considerando o exposto, solicita-se os critérios de inclusão e exclusão para o subestudo 1 e os critérios de exclusão para os subestudos 2 e 3.

2.6 Análise dos dados: Quanto a análise dos dados, foram definidas de acordo com cada subestudo e população, estando organizadas da seguinte maneira: a) subestudo 1(450 participantes) é composta pelo:

"Universo dos óbitos por neoplasia de próstata de indivíduos residentes no Estado do Acre, registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade, no período de 1990 a 2014. Para a análise desses dados "serão calculadas as taxas de mortalidade brutas e ajustadas por idade. As taxas terão como numerador o número de óbitos e no denominador o somatório de pessoa tempo estimado a partir da população censitária ou intercensitária para 1º de julho do meio do período analisado, multiplicado pelo número de anos aos quais a taxa se refere". b) O subestudo 2 (4.100 participantes) é composto por uma "População masculina com idade superior a 20 anos, registrados do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer, com diagnóstico de câncer de próstata, residentes na região Norte". Para a análise desses dados "Será realizada a análise das variáveis qualitativas e quantitativas (média, mediana e desvio padrão). A partir destas análises, será descrito o perfil epidemiológico, clínico e sociodemográfico dos homens com diagnóstico primário de câncer de próstata, residentes da região Norte, no período de 2008 a 2018". c) O subestudo 3 (450 participantes) será composto por: "População masculina maior de 20 anos, diagnosticada e tratada com câncer de próstata na Unidade de Assistência em Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) do Estado do Acre, no período 2008 a 2021". Para a análise de dados "Para estimar a sobrevida global e específica em cinco anos, será utilizado o método de Kaplan-Meier, e para comparação das curvas de sobrevida entre as variáveis, será utilizado o teste de log-rank". Observa-se que a forma de análise está definida adequadamente.

2.7. Desfechos da pesquisa: nas duas versões do projeto foi informado o seguinte desfecho: a) "Desfecho primário: "Estima-se a obtenção do conhecimento acerca do perfil epidemiológico e fatores associados ao câncer de próstata no Estado do Acre, no período de 1990 a 2021". Observa-se que o desfecho primário da pesquisa foi anunciado adequadamente.

2.8 Cronograma de execução: Nas duas versões do projeto consta que a data de início da coleta dos dados é de 01/01/2010 a 25/02/2010. Além disso, consta o detalhamento das atividades a serem desenvolvidas, sendo adequadamente apresentado.

3- TCLE:foi solicitada a Dispensa do TCLE, com a justificativa que "Solicitamos a dispensa do

Endereço: "Campus Universitário"Reitor Áulio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial CEP: 69.915-900
UF: AC Município: RIO BRANCO
Telefone: (68)3901-2711 Fax: (68)3229-1246 E-mail: cepufac@hotmail.com



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme estabelece a Resolução Nº 466/2012 – “Nos casos em que sejam inviáveis a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido [...], a dispensa do TCLE deve ser justificadamente solicitada pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP, para a apreciação, sem prejuízo do posterior processo de esclarecimento”. Os Subestudos 1 e 2 do projeto de pesquisa em pauta utilizará dados secundários de domínio público e acesso irrestrito, e o Subestudo 3 utilizará dados nominais provenientes do prontuário clínico dos pacientes e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Considerando a ausência de informações referentes aos endereços e contatos telefônicos, mudanças constantes de endereços, de números telefônicos e a ocorrência do óbito, torna a obtenção do TCLE pelo universo dos participantes inviável, comprometendo o desenvolvimento, coleta, análise e fidedignidade da pesquisa proposta. Ressaltase, ainda, o compromisso das pesquisadoras em resguardar a confidencialidade e sigilo das informações referentes aos indivíduos da pesquisa, por meio das seguintes formas: os participantes serão codificados numericamente e analisados pelas pesquisadoras, que assumem a responsabilidade de manter a confidencialidade dos dados, de forma que a identidade pessoal de todos os participantes será excluída de todos e quaisquer produtos da pesquisa para fins de publicação científica, bem como a utilização das informações somente para fins de pesquisa e divulgação em meios científicos. O armazenamento inicial das informações nominais será realizado apenas no computador da pesquisadora responsável que utilizará os recursos de senhas para o manuseio básico do equipamento”. Considerando a justificativa e a análise realizada, observa-se que procede a solicitação das pesquisadoras de dispensa de TCLE, conforme ampara a resolução Nº 466/2012.

4- Termo de Autorização para realização da pesquisa: foram anexadas ao Protocolo de Pesquisa quatro Termos de Autorização para Realização da Pesquisa, sendo: a) emitido pelo gerente de divisão de Gestão documental, Luis Felipe Lindoso Fonseca, em 05 de setembro de 2019; b) emitido pelo Secretário de Saúde do Acre, Jorge Fernando de Resende, em 16 de agosto de 2019. c) emitido pela diretora de Vigilância, Lucila Brunetta, em 05 de setembro de 2019. d) emitido pela gerente geral de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON. (a gerente se recusou a apresentar seus dados no termo, mas assina e autoriza a realização da pesquisa). Observa-se que em todos os termos consta que as pesquisadoras devem “obedecerem as disposições éticas de proteger os participantes da pesquisa, garantindo-lhes o máximo de benefícios e o mínimo de riscos”.

5- Declaração de não início da coleta de dados: foi anexada ao Protocolo de Pesquisa uma Declaração, emitida pelas pesquisadoras responsáveis em de 30 de agosto de 2019, na qual



Continuação do Parecer: 3.708.164

Declararam que "a coleta de dados não foi iniciada e que somente após a aprovação do projeto de pesquisa os dados serão coletados.

6- Declaração do uso dos dados e informações para fins exclusivos previstos no projeto de pesquisa: esta declaração foi anexada ao Protocolo de Pesquisa, sendo emitida pelas pesquisadoras em de 30 de agosto de 2019, na qual Declaram "que os dados e as informações coletadas serão utilizados apenas para fins previstos no projeto de pesquisa [...] e no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido".

7 – Declaração de Infraestrutura: foi anexada ao Protocolo de Pesquisa, emitida pela profa. Dra. Andréia Andrade, coordenadora do PPGSC/Ufac, no qual declara que a Universidade Federal do Acre, dispõe de infraestrutura para realização da pesquisa.

Recomendações:

Conforme Parecer anterior, foi recomendado elaborar os critérios de inclusão e de exclusão. Na versão atual, conforme consta informado na Carta Expediente, verifica-se que a pesquisadora atendeu à recomendação:

1: Ausência dos critérios de inclusão e exclusão do Subestudo 1.

Resposta: Foram explicitados os critérios de inclusão e justificado a ausência dos critérios de exclusão no projeto. (página 16 do projeto detalhado).

2: Ausência dos critérios de exclusão do Subestudo 2.

Resposta: Foi justificada a ausência dos critérios de exclusão (página 22 do projeto detalhado).

3: Ausência dos critérios de exclusão do Subestudo 3.

Resposta: Foi justificada a ausência dos critérios de exclusão (página 27 do projeto detalhado).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando as exposições constantes deste Parecer, na "Avaliação dos riscos e benefícios", nos "Comentários e considerações sobre a Pesquisa" e nas "Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória", conclui-se pela aprovação do Protocolo de Pesquisa, conforme normatiza a Resolução CNS 466/2012.

Endereço: "Campus Universitário" Reitor Áulio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial CEP: 69.915-900
UF: AC Município: RIO BRANCO
Telefone: (68)3901-2711 Fax: (68)3229-1246 E-mail: cepufac@hotmail.com



Continuação do Parecer: 3.708.164

Considerações Finais a critério do CEP:

1- Esta pesquisa não poderá ser descontinuada pelo pesquisador responsável, sem justificativa previamente aceita pelo CEP, sob pena de ser considerada antiética, conforme estabelece a Resolução CNS Nº466/2012, X.3- 4.

2- Em conformidade com as diretrizes estabelecidas a Resolução CNS Nº 466/2012, XI.2, d; o pesquisador responsável deve apresentar relatórios parcial e final ao CEP. O Relatório parcial deve ser apresentado após coleta de dados, "demonstrando fatos relevantes e resultados parciais de seu desenvolvimento" (Resolução CNS Nº 466/2012, II.20) e o Relatório Final deverá ser apresentado "após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados" (RESOLUÇÃO CNS Nº 466/2012, II.19).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1435662.pdf	05/11/2019 18:05:00		Aceito
Outros	RESPOSTAAOPARECERThaina.docx	05/11/2019 18:03:08	THAINA SOUZA RIBEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEPThaina05112019.docx	05/11/2019 18:02:21	THAINA SOUZA RIBEIRO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_DE_EXECUCAO.pdf	23/09/2019 23:53:17	THAINA SOUZA RIBEIRO	Aceito
Outros	termo_autorizacao_SIM.pdf	23/09/2019 23:45:57	THAINA SOUZA RIBEIRO	Aceito
Outros	Instrumentosdecoletadedados.pdf	23/09/2019 23:45:14	THAINA SOUZA RIBEIRO	Aceito
Outros	termo_autorizacao_divisaodocumental.pdf	23/09/2019 23:44:27	THAINA SOUZA RIBEIRO	Aceito
Outros	termo_autorizacao_sesacre.pdf	23/09/2019 23:43:17	THAINA SOUZA RIBEIRO	Aceito
Outros	termo_autorizacao_Unacon.pdf	23/09/2019 23:42:34	THAINA SOUZA RIBEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_infraestrutura.pdf	23/09/2019 23:37:53	THAINA SOUZA RIBEIRO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_compromisso.pdf	23/09/2019 23:37:12	THAINA SOUZA RIBEIRO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_do_uso_de_dados.pdf	23/09/2019 23:33:27	THAINA SOUZA RIBEIRO	Aceito

Endereço: "Campus Universitário"Reitor Áulio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial CEP: 69.915-900
UF: AC Município: RIO BRANCO
Telefone: (68)3901-2711 Fax: (68)3229-1246 E-mail: cepufao@hotmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
ACRE- UFAC



Continuação do Parecer: 3.708.164

Declaração de Pesquisadores	Declaracao_coleta_ao_iniciada.pdf	23/09/2019 23:31:47	THAINA SOUZA RIBEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	23/09/2019 23:30:49	THAINA SOUZA RIBEIRO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_PLATAFORMA_BRASIL.PDF	23/09/2019 23:28:20	THAINA SOUZA RIBEIRO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO BRANCO, 15 de Novembro de 2019

Assinado por:
JOÃO LIMA
(Coordenador(a))

APÊNDICE A- Pontuações atribuídas aos estudos, referente aos itens essenciais dispostos no instrumento STROBE (2007) (Artigo 1).

<i>Checklist STROBE</i>		1			2			3						4					5				6
Autor(es)	Ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Q17	Q18	Q19	Q20	Q21	Q22
Gonçalves et al.	2008	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0
Serpa Neto et al	2010	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0
Migowski, Silva	2010	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1
Nakashima et al	2011	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0
Lima et al	2013	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0
Pirajá et al	2013	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0
Friestino et al	2013	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0
Conceição et al	2014	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0
Fernandes et al	2014	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0
Silva et al	2014	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0
Zacchi et al	2014	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0
Jerez-Roig et al	2014	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0
Ferreira et al	2015	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1
Oliveira et al	2016	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0
Abreu et al	2016	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1
Silva et al	2017	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0
Braga et al	2017	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
Araújo et al	2017	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0
Mota et al	2019	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0
Zacchi et al	2019	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0
Sacramento et al	2019	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0
Koseki et al	2019	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0
Moraes-Araújo et al	2019	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
Silva et al	2020	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0
Luizaga et al	2020	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1
Peloso-Carvalho et al	2021	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0

Braga et al	2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	
Alcantra et al	2021	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1
Oliveira et al	2021	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1

